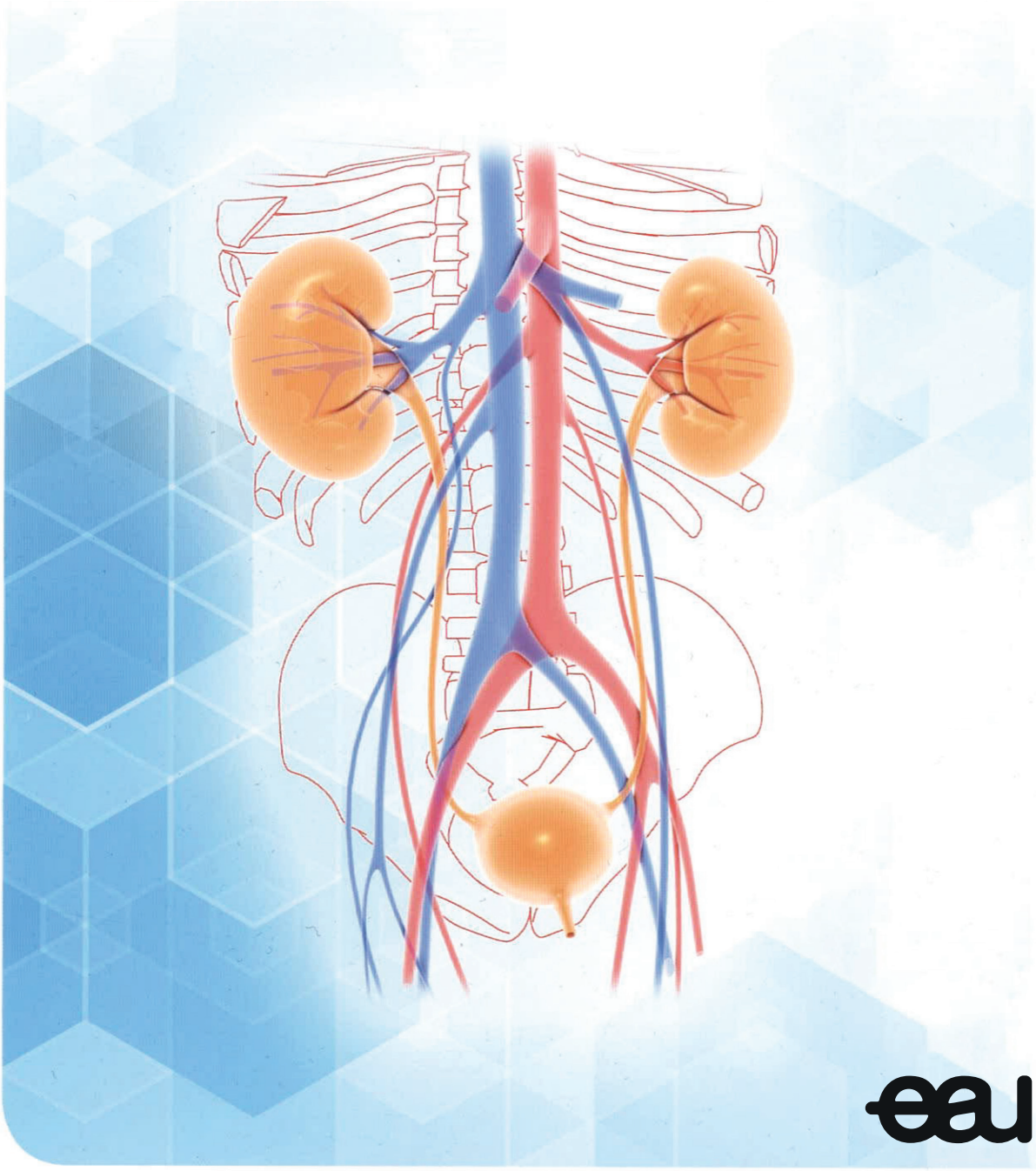
Avrupa Üroloji Derneği (EAU) Kılavuzları

2022 baskısı



European Association of Urology

Avrupa Üroloji Derneği (EAU)

Kılavuzları

2022 baskısı

European Association of Urology

GSK

KOŞULSUZ EĞİTİM DESTEĞİYLE

© 2023 Türk Üroloji Derneği/ Turkish Association of Urology

Tüm hakları saklıdır.

Avrupa Üroloji Derneği (EAU) Kılavuzları 2022 baskısı

Çeviri Editörleri:

Prof. Dr. Ateş KADIOĞLU
Prof. Dr. Volkan TUĞCU
Prof. Dr. Abdulmuttalip ŞİMŞEK
Prof. Dr. Barış ALTAY
Prof. Dr. Burak TURNA
Prof. Dr. Bülent AKDUMAN
Prof. Dr. Cenk GÜRBÜZ
Prof. Dr. Fazlı POLAT
Prof. Dr. İhsan KARAMAN
Prof. Dr. İlker GÖKÇE
Prof. Dr. İrfan ORHAN
Prof. Dr. İsa ÖZBEY
Prof. Dr. İsmet YAVAŞÇAOĞLU
Prof. Dr. Kemal SARICA
Prof. Dr. Metin İshak ÖZTÜRK
Prof. Dr. Muhammet Abdurrahim İMAMOĞLU
Prof. Dr. Murat ARSLAN
Prof. Dr. Murat BOZLU
Prof. Dr. Murat ÇAKAN
Prof. Dr. Mustafa Faruk USTA
Prof. Dr. Mustafa KADIHASANOĞLU
Prof. Dr. Mustafa Kemal ATİLLA
Prof. Dr. Mutlu ATEŞ
Prof. Dr. Orhan KOCA
Prof. Dr. Osman Raif KARABACAK
Prof. Dr. Öner ODABAŞ
Prof. Dr. Özcan KILIÇ
Prof. Dr. R. Cankon GERMİYANOĞLU
Prof. Dr. Rahim HORUZ
Prof. Dr. Ramazan AŞCI
Prof. Dr. Sakıp ERTURHAN
Prof. Dr. Sedat SOYUPEK
Prof. Dr. Selahattin BEDİR
Prof. Dr. Selahattin ÇAYAN
Prof. Dr. Selami ALBAYRAK
Prof. Dr. Selçuk GÜVEN
Prof. Dr. Serkan ALTINOVA
Prof. Dr. Taylan OKSAY
Prof. Dr. Ufuk ÖZTÜRK
Prof. Dr. Ural OĞUZ
Prof. Dr. Yaşar ÖZGÖK
Prof. Dr. Yılmaz ASLAN
Prof. Dr. Yiğit AKIN
Doç. Dr. Burhan COŞKUN
Doç. Dr. Erkan ÖLÇÜCÜOĞLU
Doç. Dr. Kadir ÖNEM
Doç. Dr. Mert Ali KARADAĞ
Doç. Dr. Murat DİNÇER
Op. Dr. Emin GÜRTAN
Op. Dr. Semih TÜRK
Op. Dr. Ali Yasin ÖZERCAN
Dr. Berk Yasin EKENCİ
Dr. Görkem ÖZENÇ
Dr. Kerem BURSALI
Dr. Mehmet ÖZALEVLİ

ISBN: 978-605-68063-8-4

European Association of Urology

European Association of Urology Guidelines 2022 edition
Prof. Dr. M.J. Ribal, Prof. Dr. P. Comford, Prof. Dr. A. Bjartell, Prof. Dr. A. Briganti,
Prof. Dr. T. Knoll, Prof. M.J. Roobol, Prof. Dr. J. N'Dow
ISBN/EAN: 978-94-92671-16-5
© European Association of Urology 2022

Bu kitabın Türkçeye çeviri hakkı © European Association of Urology tarafından Türk Üroloji Derneği'ne verilmiştir. 5846 ve 2936 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri yasası hükümleri gereğince herhangi bir bölümü, resmi veya yazısı, yazarların ve yayınlayıcısının yazılı izni alınmadan tekrarlanamaz, basılamaz, kopyası çıkarılamaz, fotokopisi alınamaz veya kopya anlamı taşıyabilecek hiçbir işlem yapılamaz.

TÜD/TÜRK ÜROLOJİ AKADEMİSİ YAYINI NO: 27

Yayımcı	:	Türk Üroloji Derneği/ Turkish Association of Urology Prof. Nurettin Öktel Sokak, Lale Palas Apt., 18/2 34382 Şişli - İstanbul
Yayımcı Sertifika No	:	48021
Sayfa Tasarımı - Düzenleme	:	Nobel Tıp Kitabevleri - Hakkı Çakır
E-kitap yayın tarihi	:	Şubat 2023 - İstanbul

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

Sunuş

Değerli Meslektaşlarımız ve Tıpta Uzmanlık Öğrencileri,

Türk Üroloji Derneği / Türk Üroloji Akademisi'nin eğitim, bilim ve teknoloji politikası çerçevesinde EAU 2022 Kılavuzu'nun Türkçesi üyelerimiz ve tıpta uzmanlık öğrencilerinin kullanımına sunulmuştur. Bu kılavuz tıpta uzmanlık öğrencilerinin eğitimine katkıda bulunacağı gibi üroloji uzmanlarının da sağlık hizmetlerinde önemli bir başvuru kaynağı olacaktır.

Kılavuzun çevirisi Türk Üroloji Derneği'nin organı olan Türkiye ESRU iş birliği ile gerçekleştirilmiştir. Bu çeviride görev alan ve düzenlenmesinde büyük bir özveri ile çalışan ESRU Yönetim Kurulu üyelerine (Dr. Emin GÜRTAN, Dr. Görkem ÖZENÇ, Dr. Mehmet ÖZALEVLİ, Dr. Semih TÜRK, Dr. Ali Yasin ÖZERCAN, Dr. Berk Yasin EKENCİ, Dr. Kerem BURSALI), meslektaşlarımıza ve tıpta uzmanlık öğrencilerine (Dr. Abdul Samet ERKARTAL, Dr. Abdullah AKDAĞ, Dr. Abdullah Harun KINIK, Dr. Ali Emre ÇEKMECE, Dr. Atınç TOZSİN, Dr. Berk BULUT, Dr. Bilgin BİRSÖZ, Dr. Dicle Tamer Türk, Dr. Emre GÜDÜK, Dr. Halil DEMİRÇAKAN, Dr. Halil İbrahim BALOĞLU, Dr. Hasan Batuhan ARABACI, Dr. Hüseyin GÜLTEKİN, Dr. Hüseyin Mert DURAK, Dr. İbrahim HACIBEY, Dr. İbrahim Halil İVELİK, Dr. Kadir ERYILMAZ, Dr. Kazım CEVİZ, Dr. Koray TATLICI, Dr. Lütfi İhsan BOYACI, Dr. Mecit ÇELİK, Dr. Mehmet ALTAN, Dr. Mehmet EREN, Dr. Mehmet Gürkan ARIKAN, Dr. Mehmet Reşat İNAL, Dr. Miraç ATAMAN, Dr. Mostafa SULTANI AFGHAN, Dr. Muhammed Emin POLAT, Dr. Mücahit BALTIK, Dr. Onur TANTEKİN, Dr. Özgür DEYİRMENCİ, Dr. Recep Serhat TEPE, Dr. Rıfat Burak ERGÜL, Dr. Sabri AYDEMİR, Dr. Salih BÜRLUKKARA, Dr. Selman ÜNAL, Dr. Taner HACIOSMANOĞLU, Dr. Umut ARSLAN, Dr. Vakkas BOZANOĞLU) çok teşekkür ederiz.

Kılavuzun basılmasında beş yıldır koşulsuz katkıda bulunan GlaxoSmithKline (GSK) endüstri kurumuna teşekkür eder, meslektaşlarımıza ve tıpta uzmanlık öğrencilerine yararlı olması dileğiyle saygılar sunarız.

Dr. Ateş Kadıoğlu
Türk Üroloji Akademisi Koordinatörü

Dr. Volkan TUĞCU
Türk Üroloji Derneği Başkanı

Avrupa Üroloji Derneği Kılavuzları 2022

Giriş

Geçtiğimiz yıl boyunca, gerçekten benzeri görülmemiş bir sağlık kriziyle karşı karşıya kalmaya devam ettik. COVID 19 pandemisi, dünyadaki sağlık sistemlerinin kaynaklarını ve kapasitesini test etmeye devam etti ve normal çalışma modellerimiz radikal bir şekilde değiştirildi. Bu zorluklara rağmen, EAU Kılavuz Ofisi çalışmaya devam etti ve Avrupa Üroloji Derneği (EAU) Kılavuzlarının 2022 baskısını sunmaktan onur duyuyoruz. Bu vesileyle, bu güncellemeyi mümkün kılmak için son on iki ay boyunca yorulmadan çalışan tüm Kılavuz Ofisi üyelerine teşekkür etmek istiyoruz. EAU Kılavuzları, ilgili uzmanlık alanlarından ürologlar ve klinisyenler için mevcut olan en kapsamlı, sürekli güncellenen kılavuzlar olmaya devam etmektedir.

EAU Kılavuzlarının 2022 baskısı için, yeni bölümlerin eklenmesiyle veya belirli bölümlerin kapsamlı güncellemelerini tamamlayarak yeni ve güncellenmiş önerilerle sonuçlanması ile bazı kılavuzlar genişletilmiştir. Bu yılki kılavuzlardan öne çıkanlar arasında yeni bölümler yer almaktadır: Nörojenik Olmayan Erkek AÜSSnin yönetiminde erkeklerde üriner inkontinans kılavuzları; Pediyatrik Üroloji Kılavuzlarında eozinofilik sistitte mesane tümörleri ve nefrojenik adenom; Ürolitiyazis Kılavuzlarında destekleyici algoritmalarla takip; ve Testis Kanseri Kılavuzlarında paratestiküler tümörler. Ek olarak, Ürolojik Enfeksiyonlar Kılavuzları'ndaki tekrarlayan İYE bölümünde ve EAU Onkoloji Kılavuzları'nın metastatik hastalık bölümlerinde önemli güncellemeler yapılmıştır.

EAU Kılavuzlarının etkisi sadece katı bir metodoloji ile değil, aynı zamanda hasta temsilcilerinin katılımı da dahil olmak üzere panellerin multidisipliner doğası ile de desteklenmektedir. EAU Kılavuz Ofisi, hasta katılımının anlamlı olmasını ve hastaların eğitim almasını ve kılavuz geliştirmeye etkili bir şekilde katkıda bulunmalarını sağlamak için gerekli becerilerle donatılmasını sağlamayı taahhüt eder. Bu amacı gerçekleştirmek için Kılavuz Ofisi, panellere etkili hasta katılımını nasıl sağlayabilecekleri konusunda rehberlik etmek için bir dizi öneriyle desteklenen kılavuz geliştirmeye hasta katılımı için bir model tanımlamıştır. Bu girişimdeki panelleri desteklemek için Kılavuz Ofisi ayrıca bir hasta rolü tanımı, hastaya özel el kitabı ve hastaya özel eğitim modülü hazırlanmıştır. İlk iki hasta eğitimi geçen yıl gerçekleştirildi ve tüm panellerde hasta temsilcilerini aktif olarak görevlendirmeye devam ediyoruz.

Geçen yıl ayrıca, bir dizi Kılavuz Ofisi koordineli projesinin büyümeye devam ettiğini gördük. Avrupa Ulusal Üroloji Dernekleri'nin desteğiyle Avrupa genelinde EAU Kılavuzları tavsiyelerine temel bağlılığı ölçmeyi amaçlayan IMAGINE projesi, 196 merkezde 6.500'den fazla hasta hakkında uyumluluk verilerini toplayan pilot çalışmasını tamamladı. Prostat kanseri projesi PIONEER için daha iyi sonuçlar için Büyük Veri, dördüncü yılına PIONEER platformunda bulunan 3,5 milyondan fazla prostat kanseri hastası hakkında uyumlaştırılmış verilerle girdi. Geçen yıl ayrıca, meme, akciğer ve prostat kanseri için dinamik bilgisayar tarafından yorumlanabilir kılavuzların geliştirilmesi için son teknoloji ürünü bir Büyük Veri analitik platformu oluşturmayı amaçlayan bir EAU Kılavuz Ofisi Koordineli Yenilikçi İlaçlar Girişimi projesi olan OPTIMA'nın başarılı bir şekilde başlatıldı.

EAU Kılavuzlarının yıllık olarak yayınlanması, EAU İcra Komitesi ve Yönetim ekibinin, son derece değerli Kılavuz Panellerimizin ve genç Kılavuz Ortaklarımızın, Kılavuz Ofisi personelinin, EAU üyelerimiz ve Kılavuzların küresel olarak her kullanıcısının sarsılmaz desteği olmadan mümkün olmazdı. Bu nedenle, EAU Kılavuz İlkeleri Ofis Kurulu adına, desteğiniz ve ilhamınız için teşekkür ederiz.

EAU Kılavuzlarının 2022 güncellemesini kullanmaktan keyif alacağınızı umuyoruz!

Prof. Dr. Maria Ribal
EAU Kılavuz Ofisi Başkanı

Board members EAU Guidelines Office

Prof.Dr. M.J. Ribal, Barcelona (ES) (Chair)

Prof.Dr. P. Cornford, Liverpool (UK)

Prof.Dr. A. Bjartell, Malmö (SE)

Prof.Dr. A. Briganti, Milan (IT)

Prof.Dr. T. Knoll, Sindelfingen (DE)

Prof. M.J. Roobol, Rotterdam (NL)

Prof.Dr. J. N'Dow, Aberdeen (UK) (ex-officio)

The EAU Guidelines Office has set up dedicated Committees responsible for critical aspects of guidelines development.

EAU Guidelines Office Methods Committee
Dr. I. Omar, Aberdeen (UK) (Vice-chair)
Prof. Dr. S. Canfield, Houston (TX, USA)
Dr. S. MacLennan, Aberdeen (UK)
Dr. L. Marconi, Coimbra (PT)
Dr. A.K. Nambiar, Newcastle (UK)
Dr. C. Yuhong Yuan, Hamilton (ON, CN)
Prof. Catrin Tudur Smith, Liverpool (UK)
Prof.Dr. M.J. Ribal, Barcelona (ES) – ex-officio

EAU Guidelines Office Dissemination Committee
Dr. G. Giannarini, Milan (IT) (Chair)
Dr. N. Bhatt, Norwich (UK)
Dr. V. Cucchiara, Milan (IT)
Dr. E. Garcia Rojo, Madrid (ES)
Dr. B. Pradere, Paris (FR)
Dr. J. Teoh, Hong Kong (PRC)
Prof.Dr. M.J. Ribal, Barcelona (ES) – ex-officio

EAU Guidelines Office Associates Programme
Prof.Dr. T. Knoll, Sindelfingen (DE) (Chair)
Dr. I. Omar, Aberdeen (UK) – ex-officio

Staff Members EAU Guidelines Office
Dr. K. Plass, Arnhem (NL)
Mr. R. Shepherd, Arnhem (NL)
Dr. E.J. Smith, Arnhem (NL)
Ms. J. Darraugh, Arnhem (NL)
Mrs. N. Schouten, Arnhem (NL)
Ms. C. Bezuidenhout, Arnhem (NL)
Mrs. S. Lina, Arnhem (NL)

Metodoloji Bölümü

Klinik kılavuz geliştirme, Avrupa Üroloji Derneği (EAU)'nin temel faaliyetlerinden biridir ve 2022 kılavuzu üroloji alanın çoğunu kapsamaktadır. Mevcut klinik kanıtların sistemik incelemelerine dayalı olarak güncellenen EAU klinik kılavuzları; klinisyenleri hastalarla ortak karar verme çerçevesinde, hastalarının bakımında bilinçli seçimler yapma konusunda klinisyenleri desteklemek için geliştirilmiştir.

Kılavuz Ofisi, bu kılavuzların oluşturulmasından sorumlu 300'den fazla klinisyenden oluşmaktadır. Bu ofis, her biri belirli görev ve sorumluluklara sahip bir dizi uzman komite tarafından desteklenmektedir.

EAU Kılavuz Ofisi birleşik üretim metodolojisi şunları amaçlar:
- bilginin bilimsel kalitesini, doğruluğunu ve güncelliğini sağlamak;
- kalite iyileştirilmesinin sürdürülebilir şekilde teşvik etmek;
- tüm EAU kılavuz yayınlarının yaygınlaştırılmasına ve etkili bir şekilde uygulanmasına katkıda bulunmak.

Tüm EAU kılavuzlarına derneğin web sitesinden çevrimiçi ulaşılabilir. (www.uroweb.org/guidelines/) EAU kılavuz ofisi metodoloji elkitabına yine çevrimiçi ulaşım mümkündür. (https://uroweb.org/guidelines/policies-and-methodological-document/) Cep kılavuzunu içeren mobil uygulama hem İOS hem de Android cihazlar için mevcuttur.

Sistematik Derleme Geliştirme

EAU kılavuz ofisi; sistematik incelemelerin geliştirilmesini desteklemek için, metodolojistler ve istatistikçiler tarafından desteklenen genç klinisyenleri içeren bir yönetim yapısı oluşturmuştur. Bu sistematik incelemeler, ilgili konudan sorumlu kılavuz paneli tarafından önceliklendirilen klinik sorulara dayanmaktadır ve bulgular, kullanıma sunuldukça EAU kılavuzlarına dahil edilmektedir. Müdahalelerin yararları ve zararları, klinik sorunun geliştirilme aşamasında ve derleme bulgularının dahil edilmesinde ve yine tedavi önerileri formüle edilirken ayrıntılı olarak ele alınır. Mümkünse, hem sistematik inceleme sorularının geliştirilme aşamasında hem de kılavuz tavsiyelerinin taslağı hazırlanırken hasta verileri araştırılır. Hasta organizasyonları, EAU kılavuz belgeleri yayınlanmadan önce değerlendirme aşamasında görev almaları için davet edilir. Bu, EAU kılavuzlarının kapsadığı temel klinik soruların çoğuna yanıt verme hedefiyle devam eden bir programdır.

Tüm sistematik derlemelerde, Cochrane Sistematik Derleme Metodolojisi kullanılmıştır: (http://www.cochranelibrary.com/about/about-cochrane-systematic-reviews.html) iki bağımsız hakem özetleri ve tam metinleri tarar, veri analizini gerçekleştirir, yanlılık riskini değerlendirir ve bir değerlendirme (GRADING) çalışması yapar [1-4]. Sonuçlar temel özellikleri gösteren tablolarda sunulur ve bulguları özetler. Meta-analizler, yalnızca birkaç randomize kontrollü çalışma aynı soruyu ele aldığında ve sonuçlar homojen bir şekilde bildirildiğinde sistematik bir derlemenin parçası olarak gerçekleştirilir. Alt düzey veriler için, kanıtların anlatısal sentezleri sağlanır. PRISMA yönergeleri takip edilmiştir [5].

Bu sistematik incelemelerden bağımsız olarak; her bir kılavuz paneli, kendi bireysel kılavuzlarına göre hazırlanmış ayrı bir sistematik araştırma üstlenmiştir. Bunlar, aşağıdakiler için geliştirilmiş geniş aramalardır:
- mevcut klinik kanıtların yapılandırılmış ve tarafsız bir şekilde tanımlandığından emin olun;
- önemli verilerin atlanmadığından emin olun;
- kılavuz belgelerinin güncellenmesi ihtiyacı hakkında bilgi vermek;
- literatürdeki eksiklikleri ve önceliklendirilecek gelecek sistematik derlemeleri tanımlamak.

Bu araştırmaların sonuçları, özetlenmiş ayrıntılı bir kanıt üretilmemesine rağmen, kılavuz derneği ve kılavuz paneli üyeleri tarafından yapılandırılmış bir şekilde seçilir ve değerlendirilir. Arama geçmişleri, her bir kılavuz konusunun ekler ve yayınlar bölümlerinde çevrimiçi olarak mevcuttur (www.uroweb.org/guidelines/).

Kanıt düzeyi ve derecelendirme sistemleri

Kılavuzlar dahilindeki her öneri için, temeli modifiye edilmiş bir GRADE metodolojisi olan, eşlik eden bir çevrimiçi güç derecelendirme formu vardır [3,4]. Her bir güç derecelendirme formu, aşağıdakiler gibi bir dizi temel unsuru ele alır:

1. Öneri için var olan kanıt düzeyinin kalitesi ve kullanılan referanslar, Oxford kanıta dayalı tıbbi kanıt düzeylerinden (Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence) uyarlanmış bir sınıflandırma sistemine göre derecelendirilmiştir [6].
2. Etkinin gücü (teker teker veya birlikte etkileri);
3. Sonuçların kesinliği (hassasiyet, tutarlılık, heterojenite ve diğer istatiksel veya çalışma ile ilgili faktörler);
4. İstenen ve istenmeyen sonuçlar arasındaki denge;
5. Hasta değerleri ve tercihlerinin müdahaleye etkisi;
6. Bu hastaların değerlerinin ve tercihlerinin kesinliği;

Bu kilit maddeler, panellerin her öneri için kullanacağı güç derecesinin tanımlanmasında temel oluşturmaktadır. Her önerinin gücü "Zayıf" veya "Güçlü" kelimeleri ile temsil edilmektedir [7]. Her bir önerinin gücü istenen alternatif yönetim stratejilerinin istenen veya istenmeyen sonuçları arasındaki denge, kanıtın kalitesi (tahminlerin kesinliğini de içeren), hasta değerleri ve tercihlerinin doğası ve değişkenliğine göre belirlenmiştir.

Tablo 1: Kanıt Düzeyi*

Düzey	Kanıt Türü
1a	Randomize çalışmaların meta-analizlerinden elde edilmiş kanıt.
1b	En az bir randomize çalışmadan elde edilmiş kanıt.
2a	İyi tasarlanmış, en az bir randomize olmayan kontrollü çalışmadan elde edilmiş kanıt.
2b	İyi tasarlanmış, en az bir diğer tipte yarı deneysel çalışmadan elde edilmiş kanıt.
3	Karşılaştırmalı çalışmalar, korelasyon çalışması ve olgu bildirimi gibi iyi tasarlanmış deneysel olmayan çalışmalardan elde edilmiş kanıt.
4	Uzman komite raporları ve görüşlerinden veya itibarlı otoritelerin klinik deneyimlerinden elde edilmiş kanıt.

** [6]'dan uyarlanmış.*

Referanslar

1. Atkins., D., et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ, 2004. 328: 1490.
2. Guyatt., G., et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an American college of chest physicians task force. Chest, 2006. 129: 174.
3. Guyatt., G.H., et al. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? BMJ, 2008. 336: 995.
4. Guyatt., G.H., et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ, 2008. 336: 924.
5. Moher., D., et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. J Clin Epidemiol, 2009. 62: 1006.
6. Phillips., B., et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick March 2009.
7. Guyatt., G.H., et al. Going from evidence to recommendations. BMJ, 2008. 336: 1049.

The following National Urological Associations endorse the EAU Guidelines:

National Societies Endorsements

The Algerian Association of Urology
The Argentinian Society of Urology
The Armenian Association of Urology
The Urological Society of Australia and New Zealand
The Austrian Urological Society
The Belarusian Association of Urology
Belgische Vereniging Urologie
The British Association of Urological Surgeons
Brazilian Urological Association
The Bulgarian Association of Urology
La Societat Catalana D'Urologia
La Sociedad Chilena de Urología
The Chinese Urological Association
La Sociedad Colombiana de Urología
Confederación Americana de Urología
Asociación Costarricense de Cirugía Urológica
The Croatian Society of Urology
The Cyprus Urological Association
The Czech Urological Society
The Danish Urological Society
La Sociedad Dominicana de Urologia
The Dutch Association of Urology
The Estonian Society of Urologists
The Finnish Urological Association
The French Association of Urology
The German Urological Association
The Georgian Urological Association
Asociación Guatemalteca de Urologia
The Hellenic Urological Association
The Hong Kong Urological Association
The Hungarian Urological Association
The Icelandic Urological Association
The Indonesian Urological Association
The Irish Society of Urology
The Italian Association of Urology
The Kosovo Urological Association
The Latvian Association of Urology
The Lebanese Urological Society
The Lithuanian Urological Society
The Luxembourg Society of Urology
The Macedonian Association of Urology
The Malaysian Urological Association
The Maltese Association of Urology
The Mexican Society of Urologists
The Myanmar Urology Society
The Nigerian Association of Urological Surgeons
The Norwegian Urological Association
Pakistan Association of Urological Surgeons
Pakistan Endourological Society
The Pan Africa Urological Surgeons Association
La Sociedad Peruana de Urologia
The Philippine Urological Association
The Polish Urological Association
The Portuguese Urological Association
The Russian Society of Urology
The Romanian Association of Urology
The Singapore Urological Association
Société Belge d'Urologie
The Slovak Urological Society
The Slovenian Urological Association
The South African Urological Association
The Spanish Association of Urology
The Sri Lanka Association of Urological Surgeons
The Sudanese Urological Association
The Swedish Urology Association
The Swiss Society of Urology
The Taiwan Urological Association
The Tehran University of Medical Sciences Faculty of Urology
The Turkish Association of Urology
The Thai Urological Association
The Urological Society of India
The Urological Association of Serbia
The Ukrainian Association of Urology
The Vietnam Urology & Nephrology Association
La Sociedad Venezolana de Urología

The EAU Guidelines Office is most grateful for the continued support of the European Board of Urology.

Acknowledgement of reviewers - 2022 edition of the EAU Guidelines
Reviewers were identified based on their expert knowledge within the urological field and bordering specialities. The EAU Guidelines Board is most grateful for their time and diligence in providing complete and extensive reviews of the individual EAU Guidelines. Whenever feasible, feedback from lay reviewers and patient advocacy groups has been sought.

EAU Guidelines reviewers (alphabetical listing):

Prof. Dr. F. Van der Aa
Prof. Dr. med. R. M. Bauer
Dr. M. Tutolo

Composition Guidelines Working Groups

Guidelines Office Board
Prof.Dr. M.J. Ribal, Barcelona (ES) – (chair)
Prof.Dr. A. Bjartell, Malmö (SE)
Prof.Dr. A. Briganti, Milan (IT)
Prof.Dr. P. Cornford, Liverpool (UK)
Prof.Dr. T. Knoll, Sindelfingen (DE)
Prof.Dr. M.J. Roobol, Rotterdam (NL)
Prof.Dr. J. N'Dow, Aberdeen (UK) – ex-officio

Dissemination/New Media Committee
Dr. G. Giannarini, Milan (IT) – (chair)
Dr. N. Bhatt, Norwich (UK)
Dr. V. Cucchiara, Milan (IT)
Dr. E. Garcia Rojo, Madrid (ES)
Dr. B. Pradere, Paris (FR)
Dr. J. Teoh, Hong Kong (HK)
Prof.Dr. M.J. Ribal, Barcelona (ES) – ex-officio

GO Methods Committee
Dr. T. van den Broeck, Leuven (BE)
Prof.Dr. S. Canfield, Houston (TX, USA)
Dr. S. MacLennan, Aberdeen (UK)
Dr. L. Marconi, Coimbra (PT)
Dr. A.K. Nambiar, Newcastle (UK)
Dr. M.I. Omar, Aberdeen (UK) – (vice-chair)
Prof.Dr. C. Tudur Smith, Liverpool (UK)
Dr. C. Yuan, Hamilton (ON, CAN)
Prof.Dr. M.J. Ribal, Barcelona (ES) – ex-officio

EAU Working Group on Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer
Prof.Dr. M. Babjuk, Prague (CZ) – (chair)
Prof.Dr. M. Burger, Regensburg (DE) – (vice-chair)
Prof.Dr. E.M. Compérat, Paris (FR)
Prof.Dr. P. Gontero, Torino (IT)
Prof.Dr. F. Liedberg, Malmö (SE)
Prof.Dr. A. Masson-Lecomte, Paris (FR)
Mr. A.H. Mostafid, Guildford (UK)
Prof.Dr. J. Palou Redorta, Barcelona (ES)
Dr. B.W.G. van Rhijn, Amsterdam (NL)
Prof.Dr. M. Rouprêt, Paris (FR)
Prof.Dr. S.F. Shariat, Vienna (AT)
Prof.Dr. R. Sylvester, Brussels (BE)

Patient Advocates:
Mrs. I. Benedicte Gurses, Blaerekreft (NO)
Mr. R. Wood, Blaerekreft (NO)

Associates:
Dr. O. Capoun, Prague (CZ)
Dr. D. Cohen, London (UK)
Dr. J.L. Dominguez-Escrig, Valencia (ES)
Dr. T. Seisen, Paris (FR)
Dr. V. Soukup, Prague (CZ)

EAU Working Group on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer
Prof.Dr. J.A. Witjes, Nijmegen (NL) – (chair)
Dr. H.M. Bruins, Heerlen (NL)
Prof.Dr. R. Cathomas, Chur (CH)
Dr. A. Carrión, Barcelona (ES)
Prof.Dr. E.M. Compérat, Paris (FR)
Prof.Dr. J.A. Efstathiou, Boston (USA)
Prof.Dr. R. Fietkau, Erlangen (DE)
Prof.Dr. G. Gakis, Würzburg (DE)
Prof.Dr. A. Lorch, Zürich (CH)
Dr. R.P. Meijer, Utrecht (NL)
Prof.Dr. M.I. Milowsky, Chapel Hill (NC-USA)
Prof.Dr. V. Panebianco, Rome (IT)
Prof.Dr. M. Rink, Hamburg (DE)
Prof.Dr. G.N. Thalmann, Bern (CH)
Dr. A.G. van der Heijden, Nijmegen (NL)
Dr. E. Veskimäe, Tampere (FI)

Patient Advocates:
Mr. J. Redlef, Kolding (DK)
Mr. S. Sæbjørnsen, Blaerekreft (NO)

Associates:
Dr. E. Linares Espinós, Madrid (ES)
Dr. L.S. Mertens, Amsterdam (NL)
Dr. Y. Neuzillet, Courbevoie (FR)
Dr. M. Rouanne, Paris (FR)

EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Working Group on Prostate Cancer
Prof.Dr. N. Mottet, Saint-Etienne (FR) – (chair)
Prof.Dr. P. Cornford, Liverpool (UK) – (vice-chair)
Prof.Dr. M. De Santis, Berlin (DE)
Prof.Dr. S. Gillessen, Bern (CH)
Prof.Dr. J. Grummet, Melbourne (AU)
Prof.Dr. A.M. Henry, Leeds (UK)
Dr. T.B. Lam, Aberdeen (UK)
Prof.Dr. M.D. Mason, Cardiff (UK)
Prof.Dr. S. O'Hanlon, Dublin (IE)
Prof.Dr. D.E. Oprea-Lager, Amsterdam (NL)
Prof.Dr. G. Ploussard, Toulouse (FR)
Prof.Dr. O. Rouvière, Lyon (FR)
Dr. I.G. Schoots, Rotterdam (NL)
Prof.Dr. D. Tilki, Hamburg (DE)
Dr. R.C.N. van den Bergh, Utrecht (NL)
Prof.Dr. T.H. van der Kwast, Toronto (CN)
Prof.Dr. H.G. van der Poel, Amsterdam (NL)
Prof.Dr. T. Wiegel, Ulm (DE)

Patient Advocate:
Dr. E. Briers, Hasselt (BE)

Associates:
Mr. M.G. Cumberbatch, Sheffield (UK)
Dr. A. Farolfi, Bologna (IT)
Dr. N. Fossati, Lugano (CH)
Dr. G. Gandaglia, Milan (IT)
Dr. N. Grivas, Ioannina (GR)
Dr. M. Lardas, Athens (GR)
Dr. M. Liew, Wigan (UK)
Dr. E. Linares Espinós, Madrid (ES)
Dr. L. Moris, Leuven (BE)
Dr. T. Van den Broeck, Leuven (BE)
Dr. P-P.M. Willemse, Utrecht (NL)

EAU Working Group on Renal Cell Cancer
Prof.Dr. B. Ljungberg, Umeå (SE) – (chair)
Prof.Dr. A. Bex, Amsterdam (NL)/London (UK) – (vice-chair)
Prof.Dr. L. Albiges, Paris (FR)
Prof.Dr. J. Bedke, Tübingen (DE)
Prof.Dr. U. Capitanio, Milan (IT)
Prof.Dr. M. Hora, Pilsen (CZ)
Dr. T. Klatte, London (UK)
Dr. L. Marconi, Coimbra (PT)
Prof.Dr. T. Powles, London (UK)
Prof.Dr. A. Volpe, Novara (IT)

Patient Advocate:
Prof.Dr. R.H. Giles, Utrecht (NL) – IKCC

Associates:
Dr. Y. Abu-Ghanem, Tel Hashomer (IL)
Dr. S. Dabestani, Malmö (SE)
Dr. S. Fernández-Pello Montes, Gijón-Asturias (ES)
Dr. F. Hofmann, Lulea (SE)
Dr. T. Kuusk, Amsterdam (NL)/London (UK)
Dr. R. Tahbaz Salehi, Hamburg (DE)

EAU Working Group on Testicular Cancer
Prof.Dr. M.P. Laguna, Amsterdam (NL) – (chair)
Prof.Dr. P. Albers, Düsseldorf (DE)
Prof.Dr. F. Algaba, Barcelona (ES)
Prof.Dr. C. Bokemeyer, Hamburg (DE)
Prof.Dr. J.L. Boormans, Rotterdam (NL)
Dr. S. Fischer, Manchester (UK)
Prof.Dr. K. Fizazi, Villejuif/Paris (FR)
Prof.Dr. R. Leão, Coimbra (PT)
Prof.Dr. D. Nicol, London (UK)
Prof.Dr. N. Nicolai, Milan (IT)
Prof.Dr. J. Oldenburg, Oslo (NO)
Prof.Dr. T. Tandstad, Trondheim (NO)
Dr. Y. Jain, Manchester (UK) – Panel consultant radiologist

Patient Advocates:
Mr. H. Gremmels, Utrecht (NL)
Mr. D. Di Nardo, Napoli (IT)

Associates:
Dr. C. Fankhauser, Zürich (CH)
Dr. F. Janisch, Hamburg (DE)
Dr. J. Mayor de Castro, Madrid (ES)
Dr. T. Muilwijk, Leuven (BE)

EAU-ASCO Working Group on Penile Cancer
Prof.Dr. S.T. Tagawa, New York (NY, USA) – (co-chair)
Dr. O. Brouwer, Amsterdam (NL) – (co-chair)
Prof.Dr. M. Albersen, Leuven (BE)
Mr. B. Ayres, London (UK)
Prof.Dr. J. Crook, Kelowna (BC, CN)
Prof.Dr. P.A. Johnstone, Tampa (FL, USA)
Prof.Dr. A. Necchi, Milan (IT)
Dr. P. Oliveira, Manchester (UK)
Prof.Dr. L.C. Pagliaro, Rochester (MN, USA)
Mr. A. Parnham, Manchester (UK)
Prof.Dr. C.A. Pettaway, Houston (TX, USA)
Prof.Dr. C. Protzel, Schwerin (DE)
Dr. R.B. Rumble, Alexandria, (VA, USA)
Prof.Dr. P.E. Spiess, Tampa (FL, USA)
Dr. M.S. van der Heijden, Amsterdam (NL)

Patient advocates:
Mr. J. Osborne, ORCHID (UK)
Mr. K. Manzie, ORCHID (UK)
Mr. J.D. Marcus, New York (NY, USA)

Associates:
Dr. T. Antunes-Lopes, Porto (PT)
Dr. L. Barreto, Nitra (SK)
Dr. R. Campi, Florence (IT)
Dr. H. Garcia Perdomo, Cali (CO)
Dr. I. Greco, Firenze (IT)
Mr. M. Kailavasan, London (UK)
Dr. V.I. Sakalis, Thessaloniki (GR)
Dr. L. Zapala, Warsaw (PL))

EAU Working Group on Male LUTS
Prof.Dr. S. Gravas, Nicosia (CY) – (chair)
Prof.Dr. J.N. Cornu, Paris (FR)
Prof.Dr. M. Gacci, Florence (IT)
Prof.Dr. C. Gratzke, Munich (DE)
Prof.Dr. T.R.W. Herrmann, Frauenfeld (CH)
Prof.Dr. C. Mamoulakis, Heraklion (GR)
Prof.Dr. M. Rieken, Basel (CH)
Prof.Dr. M. Speakman, Bristol (UK)
Prof.Dr. K. Tikkinen, Helsinki (FI)

Associates:
Dr. M. Karavitakis, Athens (GR)
Dr. I. Kyriazis, Athens (GR)
Mr. S. Malde, Uxbridge (UK)
Dr. V.I. Sakalis, Thessaloniki (GR)

EAU Working Group on Sexual and Reproductive Health
Prof.Dr. A. Salonia, Milan (IT) – (chair)
Prof.Dr. S. Minhas, London (UK) – (vice-chair)
Prof.Dr. C. Bettocchi, Bari (IT)
Dr. J. Carvalho, Porto (PT)
Dr. G. Corona, Bologna (IT)
Prof.Dr. T.H. Jones, Barnsley (UK)
Prof.Dr. A Kadıoğlu, Istanbul (TR)
Dr. J.I. Martínez-Salamanca, Madrid (ES)
Dr. E.C. Serefoğlu, Istanbul (TR)
Dr. P. Verze, Naples (IT)

Associates:
Dr. L. Boeri, Milan (IT)
Dr. P. Capogrosso, Milan (IT)
Dr. A. Cocci, Florence (IT)
Dr. K. Dimitropoulos, Aberdeen (UK)
Dr. M. Falcone, Turin (IT)
Dr. M. Gül, Copenhagen (DK)
Dr. G. Hatzichristodoulou, Nuremberg (DE)
Dr. A. Kalkanli, Istanbul (TR)
Dr. U. Milenkovic, Leuven (BE)
Dr. V. Modgil, Manchester (UK)
Dr. L.A. Morgado, Porto (PT)
Dr. G. Russo, Catania (IT)
Dr. T. Tharakan, London (UK)

EAU Working Group on Urological Infections
Prof.Dr. G. Bonkat, Basel (CH) – (chair)
Prof.Dr. R. Bartoletti, Pisa (IT)
Prof.Dr. F. Bruyère, Tours (FR)
Prof.Dr. T. Cai, Trento (IT)
Prof.Dr. S. Geerlings, Amsterdam (NL)
Dr. B. Köves, Budapest (HU)
Dr. A. Pilatz, Gießen, (DE)
Prof.Dr. S. Schubert, Munich (DE)
Dr. R. Veeratterapillay, Newcastle (UK)
Prof.Dr. F. Wagenlehner, Gießen (DE)

Associates:
Dr. W. Devlies, Leuven (BE)
Dr. J. Horváth, Kecskemét (HU)
Dr. G. Mantica, Genoa (IT)
Dr. T. Mezei, Budapest (HU)
Dr. B. Pradere, Paris (FR)

EAU Working Group on Non-neurogenic Female LUTS
Mr. C.K. Harding, Newcastle (UK) – (chair)
Prof.Dr. M.C. Lapitan, Manila (PH) – (vice-chair)
Prof.Dr. S. Arlandis, Valencia (ES)
Prof.Dr. K. Bø, Oslo (NO)
Mw. H. Cobussen-Boekhorst, Nijmegen (NL)
Prof.Dr. E. Costantini, Perugia (IT)
Dr. J. Groen, Rotterdam (NL)
Mr. A.K. Nambiar, Newcastle (UK)
Dr. M.I. Omar, Aberdeen (UK)
Prof.Dr. V. Phé, Paris (FR)
Prof.Dr. C.H. van der Vaart, Utrecht (NL)

Patient advocates:
Mrs. M. De Heide, Tiel (NL)
Mrs. C.W.L. van den Bos, Tiel (NL)
Mrs. M.L Van Poelgeest- Pomfret, The Hague (NL)

Associates:
Dr. F. Farag, Portsteward (UK)
Dr. M. Karavitakis, Athens (GR)
Dr. M. Manso, Porto (PT)
Dr. S. Monagas Arteaga, Avilés (ES)
Dr. A. Nic and Riogh, Dublin (IE)
Dr. E. O'Connor, Dublin (IE)
Dr. B. Peyronnet, Rennes (FR)
Dr. V. Sakalis, Thessaloniki (GR)
Dr. N. Sihra, London (UK)
Dr. L. Tzelves, Athens (GR)

EAU Working Group on Neuro-Urology
Prof.Dr. B. Blok, Rotterdam (NL) – (chair)
Prof.Dr. J. Pannek, Nottwil (CH) – (vice-chair)
Prof.Dr. D. Castro-Diaz, Santa Cruz de Tenerife (ES)
Prof.Dr. G. Del Popolo, Florence (IT)
Dr. J. Groen, Rotterdam (NL)
Mr. R. Hamid, London (UK)
Prof.Dr. G. Karsenty, Marseille (FR)
Prof.Dr. T.M. Kessler, Zürich (CH)

Associates:
Dr. H. Ecclestone, New Plymouth (NZ)
Dr. S. Musco, Florence (IT)
Dr. B. Padilla Fernández, Santa Cruz de Tenerife (ES)
Dr. A. Sartori, Zürich (CH)

EAU Working Group on Urolithiasis
Prof.Dr. A. Skolarikos, Athens (GR) – (chair)
Prof.Dr. G. Gambaro, Rome (IT) – Panel consultant nephrologist
Prof.Dr. A. Neisius, Mainz (DE)
Prof.Dr. A. Petřík, Ceské Budejovice (CZ)
Prof.Dr. B. Somani, Southampton (UK)
Ms. K. Thomas, London (UK)

Associates:
Mr. N.F. Davis, Dublin (IE)
Dr. R. Geraghty, Newcastle (UK)
Dr. R. Lombardo, Rome (IT)
Dr. L. Tzelves, Athens (GR)

EAU Working Group on Paediatric Urology
Prof.Dr. Chr. Radmayr, Innsbruck (AT) – (chair)
Prof.Dr. G. Bogaert, Leuven (BE) – (vice-chair)
Prof Dr. B. Burgu, Ankara (TR)
Prof.Dr. M. Castagnetti, Rome (IT)
Dr. H.S. Dogan, Ankara (TR)
Dr. F. O'Kelly, Dublin (IE)
Dr. J.S.L.T. Quaedackers, Groningen (NL)
Dr. Y. Rawashdeh, Aarhus (DK)
Dr. M.S. Silay, Istanbul (TR)

Associates:
Dr. L.A. 't Hoen, Rotterdam (NL)
Dr. M. Gnech, Milan (IT)
Dr. U.K. Kennedy, Zurich (CH)
Dr. M. Skott, Arhus (DK)
Dr. A. van Uitert, Nijmegen (NL)
Dr. A. Zachou, Winchester (UK)

EAU Working Group on Urological Trauma
Dr. N.D. Kitrey, Tel-Hashomer (IL) – (chair)
Dr. F. Campos-Juanatey, Santander (ES)
Prof.Dr. P. Hallscheidt, Darmstadt (DE)
Dr. E. Serafetinidis, Athens (GR)
Mr. D.M. Sharma, London (UK)
Dr. M. Waterloos, Ghent (BE)

Associates:
Dr. K. Zimmermann, Koblenz (DE)

EAU Working group on Chronic Pelvic Pain
Prof.Dr. D.S. Engeler, St. Gallen (CH) – (chair)
Prof.Dr. E.J. Messelink, Groningen (NL) – (vice-chair)
Prof.Dr. A.P. Baranowski, London (UK)
Prof.Dr. B. Berghmans, Maastricht (NL)
Prof.Dr. J. Borovicka, St. Gallen (CH)
Dr. A. Cottrell, Plymouth (UK)
Prof.Dr. P. Dinis Oliveira, Porto (PT)
Ms. S. Elneil, London (UK)
Dr. I. Flink, Örebro (SE)
Dr. J. Hughes, Middlesbrough (UK)
Prof.Dr. R. Pinto, Porto (PT)
Dr. V. Tidman, London (UK)
Prof.Dr. A. C de C Williams, London (UK)

Patient Advocates:
Mrs. J. Birch, Poole (UK)
Mrs. M.L. Van Poelgeest- Pomfret, The Hague (NL)

Associates:
Dr. P. Mendes, Porto (PT)
Dr. B. Parsons, Plymouth (UK)
Dr. J. Tornic, Winterthur (CH)
Dr. V. Zumstein, St. Gallen (CH)

EAU Working Group on Renal Transplantation
Prof.Dr. A. Breda, Barcelona (ES) – (chair)
Mr. J. Olsburgh, London (UK) – (vice-chair)
Prof.Dr. K. Budde, Berlin (DE)
Prof.Dr. A. Figueiredo, Coimbra (PT)
Prof.Dr. E. Lledó-García, Madrid (ES)
Prof.Dr. H. Regele, Vienna (AT)

Associates:
Dr. R. Boissier, Marseille (FR)
Dr. V. Hevia, Madrid (ES)
Dr. O. Rodríguez-Faba, Barcelona (ES)
Dr. R.H. Zakri, London (UK)

Ad-hoc panel – Urethral Strictures
Prof.Dr. N. Lumen, Ghent (BE) – (chair)
Dr. F. Campos-Juanatey, Santander (ES)
Dr. K. Dimitropoulos, Aberdeen (UK)
Ms. T. Greenwell, London (UK)
Dr. F.E. Martins, Lisbon (PT)
Mr. N. Osman, Sheffield (UK)
Dr. S. Riechardt, Hamburg (DE)
Dr. M. Waterloos, Ghent (BE)

Associates
Dr. R. Barratt, London (UK)
Dr. G. Chan, Saskatchewan, (SK, CN)
Dr. F. Esperto, Bergamo (IT)
Dr. A. Ploumidis, Athens (GR)
Dr. W. Verla, Ghent (BE)

Senior Associates
Dr. R. Boissier, Marseille (FR)
Dr. P. Capogrosso, Varese (IT)
Dr. S. Dabestani, Malmö (SE)
Dr. K. Dimitropoulos, Aberdeen (UK)
Dr. F. Farag, Portsteward (UK)
Dr. S. Fernández Pello-Montes, Gijón-Asturias (ES)
Dr. G. Gandaglia, Milan (IT)
Dr. F. Hofmann, Lulea (SE)
Dr. L.A. 't Hoen, Rotterdam (NL)
Dr. M. Karavitakis, Athens (GR)
Dr. T. Kuusk, London (UK)
Dr. M. Lardas, Athens (GR)
Dr. L. Moris, Leuven (BE)
Mr. K.H. Pang, Sheffield (UK)
Dr. B. Peyronnet, Rennes (FR)
Dr. V. Sakalis, Thessaloniki (GR)
Dr. T. Van den Broeck, Leuven (BE)
Dr. R. Veeratterapillay, Newcastle (UK)
Dr. P-P.M. Willemse, Utrecht (NL)

Kas İnvaziv Olmayan Mesane Kanseri (TaT1 ve CIS)

Üst Üriner Sistem Ürotelyal Karsinomları

Kasa İnvaziv ve Metastatik Mesane Kanseri

Primer Üretral Karsinom

Prostat Kanseri

Renal Hücreli Karsinom

Testis Kanseri

Penil Kanser

Benign Prostat Obstrüksiyonu (BPO) Dahil Nörojenik Olmayan Erkek Alt İdrar Yolu Semptomlarının (AÜSS) Yönetimi

Non-Nörojenik, Kadın Alt Üriner Sistem Semptomlarının Yönetimi

Nöroüroloji

Cinsel Sağlık ve Üreme Sağlığı Kılavuzu

Ürolojik Enfeksiyonlar

Ürolitiyazis

Pediatrik Üroloji

Ürolojik Travma

Üretral Darlıklar

Kronik Pelvik Ağrı

Renal Transplantasyon

Ürolojik Ameliyatlarda Tromboprofilaksi

Avrupa Üroloji Derneği (EAU)

Kas İnvaziv Olmayan Mesane Kanseri (TaT1 ve CIS) Kılavuzu

M. Babjuk (Chair), M. Burger (Vice-chair), E. Compérat, P. Gontero, F. Liedberg, A. Masson-Lecomte, A.H. Mostafid, J. Palou, B.W.G. van Rhijn, M. Rouprêt, S.F. Shariat, R. Sylvester

Patient Advocates: I. Benedicte Gurses, R. Wood

Guidelines Associates: O. Capoun, D. Cohen, J.L. Dominguez Escrig, T. Seisen, V. Soukup

Çeviri: Dr. İbrahim HACIBEY
Dr. Mehmet EREN

© European Association of Urology 2022

European Association of Urology

İÇİNDEKİLER SAYFA

1. GİRİŞ 5
   1.1 Amaç ve hedefler 5
   1.2 Panel bileşimi 5
   1.3 Mevcut yayınlar 5
   1.4 Yayın geçmişi ve değişikliklerin özeti 5
      1.4.1 Yayın Geçmişi 5
      1.4.2 Değişikliklerin Özeti 5

2. METODLAR 6
   2.1 Verilerin Belirlenmesi 6
   2.2 Gözden Geçirme 7
   2.3 Gelecek Hedefleri 7

3. EPİDEMİYOLOJİ, ETİYOLOJİ VE PATOLOJİ 7
   3.1 Epidemiyoloji 7
   3.2 Etyolojli 7
   3.3 Patoloji 8
   3.4 Epidemiyoloji, Etyoloji ve Patoloji için Kanıt Özeti 8

4. PATOLOJİK EVRELEME VE SINIFLANDIRMA SİSTEMİ 8
   4.1 Kas İnvaziv Olmayan Mesane Kanserinin Tanımı 8
   4.2 Tümör, Nod, Metastaz (TNM) Sınıflandırması 8
   4.3 T1 Alt Sınıflaması 9
   4.4 Karsinoma in-situ ve Sınıflandırması 9
   4.5 Kas invaziv olmayan ürotelyal Mesane Kanserinin Histolojik Evrelemesi 9
      4.5.1 Histolojik Derecelendirme Sistemi Tipleri 9
      4.5.2 Histolojik Derecelendirmenin Prognostik Önemi 9
      4.5.3 Histolojik Derecelendirme Sistemlerinin Klinik Uygulaması 10
   4.6 Evreleme ve derecelendirmede Gözlemciler Arası Değişkenlik 10
   4.7 Ürotelyal Karsinoma ve Lenfovasküler İnvazyonun Altgrupları 10
   4.8 Tümör Belirteçleri ve Moleküler Sınıflandırma 10
   4.9 Mesane Kanser Sınıflandırması için kılavuz ve kanıtların özeti 11

5. TANI 11
   5.1 Hasta Öyküsü 11
   5.2 Belirti ve Semptomlar 11
   5.3 Fizik Muayene 11
   5.4 Görüntüleme 11
      5.4.1 Bilgisayarlı Tomografi Ürografi ve İntravenöz Ürografi 11
      5.4.2 Ultrason 11
      5.4.3 Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme 12
   5.5 Üriner Sitoloji 12
   5.6 Üriner Moleküler Belirteç Testleri 12
   5.7 Üriner Sitoloji ve Belirteçlerin Potansiyel Uygulamaları 12
      5.7.1 Mesane Kanser Riski Olan Popülasyonun Taranması 12
      5.7.2 Hematüri veya mesane kanserini düşündüren diğer semptomlardan sonra hastaların araştırılması (birincil tespit) 13
      5.7.3 Kas İnvaziv Olmayan Mesane Kanserinin Takibi 13
         5.7.3.1 Yüksek Riskli Kas İnvaziv Olmayan Mesane Kanserinin Takibi 13
         5.7.3.2 Düşük/Orta Riskli Kas İnvaziv Olmayan Mesane Kanserinin Takibi 13
   5.8 Sistoskopi 13
   5.9 Kas İnvazi Olmayan Mesane Kanserinin Primer Değerlendirilmesinde Kılavuz ve Kanıtların Özeti 14
   5.10 TaT1 Tümörlerde Transüretral Rezeksiyon 14
      5.10.1 Uygulamanın Stratejisi 14
      5.10.2 Tümör rezeksiyonunda cerrahi ve teknik yaklaşımlar 15

5.10.2.1 Cerrahi rezeksiyon stratejisi (parça parça/ayrı rezeksiyon, en-blok rezeksiyon) 15
5.10.2.2 Rezeksiyon kalitesinin değerlendirilmesi 15
5.10.2.3 Monopolar ve bipolar rezeksiyon 15
5.10.2.4 Ofis tabanlı fulgurasyon ve lazer vaporizasyonu 15
5.10.2.5 Prostatın transüretral rezeksiyonu sırasında küçük papiller mesane tümörlerinin rezeksiyonu 15
5.10.3 Mesane Biyopsileri 15
5.10.4 Prostatik Üretra Biyopsileri 15
5.11 Tümör görüntülemede Yeni Yöntemler 16
5.11.1 Fotodinamik tanı (floresan sistoskopi) 16
5.11.2 Dar-band görüntüleme 16
5.11.3 Ek Teknolojiler 16
5.12 İkincil Rezeksiyon 16
5.12.1 Rezidüel hastalık tespiti ve tümör evrelemesi 16
5.12.2 İkinci rezeksiyonun tedavi sonuçları üzerindeki etkisi 17
5.12.3 İkinci rezeksiyonun zamanlaması 17
5.12.4 Sonuçların kaydedilmesi 17
5.13 Patoloji Raporu 17
5.14 Mesanenin transüretral rezeksiyonu, biyopsi ve patoloji raporu için kanıt ve kılavuzların özeti 17

6. HASTALIĞIN REKÜRRENSİNİN VE PROGRESYONUN TAHMİN EDİLMESİ 18
6.1 TaT1 Tümörler 18
6.1.1 WHO 1973 sınıflandırma sistemini kullanan skorlama modeller 18
6.1.1.1 2006 Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Örgütü (EORTC) skorlama modeli 18
6.1.1.2 Kemoterapi ile tedavi edilen Ta G1/G2 (WHO 1973) tümörlü hastalar için model 19
6.1.1.3 BCG ile tedavi edilen hastalar için Club Urologico Español de Tratamiento Oncologico (CUETO) 19
6.1.1.4. İdame BCG ile tedavi edilen hastalar için 2016 EORTC skorlama modeli 19
6.1.2 WHO 2004/2016 ve WHO 1973 sınıflandırma sistemlerini kullanan skorlama modeli 19
6.1.2.1 EAU NMIBC 2021 skorlama modeli 19
6.1.3 Diğer prognostik faktörler 19
6.2 Karsinoma in situ 20
6.3 Hastaların risk gruplarına göre sınıflandırılması 20
6.4 Kas invaziv olmayan Mesane Kanserinin sınıflandırmasına dair kılavuz ve kanıtların özeti 21

7. TEDAVİ 22
7.1 Sigarayı Bırakma Danışmanlığı 22
7.2 Adjuvan Tedavi 22
7.2.1 İntravezikal Kemoterapi 22
7.2.1.1 Postoperatif erken dönem tek doz intravezikal kemoterapi İnstilasyonu 22
7.2.1.2 İlave Adjuvan intravezikal Kemoterapi Uygulamaları 22
7.2.1.3 İntravezikal Kemoterapinin Etkinliğini Artırma Seçenekleri 23
7.2.1.3.1 pH, uygulama süresi ve ilaç konsantrasyonunun ayarlanması 23
7.2.3.1.2 Cihaz destekli İntravezikal kemoterapiler 23
7.2.1.4 Kanıtların özeti - intravezikal kemoterapi 24
7.2.2 İntravezikal BCG İmmünoterapisi 24
7.2.2.1 BCG'nin etkinliği 24
7.2.2.1.1 Tekrarlama Oranı 24
7.2.2.1.2 Progresyon oranı 24
7.2.2.1.3 Diğer faktörlerin etkisi 24
7.2.2.2 BCG Suşu 24
7.2.2.3 BCG toksisitesi 25

7.2.2.4 Optimal BCG Programı 26
7.2.2.4.1 Optimum indüksiyon uygulama sayısı ve idame sırasında uygulama sıklığı 26
7.2.2.4.2 Optimal idame süresi 26
7.2.2.5 Optimal BCG Dozu 26
7.2.2.6 BCG Eksikliği 26
7.2.2.7 BCG Tedavisi için Kanıt Özeti 27
7.2.3 Kombinasyon Terapisi 27
7.2.3.1 İntravezikal BCG ile Kemoterapi kominasyonunun yalnız BCG ile karşılaştırılması 27
7.2.3.2 İnterferonun kullanıldığı kombine tedavi 27
7.2.4. Karsinoma İn Situ tedavisinin spesifik yaklaşımı 27
7.2.4.1 Tedavi Stratefisi 27
7.2.4.2 İntravezikal BCG veya kemoterapi üzerine kohort çalışmaları 27
7.2.4.3 İntravezikal BCG veya kemoterapi üzerine prospektif randomize çalışmalar 27
7.2.4.4 Prostatik üretra ve üst üriner sistemde CIS tedavisi 27
7.2.4.5 Kanıt özeti - CIS tedavisi 28
7.3 İntravezikal kemoablasyon ve neoadjuvan tedavi 28
7.4 Kas invaziv olmayan mesane kanserinde radikal sistektomi 28
7.5 İntravezikal BCG immünoterapisi almamış primer veya TURM sonrası tekrarlayan tümörlerde bireysel tedavi stratejisi 28
7.6 İntravezikal Tedavi Başarısızlığına Yaklaşım 31
7.6.1 İntravezikal kemoterapi sırasında veya sonrasında nüks 31
7.6.2 İntravezikal BCG immünoterapisinden sonrası tedavi başarısızlığı 31
7.6.3 BCG'ye cevapsız tümörlerin, geç dönemde BCG'ye rağmen tekrarlayan tümörlerin, BCG tedavisinden sonra düşük dereceli nükslerin ve BCG intoleransı olan hastaların tedavisi 31
7.6.4 Kanıt özeti - intravezikal tedavi başarısızlığı 32
7.7 TaT1 tümörlerinde adjuvan tedavi ve karsinoma in situ tedavisi için kılavuzlar 33
7.8 Risk sınıflandırmasına göre TaT1 tümörleri ve karsinoma in situ tedavisi için kılavuzlar 34

8. KAS İNVAZİV OLMAYAN MESANE KANSERLİ HASTALARDA TAKİBİ 35
8.1 Kas invaziv olmayan mesane kanseri için mesanenin transüretral rezeksiyonu sonrası hastaların takibi için kılavuz ve kanıtların özeti 36

9. REFERANSLAR 36

10. ÇIKAR ÇATIŞMASI 57

11. KAYNAK BİLGİLERİ 58

1. GİRİŞ

1.1 Amaç ve hedefler

Bu değerlendirme, Kas İnvaziv Olmayan Mesane Kanseri (NMIBC), TaT1 ve karsinoma in situ (CIS) için güncellenmiş Avrupa Üroloji Birliği (EAU) Kılavuzlarını temsil etmektedir. Sunulan bilgiler, aksi belirtilmedikçe ürotelyal karsinom ile sınırlıdır. Amaç, klinik bilgiler ve önerilere odaklanarak NMIBC'nin klinik yönetimi hakkında pratik öneriler sunmaktır.

Üst sistem ürotelyal karsinomunu (UTUC) [1], kasa invaziv ve metastatik mesane kanserini (MIBC) [2] ve primer üretral karsinomu [3] ele alan ayrı EAU Kılavuzları mevcuttur. Klinik kılavuzların uzmanlar için mevcut en iyi kanıtları sunduğu, ancak kılavuz tavsiyelerine uyulmasının her zaman en iyi sonuçları vermeyebileceği vurgulanmalıdır. Kılavuzlar, hastalar için bireysel tedavi kararları verirken asla klinik deneyimin yerini tutamaz, bunun yerine hastaların bireysel tercihleri, değerleri ve koşulları da dikkate alınarak karar verilmesine yardımcı olurlar. Kılavuzlar zorunlu değildir ve yasal standart tedavi olma iddiası yoktur.

1.4 Panel yapısı

EAU NMIBC Kılavuzu Paneli, ürologlar, üro-onkologlar, bir patolog ve bir istatistikçi dahil olmak üzere uluslararası multidisipliner bir klinisyen grubundan oluşur. Bu panelin üyeleri mesane kanseri şüphesi olan hastaları tedavi eden profesyonelleri temsil etmek üzere uzmanlıklarına göre seçilmişlerdir. 2021'de iki hasta temsilcisi resmi olarak NMIBC Paneline katılmıştır. Bu belgenin hazırlanmasında görev alan tüm uzmanlar, EAU web sitesi Uroweb'de görüntülenebilecek olası çıkar çatışması beyanlarını sunmuştur: https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invaziv-bladder-cancer/.

1.3 Mevcut yayınlar

Pratik bir başvuru belgesi olan Cep kılavuzları, hem basılı metin olarak hem de iOS ve Android cihazlar için bir uygulama olarak mevcuttur. Bunlar kısaltılmış metinlerdir ve tam metin versiyonlarına başvurmak gerekebilir. EAU NMIBC Yönergelerinin tüm versiyonlarının çevirileri gibi, en son 2022 tarihinde yayınlanan çeşitli bilimsel yayınlar mevcuttur. [4] Tüm dökümanlara EAU web sitesi üroweb üzerinden ulaşılabilir: https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/.

1.4 Yayın Geçmişi ve Değişikliklerin Özeti

1.4.1 Yayın Geçmişi

Mesane Kanseri ile ilgili EAU Kılavuzları ilk olarak 2000 yılında yayınlanmıştır. 2022 NMIBC Kılavuzu, 2021 yayınının sınırlı olarak güncellenmiş halidir.

1.4.2 Değişikliklerin Özeti

Bu dökümana ek veriler eklenmiştir. Özellikle şu bölüm ve kısımlarda :

- 5.4 Görüntüleme – Mesanenin Görüntülenmesi-Raporlama ve Veri Sisteminin [VI-RADS] tanıtılmasıyla birlikte.
- 5.7.3 Kas invaziv olmayan mesane kanserinin sürveyansı - idrar biyobelirteçlerinin bireysel olarak tedavi edilen hastaların sürveyans stratejisine dahil edilmesi.
- 5.8 Sistoskopi – prosedürel şansın dahil edilmesi ('torba sıkma'). Tavsiye buna göre değiştirildi.

Öneriler	Öneri Gücü
Erkeklerde, mümkünse esnek (flexible) bir sistoskop kullanın ve proksimal üretrayı geçerken prosedürel ağrıyı azaltmak için irigasyon sıvısına "torba sıkma" tekniğini uygulayın.	Güçlü

- 5.10.2.2 Öneri değişikliği ile sonuçlanan rezeksiyon kalitesinin değerlendirilmesi

Öneriler	Öneri Gücü
Bireysel adımların Performansı	
Anormal görünümlü ürotelyumdan biyopsi alınmalı. Sitoloji veya üriner moleküler belirteç testi pozitifse, normal görünümlü mukozadan (trigondan, mesane kubbesinden, sağ, sol, ön ve arka mesane duvarından rastgele alanlardan biyopsiler) biyopsiler önerilir.	Güçlü

- 7.2.1.3.2 Cihaz destekli intravezikal kemoterapi - Mikrodalga kaynaklı hipertermi etkisi (RITE)
- Yeni bölüm 7.3 Kemoablasyon ve neoadjuvan tedavi eklendi.
- 7.6.3 BCG yanıtsız tümörlerin, geç BCG nüksü tümörlerin, BCG tedavisinden sonra düşük dereceli (LG) nükslerin ve BCG intoleransı olan hastaların tedavisinde iki öneri değiştirildi.

Genel Öneriler	Öneri Gücü
Yüksek Riskli tümöre sahip hastalar için 1-3 yıl tam doz (indüksiyon ile beraber 3,6,12,18,24,30,36. Aylarda 3'er haftalık instilasyon) intravezikal BCG uygulanması endikedir. İkinci ve üçüncü yılda idame uygulamalarından beklenen fayda, ek maliyetler, yan etkiler ve BCG'ye erişim güçlüğü ile bağlantılı sorunlar gözetilerek değerlendirilmelidir. Hast ile acil radikal sistektomi (RC) de tartışılabilir.	Güçlü
Çok yüksek riskli tümöre sahip hastalara acil radikal sistektomi öneriniz. Radikal sistektomiyi kabul etmeyen veya uygun olmayan hastalara 1-3 yıl idame BCG instilasyon tedavisi öneriniz.	Güçlü

- 7.8 Risk sınıflandırmasına göre TaT1 tümörler ve karsinoma in situ tedavisi için kılavuzlar

Öneriler	Öneri Gücü
EAU Risk Grubu:Yüksek	
1-3 yıl idame BCG instilasyon tedavisi öneriniz veya hastayla acil radikal sistektomiyi tartışınız.	Güçlü

- Bölüm 8 – Görüntüleme modaliteleri ve idrar belirteçleri hakkında ek bilgiler.

2. METODLAR

2.1 Veri Tanımlama

2022 NMIBC kılavuzları için, literatürün yapılandırılmış bir değerlendirmesi yoluyla yeni ve ilgili kanıtlar tanımlanmış, derlenmiş ve değerlendirilmiştir.

NMIBC Kılavuzlarının tüm alanlarını kapsayan geniş ve detaylı bir kapsam belirleme çalışması yapıldı. Temel araştırma çalışmaları, vaka serileri, raporlar ve editoryal yorumlar çalışma dışı bırakıldı. Yalnızca İngilizce yayınlanan ve yetişkinlere yönelik makaleler dahil edildi. Arama, 29 Mayıs 2020 ile 3 Haziran 2021 tarihleri arasında yayınlanan makalelerle sınırlıydı. Aramanın kapsadığı veritabanları arasında Pubmed, Ovıd, EMBASE ve Cochrane Merkezi Kontrollü Çalışmalar Kaydı ve Cochrane Sistematik İncelemeler Veritabanı yer aldı. Tekrarlanan yayınların dışlanmasından sonra, toplam 1.463 özgün çalışma belirlendi, alındı ve uygunluk düzeyi açısından tarandı. 2022 NMIBC kılavuzlarına toplam 40 yeni referans eklendi.

Ayrıntılı bir arama stratejisi çevrimiçi olarak mevcuttur: https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/?type=appendicespublications .

3. ve 6. Bölümler için (Epidemiyoloji, Etiyoloji ve Patoloji, Evreleme ve Sınıflandırma sistemleri, Tanı, Hastalığın rekürrens ve progresyonunu tahmin etme) bu metinde kullanılan referanslar, 2009 Oxford Kanıta Dayalı Tıp Merkezi (CEBM) Kanıt Düzeylerine dayanarak kanıt düzeylerine (KD) göre değerlendirildi [5]. Hastalık Yönetimi ve Takip bölümleri için (Bölüm 7 ve 8) 2009 CEBM kanıt düzeylerinden modifiye edilen bir sistem kullanılmıştır [5].

Kılavuzlardaki her bir öneri için modifiye GRADE metadolojisine dayanan kanıt gücü derecelendirme formu bulunmaktadır. [6,7]. Her bir güç derecelendirme formu, bir dizi temel unsuru ele alır, yani:

1. Tavsiye için var olan kanıtların genel kalitesi, bu metinde kullanılan referanslar, Oxford Kanıta Dayalı Tıp Kanıt Düzeyleri Merkezi'nden modifiye edilen bir sınıflandırma sistemine göre derecelendirilir [3]
2. Etkinin büyüklüğü (bireysel veya kombine etkiler);
3. Sonuçların kesinliği (kesinlik, tutarlılık, heterojenlik ve diğer istatistiksel veya çalışmayla ilgili faktörler);
4. İstenen ve istenmeyen sonuçlar arasındaki denge;
5. Hasta değerlerinin ve tercihlerinin müdahale üzerindeki etkisi;
6. Bu hasta değerlerinin ve tercihlerinin kesinliği

Bu temel unsurlar, panelin her bir tavsiyenin güç derecesini tanımlamak için kullandığı temeldir. Her bir tavsiyenin gücü, "güçlü" veya "zayıf" sözcükleri ile temsil edilir [4]. Her önerinin gücü, alternatif yönetim stratejilerinin arzu edilen ve istenmeyen sonuçları, kanıtların kalitesi (tahminlerin kesinliği dahil) ve hasta değerleri ve tercihlerinin doğası ve değişkenliği arasındaki denge ile belirlenir.

Ek bilgiler bu baskının genel Metodoloji bölümünde ve EAU web sitesinde çevrimiçi olarak bulunabilir; http://www.uroweb.org/guideline/. EAU Yönergelerini destekleyen derneklerin bir listesi de yukarıdaki adresten çevrimiçi olarak görüntülenebilir.

2.2 Gözden Geçirme

2021 yayını, basılmadan önce hakem tarafından gözden geçirilmiştir.

2.3 Gelecek hedefleri

Devam eden 'Mesanenin Kas İnvaziv Olmayan Ürotelyal Karsinoması Olan Hastalarda Bacillus Calmette-Guérin (BCG) Yetmezliği / BCG Yanıt Vermeyen Tanımının Bireysel Hasta Verilerinin Doğrulanması: uluslararası çok merkezli bir retrospektif çalışma' bulguları NMIBC Kılavuzlarının gelecekteki güncellemesine dahil edilecektir.

3. EPİDEMİYOLOJİ, ETİYOLOJİ VE PATOLOJİ

3.1 Epidemiyoloji

Mesane kanseri dünya çapında erkek popülasyonunda en fazla tanı alan yedinci kanser olup iki cinsiyet beraber değerlendirildiğinde onuncu sıraya gelmektedir. Dünya genelinde yaşa göre standardize edilmiş insidans hızı (100.000 kişi/yıl) erkeklerde 9.5 ; kadınlarda 2.4'tür. Avrupa Birliği'nde yaşa göre standardize edilmiş insidans hızı erkekler için 20 ; kadınlar için 4.6'dır.

Dünya genelinde mesane kanserinin yaşa göre standardize edilmiş mortalite hızı (100.000 kişi/yıl) erkekler için 3,3; kadınlar için 0,86 idi. Mesane kanseri insidans ve mortalite hızları ülkeden ülkeye risk faktörleri, tanı ve tarama uygulamaları ve tedaviye ulaşılabilirliğin farklı olması nedeniyle değişkenlik göstermektedir. Bununla birlikte, bu farklılıklar kısmen kullanılan çeşitli metodolojiler ve veri toplama kalitesinden kaynaklanmaktadır. Bazı kayıtlarda, mesane kanserinin insidans ve mortalitesi azalmıştır, bu durum muhtemelen etiyolojik ajanların etkilerinin azalmasının sonucudur.

Mesane kanseri hastalarının yaklaşık %75'i mukozaya (evre Ta,CIS) veya submukozaya (evre T1) sınırlı hastalıkla başvurmaktadır; genç hastalarda (<40 yaş) bu oran daha da yüksektir. TaT1 ve CIS hastaları, T2-4 tümörlerine kıyasla, yüksek uzun dönem sağ kalım prevelansına ve daha düşük kanser spesifik mortalite riskine sahiptir.

3.2 Etyoloji

Sigara içmek mesane kanseri için en önemli risk faktörü olup, vakaların yaklaşık %50'sinde izlenmektedir. Mesane kanseri riski tütün kullanımının süre ve yoğunluğuna bağlı olarak artmaktadır. Düşük katranlı sigaralar daha düşük mesane kanseri riski ile ilişkili değildir. Elektronik sigaralarla ilişkili risk yeterli düzeyde değerlendirilmemiştir; ancak bu kişilerin idrarında kanserojenler tanımlanmıştır. Tütün dumanına çevresel maruziyet de artmış mesane kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir. Tütün dumanı böbrekten atılan aromatik aminler ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar içermektedir.

Aromatik aminler, polisiklik aromatik hidrokarbonlar ve klorinli hidrokarbonlara mesleki maruziyet mesane kanseri için ikinci en önemli risk faktörü olup, vakaların yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır. Bu tip mesleki maruziyet daha çok boya, metal ve petrol ürünleri işleyen fabrikalarda gerçekleşmektedir. Gelişmiş endüstriyel ortamlarda bu riskler iş güvenliği yönergeleri sayesinde azalmıştır; böylelikle artık kimya işçileri genel popülasyona kıyasla daha yüksek mesane kanser insidansına sahip değillerdir. Yakın zamanda artmış mesleki dizel atığı maruziyeti önemli bir risk faktörü olarak öne çıkmaktadır. (Odds Ratio [OR]: 1.61; %95 Güven Aralığı 1.08-2.40)

Aile öyküsünün küçük bir etkisi varmış gibi görünse de günümüzde, mesane kanserinin hiçbir önemli genetik varyasyonu gösterilememiştir. Bununla birlikte ; genetik predispozisyon mesane kanseri insidansında, diğer risk faktörlerine yatkınlığı artırarak etki göstermektedir. Bunun mesane kanserinin 1. ve 2. Derece akrabalarda artmış risk ile (Riziko Oranı: 1.69;%95 güven aralığı: 1.47-1.95) ailesel kümelenmesine neden olduğu öne sürülmüştür.

İçme alışkanlıklarının etkisi belirsiz olsa da, içme suyunun klorlanması ve buna bağlı artmış trihalometan seviyeleri potansiyel olarak kanserojendir, ayrıca içme suyunda arseniğe maruz kalmak da riski

artırır. Arsenik alımı ve sigara içmek kombine etki göstermektedir. Kişisel saç boyası kullanımı ve kanser riski arasındaki ilişki hala net olmamakla birlikte; yavaş NAT2 asetilasyon fenotipine sahip kalıcı saç boyası kullanıcılarının da artmış riske sahip olduğu öne sürülmüştür. Ama geniş çaplı prospektif bir kohort çalışmasında saç boyası ile birçok kanser ve kanser ilişkili mortalite arasında bir ilişki tanımlanmamıştır. Beslenme alışkanlıkları kısıtlı bir etki göstermektedir, yakın zamanda flavanoidlerin koruyucu bir etkisi olduğu öne sürülmüştür. Yüksek sebze ve doymamış yağ (zeytin yağı) tüketimi ve ölçülü protein tüketimi ile karakterize akdeniz tipi diyet, mesane kanseri riskinde bir miktar düşüşle ilişkilendirilmiştir (Riziko Oranı 0.85,%95 Güven Aralığı 0.77-0.93). Artmış meyve tüketiminin etkisinin mesane kanseri riskini azalttığı düşünülmüş olup günümüzde bu durumun sadece kadınlarda önemli bir etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (Riziko Oranı: 0.92; %95 Güven Aralığı: 0.85-0.99).

İyonize radyasyon maruziyeti artmış risk ile bağlantılıdır; siklofosfamid ve pioglitazon ile de zayıf bir ilişki öne çıkmıştır. Metabolik faktörlerin (beden kitle indeksi, tansiyon, plazma glikozu, kolesterol ve trigliseridler) etkisi belirsizdir. Parazitik bir trematod ile tekrarlayan enfeksiyona bağlı gelişen kronik endemik sistit olan Şistozomiyazis mesane kanseri nedenlerindendir.

3.3 Patoloji

Aksi belirtilmedikçe bu metindeki bilgi üretelyal karsinoma ile sınırlıdır.

3.4 Epidemiyoloji, Patoloji, Etiyoloji Kanıt Özeti

Kanıt özeti	KD
Dünyada mesane kanseri en fazla tanı alan onuncu kanserdir.	2a
Mesane kanseri tanısıyla ilişkili birkaç risk faktörü tanımlanmıştır.	3
Sigara içmek mesane kanseri için en önemli risk faktörüdür.	3

4. PATOLOJİK EVRELEME VE SINIFLANDIRMA SİSTEMLERİ

4.1 Kas İnvaze Olmayan Mesane Kanserlerinin Tanımı

Tümör, Nod, Metastaz (TNM) sınıflandırma sistemine göre mukozaya sınırlı tümörler ve lamina propriayı tutan tümörler sırasıyla evre Ta ve T1 olarak sınıflandırılmıştır. Mukozaya sınırlı intraepitelyal yüksek evre tümörler CIS (Tis) olarak sınıflandırılmıştır. Bütün bu tümörler intravezikal instilasyon ile kombine bir şekilde transüretral mesane rezeksiyonu ile tedavi edilebilir ve bu nedenle terapötik amaçlar için kas invaze olmayan mesane kanserleri başlığında gruplandırılır. 'Kas invaze olmayan mesane kanseri' terimi bir grup tanımını temsil eder ve bütün tümörler evre (stage) ve derece (grade) ve ileri patolojik karakteristiklerine göre tanımlanmalıdır. 'Yüzeysel mesane kanseri' tanımı yanlış olduğu için artık kullanılmamalıdır.

4.2 Tümör Nod Metastaz Sınıflaması (TMN)

Birleşik Uluslararası Kanser Karşıtı Birliği (UICC) tarafından onaylanmış son TMN sınıflaması tablodaki gibidir.

Tablo 4.1 Mesane Kanserinin 2017 TMN sınıflaması

T - Primer tümör	
TX	Primer olarak tümör tespit edilmemiştir.
T0	Primer tümör için bir kanıt bulunmamaktadır.
Ta	Non invaziv papiller kanser
Tis	Karsinoma in-situ 'Flat(Non-Papiller) tümör'
T1	Subepidermal bağ dokusunu invaze etmiş tümör
T2	Kası invaze etmiş tümör T2a Tümör yüzeysel kasları invaze etmiş (iç yarısını) T2b Tümör derin kasları invaze etmiş (dış yarısını)
	T3 Tümör perivezikal dokuyu invaze etmiş T3a Mikroskopik olarak T3b Makroskopik olarak (mesane dışı kitle)

T4	Tümör Prostat stroması, Vesiküla Seminalis, Uterus, Vajina, Pelvik duvar, Abdominal duvarı invaze ettiyse T4a Tümör Prostat stroması, Vesiküla Seminalis, Uterus veya Vajinayı işgal ettiyse T4b Tümör Pelvik duvarı veya Abdominal duvarı invaze ettiyse
N - Bölgesel Lenf Nodları	
NX	Bölgesel lenf nodu değerlendirilemedi.
NO	Bölgesel lenf nodu metastazı yok.
N1	Gerçek pelvis içinde tek bir lenf noduna metastaz saptandı (hipogastrik, obturator, eksternal iliak ve presakral)
N2	Gerçek pelvis içinde birden fazla lenf noduna metastaz saptandı (hipogastrik, obturator, eksternal iliak ve presakral)
N3	Kommon iliak lenf nodlarına bir veya birden fazla metastaz
M- Uzak metastaz	
M0	Uzak metastaz yok M1a Bölgesel olmayan lenf nodlarına M1b Diğer uzak metastazlar

4.3 T1 Alt Sınıflandırması

Retrospektif kohort çalışmalarıyla lamına propia invazyonun derinlik ve kapsamının prognostik değeri olduğu ortaya konulmuştur. Bunun kullanımı en güncel 2016 Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırmasında önerilmiştir. T1 alt evreleme metodları mikrometrik (T1e ve T1m) veya histo anatomik (T1a ve T1b) prensiplere dayandırılmıştır; ancak optimal sınıflandırma sistemi henüz tanımlandırılamamıştır.

4.4 İn-situ Karsinom ve Sınıflandırılması

Karsinoma in-situ non-papiller, yüksek dereceli (HG) non invaziv ürotelyal karsinomadır. Sistoskopi esnasında biyopsi alınmazsa atlanabilir veya inflamatuar lezyon olarak yanlış yorumlanabilir. Karsinoma in-situ sıklıkla multifokaldir ve en sık mesanede gözükmekle birlikte üst üriner yollarda, prostatik kanallarda ve prostatik üretrada da meydana gelebilir.

Klinik açıdan CIS sınıflaması

- Primer: Öncesinde veya eş zamanlı papiller tümör veya öncesinden CIS öyküsü olmayan izole CIS
- Sekonder: Daha önceki tümörü CIS olmayan mesane kanseri takipli hastada CIS tespit edilmesi
- Eş zamanlı(Concurrent): Mesanede herhangi bir üretelyal tümör ile CIS'ın birlikte bulunması

4.5 Kas invaziv olmayan üretelyal mesane kanserlerinin histopatolojik derecelendirilmesi

4.5.1 Histopatolojik derecelendirme sistemi tipleri

2004 yılında Dünya Sağlık Örgütü, düşük malignite potansiyelli papiller üretelyal kanser (PUNLMP), düşük grade non-invaziv papiller karsinom (LG) ve yüksek grade non-invaziv papiller karsinomu (HG) da içeren üretelyal karsinomalar için bir histolojik sınıflandırma sistemi yayınladı. Bu sınıflama güncellenmiş 2016 WHO sınıflamasına dahil edilmiştir ve 2022 yılında yayınlanacak olan WHO sınıflamasında yer almaya devam edecektir. Daha önceki, grade 1(G1), grade 2(G2), grade 3(G3) kategorileri arasındaki farkı tanımlayan WHO 1973 sınıflamasına kıyasla kategoriler arasında farklı bir hasta sınıflandırması ortaya koymaktadır. WHO 1973 ile WHO 2004/2016 arasında hastalarda kategoriler arası önemli bir kayma vardır. Örneğin WHO 1973'e göre G3'e kıyasla daha iyi prognostik faktörlere sahip olan G2 grubunun bir alt grubunun, HG grubuna dahil edilmesi sonucu WHO 2004 sınıflamasında yüksek grade lezyon sayısındaki artış bunun bir örneğidir. Çok sayıda kurumun Bireysel Hasta Verileri Analizine (IPD) göre son on yılda PUNLMP (WHO2004/2016) olarak sınıflandırılan tümörlerin oranı çok düşük seviyelere gerilemiştir.

4.5.2 Histolojik Derecelendirmenin Prognostik Değeri

Bir sistemik inceleme ve meta analizde 2004/2016 sınıflamasının 1973 sınıflandırmasına göre nüks ve progresyonu öngörme açısından daha iyi olduğu kanıtlanmamıştır.

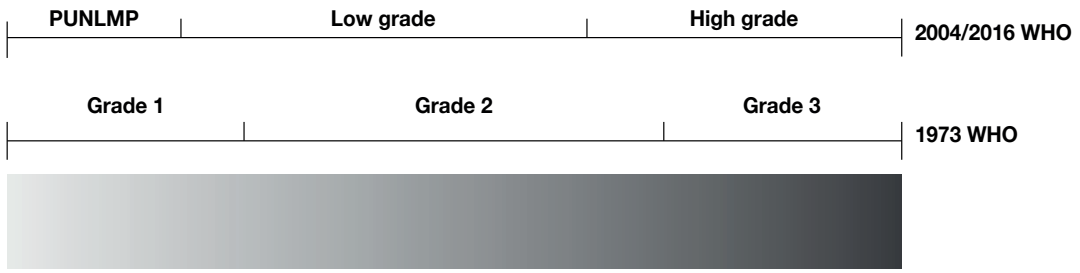
Avrupada ve Kanada'da yer alan 17 merkezde 5145 tane primer TaT1 kas invaziv olmayan mesane kanseri hastası üzerinde 2 WHO sınıflandırmasının prognostik değerlendirmesini karşılaştırmak için IPD analizi yapılmıştır. Bu hastalara transüretral mesane tümörü rezeksiyonu yapılıp arkasından doktorların kararı ile intravezikal insitilasyon yapılmıştır. Bu geniş prognostik faktör çalışmasında; her iki WHO 1973 ve WHO 2004/2016 sisteminin progresyon için prognostik değere sahipken nüks için prognostik değeri olmadığı belirtilmiştir. Karşılaştırıldığında TaT1 kas invaziv olmayan mesane kanserlerinde progresyonu gösterme açısından WHO 1973'un WHO 2004/2016 dan daha güçlü prognostik değeri bulunmuştur. Ancak her iki sınıflamanın 4 aşamalı kombinasyonları (LG/G1, LG/G2, HG/G2, HG/G3) ; sistemlerin tek başına kullanılmasına göre üstün bulunmuştur çünkü bu sistem G2 gibi büyük bir grubu farklı prognostik özelliklerine göre ikiye (HG/

LG) bölmüştür. Primer Ta mesane tümörüne sahip 3311 tane hastadan oluşan bir alt grupta, PUNLMP ile Ta LG karsinomanın benzer progresyonda olduğu bulunmuştur. Bu nedenle bu sonuçlar WHO 2004/2016 'da PUNLMP için ayrı bir evre kategorisi kullanılmasını desteklememektedir.

4.5.3 ***Histolojik derecelendirme sistemlerinin klinik uygulamaları***

- WHO klinik uygulamalarda WHO 2016 klasifikasyonun kullanılmasını desteklemektedir. Yine de bazı patologlar WHO 1973 sınıflamasını kullanmaktadır.
- Herhangi bir evreleme sisteminin klinik uygulamasında göz önünde bulundurulması gereken en önemli parametreler gözlemciler arası tekrarlanabilirlik ve prognostik değerdir (Bölüm 4.5.1 ve 4.6 ya bakınız.)
- Günlük pratikte klinik uygulamaları kolaylaştırmak için bu yönergeler her iki sınıflama sistemi için de önerilerde bulunmaktadır.

Şekil 4.1: Tümörlerin WHO 1973 WHO2004/2016 sınıflandırması sistemine göre sınıflandırılması *



**WHO 1973 G1 karsinomalar WHO 2004/2016 sınıflamasına göre düşük malignite potansiyelli papiller üretelyal kanserler (PUNLMP) ; Low grade kanserler, G2 karsinomlar Low grade(LG) ve High grade (HG) olarak ;1973 WHO sınıflamasındaki bütün G3 kanserler High Grade (HG) olarak düzenlendi.*
PUNLMP'ler invaziv olmayan neoplazmlardır ve bu nedenle AJCC/ UICC evreleme sistemi içinde evre pTa olarak kabul edilmiştir.

4.6 Stage ve Evrelemede Gözlemcilerin Kendi İçindeki ve Diğer Gözlemciler Arasındaki Değişiklikleri

Patologlar arasında CIS tanısı koyarken önemli derecede farklılıklar vardır ki sadece %70-78 vaka arasında anlaşma sağlanabilmiştir. WHO 1973 ve WHO 2004/2016 sınıflamalarının ikisinde de evre T1 ve Ta tümörlerin sınıflandırılmasında gözlemciler arası farklılık vardır. Patologlar arasında tümörlerin evreleme ve derecelendirilmesinde %50-60 uygunluk vardır. WHO 2004/2016 sınıflandırması, WHO1973 sınıflandırmasından biraz daha benzer sonuçlar sağlar.

4.7 Ürotelyal Karsinom Alt Tipleri ve Lenfovasküler İnvazyonu

Şu anda aşağıdaki ürotelyal karsinom alt tipleri kullanılmaktadır;

1. Ürotelyal karsinomlar (tüm vakaların %90'ından fazlası)
2. Kısmi skuamoz ve/veya glandüler veya trofoblastik diferansiyasyonu olan ürotelyal karsinom
3. Mikropapiller ürotelyal karsinom
4. Nested varyant (büyük nested varyant da dahil) ve mikrokistik ürotelyal karsinom
5. Plazmositik , büyük hücreli, yüzük, diffüz, farklılaşmamış (andiferansiye)
6. Lenfoepitelyoma benzeri
7. Küçük hücreli karsinomalar
8. Sarkomatoid ürotelyal karsinom
9. Ürotelyal karsinomun nöroendokrin varyantı
10. Diğer nadir varyantı olan bazı üretelyal karsinomlar

Ürotelyal karsinomun çoğu varyantı saf high grade kanserden daha kötü prognozludur. TURM (Transüretral Mesane Tümörü Rezeksiyonu) örneklerinde lenfovasükler invazyon varlığı artmış patolojik progresyon ve daha kötü prognozla ilişkilidir.

4.8 Tümör Belirteçleri ve Moleküler Sınıflama

Tümör belirteçleri ve prognostik rolleri araştırılmıştır. Bu metodlar özellikle moleküler sınıflandırmaya dayalı hastaların ayrımı gibi karmaşık yaklaşımlarda umut vericidir ama henüz rutin olarak kullanılmaya şu an için elverişli değildir .

4.9 Mesane kanseri sınıflandırması için kılavuzlar ve kanıtların özeti

Kanıt özeti	KD
İnvazyon derinliği (evre) TNM sınıflandırmasına göre sınıflandırılmıştır.	2a
Mukozaya sınırlı tümörler ve lamina propriayı invaze eden tümörler sırasıyla evre Ta ve T1 olarak sınıflandırılır. Mukozaya sınırlı non papiller ve yüksek gradeli tümörler CIS (Tis) olarak sınıflandırılmıştır.	2a
Ürotelyal NMIBC histolojik evrelemesi WHO 1973(G1-G3) ve/veya WHO 2004/2016 (PUNLMP, LG/HG) ' ya göre sınıflandırılmıştır.	2a
WHO 1973 ve WHO 2004/2016 Sınıflandırma sistemlerin ikisi de progresyon için öngörücüdür fakat nüks için değildir.	2a
WHO 1973 TaT1 NMIBC progresyonunu göstermede WHO 2004/2016 ya göre daha güçlüdür. Ancak her iki sınıflamanın 4 aşamalı kombinasyonları (LG/G1, LG/G2, HG/G2, HG/G3) ; iki sistemin tek başına kullanılmasına göre üstün bulunmuştur.	2a
WHO 2004/2016 ; WHO 1973'e göre daha iyi tekrarlanabilirlik sağlar.	2a
PUNLMP lezyonları Ta LG ile aynı prognoza sahiptir.	2a

Öneriler	Öneri Gücü
Tümör invazyonun derinliğinin sınıflandırılması (evreleme) için 2017 TNM sistemi kullanılmalıdır.	Güçlü
Her iki WHO1973 ve WHO 2004/2016 sınıflama sistemi kullanılmalıdır.	Zayıf
"Yüzeyel mesane kanseri" terimi kullanılmamalıdır.	Güçlü

5. TEŞHİS

5.1 Hasta Hikayesi

İyi bir hasta öyküsü şarttır.

5.2 Belirti ve Semptomlar

NMIBC 'de en yaygın bulgu hematüridir. Makroskopik hematüri mikroskopik hematüri ile karşılaştırıldığında daha ileri evre hastalık bulgusudur. Alt üriner sistem semptomları, özellikle irritatif işeme semptomları olan hastalarda karsinoma in-situdan şüphelenilebilir.

5.3 Fizik Muayene

NMIBC ile direkt ilgili olmasa da fizik muayene yapılması şarttır.

5.4 Görüntüleme

5.4.1 Bilgisayarlı Tomografi Ürografi ve İntravenöz Ürografi

Bilgisayarlı Tomografi Ürografi üriner yoldaki papiller tümörlerin tespit edilmesinde dolma defektleri ve/veya hidronefrozu saptamada rol oynar.

İntravenöz Ürografi, BT'nin çekilemediği durumlarda alternatiftir ama özellikle kas invaziv mesane tümörlerinde ve Üst Sistem Ürotelyal Tümörlerinde(UTUC) BT Ürografi daha fazla bilgi sağlar (Lenf notlarının durumu ve komşu organların durumları da dahil olmak üzere).

Mesane tümörü tespit edildikten sonra standart BT ürografi yapılması gerekliliği, elde edilebilecek anlamlı bulguların düşük insidansı nedeniyle şüphelidir. UTUC insidans düşüktür.(%1.8) fakat trigona lokalize tümörlerde bu oran %7.5 'a çıkmaktadır. Birden fazla ve yüksek gradeli tümöre sahip olan hastaların takibi sırasında UTUC riski artmaktadır.

5.4.2 USG

Ultrason (US), üst ve alt idrar yollarında çeşitli anormalliklere karşı orta derecede duyarlılığa sahip olduğu için fizik muayeneye ek olarak yapılabilir. Renal kitlelerin karakteristik özellikleri, hidronefroz tespiti, mesane içindeki intraluminal kitlelerin görüntülenmesini sağlar fakat hematürinin potansiyel sebeplerinin tümünü ortaya koyamaz. UTUC varlığını güvenilir bir şekilde dışlayamaz ve BT Ürografinin yerini alamaz.

5.4.3 Multi-Parametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme

Multi- Parametrek Manyetik Rezonansın mesane kanserinin evreleme ve derecelendirilmesinde yeri henüz belirlenmemiştir. Mesane kanserine sahip hastalarda standardize edilmiş MR raporlama sistemi (mesane görüntüleme ve data sistemi [VI-RADS]) daha yeni yayınlamıştır ve daha fazla doğrulanması gereklidir. 8 çalışmadan oluşan ilk sistemik incelemede gözlemciler arasındaki yüksek uyum oranıyla VI-RADS skorlama sistemi ile NMIBC'ler ; MIBC'den etkili bir biçimde ayırt edilebilmiştir.

CIS tanısı sadece görüntüleme metodları ile konulamaz. (BT ürografi, IVU, USG, MR)

5.5 Üriner Sitoloji

İşemeyle elde edilen idrarın ve mesane yıkama örneklerinin dökülmüş kanser hücreleri açısından incelemesi HG ve G3 tümörlerde yüksek sensiviteye (%83) sahip olup LG/G1 tümörlerde düşük sensitiviteye sahiptir. (%16). CIS tespit edilmesinde sensivitesi % 28-100'dur.HG/G3 hastalarda sitoloji, özellikle sistoskopiye ek olarak yapıldığında fayda sağlar. Üriner sitolojinin pozitif olması üriner traktın herhangi bir yerinde ürotelyal karsinom olabileceğini gösterirken negatif sitoloji mevcut karsinom varlığını dışlamaz .

Sitolojik yorumlama kişiye bağlıdır. Düşük hücre sayısı, üriner sistem enfeksiyonları, taş veya intravezikal insitilasyon durumu değerlendirmeyi etkileyebilir fakat tecrübeli ellerde spesifite %90'ın üstündedir .

2016 yılında yayınlanan Paris sistemi olarak bilinen standardize bir kayıt sistemi üriner sitolojinin tanı kriterlerini aşağıdakiler olarak tekrar tanımlamıştır ;

- Tanı için yeterli değil (teşhis edilemedi)
- Ürotelyal kanser yok (Negatif)
- Atipik ürotelyal hücreler (Atipi)
- HG ürotelyal kanser için şüpheli (şüpheli)
- Yüksek grade (HG)/G3 Kanser (Malign)

Bu sistemin prensip ve terminolojisi G3 ve HG kanserlerin tespitinde ürolojik sitolojinin rolünün altını çizmektedir. Paris üriner sitoloji raporlama sistemi birçok resrospektif çalışma tarafından doğrulanmıştır.

İdrar toplama bölüm 5.9 daki öneriler çerçevesinde yapılmalıdır. Genellikle örnekten bir tane sitospin lamı alınması yeterlidir. Şüpheli sitolojisi olan hastalar için araştırmanın tekrarlanması önerilir.

5.6 Üriner Moleküler Belirteç Testleri

İdrar sitolojisinin düşük sensitivitesi nedeniyle birçok belirteç geliştirilmiştir. Bu markerlerdan hiçbiri klinik kılavuzlarda tanı ve takip için rutin pratik olarak kabul edilmemiştir.

Var olan testlere bakılarak aşağıdaki sonuçlara varılmaktadır:

- Üriner sitolojiye göre sensivitesi yüksek fakat spesifitesi azdır. Benign durumlar ve daha öncesinden yapılmış BCG uygulaması üriner belirteç testlerinin sonuçlarına etki edebilir. Üriner marker testlerin sensitivitesi ve spesifitesi için çok geniş bir klinik bağlam gereklidir (görüntüleme, ilk tespiti, takibi [yüksek-risk, düşük/ orta risk]).
- Belirteçlerin performansındaki geniş aralık ve tekrar ortaya konmasındaki düşük oran hasta seçimi ve gerekli komplike laboratuvar metodları ile açıklanabilir.
- Sitoloji, UroVysion (FISH), Nuclear Matrix Protein (NMP)22®, Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR)3/ Telomerase Reverse Transcriptase (TERT) ve mikrosatellit analizinin, sistoskopi ve üst üriner sistem incelemeleri negatif olan hastalarda pozitif olması, nüks ve progresyon ihtimali daha muhtemel hastaları gösterebilir.
- Birden fazla hedefi değerlendiren, gelecek vadeden yeni üriner biyobelirteçler prospektif çok merkezli çalışmalarda test edilmelidir.

5.7 Üriner Sitoloji ve Belirteçlerin Potansiyel Uygulaması

Üriner sitoloji ve moleküler testler kullanılırken aşağıdaki amaçlar gözetilmelidir.

5.7.1 Mesane Kanseri Riski Olan Popülasyonun Taranması

Yüksek riskli popülasyonlarda mesane kanseri taramasında hematüri dipstick testi uygulanması ve eğer test pozitifse FGFR3, NMP22 veya Urovysion testlerin uygulanması önerilmiştir. Genel popülasyonda mesane kanserinin düşük insidansa sahip olması ve kısa sürede progrese olması uygulanabilirliğini ve maliyet etkinliğini kötü yönde etkilemektedir. Mesane kanserinde rutin tarama önerilmez.

*5.7.2 **Hematüri veya Mesane kanserini düşündüren diğer semptomlardan sonra hastaların araştırılması (birincil tespit)***

Şu andaki mevcut hiçbir testin sistoskopinin yerini alamayacağı genel olarak kabul edilmiştir. Ancak üriner sitoloji ya da biyobelirteçler sistoskopi ile birlikte başta CIS olmak üzere gözden kaçan tümörleri yakalamak için kullanılabilir. Bu durumda spesifite özellikle önemlidir.

*5.7.3 **Kas İnvaziv Olmayan Mesane Kanserinin Takibi***

Kas invaziv olmayan mesane kanserinde üriner sitolojinin belirteçlere karşı yararlılığı konusunda araştırmalar yapılmıştır.

5.7.3.1 Yüksek Riskli Kas İnvaziv Olmayan Mesane Kanseri Takibi

Yüksek riskli tümörler takipte erken safhada yakalanmalı ve kaçırılan tümörlerin yüzdesi mümkün olduğunca düşük olmalıdır. Bu nedenle bu hastalar için en iyi takip stratejisi sitoloji alınmasını da içeren sistoskopidir. (bkz. Bölüm 8)

5.7.3.2 Düşük/Orta Riskli Kas İnvaziv Olmayan Mesane Kanseri Takibi

Sistoskopi işlemlerinin sayısını azaltmak için, üriner belirteçler tümörler büyük, çok sayıda ve kas invaziv olmadan önce nüksü yakalayabilmelidir. Üriner sitoloji ve mevcut üriner belirteçlerın kısıtlı yönü düşük grade(LG) nüksleri yakalamada düşük sensiviteye sahip olmalarıdır. Güncel bilgilerimize göre hiçbir üriner belirteç takipte sistoskopinin yerini alamaz ya da sistoskopi sıklığını rutinde azaltamaz. Bir prospektif randomize çalışmada (RCT) mikrosatellit analizinin pozitif test sonuclarının takip sistoskopisinin kalitesini arttırabileceği ve takip sistoskopisinden önce yapılan noninvaziv idrar testinin rolünü desteklediği gösterilmiştir.

Güncel piyasada olan ve ümit vadeden 4 idrar biyobelirteci: Cx-Bladder, ADX-Bladder, Xpert Bladder ve EpiCheck'tir. Bunlar randomize kontrollü çalışmalarla test edilmemiş olmalarına rağmen yüksek grade(HG) hastalık için yapılan referans çalışmalarında o kadar yüksek sensivite ve negatif prediktif değere sahiptirler ki sistoskopinin sensivitesine yaklaşabilirler. Bu dört test düşük/orta non invaziv mesane kanserlerinde görülen nadir yüksek grade(HG) nüksünü gösterebildikleri için sistoskopinin yerini alabilir ve/veya sistoskopiyi erteleyebilmek için kullanılabilir.

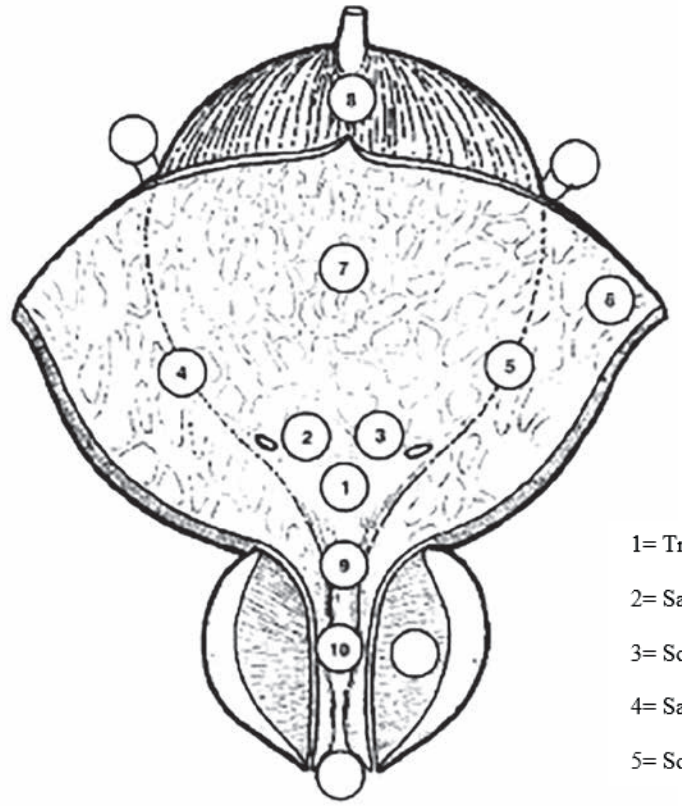
5.8 Sistoskopi

Papiller mesane kanserinin tanısı temelde mesanenin sistoskopik incelemesine ve cold- cup biyopsi ya da rezeksiyon ile örneklenen dokunun histolojik incelemesine dayanır. CIS tanısı sistoskopi, idrar sitolojisi ve multiple mesane biyopsilerinin histolojik değerlendirilmesinin bir kombinasyonu ile konur.

Sistoskopi ayaktan, günübirlik başvuru ile uygulanır. Özellikle erkeklerde topikal intraüretral anestezik kayganlaştırıcıyı takiben flexible enstrümanların kullanılması ile rijit enstrümanlara kıyasla daha iyi uyum gösterilmektedir.

Erkeklerde flexibl sistoskop ile membranöz ve prostetik üretradan geçerken "torba sıkma" tekniği ile üretral basıncın geçici olarak arttırılması da prosedür esnasında ağrıyı azaltır .

Şekil 5.1: Mesane Diyagramı



1= Trigon
2= Sağ üreteral orifis
3= Sol üreteral orifis
4= Sağ duvar
5= Sol duvar
6= Anterior duvar
7= Posterior duvar
8= Dom (Kubbe)
9= Mesane Boynu
10= Posterior Üretra

5.9 Kas invaziv olmayan mesane kanserlerinin primer değerlendirilmesinde kılavuz ve kanıtların özeti

Kanıt özeti	KD
Sistoskopi, Mesane kanseri tanısı için gereklidir.	1
Üriner sitoloji, CIS dahil yüksek gradeli tümörlerde yüksek sensitivite düzeyine sahiptir.	2b

Öneriler	Öneri Gücü
Hasta öyküsü alınmalı, hematüri ve üriner sistem semptomlarına odaklanılmalıdır	Güçlü
Hematürisi olan hastalarda ilk inceleme sırasında üriner sistem ultrasonu ve/veya bilgisayarlı tomografi-intravenöz ürografi (CT-IVU) kullanınız.	Güçlü
Bir mesane tümörü tespit edildiğinde, seçilmiş vakalarda (örn. trigon yerleşimli tümörler, çoklu veya yüksek riskli tümörler) BT ürografi çekiniz.	Güçlü
Mesane kanserini düşündüren semptomları olan hastalarda veya takip sırasında sistoskopi yapınız. Sitoloji veya başka bir non-invaziv test; sistoskopinin yerini alamaz.	Güçlü
Erkeklerde, mümkünse flexible sistoskop kullanınız ve proksimal üretrayı geçerken prosedürel ağrıyı azaltmak için irigasyon mayisine "torba sıkma" yöntemini uygulayınız.	Güçlü
Sistoskopi sırasında tümörün tüm makroskopik özelliklerini (yer, boyut, sayı ve görünüm) ve mukozal anormallikleri tanımlayınız. Mesane diyagramı kullanınız (Şekil 5.1).	Güçlü
Yüksek dereceli(HG) tümörü saptamak için sistoskopiye ek olarak idrar sitolojisini kullanınız.	Güçlü
Yeterli fiksasyon ve en az 25 mL taze idrar ile sitoloji gerçekleştiriniz. Sabah idrarı sık sitoliz varlığı nedeniyle uygun değildir	Güçlü
Sitoloji raporlaması için Paris Sistemini kullanınız.	Güçlü

5.10 TaT1 mesane tümörlerinin transüretral rezeksiyonu

5.10.1 Uygulamanın stratejisi

TURM'nin TaT1 mesane kanserindeki amacı, doğru tanı koymak ve görünen tüm lezyonları tamamen rezeke etmektir. Mesane kanseri yönetiminde çok önemli bir prosedürdür. Mesanenin transüretral rezeksiyonu bireysel adımlarla sistematik olarak yapılmalıdır.

Başarılı bir TURM için gerekli ameliyat adımları, hastalık riskini belirlemek için gerekli faktörlerin (tümör sayısı, boyut, multifokalite, karakteristik özellikler, CIS varlığı endişesi, nüks ve primer tümör), klinik evrenin (anestezi altında bimanuel muayene, klinik tümör evresinin belirlenmesi), rezeksiyonun yeterliliğinin (görsel olarak tam rezeksiyon, rezeksiyon tabanında kasın görülmesi) ve komplikasyonların varlığının (perforasyon için değerlendirme) belirlenmesidir. [132, 133]. En büyük tümörün boyutunu ölçmek için, referans olarak yaklaşık 1 cm genişliğindeki rezeksiyon halkasının(loop) ucu kullanılabilir. Tümörün özellikleri sapsız, nodüler, papiller veya düz(flat) olarak tanımlanır.

5.10.2 ***Tümör rezeksiyonunun cerrahi ve teknik yönleri***

5.10.2.1 Cerrahi rezeksiyon stratejisi (parça parça(piecemeal)/ayrı rezeksiyon, en-blok rezeksiyon)

İyi bir prognoz elde etmek için fraksiyone veya en-blok teknikle gerçekleştirilen tam bir rezeksiyon şarttır [131, 134].

- Fraksiyonlar halinde parça parça rezeksiyon (tümörün egzofitik kısmının, alttaki mesane duvarının ve rezeksiyon alanının kenarlarının ayrı rezeksiyonu), tümörün dikey ve yatay yayılımı hakkında iyi bilgi sağlar [135] (KD: 2b).
- Seçilmiş egzofitik tümörlerde monopolar veya bipolar akım, Thulium-YAG veya Holmium-YAG lazer kullanılarak en-blok rezeksiyon uygulanabilir. Vakaların %96-100'ünde detrusor kası bulunan yüksek kaliteli rezeke edilmiş örnekler sağlanır. [131, 136-139] (KD: 1b).

Seçilen teknik, tümörün boyutuna, konumuna ve cerrahın deneyimine bağlıdır.

5.10.2.2 Rezeksiyon kalitesinin değerlendirilmesi

Örnekte detrusor kasının olmaması, önemli ölçüde daha yüksek rezidüel hastalık riski, erken nüks ve tümörün yetersiz evrelenmesi ile ilişkilidir [140] (KD: 1b). Örnekte detrusor kasının varlığı, rezeksiyon kalitesinin esas kriteri olarak kabul edilir ve gereklidir (Ta LG/G1 tümörleri hariç). Cerrahi kontrol listeleri ve kalite performans gösterge programları; detrüsör kas varlığının cerrahi kaliteyi arttırdığını ve nüks oranlarını azalttığını göstermiştir [132, 133, 141, 142].

Cerrahi deneyimin TURM sonuçlarını iyileştirebileceği gösterilmiştir, bu durum eğitim programlarının önemini desteklemektedir [143]. Simülatörler üzerinde sanal eğitim, gelişmekte olan bir yaklaşımdır [144]. Simülatörler üzerinde sanal eğitimin, öğretim sürecindeki rolünün hala belirlenmesi gerekiyor. [132]. Cerrahi deneyim ve/veya hacim, retrospektif çalışmalarda hem komplikasyon riski [145], hem nüks [146] hem de sağkalım [147] ile ilişkilendirilmiştir (KD: 3).

5.10.2.3 Monopolar ve bipolar rezeksiyon

Monopolar rezeksiyonla karşılaştırıldığında, komplikasyon riskini (örn. obturator sinir stimülasyonu nedeniyle mesane perforasyonu) azaltmak ve daha iyi örnekler üretmek için bipolar rezeksiyon uygulanmıştır. Bununla birlikte mevcut 13 RCTs 'nin (2.379 hasta) sistematik bir incelemesinde, etkinlik ve güvenlik açısından bipolar ve monopolar TURM'nin hiçbir fark göstermediği belirtildiği için sonuçlar tartışmalıdır. [148-151]

5.10.2.4 Ofis tabanlı fulgurasyon ve lazer vaporizasyonu

Küçük Ta LG / G1 tümör öyküsü olan hastalarda, ayakta tedavi bazında küçük papiller nükslerin fulgurasyonu veya lazer vaporizasyonu terapötik yükü azaltabilir [152, 153] (KD: 3). Onkolojik sonuçları değerlendiren prospektif karşılaştırmalı çalışma yoktur.

5.10.2.5 Prostatın transüretral rezeksiyonu sırasında küçük papiller mesane tümörlerinin rezeksiyonu

Benign prostat hiperplazisi olan erkeklerde mesane tümörlerinin saptanması nadir değildir. Bu tümörlerin görünüm olarak papiller olması, oldukça küçük olması ve yayılım olarak multifokal olmaması şartıyla, bu tümörleri rezeke etmek ve prostat rezeksiyonuna devam etmek mümkün görünmektedir. [154, 155]. Yüksek kaliteli kanıtlar sınırlı olsa da, prostat rezeksiyonuna eşzamanlı TURM yapılması, tümör nüks veya progresyon riskinde herhangi bir artışa yol açmıyor gibi görünmektedir [156].

5.10.3 ***Mesane biyopsileri***

CIS, inflamasyondan ayırt edilemeyen kadife benzeri, kırmızımsı bir alan olarak ortaya çıkabilir veya hiç görülmeyebilir. Bu nedenle şüpheli ürotelyumdan biyopsi alınmalıdır. Pozitif idrar sitolojisi olan hastalarda (bkz. Bölüm 5.5) sistoskopide mukoza normal görünümlü bile olsa haritalandırılmış biyopsi önerilir. [157, 158]. Mesane mukozasının temsili haritasını elde etmek için trigondan, mesane kubbesinden, sağ, sol, ön ve arka mesane duvarından biyopsiler alınmalıdır. [157, 158]. Ekipman mevcutsa, fotodinamik tanı (PDD), hedefe yönelik biyopsi çin yararlı bir araçtır.

5.10.4 ***Prostatik üretra biyopsisi***

NMIBC'li erkeklerde prostatik üretra ve kanalların tutulumu bildirilmiştir. Paloe ve arkadaşları T1G3 mesane kanserli 128 erkeğin prostatik üretrasındaki CIS insidansının %11.7 olduğunu gösterdi [159] (KD: 2b). Mesane-

de CIS ve multipl tümör varlığında , tümör trigon veya mesane boynunda yer alıyorsa, prostatik üretra veya kanal tutulumu riski daha yüksektir [160] (KD: 3b). Bu gözleme dayanarak, bazı durumlarda prostatik üretradan biyopsi gereklidir (Bölüm 5.14'teki öneriye bakınız) [159, 161, 162].

5.11 Tümör vizualizasyonunda yeni yöntemler

Standart bir prosedür olarak beyaz ışık kullanılarak sistoskopi ve TURM yapılır. Bununla birlikte, beyaz ışığın kullanılması mevcut olan ancak görünmeyen lezyonların gözden kaçmasına neden olabilir, bu nedenle yeni teknolojiler geliştirilmektedir

5.11.1 Fotodinamik tanı (aminolevulinik sistoskopi)

Fotodinamik tanı, 5-aminolaevulinik asit (ALA) veya heksaminolevulinik asidin (HAL) intravezikal damlatılmasından sonra mor ışık kullanılarak gerçekleştirilir. Floresan kılavuzluğunda biyopsi ve rezeksiyonun, malign tümörlerin, özellikle de CIS'ın saptanması için geleneksel prosedürlerden daha sensitif olduğu gösterilmiştir [163, 164] (KD: 1a). Sistematik bir inceleme ve meta-analizde, hem hasta düzeyinde (%92'ye karşı %71) hem de biyopsi düzeyinde (%93'e karşı %65) analizler için havuzlanmış tahminlerde ; PDD, beyaz ışık endoskopisinden daha yüksek duyarlılığa sahipti [164]. Prospektif bir RKÇ, TURM öncesi bilinen pozitif sitolojisi olan hastalarda daha yüksek bir tespit oranı olmadığını gösterdi [165].

Fotodinamik tanı, beyaz ışıklı endoskopiden daha düşük özgüllüğe sahipti (%63'e karşı %81) [164]. Yanlış pozitiflik durumları, inflamasyon veya yakın zamanda TURM yapılmasının ardından ve BCG uygulamasından sonraki ilk 3 ayda artabilir [166, 167] (KD: 1a).

TURM'li hastalarda ALA veya HAL floresan sistoskopinin nüks oranı üzerindeki faydalı etkisi değerlendirildi. 6'sı 5-ALA ve 9'u HAL olan 2.906 hastayı içeren 14 RKÇ 'nin sistematik bir incelemesi ve analizi, kısa ve uzun vadede mesane kanseri nüksünün azaldığını göstermiştir. Bununla birlikte, progresyon ve ölüm oranlarında hiçbir fark yoktu. Analiz, denemeler ile performansa olası duyarlılık ve yayın yanlılığı arasında tutarsızlık olduğunu gösterdi [168] (KD: 1a). Bir RKÇ, beyaz ışık TURM'si ile karşılaştırıldığında ; floresan kılavuzlu TURM'de nüks ve progresyonda azalma olduğunu göstermiştir [169]. Başka bir RKÇ'de fleksible HAL-sistoskopinin, ayakta tedavi ortamında daha düşük nüks oranları göstererek faydalı olduğu kanıtlanmıştır. [170]. Bu sonuçların daha ileri çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.

5.11.2 Dar bant görüntüleme

Dar bant görüntülemede (NBI), normal ürotelyum ve hipervasküler kanser dokusu arasındaki kontrast artar. Gelişmiş kanser tespiti, NBI fleksible sistoskopi ve NBI kılavuzluğunda biyopsiler ve rezeksiyon ile gösterilmiştir [171-174] (KD: 3b). Bir RKÇ, TURM sırasında, NBI kullanıldığında nüks oranlarındaki azalmayı değerlendirdi. Çalışmanın genel sonuçları negatif olsa da, düşük riskli tümörler için 3 ve 12. ay sonunda bir fayda gözlemlendi(pTa LG, < 3cm, CIS yok)[175] (KD: 1b).

5.11.3 Ek teknolojiler

Konfokal lazer mikro endoskopi, gerçek zamanlı olarak endoskopik histolojik derecelendirme sağlamak için tasarlanmış yüksek çözünürlüklü bir görüntüleme probudur, ancak daha fazla doğrulama gerektirir [176]. Storz profesyonel görüntü geliştirme sistemi (IMAGE1 S, resmi olarak SPIES olarak adlandırılır), 4 farklı ışık spektrumu kullanan bir görüntü geliştirme sistemidir, ancak bu sistemi kullanan prospektif veriler hala sınırlıdır [177].

5.12 İkincil (Second) rezeksiyon

5.12.1 Rezidüel hastalık tespiti ve tümör evrelemesi

TaT1 lezyonlarının ilk TURM'sinden sonra önemli rezidüel tümör riski gösterilmiştir [134] (KD: 1b).

Ta veya T1 HG mesane kanserli 8.409 hastanın verilerini analiz eden sistematik bir derleme, T1 tümörlerinde %51 rezidü tümör riski ve %8 düşük evreleme riski göstermiştir. Analiz ayrıca Ta tümörlerinde yüksek bir rezidü tümör riski gösterdi, ancak bu gözlem yalnızca sınırlı sayıda vakaya dayanıyordu. Rezidü lezyonların çoğu önceki rezeke edilen tümör konumunda tespit edildi [178] (KD: 1a). T1 tümörlü 3.556 hastanın başka bir meta-analizi, rezeksiyon örneğinde detrusor kası olan bir alt grupta TURM sonrası rezidüel tümörlerin ve invaziv hastalığa progresyonun prevalans oranının yüksek kaldığını göstermiştir.

Detrusor kası bulunan 1.565 T1 tümör alt grubunda, %58'inde rezidü tümör bulundu ve vakaların %11'inde düşük evreleme tespit edildi [179]. Prospektif araştırmalar, ameliyat sonrası pozitif idrar sitolojisinin ve Xpert testinin (idrar mRNA testi) bağımsız olarak, sırasıyla ikincil rezeksiyonda rezidüel hastalık ve gelecekteki nüks riski ile ilişkili olduğunu göstermektedir [180], [181] (KD: 2b). Ancak bu verilerin daha ileri çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.

5.12.2 İkincil rezeksiyonun tedavi sonuçları üzerindeki etkisi

İkincil bir TURM, nükssüz sağkalımı (RFS) artırabilir [182, 183] (KD: 2a), BCG tedavisinden sonra sonuçları iyileştirebilir [184] (KD: 3) ve prognostik bilgi sağlayabilir [185-188] (KD: 3). BCG ile tedavi edilen T1 G3/HG tümörü (935 hastada ikinci bir rezeksiyon gerçekleştirildi) olan 2.451 hastadan oluşan geniş multisentrik kohortun retrospektif bir değerlendirmesinde, sadece ilk rezeksiyon örneğinde detrusor kası olmayan hastalarda,ikinci rezeksiyon RFS'yi, progresyonsuz sağkalımı (PFS) ve genel sağkalımı iyileştirdi(OS)[189] (KD: 3).

5.12.3 İkincil rezeksiyonun zamanlaması

Retrospektif değerlendirme, ilk rezeksiyondan 14-42 gün sonra yapılan ikincil rezeksiyonun, 43-90 gün sonra yapılan ikincil rezeksiyona kıyasla daha uzun RFS ve PFS sağladığını gösterdi. [190] (KD:3) Bu argümanlara dayanarak, seçilmiş vakalarda ilk rezeksiyondan 2 ile 6 hafta sonra ikincil TURM önerilir. (hasta seçimine ilişkin öneriler için bkz. Bölüm 5.14)

5.12.4 Sonuçların kaydedilmesi

İkincil rezeksiyonun sonuçları (rezidüel tümörler ve düşük evreleme) ilk TURM'nin kalitesini yansıtır. Amaç ilk TURM'nin kalitesini iyileştirmek olduğundan, ikincil rezeksiyonun sonuçları da kaydedilmelidir.

5.13 Patoloji raporu

TURM ve biyopsiler ile elde edilen numunenin/örneklerin patolojik incelemesi, mesane kanseri için karar verme sürecinde önemli bir adımdır [191]. Ürologlar ve patologlar arasında yakın işbirliği gereklidir. Doğru patolojik değerlendirme için yüksek kalitede rezeke edilen ve gönderilen doku ve klinik bilgi gereklidir. İlgili tüm bilgileri elde etmek için numune toplama, işleme ve değerlendirme aşağıda verilen tavsiyelere uygun olmalıdır (bkz. Bölüm 5.14) [192, 193]. Zor durumlarda, deneyimli bir genitoüriner patolog tarafından ek bir inceleme düşünülebilir.

5.14 Mesanenin transüretral rezeksiyonu, biyopsileri ve patoloji raporu için kanıt ve kılavuzların özeti

Kanıt özeti	KD
Mesane tümörünün transüretral rezeksiyonu (TUR-M) ve ardından elde edilen örnek(ler)in patoloji incelemesi, NMIBC yönetiminde temel adımdır.	1
Örnekte detrusor kasının yokluğu, önemli ölçüde daha yüksek rezidüel hastalık riski ve düşük tömür evreleme (Ta LG/G1 tümörleri hariç) ile ilişkilidir.	2b
Küçük Ta LG/G1 tümör öyküsü olan hastalarda, küçük papiller nükslerin ayaktan tedavi bazında fulgurasyonu uygulanabilir ve güvenlidir.	3
İkincil (Second) TUR-M, rezidüel tümörleri ve düşük evrelemeyi tespit edebilir, nükssüz sağkalımı artırabilir, BCG tedavisinden sonra sonuçları iyileştirebilir ve prognostik bilgi sağlayabilir.	2

Öneriler	Kanıt Düzeyi
Mesane kanseri olduğundan şüphelenilen hastalarda, mesane tümörünün transüretral rezeksiyonunu (TUR-M) ve ardından elde edilen numunenin (örneklerin) patolojik incelemesini bir tanı prosedürü ve ilk tedavi adımı olarak gerçekleştirin.	Güçlü
Ta LG/G1 tümör öyküsü olan hastalarda küçük papiller nükslerin ayaktan fulgurasyonu veya lazerle vaporizasyonu kullanılabilir.	Zayıf
TUR-M'yi sistematik olarak bireysel adımlarda gerçekleştirin: • anestezi altında bimanuel palpasyon. • tüm üretranın görsel kontrolünü sağlayacak şekilde rezektoskopun yerleştirilmesi; • mesanenin tüm ürotelyumunun incelenmesi; • prostatik üretradan biyopsi alınması (endike ise); • cold-cup mesane biyopsileri (endike ise); • tümörün rezeksiyonu; • bulguların ameliyat raporunda/notunda kaydedilmesi; • patolojik değerlendirme için numunenin/örneklerin net tanımı.	Güçlü
En-blok rezeksiyon ve fraksiyone rezeksiyon (tümörün ekzofitik kısmı, alttaki mesane duvarı ve rezeksiyon alanının kenarlarını içerecek şekilde) yapın.	Güçlü
Doku bozulmasını önlemek için TUR-M sırasında mümkün olduğunca koterizasyondan kaçının	Güçlü

Anormal görünümlü ürotelyumdan biyopsi alın. Sitoloji veya idrar moleküler marker testi pozitif ise, normal görünümlü mukozadan (trigondan, mesane kubbesinden, sağ, sol, ön ve arka mesane duvarından olacak şekilde haritalandırılmış) biyopsiler alınması önerilir. Ekipmanlar mevcutsa, floresan kılavuzlu (PDD) biyopsiler yapın.	Güçlü
Mesane boynu tümörlü vakalarda, mesanede CIS varlığı veya şüphesinde, görünür tümör olmamasına rağmen pozitif idrar sitolojisi veya pozitif marker varlığında veya prostatik üretrada şüpheli oluşum varsa prostatik rütera biyopsisi alın. İlk işlem sırasında biyopsi yapılmazsa, ikincil rezeksiyon sırasında yapılmalıdır.	Güçlü
Rezeksiyon loopu kullanarak pre-kolliküler bölgeden (saat 5 ile 7 hizasından) prostatik üretra biyopsisi alın. Prostatik üretrada anormal görünümlü alanlar varsa, buralardan da biyopsi yapılması gerekir.	Zayıf
Varsa, TUR-M sırasında tümör vizüaslizasyonunu iyileştirmek için yöntemler (floresan sistoskopi, dar bant görüntüleme) kullanın.	Zayıf
Farklı biyopsilerden ve rezeksiyon fraksiyonlarından alınan numuneleri ayrı etiketli kaplarda patoloğa yönlendirin	Zayıf
TUR-B kaydı, tümörün lokalizasyonunu, görünümünü, büyüklüğünü ve multifokalitesini, prosedürün tüm adımlarını ve rezeksiyonun kapsamını ve bütünlüğünü açıklamalıdır.	Güçlü
Pozitif sitolojisi olan ancak negatif sistoskopisi olan hastalarda; üst yol ürotelyal karsinomu, mesanede CIS varlığını (haritalandırılmış biyopsi veya PDD kılavuzlu biyopsilerle) ve prostatik üretrada tümörü (prostatik üretra biyopsisi ile) ekarte edin.	Güçlü
Aşağıdaki durumlarda ikincil (Second) TUR-B gerçekleştirin: • inkomplet ilek TUR-B'den sonra veya ilk TUR-B'nin komplet olduğundan şüphe olması durumunda • Ta LG/G1 tümörleri ve primer CIS hariç, ilk rezeksiyondan sonra numunede detrüsör kası yoksa • T1 tümörlerinde.	Güçlü
Endikasyon varsa, ilk rezeksiyondan 2-6 hafta sonra ikincil TUR-B'yi gerçekleştirin. Bu ikincil TUR-B, primer tümör bölgesinin rezeksiyonunu içermelidir.	Zayıf
İlk rezeksiyonun kalitesini yansıttığı için ikincil TUR-B'nin patoloji sonuçlarını kaydedin.	Zayıf
Patoloğu önceki tedaviler (intravezikal tedavi, radyoterapi vb.) konusunda bilgilendirin.	Güçlü
Patolojik raporda tümörün yeri, tümör derecesi ve evresi, lenfovasküler invazyon, ürotelyal karsinomun alt tipleri (varyant histolojiler), CIS ve detrüsör kas varlığı belirtilmelidir.	Güçlü

6. HASTALIĞIN REKÜRRENSİNİN VE PROGRESYONUN TAHMİN EDİLMESİ

6.1 TaT1 tümörleri

Tedavide hastanın prognozu dikkate alınmalıdır. Hastalığın nüksetmesi ve/veya progresyon riskini tahmin etmek için belirli hasta popülasyonları için çeşitli prognostik modeller tanıtılmıştır.

*6.1.1 **WHO 1973 sınıflandırma sistemini kullanan puanlama modelleri***

6.1.1.1 2006 Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Örgütü (EORTC) skorlama modeli

EORTC Genito-Üriner Kanser Grubu (GUCG), bireysel hastalarda hastalık nüksünün ve progresyonunun hem kısa hem de uzun vadeli risklerini tahmin edebilmek için, 2006 yılında WHO 1973 sınıflandırmasına dayalı bir puanlama sistemi ve risk tabloları yayınladı [194]. Puanlama sistemi, esas olarak intravezikal kemoterapi ile tedavi edilen hastalardaki en önemli 6 klinik ve patolojik faktöre dayanmaktadır:

- Tümör sayısı;
- Tümör çapı;
- Önceki tekrarlama oranı;
- T kategorisi;
- Eşzamanlı CIS;
- WHO 1973 tümör derecesi

2006 EORTC puanlama modeli kullanılarak, 1 ve 5 yıllık bireysel nüks ve progresyon olasılıkları hesaplanabilir (https://www.omnicalculator.com/health/eortc-bladder-cancer).

6.1.1.2 Kemoterapi ile tedavi edilen Ta G1/G2 (WHO 1973) tümörlü hastalar için model

Kemoterapi alan Ta G1/G2 tümörlü hastalar, nüks öyküsü, intravezikal tedavi öyküsü, tümör derecesi (WHO 1973), tümör sayısı ve adjuvan kemoterapi dikkate alınarak nüks açısından 3 risk grubuna ayrıldı [195].

6.1.1.3 BCG ile tedavi edilen hastalar için Club Urologico Español de Tratamiento Oncologico (CUETO) puanlama modeli

CUETO (İspanyol Ürolojik Onkoloji Grubu) tarafından, TURM'yi takiben 5 ila 6 aylık bir süre boyunca 12 doz intravezikal BCG'ye dayanan nüks ve progresyon riskini öngören bir model yayınlanmıştır. Bu model farklı intravezikal BCG tedavilerini karşılaştıran 4 CUETO çalışmasından 1.062 hastanın analizine dayanmaktadır. Bu hastalarda ameliyat sonrası acil instilasyon veya ikincil TURM uygulanmadı. Puanlama sistemi, yedi prognostik faktörün değerlendirilmesine dayanmaktadır:

- Cinsiyet;
- yaş;
- önceki tekrarlama durumu;
- tümör sayısı;
- T kategorisi;
- ilişkili CIS;
- WHO 1973 tümör derecesi.

Bu model kullanılarak hesaplanan rekürrens riski, EORTC tablolarında elde edilenden daha düşüktür. Progresyon için olasılık sadece yüksek riskli hastalarda daha düşüktür [196] (KD: 2a). CUETO tablolarındaki düşük riskler, bu çalışmada BCG kullanımına bağlanabilir. EORTC skorlama sisteminin prognostik değeri, BCG ile tedavi edilen CUETO hastalarından elde edilen veriler ve bağımsız hasta popülasyonunda uzun süreli takip ile doğrulanmıştır [197, 198] (KD: 2a).

6.1.1.4 İdame BCG ile tedavi edilen hastalar için 2016 EORTC puanlama modeli

1 ila 3 yıllık idame BCG ile tedavi edilen ve CIS'ı olmayan 1.812 orta ve yüksek riskli hastada, hastalığın nüksü için EORTC; prognostik faktörler, evre, önceki hastalık nüks oranı ve tümör sayısının en önemli parametreler olduğunu buldu. Hastalık progresyonu ve hastalığa özgü sağkalım için WHO 1973 derecesi önemli iken, yaş ve WHO 1973 derecesi Genel Sağkalım(OS) için en önemli prognostik faktörlerdi. T1 G3 tümörü olan hastalar, sırasıyla %11.4 ve %19.8'lik 1 ve 5 yıllık hastalık progresyon oranları ile kötü performansa sahipti. Bu veriler kullanılarak, BCG ile tedavi edilen hastalar için EORTC risk grupları ve nomogramları geliştirildi [199] (KD: 2a).

6.1.2 ***WHO 2004/2016 ve WHO 1973 sınıflandırma sistemlerini kullanan puanlama modeli***

6.1.2.1 EAU NMIBC 2021 skorlama modeli

Hem WHO 1973 hem de WHO 2004/2016 sınıflandırma sistemlerini (merkezi patoloji incelemesi olmadan) kullanarak hastalığın progresyon riskini güncellemek ve yeni prognostik faktör risk grupları oluşturmak için 1990'dan 2018'e kadar tedavi edilen 3.401 primer hastadan alınan bireysel hasta verileri kullanıldı [50] (bkz. Bölüm 4.5). Yalnızca TURM ± intravezikal kemoterapi ile tedavi edilen hastalar dahil edildi, adjuvan intravezikal BCG ile tedavi edilenler, BCG'nin hastalığın progresyon riskini azaltabileceğinden çalışma dışı bırakıldı. Çok değişkenli analizden, tümör evresi, WHO 1973 derecesi,WHO 2004/2016 derecesi, eşlik eden CIS, tümör sayısı, tümör boyutu ve yaşı, hastalık progresyonun bağımsız öngörücüleriydi [50].

Bu, bireysel olarak bir hastanın risk grubunu ve progresyon olasılığını hesaplamak için parametrelerden biri olarak WHO 2004/2016 sınıflandırma sisteminin dahil edildiği mevcut tek modeldir. WHO 2004/2016 sınıflandırma sistemi, patologlar tarafından kullanılan ana derecelendirme sınıflandırma sistemi olduğundan, Kılavuzlar Paneli, risk grupları tanımı için 2021 EAU NMIBC skorlama modelinin kullanılmasını önerir (bkz. Bölüm 6.3). 2021 EAU NMIBC skorlama modeli, tümör progresyon riskini belirleyip nüksü belirleyemediğinden, bir bireyin hastalık nüks riskinin hesaplanması için Bölüm 6.1.1'de belirtilen modellerden herhangi biri kullanılabilir.

6.1.3 ***Diğer prognostik faktörler***

- T1G3 tümörlerde, önemli prognostik faktörler kadın cinsiyet, BCG indüksiyon tedavisi almış erkeklerde prostatik üretrada CIS ve BCG ile tedavi edilen hastalarda yaş, tümör boyutu ve eşzamanlı CIS (hastaların %62si yalnızca indüksiyon tedavisi alanları) idi [159 , 200] (KD: 2b)
- Divertikül duvarında kas tabakası olmadığı için mesane (psödo) divertikülü içinde T1G3 tümörü olan hastalara dikkat edilmelidir [201] (KD: 3)
- T1 tümörlü hastalarda ikinci TURM'de rezidü T1 hastalık bulgusu olumsuz bir prognostik faktördür [186-188] (KD: 3).

- TURM ile tedavi edilen T1G2 tümörlü hastalarda 3. ayda nüks görülmesi progresyonun en önemli belirleyicisiydi [202] (KD: 2b).
- Patolojik faktörlerin prognostik değeri başka bir bölümde tartışılmıştır (bkz. Bölüm 4.6). Moleküler belirteçlerin halihazırda kullanılan risk tablolarının öngörücü doğruluğunu geliştirmedeki rolünü belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır [197, 203].
- KIOMK'da ameliyat öncesi nötrofil/lenfosit oranı prognostik değere sahip olabilir. Ancak bu verinin daha fazla çalışma ile doğrulama ihtiyacı vardır [204].

6.2 Karsinoma in situ (CIS)

Tedavi edilmediğinde, CIS'li hastaların yaklaşık %54'ü kas invaziv hastalığa ilerler [205] (KD:3) . Güvenilir prognostik faktörler olmasa da bazı çalışmalar, primer CIS'e kıyasla T1 tümöre eşlik eden CIS'da [206, 207], yaygın CIS'da [208] ve prostatik üretranın CIS tutulumunda [159] daha kötü bir prognoz bildirmiştir. (KD: 3).

BCG veya kemoterapi ile intravezikal tedaviye yanıt, hastalığın progresyonu ve mesane kanserine bağlı ölüm için önemli bir prognostik faktördür.[196-198, 202]. İntravezikal tedaviye yanıt vermeyenlerler (%66) ile karşılaştırıldığında tam yanıt verenlerin yaklaşık %10 ila %20'si, sonunda kas invaziv hastalığa ilerler. [209, 210] (KD: 2a).

6.3 Risk gruplarına göre hasta sınıflandırması

Tedavi önerilerini kolaylaştırmak için Kılavuzlar Paneli, kas invaziv hastalığa progresyon olasılığını temel alarak risk gruplarına ayrılarak değerlendirilmelerini önerir. EAU kılavuzlarında yer verilen yeni risk grubu tanımlamaları, Bölüm 4.5 ve 6.1.2'de sunulduğu gibi primer hastalarda bir bireysel hasta verisi meta-analizine ve progresyon puanlarının (2021 EAU KİOMK puanlama modeli) hesaplanmasına dayanmaktadır [50].

Her bir hastada risk grubunun hesaplanması için WHO 1973 ve WHO 2004/2016 sınıflandırma sistemlerinden biri veya her ikisi kullanılabilir. 5 yılda progresyon olasılığı, risk grupları arasında %1'den az ile %40'tan fazla aralığında değişmektedir.

Varyant histoloji, lenfovasküler invazyon, primer CIS ve prostatik üretrada CIS gibi bireysel hasta verilerinin toplanmadığı durumlarda, hastaları risk gruplarına ayırmak için literatür verileri kullanılmıştır.

WHO 2004/2016 veya WHO 1973 sınıflandırma sistemlerine dayalı yeni EAU KİOMK prognostik faktör risk gruplarının klinik bileşimleri Tablo 6.1'de verilmektedir. Günlük klinik uygulamada bir hastanın risk grubunu belirlemeyi kolaylaştırmak için Web (www.nmibc.net), iOS ve Android için uygulamalar (iOS için geçerli web sitesi https://apps.apple.com/us/app/eau-nmibc-risk-calculator/id1578482687 ve Android için geçerli web sitesi /https://play. google.com/store/apps/details?id=net.ydeal.nmibc) geliştirilmiştir. Yeni EAU KİOMK risk grupları için 1, 5 ve 10 yılda bireysel hastalık progresyon olasılığı Tablo 6.2'de sunulmaktadır.

Tablo 6.1: WHO 2004/2016 veya WHO 1973 derecelendirme sınıflandırma sistemlerine dayalı yeni EAU KİOMK prognostik faktör risk gruplarının klinik özellikleri [50]

- Bu tabloyu kullanmak için iki sınıflandırma sisteminden (WHO 1973 veya WHO 2004/2016) yalnızca biri gereklidir
- Bireysel bir hastada her iki sınıflandırma sistemi de mevcutsa, Panel daha iyi prognostik değere sahip olduğundan WHO 1973'e dayalı risk grubu hesaplamasının kullanılmasını önerir.
- Düşük dereceli tümörler kategorisi (WHO 2004/2016), PUNLMP (Düşük malign potansiyele sahip papiller ürotelyal neoplazm) olarak sınıflandırılan tümörleri olan hastaları da içerir.
- Ek klinik risk faktörleri şunlardır*:
  - yaş > 70;
  - çok sayıda papiller tümörler
  - tümör çapı > 3 cm

Düşük Risk	primer, soliter, çapı < 3 cm olan Ta/T1 LG/G1 tümör, yaş 70'in altında, CIS yok.
	İlave klinik risk faktörlerinden (yukarıda gösterildi*) en fazla 1 tanesinin eşlik ettiği CIS olmayan primer Ta LG/G1 tümör
Orta Risk	Düşük,Yüksek veya Çok Yüksek risk grubuna dahil olmayan, CIS saptanmayan hastalar
Yüksek Risk	Çok yüksek risk grubuna dahil olanlar HARİÇ, CIS olmaksızın tüm T1 HG/G3 Çok yüksek risk grubuna dahil olanlar hariç tüm CIS hastaları
	Evre, derece ile birlikte ek klinik risk faktörleri: • Ta LG/G2 veya T1 G1, 3 risk faktörünün hepsi var, CIS yok • Ta HG/G3 veya T1 LG, en az 2 risk faktörü mevcut, CIS yok • T1 G2 en az 1 risk faktörü var, CIS yok

Çok Yüksek Riks	**Evre, derece ile birlikte ek klinik risk faktörleri:** • Ta HG/G3 ve CIS var ve beraberinde 3 risk faktörünün tamamı var • T1 G2 ve CIS ile en az 2 risk faktörü var • T1 HG/G3 ve CIS ile en az 1 risk faktörü var • T1 HG/G3, CIS yok, 3 risk faktörünün tamamı var

Puanlama modeli bir bireysel hasta verisi meta analizine dayanmaktadır, ancak primer CIS (yüksek riskli) veya tekrarlayan tümörleri olan hastaları ve ayrıca varyant histoloji (mikropapiller, plazmositoid, sarkomatoid, küçük hücreli, nöroendokrin) ve lenfovasküler invazyon gibi bazı patolojik parametreleri dikkate almaz. Yine de:

- Literatürden elde edilen verilere dayanarak; prostatik üretrada CIS saptanan, bazı varyant histolojili ürotelyal karsinomu veya lenfovasküler invazyonu olan tüm hastalar çok yüksek risk grubuna dahil edilmelidir.
- Tekrarlayan tümörleri olan hastalar, diğer prognostik faktörleri de değerlendirmeye alınarak orta, yüksek veya çok yüksek risk gruplarından birine dahil edilmelidir.

Tablo 6.2: Yeni EAU KİOMK risk gruplarında 1, 5 ve 10 yılda hastalık progresyonu olasılıkları

Risk grupları	Progresyon Olasılığı ve %95 Güven Aralığı (GA)		
	1 yıl	5 yıl	10 yıl
WHO 2004/2016 ile Yeni Risk Grupları			
Düşük	%0.06 (GA: %0.01–%0.43)	%0.93 (GA: %0.49–%1.7)	%3.7 (GA: %2.3–%5.9)
Orta	%1.0 (GA: %0.50 –%2.0)	%4.9 (GA: %3.4 –%7.0)	%8.5% (GA: %5.6–%13)
Yüksek	%3.5 (GA: %2.4–%5.2)	%9,6 (GA: %7.4–%12)	%14 (GA: %11–%18)
Çok yüksek	%16 (GA:%10-%26)	%40 (GA:%29-%54)	%53 (%36-%73)
WHO 1973 ile Yeni Risk Grupları			
Düşük	%0.12 (GA: %0.02–%0.82)	%0.57 (GA: %0.21–%1.5)	%3.0 (GA: %1.5–%6.3)
Orta	%0.65 (GA: %2.6–%5.7)	%3.6 (GA: %2.7–%4.9)	%7.4 (GA: %5.5–%10)
Yüksek	%3.8 (GA: %2.4–%5.2)	%11 (GA: %8.1–%14)	%11 (GA: %10–%19)
Çok yüksek	%20 (GA: %12–%32)	%44 (GA: %30–%61)	%59 (GA: %39–%79)

WHO = Dünya Sağlık Örgütü.
Tablo 6.2 şu hastaları içermez: Varyant histolojileri olan, lenfovasküler invazyonu olan, prostatik üretrada CIS olan, primeri CIS olan yahut rekürren hastalığı olan hastalar.

6.4. Kas invaziv olmayan mesane kanserinin sınıflandırılmasına dair kanıt ve kılavuzların özeti

Kanıtların özeti	KD
EAU KİOMK 2021 puanlama modeli ve risk tabloları, WHO 1973 veya WHO 2004/2016 sınıflandırma sistemini kullanarak primer KİOMK'lu vakalarda hastalık progresyonunun kısa ve uzun vadeli risklerini tahmin eder (bkz. Bölüm 6.1.2.1).	2a
2006 EORTC puanlama modeli ve risk tabloları, WHO 1973 sınıflandırma sistemini kullanarak KİOMK'lu vakalarda kısa ve uzun vadeli hastalık nüksü ve progresyon ihtimalini tahmin eder (bkz. Bölüm 6.1.1.1).	1a
Kemoterapi alan TaG1/G2 tümörlü hastalar; intravezikal tedavi anamnezi, tümör derecesi (WHO 1973), tümör sayısı ve adjuvan kemoterapi uygulanması gibi etkenler gözetilerek rekürrens ihtimali açısından ayrıca üç risk grubuna ayrılmıştır.	2a-b
5 ila 6 aylık BCG ile tedavi edilen hastalarda, CUETO skorlama modeli, WHO 1973 sınıflandırma sistemini kullanarak kısa ve uzun vadeli hastalık nüksü ve progresyon risklerini öngörür (bkz. Bölüm 6.1.1.3).	2a
En az 1 yıl BCG idamesi alan hastalarda; önceki nüks oranı ve tümör sayısı, hastalık nüksü için en önemli prognostik faktörlerdir. Evre ve derece, hastalığın progresyonu ve hastalığa özgü sağkalım için en önemli prognostik faktörlerdir; hastanın yaşı ve tümörün derecesi (WHO 1973), genel sağkalım için en önemli prognostik faktörlerdir (bkz. Bölüm 6.1.1.4).	2a

Öneriler	Öneri Gücü
Hastaları Tablo 6.1'e göre dört risk grubuna ayırın. Bir hastanın risk grubu, www.nmibc.net adresinde bulunan EAU risk grubu hesaplayıcısı kullanılarak belirlenebilir.	Güçlü
BCG tedavisi almayan, primer TaT1 tümörü olan bir hastada hastalığın progresyon riski hakkında bilgi edinmek için Tablo 6.2'deki verileri kullanın.	Güçlü

Basil Calmette-Guerin (BCG) tedavisi uygulanmayan hastalarda tümör rekürrens riskini tahmin etmek için 2006 EORTC puanlama modelini kullanın.	Güçlü
İntravezikal BCG immünoterapisi ile tedavi edilen hastalarda tümör rekürrens riskini tahmin etmek için 2016 EORTC puanlama modelini veya CUETO risk puanlama modelini kullanın (2016 EORTC modeli 1 ila 3 yıllık idame için, CUETO modeli ise 5 ila 6 aylık BCG için hesaplanır).	Güçlü

7. TEDAVİ

7.1 Sigarayı bırakma danışmanlığı

Sigaranın tümör rekürrens ve progresyonu riskini arttırdığı doğrulanmıştır [198, 199] (KD: 3). MK'de sigarayı bırakmanın MK tedavisinin sonucunu olumlu etkileyip etkilemeyeceği hala tartışmalı olsa da, tütün içimi ile bağlantılı genel riskler nedeniyle hastalara sigarayı bırakmaları tavsiye edilmelidir [201, 213-215] (KD:3).

7.2 Adjuvan tedavi

TURM tek başına bir TaT1 tümörü tamamen ortadan kaldırabilse de, bu tümörler sıklıkla tekrarlar ve KİMK'e ilerleyebilir. 3 aylık nüks oranındaki yüksek değişkenlik, TURM'nin inkomplet yapıldığını veya hastaların büyük bir kısmında nükslere neden olduğunu gösterir [134]. Bu nedenle tüm hastalarda adjuvan tedavi düşünülmelidir.

7.2.1 İntravezikal kemoterapi

7.2.1.1 Postoperatif erken dönem tek doz intravezikal kemoterapi instilasyonu

Hemen yapılan tek doz instilasyonun (SI), TURM'den sonra lümendeki tümör hücrelerini yok ettiği ve rezeksiyon bölgesinde rezidüel tümör hücreleri ile gözden kaçan küçük tümörler üzerinde ablatif etki yaratarak etki gösterdiği ortaya konmuştur [216-219] (KD: 3).

1.476 ila 3.103 hastayı kapsayan dört büyük meta-analiz, tutarlı bir şekilde, TURM'den sonra SI'ın, tek başına TURM'ye kıyasla nüks oranını önemli ölçüde azalttığını göstermiştir [220-223] (KD: 1a). Gerekli şartları sağlayan 2.278 hastanın [220] SR ve bireysel hasta verisi meta-analizinde, SI'ın 5 yıllık nüks oranını %59'dan %45'e, yani %14 oranında azalttığı gösterilmiştir. Yalnızca primer tümörü olan, yıllık ≤1 nüks oranı olan orta risk tümörü olan veya 2006 EORTC nüks skoru < 5 olan hastalar SI'dan fayda görmüştür. 2006 EORTC nüks skoru ≥ 5 olan hastalarda ve/veya önceden nüks oranı yılda 1'in üzerinde olan hastalarda, SI'ın tek bir adjuvan tedavi olarak etkili olmadığı görülmüştür. İlaçların randomize olarak karşılaştırılması yapılmamıştır [220-223].

Tek doz mitomisin C (MMC), epirubisin veya pirarubisinin her birinin faydalı etkisi olduğu gösterilmiştir [220]. Her grupta yaklaşık 200 hasta bulunan bir randomize kontrollü çalışmada (RKÇ) tek doz gemsitabin uygulaması, oldukça düşük toksisite oranları ile plasebo kontrolüne (salin) göre daha üstündü [224]. Bu bulgular, daha kısa bir instilasyon süresi uygulanan önceki bir çalışma ile çelişmektedir [225]. Böhle ve arkadaşlarının çalışmasında, kontrol grubundaki düşük nüks oranını açıklayabilecek şekilde, her iki grupta ameliyat sonrası 24 saat boyunca sürekli salin irrigasyonu uygulanmıştır [225]. İki meta-analiz, erken rekürrenslerin önlenmesinde sürekli salin irrigasyonun etkinliğini önermektedir [226, 227].

Tümör hücresi implantasyonunun önlenmesi girişimi, TURM'den sonraki ilk birkaç saat içinde başlatılmalıdır. Bu süreden sonra, tümör hücreleri sıkıca implante olur ve hücre dışı matris tarafından kaplanır [216, 228-230] (KD: 3). Tüm SI çalışmalarında, instilasyon 24 saat içinde uygulandı. İki RKÇ'de, apazikuon ile SI'ın genel bir etkisi bulunamamış olsa da; aksine, bir post-hoc analiz, TURM'yi takiben 90 dakika içinde apazikuon alan hastalarda nüks riskinde bir azalma bulmuştur [231]. SI'nın etkinliğini en üst düzeye çıkarmak için, instilasyonun TURM'den sonra mümkün olan en kısa sürede, tercihen ilk iki saat içinde uyanma odasında ve hatta ameliyathanede verilmesine izin veren esnek uygulamalar geliştirilmelidir. İlaç ekstravazasyonu olan hastalarda ciddi komplikasyonlar bildirildiğinden [232, 233] güvenlik önlemleri alınmalıdır (bkz. Bölüm 7.7).

7.2.1.2 İlave adjuvan intravezikal kemoterapi uygulamaları

Daha fazla adjuvan intravezikal tedaviye duyulan ihtiyaç prognoza bağlıdır. Düşük riskli hastalarda (Tablo 6.1 ve 6.2), bir SI nüks riskini azaltır, standart ve tam tedavi olarak kabul edilir [220, 221] (KD: 1a). Bununla birlikte, diğer hastalar için, nüks ve/veya progresyon olasılığının yüksek olması nedeniyle SI inkomplet bir tedavi olarak kalır (Tablo 6.1 ve 6.2). Uygulama şemalarının aşağıda belirtilen karşılaştırmalarına dair etkinlik verileri yayınlanmıştır:

Yalnızca tek doz instilasyon karşılık SI ve tekrarlayan insitilasyonlar
Bir çalışmada, SI'den sonra daha fazla kemoterapi instilasyonu orta riskli hastalarda rekürrenssiz sağkalımı (RFS) arttırmıştır [234] (KD: 2a).

Tekrarlı kemoterapi insitilasyonlarına karşılık Adjuvan tedavi verilmemesi
On bir randomize çalışmadan 3.703 hastanın geniş bir meta-analizi, bir yılda nüks olasılığında, tek başına TURM'ye kıyasla kemoterapi lehine oldukça önemli (%44) bir azalma olduğunu gösterdi [235]. Bu durum, nüks izlenen hasta sayısında %13-14'lük mutlak bir farka tekabül etmektedir. Bu bulguların aksine, iki meta-analiz, BCG tedavisinin tümör progresyonu riskini azaltabileceğini göstermiştir [236, 237] (bkz. Bölüm 7.2.2.1) (KS: 1a). Ayrıca, BCG idame tedavisi, nüksleri önlemede kemoterapiye göre önemli ölçüde daha iyi görünmektedir [238-240] (bkz. Bölüm 7.2.2.1) (KD:1a). Ancak BCG, kemoterapiden ciddi derecede daha fazla yan etkiye neden olur [240] (KD:1a).

SI + takip eden dönemde tekrarlı uygulamalara karşılık sadece ileri dönemde tekrarlı uygumalar
Orta risk grubundaki hastalarda yapılan çeşitli çalışmalarda, takip eden dönemde tekrarlı adjuvan instilasyonlar yapılanlardaki gibi SI'ın rekürrensi azalttığı gösterilmiştir [241-244]. 2,243 KİOMK hastasını içeren ve tek doz mitomisin C uygulamasını, TURM'den iki hafta sonra başlatılan MMC instilasyonu ile karşılaştıran bir RKÇ'de (ardından her iki tedavi kolunda takip eden dönemde tekrarlı instilasyonlar), üç yılda nüks riskinde erken tek doz uygulama lehine %9'luk önemli bir azalma gösterilmiştir (%36'dan %27'ye). Bu etki, ek adjuvan mitomisin c instilasyonları alan orta ve yüksek risk grubundaki hastalarda anlamlıydı [241] (KD: 2a). Yazarın ilk yayında kullandığı risk gruplarının tanımı önemli ölçüde farklılık gösterdiğinden, ikinci analizde hasta sınıflandırması tekrar yapıldığında SI'nın ardından yapılan tekrarlı mitomisin C instilasyonlarının SI'nın etkinliğini arttırdığı görüldü [245]. Bazı hastalar yeterli tedavi almadığından bu çalışmanın sonuçları dikkatle değerlendirilmelidir. Bir RKÇ'de, ağırlıklı yüksek riskli mesane kanseri hastalarında tek doz epirubisinle SI sonrasında tekrar kemoterapi veya BCG instilasyonu yapılan hastalarda, SI epirubisin etkisiz bulunmuştur [246].

Optimal intravezikal kemoterapi uygulama rejimi
Tekrarlanan kemoterapi instilasyonlarının süresi ve sıklığı hala tartışmalıdır; ancak bir yılı geçmemelidir [231] (KD: 3).

7.2.1.3 İntravezikal kemoterapinin etkinliğini artırma seçenekleri
7.2.1.3.1 pH, uygulama süresi ve ilaç konsantrasyonunun ayarlanması
Prospektif, randomize, çok merkezli bir RCT, intravezikal solüsyonun nüks oranını azalttığını gösterdi [247] (KS: 1b). Başka bir çalışma, bir saatlik mitomisin c uygulama süresinin 30 dakikalık uygulama ile karşılaştırıldığında daha etkili olduğunu bildirdi, ancak bir ve iki saatlik uygulama sürelerinin etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışma mevcut değildi [248] (KD:3). Epirubisin kullanan başka bir RCT, ilaç konsantrasyonun tedavi süresinden daha önemli olduğunu belgelemiştir [249] (KD: 1b). Öneriler bu veriler ışığında oluşturulmuştur (bkz. Bölüm 7.7). Alternatif idame planlarının kullanımı yanında, idrar pH'sının ayarlanması yoluyla da mitomisin C'nin etkinliği artırılabilir. Yayınlanmış çalışmaların çoğu bu yaklaşımı desteklemediğinden bu uygulamayla ilgili öneride bulunulmamıştır.

7.2.1.3.2 Cihaz destekli intravezikal kemoterapi
Mikrodalga kaynaklı hipertermi etkisi (RITE)
Yüksek riskli tümörleri olan hastalarda mikrodalga ile indüklenen hipertermi kullanarak mitomisin C'nin etkinliğini artırma konusunda umut verici veriler sunulmuştur [250]. Orta ve yüksek riskli mesane kanseri hastalarında bir yıllık BCG ile bir yıllık mitomisin C ve mikrodalga kaynaklı hipertermiyi karşılaştıran bir RKÇ'de, mitomisin C grubunda 24 ayda rekürrenssiz sağkalım oranında artış gösterilmiştir [251] (KD: 1b).

Hipertermik intravezikal kemoterapi
Uygulanan mitomisin C'nin sıcaklığını artıran farklı teknolojiler mevcuttur, ancak bunların etkinlikleriyle ilgili veriler hala eksiktir.

Elektromotor ilaç uygulaması
Yüksek riskli tümörleri olan hastalarda, BCG ile elektromotiv ilaç uygulaması (EMİU) kullanılarak uygulanan mitomisin C'nin kombine edilerek kullanıldığı küçük bir RKÇ'de bu kombinasyonun etkin olduğu gösterilmiştir [252]. Bununla birlikte, bu sonucun doğrulanması gerekmektedir.

BCG'ye yanıt vermeyen tümörleri olan hastalarda cihaz destekli instilasyonların uygulanması için bkz. Bölüm 7.6.3.

7.2.1.4 Kanıtların özeti - intravezikal kemoterapi

Kanıtların özeti	**KD**
Düşük riskli KİOMK'li hastalarda ve önceki TURM'den bir yıldan fazla bir süre sonra küçük bir TaLG/G1 nüksü saptanan hastalarda, tek doz uygulama (SI), tek başına TURM'ye kıyasla nüks oranını önemli ölçüde azaltır.	1a
Tek doz uygulama (SI), sonrasında ek adjuvan kemoterapi uygulansa bile, nüks üzerinde bir etkiye sahip olabilir.	3
Orta risk hastalarda tekrarlı kemoterapi uygulamaları (geçmişte SI olsa da olmasa da) rekürrenssiz sağkalım oranını arttırır.	2a

7.2.2 ***İntravezikal basil Calmette-Guérin (BCG) immünoterapisi***

7.2.2.1 BCG'nin Etkinliği

7.2.2.1.1 Tekrarlama oranı

Beş meta-analiz, TURM sonrası BCG'nin, KİOMK'nin tekrarını önlemede tek başına TURM veya TURM+kemoterapiden daha üstün olduğunu doğrulamıştır [238, 253-256] (KS: 1a). Orta ve yüksek riskli tümörlerle yapılmış üç RKÇ'de, BCG'yi epirubisin ve interferon (INF) [257], mitomisin C [258] veya tek başına epirubisin [239] ile karşılaştırmış ve tümör nüksünü önlemede BCG'nin üstünlüğünü doğrulamıştır (KD:1A). Etki uzun sürelidir [239, 258] ve orta riskli tümörler ayrı değerlendirildiğinde de bu uzun süreli etki gözlenmiştir. [239]. Bir meta-analizde [238], mitomisin C ile BCG'yi karşılaştıran dokuz RKÇ'ye kayıtlı 2.820 hastadan alınan bireysel verileri değerlendirildi. BCG idamesi ile yapılan çalışmalarda, mitomisin C'ye kıyasla BCG ile nüks riskinde %32'lik bir azalma bulunurken, BCG idamesi yapılmayan hastalarda nüks riskinde %28'lik bir artış gözlenmiştir. Bir Cochrane sistematik incelemesi, BCG'nin MMC'ye göre nüks oranını azaltmada daha etkili olduğunu doğrultamıştır [259].

7.2.2.1.2 Progresyon oranı

İki meta-analiz, BCG tedavisinin tümör progresyonu riskini geciktirdiğini ve potansiyel olarak azalttığını göstermiştir [236, 237, 256] (KD: 1a). EORTC Genito-Üriner Kanserler Grubu (GUCG) tarafından yürütülen bir meta-analiz, 24 RKÇ'ye kayıtlı 4.863 hastanın verilerini değerlendirdi. Çalışmaların 20'sinde, bir BCG idame yöntemi kullanıldı. 2.5 yıllık medyan takip esas alındığında, kontrol gruplarında (tek başına TURM, TURM ve intravezikal kemoterapi veya TURM ile ek diğer immünoterapiler) karşılaştırıldığında, kontrol grubu hastalarının %13,8'inde, BCG ile tedavi edilen hastaların ise %9.8'inde tümörler progrese olmuştur. Bu, BCG idame tedavisi ile progresyon olasılığında %27'lik bir azalma olduğunu göstermektedir. Progresyon olasılığındaki azalma, TaT1 papiller tümörlü hastalarda ve CIS saptanan hastalarda benzer bulunmuştur [237]. Uzun takip süresi olan bir RKÇ, epirubisine kıyasla BCG ile tedavi edilen hastalarda önemli ölçüde daha az uzak metastaz ve daha iyi genel ve hastalığa özgü sağkalım göstermiştir [239] (KD: 1b). Buna karşılık, bir bireysel hasta verisi meta-analizi, progresyon, sağkalım ve ölüm nedeni açısından mitomisin C ve BCG arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkı doğrulayamadı [238, 259].

Bu çalışmaların sonuçlarındaki çelişkili sonuçlar, farklı hasta özellikleri, takip süreleri, metodoloji ve istatistiksel güç ile açıklanabilir. Bununla birlikte, çoğu çalışma, bir BCG idame programı uygulandığında, yüksek ve orta riskli tümörlerde progresyon riskinde bir azalma olduğunu göstermiştir.

7.2.2.1.3 Diğer faktörlerin etkisi

Diğer iki meta-analizde, daha önce intravezikal kemoterapi ile tedavi edilen hastaların değerlendirmeye dahil edilmesinden kaynaklanan, BCG lehine olası bir yanlılık olduğunu öne sürülmüştür [260]. Bununla birlikte, bireysel hasta verisi meta-analizinde BCG idamesi, hem daha önce tedavi görmüş hem de daha önce kemoterapi ile tedavi edilmemiş hastalarda nüks oranının azaltılmasında mitomisin C'den daha etkiliydi [238] (KD: 1a). BCG'nin 70 yaşın üzerindeki hastalarda daha az etkili olduğu, ancak yine de yaşlı hastalardan oluşan bir kohortta epirubisinden daha etkili olduğu gösterilmiştir [261] (KD: 1a). Bir kohort analizine göre, daha önce üst sistem ürotelyal karsinomu öyküsü olan hastalarda BCG sonrası tümör nüksü riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir [262].

7.2.2.2 BCG suşu

İdame yapılmayan daha küçük çalışmalar suşlar arasında bazı farklılıklar gösterse de [262-264], bir ağ meta-analizde, yayınlanmış literatürde intravezikal tedavi için kullanılan on farklı BCG suşu tanımlandı, ancak herhangi bir BCG suşunun diğerine üstünlüğü teyit edilemedi [265] .

Benzer şekilde, prospektif RKÇ'lerin bir meta analizi [237], buna ek olarak yakın zamanda yayınlanmış bir prospektif kayıttan [266] ve hem BCG naiv hem de BCG başarısızlığı olan hastalarda BCG ile INF-α'yı değerlendiren büyük bir faz II prospektif çalışmanın post-hoc analizinden yola çıkan veriler, farklı BCG suşları arasında etkinlik açısından net bir fark işaret etmedi [267] (KD: 2a). Bununla birlikte, verilerin kalitesi kesin sonuçlar alınmasına izin vermemektedir.

7.2.2.3 BCG toksisitesi

Bacillus Calmette-Guerin intravezikal tedavisi intravezikal kemoterapiye kıyasla daha fazla yan etki ile ilişkilidir [237] (KD:1a). Ancak hastaların %5'inden daha azında ciddi yan etkilerle karşılaşılır ve bu yan etkiler hemen hemen tüm vakalarda etkili bir şekilde tedavi edilebilir [268] (KD:1b). Kayıtlara dayalı bir kohort analizinde, BCG uygulamalarından sonra BCG enfeksiyonlarının insidansı %1 olarak bulunmuştur [269]. Bir idame rejiminin, bir indüksiyon sürecine kıyasla artan yan etki riski ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir [268]. Tedavinin kesilmesini gerektiren yan etkiler, tedavinin ilk yılında daha sık görülmüştür [270]. Yaşlı hastalarda tedavinin kesilmesine yol açan daha fazla yan etki görülmemektedir [271] (KD: 2a). Farklı BCG suşları arasında toksisite açısından önemli bir fark gösterilmemiştir [266]. Semptomlar, BCG tedavisinin yan etkilerinin sonucu olabilir veya mesane hastalığının (yaygın CIS) kendisinden kaynaklanabilir. Sonuç olarak, hastaların önemli bir kısmında tedavi tamamlandıktan sonra semptomların yükü azalır [272].

İlacın sistemik emilimi ile büyük komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Bu nedenle, intravezikal BCG uygulama kontrendikasyonlarına uyulmalıdır (bkz. Bölüm 7.7). Lökositüri, mikroskopik hematüri veya asemptomatik bakteriüri varlığı BCG uygulaması için bir kontrendikasyon değildir ve bu olgularda antibiyotik profilaksisi gerekli değildir [109, 273, 274] (KD: 3).

Bacillus Calmette-Guerin, bağışıklığı baskılanmış hastalarda dikkatli kullanılmalıdır; örneğin, immünosupresyon, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu rölatif kontrendikasyonlar oluşturur [275], ancak bazı küçük çalışmalarda bu hastalarda, immün yetmezliği olmayan hastalardakine benzer etkinlik gözlenirken komplikasyonlarda da artış gözlenmemiştir. Bu hastalarda profilaktik anti-tüberküloz ilaçlarının rolü belirsizliğini korumaktadır [276-278] (KD: 3). BCG sonrası yan etkilerin yönetimi, Uluslararası Mesane Kanseri Grubu (IBCG) ve bir İspanyol grubu [279-280] tarafından, yan etkinin tipi ve derecesi gözetilerek belirlenmiştir (Tablo 7.1).

Tablo 7.1

Lokal yan etkiler için tedavi seçenekleri (Uluslararası Mesane Kanseri Grubun tarafından modifiye edilmiştir)	
Sistit semptomları	Fenazopiridin, propantelin bromür veya steroid olmayan antienflamatuar ilaçlar (NSAID'ler).
	Semptomlar birkaç gün içinde düzelirse: uygulamaya devam edin.
	Belirtiler devam ederse veya kötüleşirse: a. Uygulamayı erteleyin b. İdrar kültürü yapın c. Ampirik antibiyotik tedavisine başlayın
	Antibiyotik tedavisine rağmen semptomlar devam ediyorsa: a. Pozitif kültür iKS: antibiyotik tedavisini duyarlılığa göre ayarlayın b. Negatif kültür iKS: kinolonlar ve potansiyel olarak analjezik anti-inflamatuar 5 gün boyunca günde bir kez uygulama yapın (gerekirse döngüyü tekrarlayın) [267].
	Semptomlar devam ederse: tüberküloz ilaçları + kortikosteroidler.
	Tedaviye yanıt yoksa ve/veya mesane kontraksiyonu gelişirse: radikal sistektomi.
Hemorajik sistit	Başka semptomlar varsa hemorajik sistiti dışlamak için idrar kültürü yapın.
	Hematüri devam ederse, mesane tümörü varlığını değerlendirmek için sistoskopi yapın.
Semptomatik granülomatöz prostatit	Nadiran semptom verir: idrar kültürü yapın.
	kinolonlar.
	Kinolonlar etkili değilse: üç ay boyunca izoniazid (300 mg/gün) ve rifampisin (600 mg/gün).
Epididimo-orşit [282]	İdrar kültürü yapın ve kinolon başlayın.
	İntravezikal tedavinin kesilmesi.
	Apse veya tedaviye yanıtsızlık durumunda orşiektomi.

Sistemik yan etkiler için tedavi seçenekleri	
Genel halsizlik, ateş	Ateş düşürücü olsun ya da olmasın, genellikle 48 saat içinde çözülür.
Artralji ve/veya artrit	Nadir komplikasyondur ve otoimmün reaksiyon olarak kabul edilir.
	Artralji: NSAİİ'lerle tedavi.
	Artrit: NSAİİ'ler.
	Yanıt yoksa/kısmi yanıt varsa, kortikosteroidlere, yüksek doz kinolonlara veya antitüberküloz ilaçlara geçin [269].

İnatçı ateş yüksekliği (48 saatten uzun süre 38,5 üzeri ateş)	BCG instilasyonlarının kalıcı olarak kesilmesi.
	Derhal değerlendirme: idrar kültürü, kan testleri, akciğer grafisi.
	Tanı koyulması sürecinde ikiden fazla antimikrobiyal ajanla hızlı tedavi.
	Bir Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı ile istişare.
BCG sepsisi	Önleme: BCG'yi TURM'den en az 2 hafta sonra başlatın (hematüri belirti ve semptomları yoksa).
	BCG kesilmesi
	Şiddetli enfeksiyon için: • Yüksek doz kinolonlar veya izoniazid, rifampisin ve etambutol 6 ay boyunca günde 1.2 g. • Semptomlar devam ettiği sürece erken başlanan ve yüksek doz uygulanan kortikosteroidler. • Gram negatif bakterileri ve/veya Enterokokları kapsayacak şekilde ampirik, spesifik olmayan bir antibiyotik uygulanması düşünülmeli.
Alerjik reaksiyonlar	Antihistaminikler ve antiinflamatuar ajanlar.
	İnatçı semptomlara yönelik yüksek doz kinolonlar veya izoniazid ve rifampisin düşünün.
	Reaksiyonlar düzelene kadar tedaviyi erteleyin.

7.2.2.4 Optimal BCG programı

İndüksiyon BCG insitilasyonları, Morales ve arkadaşları tarafından belirlenmiş 6 haftalık ampirik programa göre verilir. [284]. Optimal etkinlik için, BCG bir idame rejiminde [236-238, 256] (KS: 1a) verilmelidir. On sekiz hafta içinde yapılan toplam on uygulamadan üç yıl içinde 27 uygulamaya kadar değişen birçok farklı idame programı uygulanmıştır [275].

7.2.2.4.1 Optimum indüksiyon uygulama sayısı ve idame sırasında uygulama sıklığı

Optimal indüksiyon uygulama sayısı ve idame uygulama sıklığı, prospektif bir faz III RCT olan NIMBUS tarafından değerlendirildi. 345 randomize hastada yapılan güvenlik analizi, azaltılmış sayıda uygulamanın (indüksiyonda 3 kür uygulama ve 3, 6 ve 12 ayda 2 kür uygulama) ilk nüks zamanı açısından standart programdan(indüksiyonda 6 kür uygulama ve 3, 6 ve 12 ayda 3 kür uygulama) daha dezavantajlı olduğunu gösterdi [286] (KD: 1b). Yüksek riskli tümörlü 397 hastayı içeren bir RCT'de CUETO, üç yıl boyunca her üç ayda bir yalnızca bir instilasyon verilerek yapılan idame programının, yalnızca indüksiyon tedavisi yapılmış hastalardan daha üstün olmadığını göstermiştir ve bu durum tek instilasyonun 3 instilasyon uygulanmasına göre yetersiz olabileceğini düşündürtmüştür [287] (KD: 1b).

7.2.2.4.2 Optimal idame süresi

Meta-analizlerinde Böhle ve ark., nüks veya progresyonun önlenmesinde BCG'nin mitomisin C'den üstün olması için en az bir yıllık BCG idamesinin gerekli olduğu sonucuna varmıştır [236] (KD: 1a).

EORTC'nin yaptığı 1.355 hastadan oluşan bir RKÇ'da, BCG tam dozda verildiğinde, üç yıllık idamenin (3 haftalık 3, 6, 12, 18, 24, 30 ve 36 aylık instilasyonlar) bir yıllık idameye kıyasla yüksek riskli hastalarda nüks oranını azalttığını, ancak orta riskli hastalarda değiştirmediği gösterilmiştir. Progresyon veya total sağ kalımda fark gösterilmemiş ancak 3 yıllık uygulama kolunda hastaların %36.1'i 3 yıllık programı tamamlayamamıştır [288] (KD: 1b). Bu hastaların tedaviyi bırakmasının ana nedeni toksisite değil, tedavinin etkisizliğiydi.

7.2.2.5 Optimal BCG dozu

BCG toksisitesini azaltmak için azaltılmış doz uygulanması önerilmiştir. Bununla birlikte, tam doz BCG'nin multifokal tümörlerde daha etkili olduğu öne sürülmüştür [289, 290] (KD: 1b). CUETO çalışmasında, üçte bir doz tam doz BCG ile karşılaştırıldı ve etkinlikte genel bir fark bulunmadı. Standart BCG dozunun üçte biri, orta riskli tümörler için minimum etkili doz olabilir. Dozun altıda birden daha az miktarda uygulanması, toksisitede azalma olmaksızın etkinlikte bir azalma ile sonuçlandı [291] (KD: 1b). EORTC, üçte bir ve tam doz BCG arasında toksisite açısından herhangi bir fark bulmadı, ancak üçte bir doz BCG ile, özellikle sadece bir yıl uygulamada daha yüksek bir nüks oranı gözlenmiştir [270, 288] (KD: 1b). Üçte bir doz BCG'nin rutin kullanımı, azaltılmış dozun güvenilir bir şekilde hazırlanmasındaki potansiyel teknik zorluklar nedeniyle karmaşıktır.

7.2.2.6 BCG eksikliği

Panelin BCG eksikliğine ilişkin açıklamasına çevrimiçi olarak erişilebilir:
https://uroweb.org/guideline/non-muscleinvaziv- mesane-kanser/?type=appendices-publications.

7.2.2.7 BCG tedavisi için kanıtların özeti

Kanıtların özeti	KD
Orta ve yüksek riskli tümörleri olan hastalarda, TURM sonrası intravezikal basil Calmette-Guerin (BCG) uygulanması tümör nüksü riskini azaltır; tek başına TURM veya TURM ve intravezikal kemoterapiden daha etkilidir.	1A
Optimal etkinlik için, BCG bir idame programında verilmelidir.	1A
Yüksek riskli tümörleri olan hastalarda nüksü önlemek için üç yıllık idame bir yıldan daha etkilidir, ancak orta riskli tümörleri olan hastalarda etkinlikleri benzerdir.	1A

*7.2.3 **Kombinasyon tedavisi***

7.2.3.1 Tek başına BCG'ye karşı intravezikal BCG + kemoterapi

Bir RKÇ'de, mitomisin C ve BCG kombinasyonunun nüksleri azaltmada daha etkili olduğu, ancak BCG monoterapisine kıyasla daha toksik olduğu gösterilmiştir (KD: 1b). Her iki grupta da benzer BCG programları kullanılarak, kombinasyon grubundaki her BCG uygulamasından bir gün önce bir mitomisin C uygulaması yapıldı [292]. Mitomisin C'yi EMİU ile kullanan bir RKÇ'de, BCG ve mitomisin C'nin EMİU ile kombinasyonu, BCG monoterapisine kıyasla daha uzun bir nükssüz dönem sağladı ve daha düşük progresyon hızı gözlendi [252, 293] (KD: 2). İki meta-analiz, hastalıksız sağkalımı iyileştirdiğini gösterdi, ancak kombinasyon tedavisi ile tedavi edilen hastalarda tek başına BCG ile karşılaştırıldığında progresyonsuz sağkalımlar arasında hiçbir fark yoktu [293, 294].

7.2.3.2 İnterferon kullanılarak kombinasyon tedavisi

4 RKÇ'nin bir Cochrane meta-analizinde, BCG ve IFN-2α'nın kombinasyonu ile tek başına BCG arasında nüks ve progresyonda net bir fark izlenmemiştir [295]. Başka bir çalışmada, haftalık mitomisin C'yi takiben aylık dönüşümlü olarak IFN-2α ve BCG kombinasyon tedavisi, mitomisin C'yi takiben tek başına BCG'ye kıyasla daha yüksek bir rekürrens olasılığı gösterilmiştir [282]. Ek olarak, benzer bir KİOMK popülasyonunda, iki yıla kadar BCG monoterapisini epirubisin ve INF kombinasyonu ile karşılaştıran bir RKÇ'da, kombine grubun rekürrensi önlemede BCG monoterapisinden belirgin olarak daha etkisiz olduğu gösterilmiştir [297] (KD: 1b).

*7.2.4 **Karsinoma in situ tedavisinin spesifik özellikleri***

7.2.4.1 Tedavi stratejisi

Eşzamanlı CIS'in saptanması, TaT1 tümörlerinin rekürrens ve progresyon riskini artırır [181, 183]. Bu durumda Bölüm 7.2.1, 7.2.2, 7.3 ve 7.4'te özetlenen kriterlere göre daha ileri tedavi yapılması zorunludur. Karsinoma in situ tek başına endoskopik bir prosedürle tedavi edilemez. CIS'nin histolojik teşhisini, intravezikal BCG uygulamaları veya radikal sistektomi (KD: 4) gibi ileri tedavi takip etmelidir. CIS için yapılan acil radikal sistektomi sonrası tümöre özgü sağkalım oranları mükemmeldir, ancak hastaların büyük bir kısmına fazladan tedavi yapılmış olabilir [205] (KD: 3).

7.2.4.2 İntravezikal BCG veya kemoterapi ile ilgili kohort çalışmaları

CIS'li hastaların retrospektif değerlendirmelerinde intravezikal kemoterapi ile %48 ve BCG ile %72-93 tam yanıt oranı elde edilmiştir [205-208, 298] (KD:2a). Tam yanıt verenlerin %50 kadarında, nihayetinde invazyon ve/veya ekstravezikal nüks riskinin de olabileceği rekürrens görülebilir.[208, 230, 285, 298] (KD:3).

7.2.4.3 İntravezikal BCG veya kemoterapi ile ilgili prospektif randomize çalışmalar

Ne yazık ki, sadece CIS'li hastalarda az sayıda randomize çalışma yapılmıştır. CIS'li hastalarda intravezikal BCG ile intravezikal kemoterapiyi karşılaştıran klinik çalışmaların bir meta-analizi, BCG'den sonra yanıt oranının önemli ölçüde arttığını ve BCG ile tedavi başarısızlığı ihtimalinde %59'luk bir azalma olduğunu göstermiştir [299] (KD: 1a).

Tümör progresyonuna yönelik EORTC-GUCG meta-analizinde, CIS'li 403 hastadan oluşan bir alt grupta BCG, intravezikal kemoterapi veya immünoterapiye kıyasla progresyon riskini %35 oranında azaltmıştır [224] (KD: 1b). BCG ve mitomisin C kombinasyonu tek başına BCG'den üstün değildi [286]. Özetle, kemoterapiye kıyasla CIS'in BCG ile tedavisi, tam yanıt alınan hasta oranı ile hastalıksızlığa erişen hastaların genel yüzdesini artırır ve tümör progresyonu riskini azaltır (KD: 1b).

7.2.4.4 Prostatik üretra ve üst üriner sistemde CIS tedavisi

CIS'li hastalar üst üriner sistemde ve prostatik üretrada ekstravezikal tutulum açısından yüksek risk altındadır. Solson ve ark. CIS'li 138 hastanın %63'ünün başlangıçta veya takip sırasında ekstravezikal tutulum geliştiğini buldu [301]. Ekstravezikal tutulumu olan hastalar, yalnızca mesane CIS'i olan hastalardan daha kötü sağkalımlara sahiptir [301] (KS: 3). Prostatta, CIS sadece prostatik üretra epitelinde veya prostatik duktuslarda mevcut olabilir [302]. Bu durumlar, prostat stromasına tümör invazyonundan (mesane tümörlerinde evre T4a) ve acil radikal sis-

toprostatektominin zorunlu olduğu durumlardan ayırt edilmelidir. Prostatik üretra epitelinde CIS olan hastalar, intravezikal BCG uygulaması ile tedavi edilebilir. TURP, BCG'nin prostatik üretra ile temasını iyileştirebilir [128, 303] (KD: 3). Ancak, CIS'ın olası yayılımı dikkate alınmalıdır; suprapubik kateterizasyon kullanılmamalıdır.

Prostatik duktus tutulumu olan hastalarda BCG'nin umut verici sonuçları olsa da sadece küçük serilerden elde edilen bu veriler net tedavi önerileri sağlamak için yetersizdir ve radikal cerrahi düşünülmelidir [303 304] (KD: 3).

7.2.4.5 Karsinoma in situ tedavisi için kanıtların özeti

Kanıtların özeti	**KD**
Karsinoma in situ (CIS) tek başına endoskopik bir prosedürle tedavi edilemez.	4
İntravezikal kemoterapi ile karşılaştırıldığında, CIS'in bacillus Calmette-Guérin ile tedavisi, tam yanıt oranını ve hastalıksızlığa ulaşan hastaların genel yüzdesini artırır, tümör progresyonu riskini azaltır.	1b

7.3 İntravezikal kemoablasyon ve neoadjuvan tedavi

Daha eski marker lezyon çalışmaları, tek bir intravezikal kemoterapi instilasyonu ile kemoablasyonun hastaların bir kısmında tam bir yanıt sağlayabildiğini göstermiştir [305]. Ek olarak, ameliyat öncesi cihaz destekli (EMİU) mitomisin C uygulamasını ameliyat sonrası tek doz mitomisin C uygulaması ve yalnız TURM ile karşılaştıran eski bir RKÇ'den elde edilen bulgular, TURM'den öncesi uygulama yapılan hastalarda uzun vadeli rekürrenssiz sağkalım faydasını göstermiş [306], ve bu nedenle neoadjuvan instilasyonlardan sonra uzun vadeli bir etki dahi elde edildiği hipotezi ortaya çıkmıştır. Bu veriler başka çalışmalar ile desteklenmemiş olsa da, yakın zamanda neoadjuvan temalı ilave klinik çalışmalar yayınlanmıştır. Tekrarlayan düşük riskli tümörlerde [307] ve tekrarlayan Ta tümörlerde [308], 4 ila 6 doz intravezikal mitomisin C instilasyonunun, sırasıyla hastaların %37'sinde ve %57'sinde tam yanıt sağladığı gösterilmiştir. Tekrarlayan düşük riskli tümörleri içeren çalışma, kemoablasyondan sonra beklenen %45 tam yanıt elde edilemediği için zamanından önce veri toplamayı durdurmuştur. TURM ile karşılaştırıldığında, çalışmanın uygulama yapılan grubunda daha az dizüri ve inkontinans meydana geldiği gözlenmiştir. Rutin klinik uygulamaya geçmeden önce, sonucun değerlendirilmesinde rekürrenssiz sağkalımın temel alındığı yüksek seviyeli ilave kanıtlar gereklidir.

7.4 Kas invaziv olmayan mesane kanserinde radikal sistektomi (RS)

KİOMK'lu seçilmiş hastaları acil RS açısından değerlendirmenin birkaç nedeni vardır:

- TURM ile T1 tümörler için evreleme doğruluğu düşüktür ve RS sonrası hastaların %27-51'i kasa invaziv tümör olarak evrelendirilir [162, 309-313] (KD: 3).
- KİOMK'lu bazı hastalar, kasa invaziv hastalığa progrese olur (Tablo 6.2).
- Hastalığın kas invaziv evreye progrese olduğu hastaların prognozu, primer olarak kasa invaziv hastalığı olanlardan daha kötüdür [314, 315].

RS'nin potansiyel yararı; riskleri, morbiditesi ve yaşam kalitesi (QoL) üzerindeki etkisi gözetilerek hastalarla ortaklaşa bir karar verme süreci içinde değerlendirilmelidir. Hastalık progresyonu açısından çok yüksek risk altında olan KİOMK'lu hastalara acil RS önermek uygun olacaktır (bkz. Bölüm 6.3 ve Tablo 6.1 ve 6.2) [66, 159, 194, 196, 316] (KD: 3).

BCG'ye yanıtsız tümörleri olan hastalarda erken RS kuvvetle tavsiye edilir ve Bölüm 7.7 ve Tablo 7.3'te belirtildiği gibi yüksek dereceli BCG-relaps tümörlerde de RS göz önünde bulundurulmalıdır. RS'de bir gecikme, hastalığa özgü sağkalımın azalmasına neden olabilir [317] (KD: 3).

KİMK'e ilerlemeden RS uygulanan hastalarda 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranı %80'in üzerindedir [318-320] (KD: 3).

7.5 İntravezikal BCG immünoterapisi almamış primer veya TURM sonrası tekrarlayan tümörlerde bireysel tedavi stratejisi

TURM sonrası planlanacak ileri tedavinin tipi, Bölüm 6.3 ve Tablo 6.1'de gösterilen risk gruplarına dayalı olarak belirlenmelidir. Sınıflandırma ve tedavi önerileri, hastalığın progresyon riskine dayanmaktadır. Özellikle orta riskli tümörlerde, 2006 EORTC puanlama modeli (Bölüm 6.1.1.1), daha ileri tedaviye karar vermenin temeli olarak bir hastanın bireysel hastalık tekrarlama riskini belirlemek için kullanılabilir.

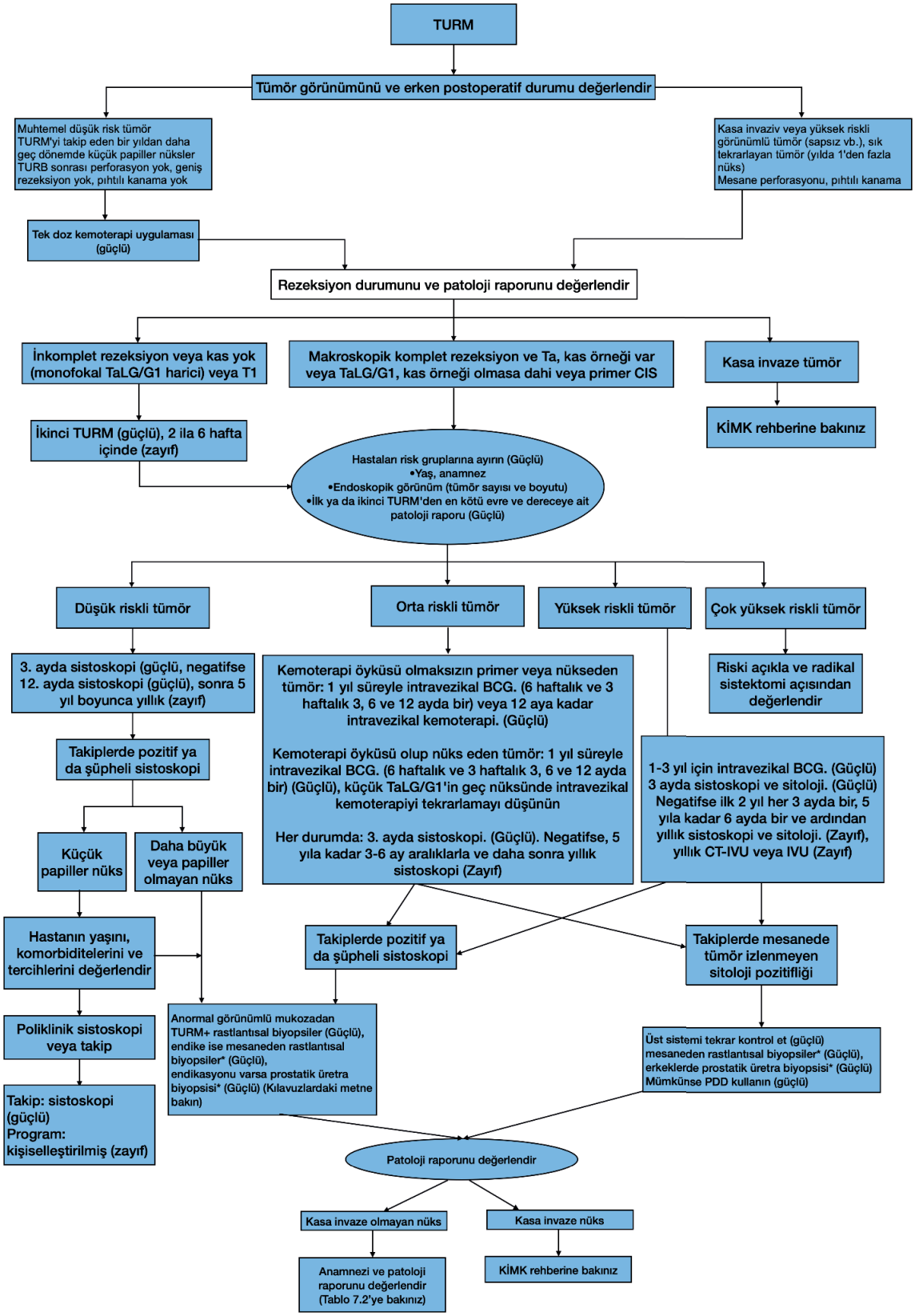
Verilecek herhangi bir karar aşağıdaki ilkeleri yansıtmalıdır (bkz. Bölüm 7.6 ve 7.7):

- Düşük risk grubundaki hastalarda ihmal edilebilir bir hastalık progresyonu riski vardır. Ameliyat sonrası tek doz kemoterapi nüks riskini azaltır ve bu hastalarda yeterli tedavi olarak kabul edilir.

- Orta risk grubundaki hastalar düşük hastalık progresyonu riskine sahiptir (2021 EAU KİOMK puanlama modeline göre 10 yıl sonra %7,4 ve %8.5). Bu hastalarda bir yıllık tam doz BCG tedavisi (indüksiyon ve sonrasında 3, 6 ve 12. Aylarda 3 haftalık uygulamalar) veya en fazla bir yıl süreyle kemoterapi uygulamaları (optimal program bilinmiyor) önerilir. Nihai seçim, her bir tedavi yönteminin etkinliği ve yan etkilerinin yanı sıra her bir hastanın rekürrens ve progresyon riskine uygun olarak belirlenmelidir.
- Yüksek risk grubundaki hastalarda hastalık progresyonu riski yüksektir (2021 EAU KİOMK puanlama modeline göre 10 yıl sonra %14.1 ve %14.2). Bu hastalarda bir ila üç yıl süreyle tam doz intravezikal BCG (indüksiyon ve sonrasında 3, 6, 12, 18, 24, 30 ve 36. aylarda 3 haftalık uygulamalar) endikedir. İkinci ve üçüncü yılda idame uygulamaların beklenen fayda, ek maliyetler, yan etkiler ve BCG'ye erişim güçlüğü ile bağlantılı sorunlar gözetilerek değerlendirilmelidir. Yüksek progresyon riski nedeniyle, erken RS'de hastayla konuşulmalıdır. Radikal sistektomi onkolojik açıdan en güvenli yaklaşımdır, ancak komplikasyon riski, yaşam kalitesinde azalma ve bazı hastalarda aşırı tedavi ile ilişkilidir.
- Çok yüksek risk grubundaki hastalarda tümör progresyonu açısından son derece yüksek risk vardır (53.1 ve 2021 EAU KİOMK puanlama modeline göre 10 yıl sonra %58.6). Bu hastalar erken radikal sistektomi açısından değerlendirilmelidir. Radikal sistektominin uygulanabilir olmaması veya hasta tarafından reddedilmesi durumunda, bir ila üç yıl süreyle tam doz intravezikal BCG önerilmelidir.

Şekil 7.1, hastanın bireysel yönetimine rehberlik edebilecek risk kategorisine dayalı bir tedavi akış şeması sunmaktadır.

Şekil 7.1: Primer veya BCG tedavi öyküsü olmayan nüks tümör(ler)de tedavi stratejisi*



** Detaylar ve açıklamalar için kılavuz metnine bakınız.*
BCG = basil Calmette-Guérin; CIS = karsinoma in situ; BT = bilgisayarlı tomografi; IVU = intravenöz ürografi; KİMK = kasa invaziv mesane kanseri; PDD = fotodinamik tanı; TURM = transüretral mesane rezeksiyonu.

7.6 İntravezikal tedavi başarısızlığına yaklaşım

7.6.1 İntravezikal kemoterapi sırasında veya sonrasında nüks

Kemoterapi rejimi sırasında veya sonrasında KİOMK nüksü olan hastalar BCG uygulamalarından fayda görebilir. Geçmiş intravezikal kemoterapi uygulamalarının BCG etkinliği üzerinde hiçbir etkisi yoktur [238] (KD: 1a).

7.6.2 İntravezikal BCG immünoterapisinden sonra tedavi başarısızlığı

Tanım olarak BCG tedavisi sırasında veya sonrasında meydana gelen herhangi bir yüksek dereceli hastalık şeklinde ifade edilen BCG başarısızlıklarına dair çeşitli sınıflamalar önerilmiştir (bkz. Tablo 7.2). Kas invaziv olmayan mesane kanseri BCG'ye hiç yanıt vermeyebilir (BCG refrakter) veya ilk yanıttan sonra nüks edebilir (BCG relaps). Bazı kanıtlar, BCG nüksü olan hastaların, BCG'ye dirençli hastalardan daha iyi sonuçlara sahip olduğunu göstermektedir [321].

Ek BCG'nin fayda sağlama olasılığının düşük olduğu hasta alt grubunu belirleyebilmek için BCG'ye yanıt vermeyen tümör kategorisi tanımlandı. Bu hastalarda daha fazla BCG uygulaması, artan progresyon riski ile ilişkilidir [209, 322]. BCG'ye yanıt vermeyen tümörler kategorisi, BCG'ye dirençli ve BCG'ye rağmen nükseden bazı tümörleri içerir (bkz. Tablo 7.2) [292]. FDA ile görüşülerek ortaya konan bu tanımlama, özellikle bu bağlamda etkililiğe dair primer kanıt ortaya koyacak tek kollu araştırmaları teşvik etmek amacıyla geliştirildi [324].

BCG sonrası yüksek dereceli olmayan nüks, BCG başarısızlığı olarak kabul edilmez.

Tablo 7.2: BCG sırasında veya sonrasında yüksek dereceli nüks kategorileri

Takip sırasında bir KİMK tespit edildiğinde
BCG-refrakter tümör
1. 3. ayda T1G3/HG tümörü varsa [209, 322, 325] (KD: 3). 2. 3 ay sonra ve/veya 6 ayda TaG3/HG tümör varsa, yeniden indüksiyon sırasında veya ilk idame BCG küründen sonra nüks saptanırsa [302] (KD: 4). 3. 3. Ayda CIS (eşlik eden papiller tümör olmaksızın) saptandıysa ve yeniden indüksiyondan veya ilk idame küründen sonra 6. ayda devam ediyorsa. 3. ayda CIS mevcutsa, ek bir BCG şeması vakaların > %50'sinde tam bir yanıt sağlayabilir [45, 298, 302] (KD: 1b). 4. BCG idame tedavisi sırasında yüksek dereceli tümör ortaya çıkarsa*.
BCG-tekrarlayan tümör
G3/HG (WHO 1973/2004) tümör nüksünün, başlangıçta yanıt alınmasına rağmen, BCG idamesinin tamamlanması sonrası gözlenmesi [326] (KD: 3).
BCG yanıtsız tümör
Tüm BCG refrakter tümörler ve yeterli BCG uygulamasını takip eden 6 ay içinde T1/Ta HG nüksü gelişenler** veya yeterli BCG uygulamasının tamamlanmasından sonraki 12 ay içinde CIS gelişenler [323] (KD:4).
BCG intoleransı
Tedavi tamamlanmadan, BCG uygulamasını önleyen ciddi yan etkiler [266].

** BCG tedavisi sırasında veya sonrasında düşük dereceli nüksü olan hastalar BCG başarısızlığı olarak kabul edilmez.*
*** Yeterli BCG, bir indüksiyon şemasının 6 dozundan en az 5'inin ve ikinci bir indüksiyon şemasının 6 dozundan en az 2'sinin veya 3 doz idame tedavisinin 2'sinin tamamlanması olarak tanımlanır.*

7.6.3 BCG'ye yanıt vermeyen tümörlerin, geç dönemde BCG'ye rağmen tekrarlayan tümörlerin, BCG tedavisinden sonra düşük dereceli nükslerin ve BCG intoleransı olan hastaların tedavisi

BCG'ye yanıtsız hastalığı olan hastaların daha fazla BCG tedavisine yanıt vermesi olası değildir; bu nedenle radikal sistektomi standart ve tercih edilen seçenektir. Güncel olarak, sitotoksik intravezikal tedaviler [321-330], cihaz destekli uygulamalar [331-333] intravezikal immünoterapi [334, 335], sistemik immünoterapi [336] veya gen tedavisi [337-339] gibi çeşitli mesane koruma stratejileri üzerine araştırmalar yapılmaktadır.

En az bir BCG indüksiyon tedavisinin başarısız olduğu, ağırlıklı olarak yüksek riskli KİOMK hastalarını içeren bir faz III RKÇ'de, mitomisin C ile kombine edilen mikrodalgayla indüklenen hipertermi tedavisi ile 2. yılda total hastalıksız sağkalım %35 iken, kontrol grubunda (BCG, mitomisin C veya araştırmacının takdirine bağlı olarak elektromotor ilaç uygulaması ve mitomisin C) %41 idi. Önceden planlanmış alt analizde, mitomisin C ve mikrodalga ile indüklenen termoterapiyle, CIS nükslerinde daha düşük yanıt oranları gözlense de, CIS dışı papiller tümörlerde daha yüksek hastalıksız sağkalım (%53'e karşı %24) ortaya konmuştur [333].

BCG'ye yanıtsız, tek başına CIS veya papiller tümöre eşlik eden CIS'i olan hastalara uygulanan yeni immünoterapilere ilişkin umut verici sonuçlar yayınlanmıştır Sistemik pembrolizumab, hastaların %48'inde 12 aya kadar (n = 101) sürdürülen prospektif bir faz II çalışması %40 tam yanıt oranı elde etmiş ve bu hasta popülasyonu için çalışma ilacının FDA tarafından onaylanmasıyla sonuçlanmıştır [340]. İntravezikal nadofaragen firadenovec ile yapılan faz III çok merkezli bir RKÇ'den umut verici veriler yakın zamanda yayınlanmıştır ve BCG yanıtsız CIS saptanan hastaların %53.4'ünde tam bir yanıt göstermiştir [341].

4 RKÇ ve 24 tek kollu çalışmayı (tamamı halihazırda erişilebilir olan prospektif çalışmalar) içeren bir sistematik inceleme ve meta-analiz, BCG başarısızlığını takiben mesane koruyucu tedavileri değerlendirmiştir [342]. Bu çalışmalarda yer alan hem deneme tasarımlarının hem de hasta özelliklerinin önemli heterojenliği, kullanılan BCG başarısızlık tanımlarının farklılıkları ve önceki BCG şemalarına ilişkin eksik bilgiler, farklı çalışmalarda değerlendirilen parametreler için sonuçlardaki değişkenliği açıklayabilir. Daha yüksek sayıda uygulama içeren BCG şemaları olan, BCG refrakter/yanıtsız veya CIS saptanan hastalarda daha düşük yanıt oranları öngörülmüştür. 12 aylık yanıt oranları, önceden ≥2 BCG şeması uygulanan çalışmalarda %24 ve ≥1 BCG şeması uygulanan çalışmalarda %36 olarak saptanmıştır. Edinilen ilk yanıt oranı, kalıcı yanıtları öngörememektedir ve daha uzun vadeli takip ihtiyacını vurgular niteliktedir. BCG sonrası mesane koruyucu tedaviler üzerine yapılan 42 prospektif çalışmayı değerlendiren yakın tarihli bir sistematik derleme, sadece papiller nüksleri olan hastaların (1 yılda medyan nükssüzlük oranı %44, medyan progresyon gözlenmeme oranı 19 aylık bir medyan takipte %89) CIS saptanan hastalara göre (medyan tam yanıt oranı 1 yılda %17 ve medyan progresyon gözlenmeme oranı 12 aylık bir medyan takipte %95) daha etkili bir şekilde tedavi edildiğini göstermiştir Bu iki klinik antiteyle ilgili klinik çalışmaların sonuçları raporlanırken, potansiyel biyolojik farklılıkları nedeniyle sonuçların ayrı ayrı analiz edilmesi gerekir [343].

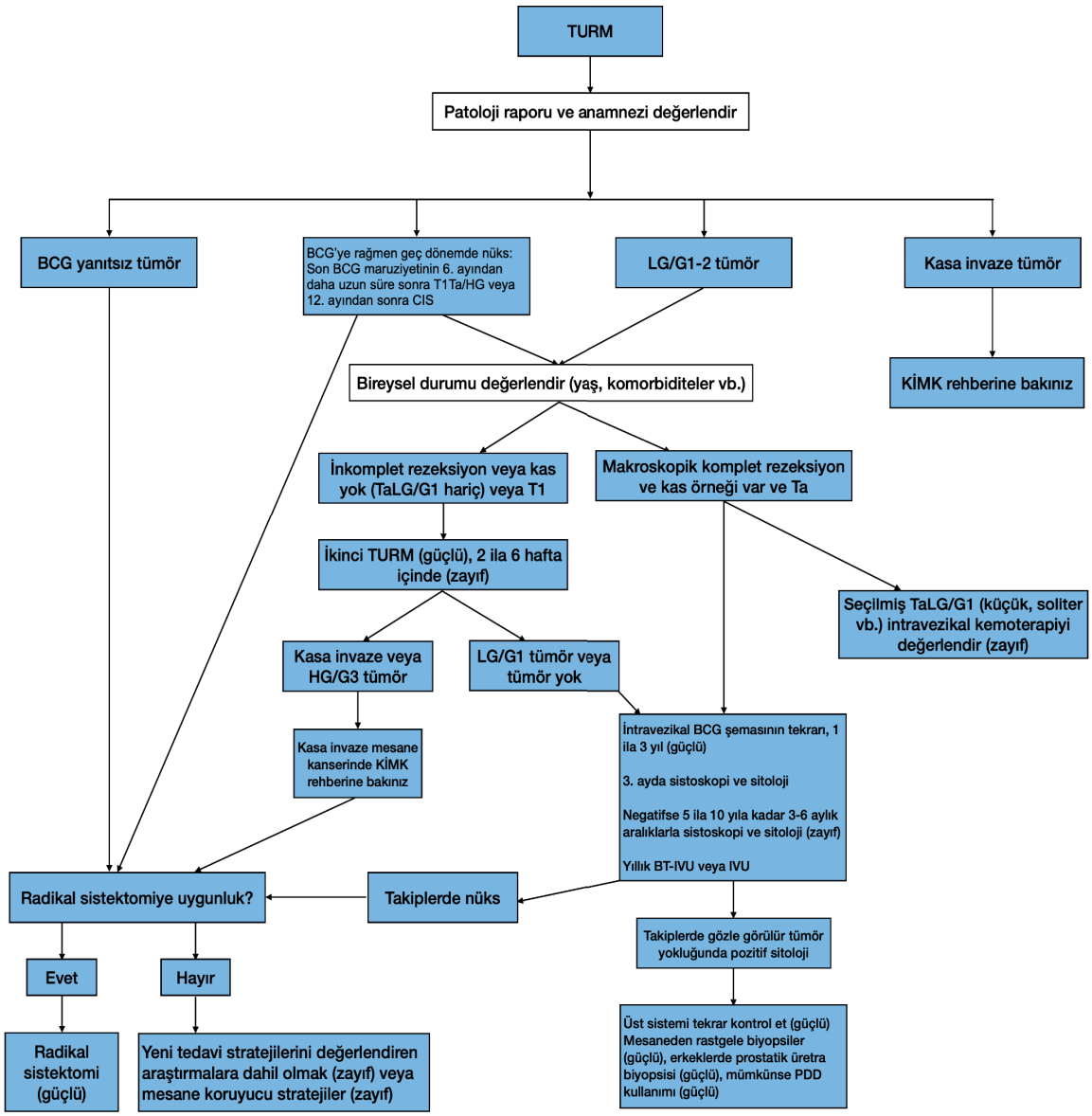
Güncel olarak, BCG'ye yanıtsız hastalarda radikal sistektominin onkolojik olarak diğer tedavi modalitelerine üstün olduğu kabul edilmektedir [209, 322, 325] (KS: 3). Yüksek dereceli olmayan nükslerde ve hatta bazı yüksek dereceli nükslerde, özellikle de BCG uygulanmasını takiben 1 yıldan daha geç dönemde tekrarlayan vakalarda (BCG'ye yanıtsız hastalık kriterlerini karşılamayan vakalar) BCG tedavisinin tekrarlanmasının uygun olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir; [344, 345] (KD: 3).

BCG sonrası düşük dereceli nükslerde (herhangi bir BCG başarısızlığı kategorisinde olmayan vakalar) tedavi kararları, tümör özelliklerine göre bireyselleştirilmelidir (bkz. Bölüm 7.6 ve 7.7). İntolerans nedeniyle BCG uygulamasını tamamlayamayan, yüksek riskli tümörleri olan hastalarda optimal tedavi hakkında bilgilerimiz oldukça sınırlıdır..

7.6.4 İntravezikal tedavinin tedavi başarısızlığı için kanıtların özeti

Kanıtların özeti	**KD**
Geçmiş intravezikal kemoterapi tedavisinin basil Calmette-Guérin (BCG) uygulaması üzerine bir etkisi yoktur	1A
BCG'ye yanıtsız tümörleri olan hastalarda radikal sistektomi dışındaki tedavilerin onkolojik başarısı daha düşüktür.	3

Şekil 7.2: İntravezikal BCG sırasında veya sonrasında nükste tedavi stratejisi*



BCG = basil Calmette-Guérin; CIS = karsinoma in situ; HG = yüksek dereceli; IVU = intravenöz ürografi; LG = düşük dereceli; PDD = fotodinamik tanı; TURM = transüretral mesane rezeksiyonu.

7.7 Ta/T1 tümörlerde adjuvan tedavi ve karsinoma in situ tedavisi için kılavuzlar

Genel öneriler	Öneri gücü
Sigara içen ve kasa invaziv olmayan mesane kanseri (KİOMK) kesinleşmiş hastalara sigarayı bırakmaları için danışmanlık yapın.	Güçlü
Mesanenin transüretral rezeksiyonu (TURM) sonrası ileri tedavi planı, Bölüm 6.3 ve Tablo 6.1'de gösterilen risk gruplarına dayanmalıdır. Bir hastanın risk grubunu belirlemek için www.nmibc.net adresinde bulunan 2021 EAU risk grubu hesaplayıcısını kullanın.	Güçlü
Düşük riskli tümörü olduğu düşünülen hastalar ile TURM'yi takip eden bir yıldan daha geç dönemde küçük papiller nüksler (muhtemelen Ta LG/G1) saptanan hastalarda, hemen bir doz kemoterapi uygulaması önerin.	Güçlü

Orta riskli tümörleri olan hastalarda (hemen instilasyon yapılan veya yapılmayan), bir yıllık tam doz Bacillus Calmette-Guerin (BCG) tedavisi (indüksiyon ve 3, 6 ve 12 ayda 3 haftalık uygulama) veya en fazla bir yıl süreyle kemoterapi uygulaması (optimal program bilinmiyor) tavsiye edilir. Nihai seçim, her bir tedavi yönteminin etkinliği ve yan etkilerinin yanı sıra her bir hastanın rekürrens ve progresyon riskine göre belirlenir.	Güçlü
Yüksek riskli tümörleri olan hastalarda, bir ila üç yıl süreyle tam doz intravezikal BCG (3, 6, 12, 18, 24, 30 ve 36. aylarda indüksiyon artı 3 haftalık instilasyonlar) endikedir. İkinci ve üçüncü yıllık idamenin ilave faydalı etkilerinin yanında artan tedavi maliyeti, yan etkiler ve BCG yokluğu gibi sorunlar da dikkate alınmalıdır	Güçlü
Çok yüksek riskli tümörleri olan hastalarda acil radikal sistektomi (RS) tartışılmalıdır. RS'yi reddeden veya RS'ye uygun olmayan hastalara intravezikal tam doz bir-üç yıllık BCG uygulaması önerilir.	Güçlü
Prostatik üretra epitelinde CIS olan hastalara transüretral prostat rezeksiyonu ve ardından intravezikal BCG uygulaması önerin.	Zayıf
Daha fazla BCG uygulamasına yanıt verme olasılığı düşük olan hastaları en kesin şekilde tanımladığı için BCG yanıtsız tanımı dikkat alınmalıdır.	Güçlü
BCG'ye yanıtsız tümörleri olan hastalara radikal sistektomi önerin.	Güçlü
Komorbiditeleri sebebiyle radikal sistektomi adayı olamayan, BCG yanıtsız tümörleri olan hastalara koruma stratejileri (intravezikal kemoterapi, kemoterapi ve mikrodalga ile indüklenen hipertermi, elektromotor kemoterapi uygulaması, intravezikal veya sistemik immünoterapi; tercihen klinik deneyler dahilinde) önerin.	Zayıf
Öneriler - tedavinin teknik yönleri	
İntravezikal kemoterapi	
Verilecekse, TURM'den sonraki 24 saat içinde ivedilikle tek doz uygulayın.	Zayıf
Herhangi bir aleni veya şüpheli mesane perforasyonu veya mesane irrigasyonu gerektiren kanama durumunda, bu ivedi tek doz kemoterapiyi atlayın.	Güçlü
İvedi uygulamanın sonunda mesane kateterinin serbest akışını kontrol etmek için hemşirelere net talimatlar verin.	Güçlü
İdame intravezikal kemoterapi uygulamasının optimal programı ve süresi tanımlanmamıştır; ancak bir yılı geçmemelidir.	Zayıf
Eğer intravezikal kemoterapi verilecekse, ilacı optimal pH değerinde kullanın ve uygulama öncesi ve sırasında sıvı alımını azaltarak ilacın konsantrasyonunu koruyun.	Güçlü
Her bir uygulamanın süresi bir ila iki saat olmalıdır.	Zayıf
İntravezikal BCG immünoterapisi	
İntravezikal BCG uygulamasının mutlak kontrendikasyonları şunlardır: • TURM'den sonraki ilk iki hafta boyunca; • Makroskopik hematüri; • travmatik kateterizasyon sonrası; • semptomatik idrar yolu enfeksiyonu.	Güçlü

7.8 Risk sınıflandırmasına göre TaT1 tümörler ve karsinoma in situ tedavisi için kılavuzlar

Öneriler	**Öneri gücü**
EAU risk grubu: düşük	
Transüretral mesane rezeksiyonu (TURM) sonrası ivedi bir intravezikal kemoterapi uygulaması önerin.	Güçlü
EAU risk grubu: orta	
Tüm hastalarda ya bir yıllık tam doz Bacillus Calmette-Guerin (BCG) tedavisi (3, 6 ve 12. ayda indüksiyon artı 3 haftalık uygulamalar) ya da maksimum bir yıllık kemoterapi uygulaması (optimum program bilinmiyor) tavsiye edilir. Nihai seçim, her bir tedavi yönteminin etkinliği ve yan etkilerinin yanı sıra her bir hastanın rekürrens ve progresyon riskine uygun olmalıdır. TURM'yi takip eden bir yıldan daha geç dönemde küçük papiller nüksler saptanan hastalarda, hemen bir doz kemoterapi uygulaması önerin.	Güçlü
EAU risk grubu: yüksek	
Bir ila üç yıl süreyle intravezikal tam doz BCG uygulaması veya radikal sistektomi (RS) teklif edin.	Güçlü

EAU risk grubu: çok yüksek	
Radikal sistektomiyi düşünün ve radikal sistektomiyi reddeden veya bu tedaviye uygun olmayanlara bir ila üç yıl süreyle intravezikal tam doz BCG uygulaması önerin.	Güçlü

Tablo 7.3: Çeşitli BCG başarısızlığı kategorileri için tedavi seçenekleri

Kategori	Tedavi seçenekleri
BCG yanıtsız	1. Radikal sistektomi (RS). 2. Yeni tedavi stratejilerini değerlendiren klinik araştırmalara katılım. 3. Uygun olmayan veya RS'yi reddeden hastalarda mesane koruyucu stratejiler.
Geç dönemde BCG nüksü: Son BCG maruziyetinden > 6 ay T1Ta/HG veya >12 ay CIS	1. Bireysel durum temelinde radikal sistektomi veya BCG şeması tekrarı 2. Mesane koruyucu stratejiler
Primer orta riskli tümörlerde BCG sonrası LG nüks	1. BCG'nin tekrarlanması veya intavezikal kemoterapi 2. Radikal sistektomi

8. KİOMK'LU HASTALARDA TAKİP

Rekürrens ve progresyon riskinin bir sonucu olarak, KİOMK'lu hastaların tedaviyi takiben gözetime ihtiyacı vardır. Ancak, sistoskopi ve görüntüleme takibinin sıklığı ve süresi, hastanın bireysel risk derecesine uygun olmalıdır. EAU'nun KİOMK prognostik faktör risk grupları (bkz. Bölüm 6.3, Tablo 6.1 ve 6.2) veya spesifik hasta popülasyonlarına yönelik ileri prognostik modeller (bkz. Bölüm 6) kullanılarak, hastalarda kısa ve uzun vadeli rekürrens ve progresyon riskleri tahmin edilebilir ve takip programı buna göre uyarlanabilir (bkz. Bölüm 8.1) [194, 196]. Bununla birlikte, takip önerileri esas olarak retrospektif verilere dayanmaktadır ve kontrol sistoskopi sıklığını güvenli bir şekilde azaltma olasılığını araştıran randomize çalışma eksikliği vardır.

Takip programı ve yöntemleri planlanırken aşağıdaki hususlar dikkate alınmalıdır:

- Kas invaziv ve HG/G3 kas invaziv olmayan nüksün hızlı tespiti çok önemlidir ve gözden kaçan tümör yüzdesi mümkün olduğunca düşük olmalıdır, çünkü tanı ve tedavideki gecikme yaşamı tehdit edebilir. Bu nedenle, sık sistoskopi ve sitoloji, bu hastalar için en iyi takip stratejileri içinde kendilerine yer bulmaya devam edecektir.
- Düşük risk grubunda tümör nüksü hemen her zaman düşük evredir ve LG/G1'dir. Küçük, TaG1/LG papiller nüksler hastalar için acil bir tehlike oluşturmaz ve başarılı tedavi için erken teşhis şart değildir [346, 347] (KS: 2b). Ayaktan tedavi temelinde, küçük papiller nükslerin fulgurasyonu güvenli olabilir [348] (KS: 3). Birçok yazar, seçilmiş vakalarda [349, 351] aktif sürveyans önermiştir (KS: 3/2a).
- TURM sonrası 3. aydaki ilk sistoskopi, nüks ve progresyon için önemli bir prognostik göstergedir [202, 208, 352-354] (KS: 1a). Bu nedenle TaT1 tümörlü ve CIS'li tüm hastalarda ilk sistoskopi her zaman TURM'den üç ay sonra yapılmalıdır.
- Düşük riskli tümörlerde, nükssüz beş yıldan sonra nüks riski düşüktür [353] (KS: 3). Bu nedenle düşük riskli tümörlerde beş yıllık takipten sonra sistoskopinin kesilmesi veya takibe daha az invaziv yöntemler ile devam edilmesi düşünülebilir [354].
- Koruyucu olarak tedavi edilen orta, yüksek veyaçok yüksek riskli tümörlerde, tümörsüz on yıldan sonra nüksler olağandışı değildir [355] (KD: 3). Bu nedenle ömür boyu takip önerilir [354].
- Takip stratejisi ekstravezikal nüks riskine (erkeklerde prostatik üretra ve her iki cinsiyette üst üriner sistem) uygun olacak biçimde belirlenmelidir.
- Çoklu ve yüksek riskli tümörleri olan hastalarda üst üriner sistem nüksü riski artar [85] (KD: 3).
- Takip sistoskopisinde tümör vizüalizasyonunu artırmada yeni tümör görüntüleme yöntemlerinin katkısı olabilir. KİOMK takibinde blue-light flexible sistoskopinin (BLFS) rolü ile ilgili yapılan prospektif bir çalışmada, tek başına BLFS takip popülasyonunun %8'inde bir anormallik göstermiş ve bunların da yarısı patolojik olarak mesane kanseri tanısı almıştır[356]. Öte yandan, KİOMK taraması için dar bant görüntüleme (NBI) ile yapılan prospektif bir çalışma, tek başına beyaz ışık sistoskopisine karşılık NBI için herhangi bir ek fayda ortaya koyamamıştır [357].

- İdrar sitolojisi ve idrar moleküler belirteç testlerinin güncel durumu Bölüm 5.5, 5.6 ve 5.7'de ayrıntılı olarak tartışılmaktadır. Kasa invaziv olmayan MK takip stratejileri arasında, flexible sistoskopi sırasında saptamayı iyileştirmek için ilave (veya eşlik eden) testler veya flexible sistoskopi sayısını azaltma amacıyla ikame olarak idrar sitolojisi ve idrar moleküler belirteç testlerinin kullanımı bulunmaktadır.
- KİOMK'ların takibinde sistoskopiye ek olarak üriner sitolojinin veya üriner belirteçlerin etkinliği, araştırılan bir konudur [106, 107, 119, 120, 124]. Bir prospektif randomize çalışma, pozitif test sonuçları bilgisinin (mikrosatellit analizi) kontrol sistoskopinin kalitesini iyileştirebileceğini ortaya koymuştur [125] (KS: 1b), bu da kontrol sistoskopi öncesi gerçekleştirilen noninvaziv bir idrar testinin adjuvan rolünü destekler. [125] (bkz. Bölüm 5.7.3).
- Üriner belirteçlerin sistoskopinin yerini kısmi olarak yahut tamamen alabilmesi için, tüm risk gruplarında nüksü tespit edebilmeleri gerekir. Ancak şu anda üriner sitolojinin ve mevcut üriner belirteçlerin kısıtlılığı, düşük dereceli nüksler için düşük duyarlılıklarıdır [101, 107] (bkz. Bölüm 5.7.3) (KS: 1b).
- Başlangıçta TaG1-2/LG mesane kanseri tanısı konan hastalarda, sistoskopinin mümkün olmadığı veya hasta tarafından reddedildiği durumlarda mesane ultrasonografisi veya idrar belirteçleri bir takip öğesi olabilir [123, 124, 358].
- Güncel bilgilere göre izlem sırasında sistoskopinin yerini hiçbir üriner belirteç alamaz veya rutin olarak sistoskopi sıklığını azaltamaz.

8.1 Kasa invaze olmayan mesane kanserine yönelik TURM sonrası hastaların takibine dair kılavuz ve kanıtların özeti

Kanıtların özeti	KD
Transüretral mesane rezeksiyonu sonrası 3. aydaki ilk sistoskopi, nüks ve progresyon için önemli bir prognostik göstergedir.	1a
Çoklu ve yüksek riskli tümörü olan hastalarda üst üriner sistem nüksü riski artar.	3

Genel öneriler	Öneri Gücü
TaT1 tümörlerin ve karsinoma in situ'ların (CIS) temel takibi rutin sistoskopi iledir.	Güçlü
Düşük riskli Ta tümörü olan hastalara üçüncü ayda sistoskopi yapılmalıdır. Negatifse, sonraki sistoskopi dokuz ay sonra ve ardından beş yıl boyunca yıllık olarak önerilir.	Zayıf
Konservatif olarak tedavi edilen yüksek riskli ve çok yüksek riskli tümörleri olan hastalara üçüncü ayda sistoskopi yapılmalı ve idrar sitolojisi çalışılmalıdır. Negatifse, sonraki sistoskopi ve sitoloji, iki yıllık bir süre boyunca her üç ayda bir ve daha sonra beş yıla kadar altı ayda bir ve daha sonra yılda bir tekrarlanmalıdır..	Zayıf
Orta riskli Ta tümörleri olan hastalar, karma (bireyselleştirilmiş) bir sistoskopik takip şemasına sahip olmalıdır.	Zayıf
Yüksek riskli ve çok yüksek riskli tümörler için düzenli (yıllık) üst sistem görüntülemesi (bilgisayarlı tomografi-intravenöz ürografi [BT-IVU] veya IVU) önerilir.	Zayıf
Poliklinik sistoskopide şüpheli bulgular olduğunda veya idrar sitolojisi pozitif olduğunda anestezi altında endoskopi ve mesane biyopsisi yapılmalıdır.	Güçlü
Sitolojisi pozitif olan ve mesanede görünür tümörü olmayan hastalarda izlem sırasında haritalama biyopsileri veya fotodinamik tanı kılavuzluğunda biyopsiler (donanım varsa) ve ekstravezikal lokalizasyonların araştırılması (BT ürografi, prostatik üretra biyopsisi) önerilir.	Güçlü
Başlangıçta TaLG/G1-2 mesane kanseri teşhisi konan hastalarda, sistoskopinin mümkün olmadığı veya hasta tarafından reddedildiği durumlarda mesane ultrasonu ile izlem yapın.	Zayıf

9. REFERANSLAR

1. Rouprêt, M., *et al*. EAU Guidelines on Urothelial Carcinomas of the Upper Urinary Tract 2022. Edn. presented at the 37th EAU Annual Congress Amsterdam. European Association of Urology Guidelines Office Arnhem, The Netherlands. https://uroweb.org/guideline/upper-urinary-tract-urothelial-cell-carcinoma/
2. Witjes, J., *et al*. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer 2022. Edn. presented at the 37th EAU Annual Congress Amsterdam. European Association of Urology Guidelines Office Arnhem, The Netherlands. https://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/

3. Gakis, G., *et al*. Guidelines on Primary Urethral Carcinoma 2022. Edn. presented at the 37th EAU Annual Congress Amsterdam. European Association of Urology Guidelines Office Arnhem, The Netherlands.
https://uroweb.org/guideline/primary-urethral-carcinoma/
4. Babjuk, M., *et al*. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and Carcinoma *in Situ*). Eur Urol. 2022. 81: 75.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34511303/
5. Phillips, B. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick March 2009. 1998.
https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009
6. Guyatt, G.H., *et al*. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ, 2008. 336: 924.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18436948/
7. Guyatt, G.H., *et al*. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? BMJ, 2008. 336: 995.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18456631/
8. Guyatt, G.H., *et al*. Going from evidence to recommendations. BMJ, 2008. 336: 1049.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18467413/
9. IARC, Cancer Today. Estimated number of new cases in 2020, worldwide, both sexes, all ages. 2021. 2022.
https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table
10. Burger, M., *et al*. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. Eur Urol, 2013. 63: 234.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22877502/
11. Teoh, J.Y., *et al*. Global Trends of Bladder Cancer Incidence and Mortality, and Their Associations with Tobacco Use and Gross Domestic Product Per Capita. Eur Urol, 2020. 78: 893.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32972792/
12. Comperat, E., *et al*. Clinicopathological characteristics of urothelial bladder cancer in patients less than 40 years old. Virchows Arch, 2015. 466: 589.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25697540/
13. Freedman, N.D., *et al*. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. JAMA, 2011. 306: 737.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21846855/
14. van Osch, F.H., *et al*. Quantified relations between exposure to tobacco smoking and bladder cancer risk: a meta-analysis of 89 observational studies. Int J Epidemiol, 2016. 45: 857.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27097748/
15. Laaksonen, M.A., *et al*. The future burden of kidney and bladder cancers preventable by behavior modification in Australia: A pooled cohort study. Int J Cancer, 2020. 146: 874.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31107541/
16. Bjurlin, M.A., *et al*. Carcinogen Biomarkers in the Urine of Electronic Cigarette Users and Implications for the Development of Bladder Cancer: A Systematic Review. Eur Urol Oncol, 2021. 4: 766.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32192941/
17. Colt, J.S., *et al*. A case-control study of occupational exposure to metalworking fluids and bladder cancer risk among men. Occup Environ Med, 2014. 71: 667.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25201311/
18. Pesch, B., *et al*. Screening for bladder cancer with urinary tumor markers in chemical workers with exposure to aromatic amines. Int Arch Occup Environ Health, 2013.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24129706/
19. Koutros, S., *et al*. Diesel exhaust and bladder cancer risk by pathologic stage and grade subtypes. Environ Int, 2020. 135: 105346.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31864026/
20. Egbers, L., *et al*. The prognostic value of family history among patients with urinary bladder cancer. Int J Cancer, 2015. 136: 1117.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24978702/
21. Corral, R., *et al*. Comprehensive analyses of DNA repair pathways, smoking and bladder cancer risk in Los Angeles and Shanghai. Int J Cancer, 2014. 135: 335.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24382701/

22. Figueroa, J.D., *et al*. Identification of a novel susceptibility locus at 13q34 and refinement of the 20p12.2 region as a multi-signal locus associated with bladder cancer risk in individuals of European ancestry. Hum Mol Genet, 2016. 25: 1203.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26732427/
23. Zhong, J.H., *et al*. Association between APE1 Asp148Glu polymorphism and the risk of urinary cancers: a meta-analysis of 18 case-control studies. Onco Targets Ther, 2016. 9: 1499.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27042118/
24. Al-Zalabani, A.H., *et al*. Modifiable risk factors for the prevention of bladder cancer: a systematic review of meta-analyses. Eur J Epidemiol, 2016. 31: 811.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27000312/
25. Wu, J., *et al*. A Functional rs353293 Polymorphism in the Promoter of miR-143/145 Is Associated with a Reduced Risk of Bladder Cancer. PLoS One, 2016. 11: e0159115.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27438131/
26. Martin, C., *et al*. Familial Cancer Clustering in Urothelial Cancer: A Population-Based Case-Control Study. J Natl Cancer Inst, 2018. 110: 527.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29228305/
27. Steinmaus, C., *et al*. Increased lung and bladder cancer incidence in adults after in utero and early-life arsenic exposure. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2014. 23: 1529.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24859871/
28. Koutros, S., *et al*. Potential effect modifiers of the arsenic-bladder cancer risk relationship. Int J Cancer, 2018. 143: 2640.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29981168/
29. Zhang, Y., *et al*. Personal use of permanent hair dyes and cancer risk and mortality in US women: prospective cohort study. BMJ, 2020. 370: m2942.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32878860/
30. Buckland, G., *et al*. Adherence to the Mediterranean diet and risk of bladder cancer in the EPIC cohort study. Int J Cancer, 2014. 134: 2504.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24226765/
31. Liu, H., *et al*. Fruit and vegetable consumption and risk of bladder cancer: an updated meta-analysis of observational studies. Eur J Cancer Prev, 2015. 24: 508.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25642791/
32. Vieira, A.R., *et al*. Fruits, vegetables, and bladder cancer risk: a systematic review and meta-analysis. Cancer Med, 2015. 4: 136.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25461441/
33. Zhao, L., *et al*. Association of body mass index with bladder cancer risk: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. Oncotarget, 2017. 8: 33990.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28389625/
34. Rossi, M., *et al*. Flavonoids and bladder cancer risk. Cancer Causes Control, 2019. 30: 527.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30903485/
35. Witlox, W.J.A., *et al*. An inverse association between the Mediterranean diet and bladder cancer risk: a pooled analysis of 13 cohort studies. Eur J Nutr, 2020. 59: 287.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30737562/
36. Jochems, S.H.J., *et al*. Fruit consumption and the risk of bladder cancer: A pooled analysis by the Bladder Cancer Epidemiology and Nutritional Determinants Study. Int J Cancer, 2020. 147: 2091.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32285440/
37. Tuccori, M., *et al*. Pioglitazone use and risk of bladder cancer: population based cohort study. BMJ, 2016. 352: i1541.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27029385/
38. Teleka, S., *et al*. Risk of bladder cancer by disease severity in relation to metabolic factors and smoking: A prospective pooled cohort study of 800,000 men and women. Int J Cancer, 2018. 143: 3071.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29756343/
39. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 8th edn., G.M. Brierley JD, Wittekind C., Editor. 2017, Wiley-Blackwell and UICC: New York, USA.
https://www.uicc.org/news/8th-edition-uicc-tnm-classification-malignant-tumors-published
40. Otto, W., *et al*. WHO 1973 grade 3 and infiltrative growth pattern proved, aberrant E-cadherin expression tends to be of predictive value for progression in a series of stage T1 high-grade bladder cancer after organ-sparing approach. Int Urol Nephrol, 2017. 49: 431.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28035618/

41. van Rhijn, B.W., *et al*. A new and highly prognostic system to discern T1 bladder cancer substage. Eur Urol, 2012. 61: 378.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22036775/
42. Moch, H., *et al*. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 4th ed. 2016, Lyon, France
https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-The-Urinary-System-And-Male-Genital-Organs-2016
43. Compérat, E., *et al*. The Genitourinary Pathology Society Update on Classification of Variant Histologies, T1 Substaging, Molecular Taxonomy, and Immunotherapy and PD-L1 Testing Implications of Urothelial Cancers. Adv Anat Pathol, 2021. 28: 196.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34128484/
44. Andersson, M., *et al*. The diagnostic challenge of suspicious or positive malignant urine cytology findings when cystoscopy findings are normal: an outpatient blue-light flexible cystoscopy may solve the problem. Scand J Urol, 2021. 55: 263.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34037496/
45. Lamm, D., *et al*. Updated concepts and treatment of carcinoma *in situ*. Urol Oncol, 1998. 4: 130.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21227218/
46. Sauter G, *et al*. Tumours of the urinary system: non-invasive urothelial neoplasias. In: *WHO classification of classification of tumours of the urinary system and male genital organs*., A.F. Sauter G, Amin M, *et al*. Eds. 2004, IARCC Press: Lyon.
https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-The-Urinary-System-And-Male-Genital-Organs-2016
47. Soukup, V., *et al*. Prognostic Performance and Reproducibility of the 1973 and 2004/2016 World Health Organization Grading Classification Systems in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A European Association of Urology Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel Systematic Review. Eur Urol, 2017. 72: 801.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28457661/
48. Hentschel, A.E., *et al*. Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential (PUN-LMP): Still a meaningful histo-pathological grade category for Ta, noninvasive bladder tumors in 2019? Urol Oncol, 2020. 38: 440.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31704141/
49. van Rhijn, B.W.G., *et al*. Prognostic Value of the WHO1973 and WHO2004/2016 Classification Systems for Grade in Primary Ta/T1 Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Multicenter European Association of Urology Non-muscle-invasive Bladder Cancer Guidelines Panel Study. Eur Urol Oncol, 2021. 4: 182.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33423944/
50. Sylvester, R.J., *et al*. European Association of Urology (EAU) Prognostic Factor Risk Groups for Non-muscle-invasive Bladder Cancer (NMIBC) Incorporating the WHO 2004/2016 and WHO 1973 Classification Systems for Grade: An Update from the EAU NMIBC Guidelines Panel. Eur Urol, 2021: 480.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33419683/
51. MacLennan, G.T., *et al*. Histologic grading of noninvasive papillary urothelial neoplasms. Eur Urol, 2007. 51: 889.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17095142/
52. Witjes, J.A., *et al*. Review pathology in a diagnostic bladder cancer trial: effect of patient risk category. Urology, 2006. 67: 751.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16566990/
53. May, M., *et al*. Prognostic accuracy of individual uropathologists in noninvasive urinary bladder carcinoma: a multicentre study comparing the 1973 and 2004 World Health Organisation classifications. Eur Urol, 2010. 57: 850.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19346063/
54. van Rhijn, B.W., *et al*. Pathological stage review is indicated in primary pT1 bladder cancer. BJU Int, 2010. 106: 206.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20002439/
55. Comperat, E., *et al*. An interobserver reproducibility study on invasiveness of bladder cancer using virtual microscopy and heatmaps. Histopathology, 2013. 63: 756.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24102813/
56. Mangrud, O.M., *et al*. Reproducibility and prognostic value of WHO1973 and WHO2004 grading systems in TaT1 urothelial carcinoma of the urinary bladder. PLoS One, 2014. 9: e83192.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24409280/

57. Veskimae, E., *et al*. What Is the Prognostic and Clinical Importance of Urothelial and Nonurothelial Histological Variants of Bladder Cancer in Predicting Oncological Outcomes in Patients with Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer? A European Association of Urology Muscle Invasive and Metastatic Bladder Cancer Guidelines Panel Systematic Review. Eur Urol Oncol, 2019. 2: 625.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31601522/
58. Comperat, E.M., *et al*. Grading of Urothelial Carcinoma and The New "World Health Organisation Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs 2016". Eur Urol Focus, 2019. 5: 457.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29366854/
59. Comperat, E., *et al*. Micropapillary urothelial carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathological analysis of 72 cases. Pathology, 2010. 42: 650.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21080874/
60. Kaimakliotis, H.Z., *et al*. Plasmacytoid variant urothelial bladder cancer: is it time to update the treatment paradigm? Urol Oncol, 2014. 32: 833.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24954925/
61. Willis, D.L., *et al*. Micropapillary bladder cancer: current treatment patterns and review of the literature. Urol Oncol, 2014. 32: 826.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24931270/
62. Beltran, A.L., *et al*. Clinicopathological characteristics and outcome of nested carcinoma of the urinary bladder. Virchows Arch, 2014. 465: 199.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24878757/
63. Soave, A., *et al*. Does the extent of variant histology affect oncological outcomes in patients with urothelial carcinoma of the bladder treated with radical cystectomy? Urol Oncol, 2015. 33: 21 e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25465301/
64. Masson-Lecomte, A., *et al*. Oncological outcomes of advanced muscle-invasive bladder cancer with a micropapillary variant after radical cystectomy and adjuvant platinum-based chemotherapy. World J Urol, 2015. 33: 1087.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25179011/
65. Seisen, T., *et al*. Impact of histological variants on the outcomes of nonmuscle invasive bladder cancer after transurethral resection. Curr Opin Urol, 2014. 24: 524.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25051021/
66. Willis, D.L., *et al*. Clinical outcomes of cT1 micropapillary bladder cancer. J Urol, 2015. 193: 1129.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25254936/
67. Kim, H.S., *et al*. Presence of lymphovascular invasion in urothelial bladder cancer specimens after transurethral resections correlates with risk of upstaging and survival: a systematic review and meta-analysis. Urol Oncol, 2014. 32: 1191.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24954108/
68. Tilki, D., *et al*. Lymphovascular invasion is independently associated with bladder cancer recurrence and survival in patients with final stage T1 disease and negative lymph nodes after radical cystectomy. BJU Int, 2013. 111: 1215.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23181623/
69. Martin-Doyle, W., *et al*. Improving selection criteria for early cystectomy in high-grade t1 bladder cancer: a meta-analysis of 15,215 patients. J Clin Oncol, 2015. 33: 643.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25559810/
70. Mari, A., *et al*. A systematic review and meta-analysis of the impact of lymphovascular invasion in bladder cancer transurethral resection specimens. BJU Int, 2019. 123: 11.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29807387/
71. D, D.A., *et al*. Accurate prediction of progression to muscle-invasive disease in patients with pT1G3 bladder cancer: A clinical decision-making tool. Urol Oncol, 2018. 36: 239.e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29506941/
72. Burger, M., *et al*. Prediction of progression of non-muscle-invasive bladder cancer by WHO 1973 and 2004 grading and by FGFR3 mutation status: a prospective study. Eur Urol, 2008. 54: 835.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18166262/
73. Fristrup, N., *et al*. Cathepsin E, maspin, Plk1, and survivin are promising prognostic protein markers for progression in non-muscle invasive bladder cancer. Am J Pathol, 2012. 180: 1824.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22449953/
74. Palou, J., *et al*. Protein expression patterns of ezrin are predictors of progression in T1G3 bladder tumours treated with nonmaintenance bacillus Calmette-Guerin. Eur Urol, 2009. 56: 829.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18926620/

75. van Rhijn, B.W., *et al*. The FGFR3 mutation is related to favorable pT1 bladder cancer. J Urol, 2012. 187: 310.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22099989/
76. Remy, E., *et al*. A Modeling Approach to Explain Mutually Exclusive and Co-Occurring Genetic Alterations in Bladder Tumorigenesis. Cancer Res, 2015. 75: 4042.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26238783/
77. Dyrskjot, L., *et al*. Prognostic Impact of a 12-gene Progression Score in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Prospective Multicentre Validation Study. Eur Urol, 2017. 72: 461.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28583312/
78. Marzouka, N.A., *et al*. A validation and extended description of the Lund taxonomy for urothelial carcinoma using the TCGA cohort. Sci Rep, 2018. 8: 3737.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29487377/
79. Ramirez, D., *et al*. Microscopic haematuria at time of diagnosis is associated with lower disease stage in patients with newly diagnosed bladder cancer. BJU Int, 2016. 117: 783.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26435378/
80. Trinh, T.W., *et al*. Bladder cancer diagnosis with CT urography: test characteristics and reasons for false-positive and false-negative results. Abdom Radiol (NY), 2018. 43: 663.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28677000/
81. Nolte-Ernsting, C., *et al*. Understanding multislice CT urography techniques: Many roads lead to Rome. Eur Radiol, 2006. 16: 2670.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16953373/
82. Goessl, C., *et al*. Is routine excretory urography necessary at first diagnosis of bladder cancer? J Urol, 1997. 157: 480.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8996338/
83. Palou, J., *et al*. Multivariate analysis of clinical parameters of synchronous primary superficial bladder cancer and upper urinary tract tumor. J Urol, 2005. 174: 859.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16093970/
84. Holmang, S., *et al*. Long-term followup of a bladder carcinoma cohort: routine followup urography is not necessary. J Urol, 1998. 160: 45.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9628602/
85. Millan-Rodriguez, F., *et al*. Upper urinary tract tumors after primary superficial bladder tumors: prognostic factors and risk groups. J Urol, 2000. 164: 1183.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10992362/
86. Choyke, P.L. Radiologic evaluation of hematuria: guidelines from the American College of Radiology's appropriateness criteria. Am Fam Physician, 2008. 78: 347.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18711950/
87. Hilton, S., *et al*. Recent advances in imaging cancer of the kidney and urinary tract. Surg Oncol Clin N Am, 2014. 23: 863.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25246053/
88. Panebianco, V., *et al*. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Bladder Cancer: Development of VI-RADS (Vesical Imaging-Reporting And Data System). Eur Urol, 2018. 74: 294.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29755006/
89. Del Giudice, F., *et al*. Systematic Review and Meta-Analysis of Vesical Imaging-Reporting and Data System (VI-RADS) Inter-Observer Reliability: An Added Value for Muscle Invasive Bladder Cancer Detection. Cancers (Basel), 2020. 12.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33076505/
90. Yafi, F.A., *et al*. Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and other urinary biomarkers for bladder cancer. Urol Oncol, 2015. 33: 66 e25.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25037483/
91. Tetu, B. Diagnosis of urothelial carcinoma from urine. Mod Pathol, 2009. 22 Suppl 2: S53.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19494853/
92. Raitanen, M.P., *et al*. Differences between local and review urinary cytology in diagnosis of bladder cancer. An interobserver multicenter analysis. Eur Urol, 2002. 41: 284.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12180229/
93. Karakiewicz, P.I., *et al*. Institutional variability in the accuracy of urinary cytology for predicting recurrence of transitional cell carcinoma of the bladder. BJU Int, 2006. 97: 997.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16542342/
94. Rosenthal D.L. *et al*. The Paris System for Reporting Urinary Cytology. 2016, Springer, Zwitzerland.
https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-319-22864-8

95. Cowan, M.L., *et al*. Improved risk stratification for patients with high-grade urothelial carcinoma following application of the Paris System for Reporting Urinary Cytology. Cancer Cytopathol, 2017. 125: 427.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28272842/
96. Meilleroux, J., *et al*. One year of experience using the Paris System for Reporting Urinary Cytology. Cancer Cytopathol, 2018. 126: 430.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29663682/
97. Burton, J.L., *et al*. Demand management in urine cytology: a single cytospin slide is sufficient. J Clin Pathol, 2000. 53: 718.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11041065/
98. Nabi, G., *et al*. Suspicious urinary cytology with negative evaluation for malignancy in the diagnostic investigation of haematuria: how to follow up? J Clin Pathol, 2004. 57: 365.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15047737/
99. Soria, F., *et al*. An up-to-date catalog of available urinary biomarkers for the surveillance of non-muscle invasive bladder cancer. World J Urol, 2018. 36: 1981.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29931526/
100. Lokeshwar, V.B., *et al*. Bladder tumor markers beyond cytology: International Consensus Panel on bladder tumor markers. Urology, 2005. 66: 35.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16399415/
101. van Rhijn, B.W., *et al*. Urine markers for bladder cancer surveillance: a systematic review. Eur Urol, 2005. 47: 736.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15925067/
102. Lotan, Y., *et al*. Considerations on implementing diagnostic markers into clinical decision making in bladder cancer. Urol Oncol, 2010. 28: 441.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20610281/
103. Liem, E., *et al*. The Role of Fluorescence *In Situ* Hybridization for Predicting Recurrence after Adjuvant bacillus Calmette-Guérin in Patients with Intermediate and High Risk Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data. J Urol, 2020. 203: 283.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31549936/
104. Lotan, Y., *et al*. Evaluation of the Fluorescence *In Situ* Hybridization Test to Predict Recurrence and/or Progression of Disease after bacillus Calmette-Guérin for Primary High Grade Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: Results from a Prospective Multicenter Trial. J Urol, 2019. 202: 920.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31120373/
105. Kamat, A.M., *et al*. Prospective trial to identify optimal bladder cancer surveillance protocol: reducing costs while maximizing sensitivity. BJU Int, 2011. 108: 1119.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21426474/
106. Kavalieris, L., *et al*. Performance Characteristics of a Multigene Urine Biomarker Test for Monitoring for Recurrent Urothelial Carcinoma in a Multicenter Study. J Urol, 2017. 197: 1419.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27986532/
107. Beukers, W., *et al*. FGFR3, TERT and OTX1 as a Urinary Biomarker Combination for Surveillance of Patients with Bladder Cancer in a Large Prospective Multicenter Study. J Urol, 2017. 197: 1410.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28049011/
108. Ribal, M.J., *et al*. Gene expression test for the non-invasive diagnosis of bladder cancer: A prospective, blinded, international and multicenter validation study. Eur J Cancer, 2016. 54: 131.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26761785/
109. Critelli, R., *et al*. Detection of multiple mutations in urinary exfoliated cells from male bladder cancer patients at diagnosis and during follow-up. Oncotarget, 2016. 7: 67435.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27611947/
110. Roperch, J.P., *et al*. Promoter hypermethylation of HS3ST2, SEPTIN9 and SLIT2 combined with FGFR3 mutations as a sensitive/specific urinary assay for diagnosis and surveillance in patients with low or high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. BMC Cancer, 2016. 16: 704.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27586786/
111. Ward, D.G., *et al*. Multiplex PCR and Next Generation Sequencing for the Non-Invasive Detection of Bladder Cancer. PLoS One, 2016. 11: e0149756.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26901314/
112. van der Aa, M.N., *et al*. Microsatellite analysis of voided-urine samples for surveillance of low-grade non-muscle-invasive urothelial carcinoma: feasibility and clinical utility in a prospective multicenter study (Cost-Effectiveness of Follow-Up of Urinary Bladder Cancer trial [CEFUB]). Eur Urol, 2009. 55: 659.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18501499/

113. Roupret, M., *et al*. A comparison of the performance of microsatellite and methylation urine analysis for predicting the recurrence of urothelial cell carcinoma, and definition of a set of markers by Bayesian network analysis. BJU Int, 2008. 101: 1448.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18325051/
114. Todenhofer, T., *et al*. Prognostic relevance of positive urine markers in patients with negative cystoscopy during surveillance of bladder cancer. BMC Cancer, 2015. 15: 155.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25884545/
115. Grossman, H.B., *et al*. Detection of bladder cancer using a point-of-care proteomic assay. JAMA, 2005. 293: 810.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15713770/
116. Kim, P.H., *et al*. Reflex fluorescence *in situ* hybridization assay for suspicious urinary cytology in patients with bladder cancer with negative surveillance cystoscopy. BJU Int, 2014. 114: 354.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24128299/
117. Palou, J., *et al*. Management of Patients with Normal Cystoscopy but Positive Cytology or Urine Markers. Eur Urol Oncol, 2019. 3: 548.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31331861/
118. Roupret, M., *et al*. Diagnostic Accuracy of MCM5 for the Detection of Recurrence in Nonmuscle Invasive Bladder Cancer Followup: A Blinded, Prospective Cohort, Multicenter European Study. J Urol, 2020. 204: 685.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32314931/
119. Valenberg, F., *et al*. Prospective Validation of an mRNA-based Urine Test for Surveillance of Patients with Bladder Cancer. Eur Urol, 2019. 75: 853.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30553612/
120. D'Andrea, D., *et al*. Diagnostic accuracy, clinical utility and influence on decision-making of a methylation urine biomarker test in the surveillance of non-muscle-invasive bladder cancer. BJU Int, 2019. 123: 959.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30653818/
121. Konety, B., *et al*. Evaluation of Cxbladder and Adjudication of Atypical Cytology and Equivocal Cystoscopy. Eur Urol, 2019. 76: 238.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31103391/
122. Starke, N., *et al*. Long-term outcomes in a high-risk bladder cancer screening cohort. BJU Int, 2016. 117: 611.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25891519/
123. Roobol, M.J., *et al*. Feasibility study of screening for bladder cancer with urinary molecular markers (the BLU-P project). Urol Oncol, 2010. 28: 686.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21062653/
124. Babjuk, M., *et al*. Urinary cytology and quantitative BTA and UBC tests in surveillance of patients with pTapT1 bladder urothelial carcinoma. Urology, 2008. 71: 718.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18387400/
125. van der Aa, M.N., *et al*. Cystoscopy revisited as the gold standard for detecting bladder cancer recurrence: diagnostic review bias in the randomized, prospective CEFUB trial. J Urol, 2010. 183: 76.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19913254/
126. Kurth, K.H., *et al*. Current methods of assessing and treating carcinoma *in situ* of the bladder with or without involvement of the prostatic urethra. Int J Urol, 1995. 2 Suppl 2: 8.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7553309/
127. Krajewski, W., *et al*. How different cystoscopy methods influence patient sexual satisfaction, anxiety, and depression levels: a randomized prospective trial. Qual Life Res, 2017. 26: 625.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28050795/
128. Aaronson, D.S., *et al*. Meta-analysis: does lidocaine gel before flexible cystoscopy provide pain relief? BJU Int, 2009. 104: 506.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19239453/
129. Berajoui, M.B., *et al*. A Prospective Randomized Controlled Trial of Irrigation "Bag Squeeze" to Manage Pain for Patients Undergoing Flexible Cystoscopy. J Urol, 2020. 204: 1012.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32396409/
130. Gunendran, T., *et al*. Does increasing hydrostatic pressure ("bag squeeze") during flexible cystoscopy improve patient comfort: a randomized, controlled study. Urology, 2008. 72: 255.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18554699/

131. Teoh, J.Y., *et al*. An International Collaborative Consensus Statement on En Bloc Resection of Bladder Tumour Incorporating Two Systematic Reviews, a Two-round Delphi Survey, and a Consensus Meeting. Eur Urol, 2020. 78: 546.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32389447/
132. Suarez-Ibarrola, R., *et al*. Surgical checklist impact on recurrence-free survival of patients with non-muscle-invasive bladder cancer undergoing transurethral resection of bladder tumour. BJU Int, 2019. 123: 646.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30248235/
133. Anderson, C., *et al*. A 10-Item Checklist Improves Reporting of Critical Procedural Elements during Transurethral Resection of Bladder Tumor. J Urol, 2016. 196: 1014.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27044571/
134. Brausi, M., *et al*. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. Eur Urol, 2002. 41: 523.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12074794/
135. Richterstetter, M., *et al*. The value of extended transurethral resection of bladder tumour (TURBT) in the treatment of bladder cancer. BJU Int, 2012. 110: E76.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22313727/
136. Kramer, M.W., *et al*. En bloc resection of urothelium carcinoma of the bladder (EBRUC): a European multicenter study to compare safety, efficacy, and outcome of laser and electrical en bloc transurethral resection of bladder tumor. World J Urol, 2015. 33: 1937.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25910478/
137. Hurle, R., *et al*. "En Bloc" Resection of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: A Prospective Single-center Study. Urology, 2016. 90: 126.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26776561/
138. Migliari, R., *et al*. Thulium Laser Endoscopic En Bloc Enucleation of Nonmuscle-Invasive Bladder Cancer. J Endourol, 2015. 29: 1258.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26102556/
139. Zhang, X.R., *et al*. Two Micrometer Continuous-Wave Thulium Laser Treating Primary Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: Is It Feasible? A Randomized Prospective Study. Photomed Laser Surg, 2015. 33: 517.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26397029/
140. Mariappan, P., *et al*. Detrusor muscle in the first, apparently complete transurethral resection of bladder tumour specimen is a surrogate marker of resection quality, predicts risk of early recurrence, and is dependent on operator experience. Eur Urol, 2010. 57: 843.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19524354/
141. Taoka, R., *et al*. Use of surgical checklist during transurethral resection increases detrusor muscle collection rate and improves recurrence-free survival in patients with non-muscle-invasive bladder cancer. Int J Urol, 2021. 28: 727.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33742465/
142. Mariappan, P., *et al*. Enhanced Quality and Effectiveness of Transurethral Resection of Bladder Tumour in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Multicentre Real-world Experience from Scotland's Quality Performance Indicators Programme. Eur Urol, 2020. 78: 520.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32690321/
143. Mariappan, P., *et al*. Good quality white-light transurethral resection of bladder tumours (GQ-WLTURBT) with experienced surgeons performing complete resections and obtaining detrusor muscle reduces early recurrence in new non-muscle-invasive bladder cancer: validation across time and place and recommendation for benchmarking. BJU Int, 2012. 109: 1666.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22044434/
144. Neumann, E., *et al*. Transurethral Resection of Bladder Tumors: Next-generation Virtual Reality Training for Surgeons. Eur Urol Focus, 2018.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29802051/
145. Bebane, S., *et al*. Perioperative outcomes of transurethral resection for t1 bladder tumors: quality evaluation based on patient, tumor and surgeon criteria. World J Urol, 2021.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34160681/
146. Jancke, G., *et al*. Impact of surgical experience on recurrence and progression after transurethral resection of bladder tumour in non-muscle-invasive bladder cancer. Scand J Urol, 2014. 48: 276.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24286506/

147. Wettstein, M.S., *et al*. Association between surgical case volume and survival in T1 bladder cancer: A need for centralization of care? Canadian Urol Ass J, 2020. 14: E394.
https://cuaj.ca/index.php/journal/article/view/6812
148. Bolat, D., *et al*. Comparing the short-term outcomes and complications of monopolar and bipolar transurethral resection of non-muscle invasive bladder cancers: a prospective, randomized, controlled study. Arch Esp Urol, 2016. 69: 225.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27291558/
149. Teoh, J.Y., *et al*. Comparison of Detrusor Muscle Sampling Rate in Monopolar and Bipolar Transurethral Resection of Bladder Tumor: A Randomized Trial. Ann Surg Oncol, 2017. 24: 1428.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27882470/
150. Venkatramani, V., *et al*. Monopolar versus bipolar transurethral resection of bladder tumors: a single center, parallel arm, randomized, controlled trial. J Urol, 2014. 191: 1703.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24333244/
151. Sugihara, T., *et al*. Comparison of Perioperative Outcomes including Severe Bladder Injury between Monopolar and Bipolar Transurethral Resection of Bladder Tumors: A Population Based Comparison. J Urol, 2014. 192: 1355.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24893311/
152. Xu, Y., *et al*. Comparing the treatment outcomes of potassium-titanyl-phosphate laser vaporization and transurethral electroresection for primary nonmuscle-invasive bladder cancer: A prospective, randomized study. Lasers Surg Med, 2015. 47: 306.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25864416/
153. Planelles Gomez, J., *et al*. Holmium YAG Photocoagulation: Safe and Economical Alternative to Transurethral Resection in Small Nonmuscle-Invasive Bladder Tumors. J Endourol, 2017. 31: 674.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28462594/
154. Picozzi, S.C., *et al*. Is it oncologically safe performing simultaneous transurethral resection of the bladder and prostate? A meta-analysis on 1,234 patients. Int Urol Nephrol, 2012. 44: 1325.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22710969/
155. Tsivian, A., *et al*. Simultaneous transurethral resection of bladder tumor and benign prostatic hyperplasia: hazardous or a safe timesaver? J Urol, 2003. 170: 2241.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14634388/
156. Sari Motlagh, R., *et al*. The recurrence and progression risk after simultaneous endoscopic surgery of urothelial bladder tumour and benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. BJU Int, 2021. 127: 143.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32564458/
157. van der Meijden, A., *et al*. Significance of bladder biopsies in Ta,T1 bladder tumors: a report from the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. EORTC-GU Group Superficial Bladder Committee. Eur Urol, 1999. 35: 267.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10419345/
158. Hara, T., *et al*. Risk of concomitant carcinoma *in situ* determining biopsy candidates among primary non-muscle-invasive bladder cancer patients: retrospective analysis of 173 Japanese cases. Int J Urol, 2009. 16: 293.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19207607/
159. Palou, J., *et al*. Female gender and carcinoma *in situ* in the prostatic urethra are prognostic factors for recurrence, progression, and disease-specific mortality in T1G3 bladder cancer patients treated with bacillus Calmette-Guerin. Eur Urol, 2012. 62: 118.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22101115/
160. Mungan, M.U., *et al*. Risk factors for mucosal prostatic urethral involvement in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. Eur Urol, 2005. 48: 760.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16005563/
161. Brant, A., *et al*. Prognostic implications of prostatic urethral involvement in non-muscle-invasive bladder cancer. World J Urol, 2019. 37: 2683.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30850856/
162. Huguet, J., *et al*. Cystectomy in patients with high risk superficial bladder tumors who fail intravesical BCG therapy: pre-cystectomy prostate involvement as a prognostic factor. Eur Urol, 2005. 48: 53.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15967252/
163. Kausch, I., *et al*. Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and cumulative analysis of prospective studies. Eur Urol, 2010. 57: 595.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20004052/

164. Mowatt, G., *et al*. Photodynamic diagnosis of bladder cancer compared with white light cystoscopy: Systematic review and meta-analysis. Int J Technol Assess Health Care, 2011. 27: 3.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21262078/
165. Neuzillet, Y., *et al*. Assessment of diagnostic gain with hexaminolevulinate (HAL) in the setting of newly diagnosed non-muscle-invasive bladder cancer with positive results on urine cytology. Urol Oncol, 2014. 32: 1135.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25023786/
166. Draga, R.O., *et al*. Photodynamic diagnosis (5-aminolevulinic acid) of transitional cell carcinoma after bacillus Calmette-Guerin immunotherapy and mitomycin C intravesical therapy. Eur Urol, 2010. 57: 655.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19819064/
167. Ray, E.R., *et al*. Hexylaminolaevulinate fluorescence cystoscopy in patients previously treated with intravesical bacille Calmette-Guerin. BJU Int, 2010. 105: 789.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19832725/
168. Chou, R., *et al*. Comparative Effectiveness of Fluorescent Versus White Light Cystoscopy for Initial Diagnosis or Surveillance of Bladder Cancer on Clinical Outcomes: Systematic Review and Meta-Analysis. J Urol, 2017. 197: 548.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27780784/
169. Rolevich, A.I., *et al*. Results of a prospective randomized study assessing the efficacy of fluorescent cystoscopy-assisted transurethral resection and single instillation of doxorubicin in patients with non-muscle-invasive bladder cancer. World J Urol, 2017. 35: 745.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27604374/
170. Drejer, D., *et al*. DaBlaCa-11: Photodynamic Diagnosis in Flexible Cystoscopy-A Randomized Study With Focus on Recurrence. Urology, 2020. 137: 91.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31843623/
171. Zheng, C., *et al*. Narrow band imaging diagnosis of bladder cancer: systematic review and meta-analysis. BJU Int, 2012. 110: E680.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22985502/
172. Drejer, D., *et al*. Clinical relevance of narrow-band imaging in flexible cystoscopy: the DaBlaCa-7 study. Scand J Urol, 2017. 51: 120.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28266904/
173. Ye, Z., *et al*. A comparison of NBI and WLI cystoscopy in detecting non-muscle-invasive bladder cancer: A prospective, randomized and multi-center study. Sci Rep, 2015. 5: 10905.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26046790/
174. Kim, S.B., *et al*. Detection and recurrence rate of transurethral resection of bladder tumors by narrow-band imaging: Prospective, randomized comparison with white light cystoscopy. Investig Clin Urol, 2018. 59: 98.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29520385/
175. Naito, S., *et al*. The Clinical Research Office of the Endourological Society (CROES) Multicentre Randomised Trial of Narrow Band Imaging-Assisted Transurethral Resection of Bladder Tumour (TURBT) Versus Conventional White Light Imaging-Assisted TURBT in Primary Non-Muscle-invasive Bladder Cancer Patients: Trial Protocol and 1-year Results. Eur Urol, 2016. 70: 506.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27117749/
176. Liem, E., *et al*. Validation of Confocal Laser Endomicroscopy Features of Bladder Cancer: The Next Step Towards Real-time Histologic Grading. Eur Urol Focus, 2020. 6: 81.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30033066/
177. Howard, J.M., *et al*. Enhanced Endoscopy with IMAGE1 S CHROMA Improves Detection of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer During Transurethral Resection. J Endourol, 2021. 35: 647.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33176470/
178. Cumberbatch, M.G.K., *et al*. Repeat Transurethral Resection in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review. Eur Urol, 2018. 73: 925.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29523366/
179. Naselli, A., *et al*. Role of Restaging Transurethral Resection for T1 Non-muscle invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol Focus, 2018. 4: 558.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28753839/
180. Elsawy, A.A., *et al*. Diagnostic performance and predictive capacity of early urine cytology after transurethral resection of nonmuscle invasive bladder cancer: A prospective study. Urol Oncol, 2020. 38: 935.e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32654947/

181. Elsawy, A.A., *et al*. Can repeat biopsy be skipped after initial complete resection of T1 bladder cancer? The role of a novel urinary mRNA biomarker. Urol Oncol, 2021. 39: 437.e11.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33785220/
182. Grimm, M.O., *et al*. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study. J Urol, 2003. 170: 433.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12853793/
183. Eroglu, A., *et al*. The prognostic value of routine second transurethral resection in patients with newly diagnosed stage pT1 non-muscle-invasive bladder cancer: results from randomized 10-year extension trial. Int J Clin Oncol, 2020. 25: 698.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31760524/
184. Gordon, P.C., *et al*. Long-term Outcomes from Re-resection for High-risk Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Potential to Rationalize Use. Eur Urol Focus, 2019. 5: 650.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29089252/
185. Hashine, K., *et al*. Results of second transurethral resection for high-grade T1 bladder cancer. Urol Ann, 2016. 8: 10.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26834394/
186. Dalbagni, G., *et al*. Clinical outcome in a contemporary series of restaged patients with clinical T1 bladder cancer. Eur Urol, 2009. 56: 903.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19632765/
187. Bishr, M., *et al*. Tumour stage on re-staging transurethral resection predicts recurrence and progression-free survival of patients with high-risk non-muscle invasive bladder cancer. Can Urol Assoc J, 2014. 8: E306.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24940455/
188. Palou, J., *et al*. Recurrence, progression and cancer-specific mortality according to stage at re-TUR in T1G3 bladder cancer patients treated with BCG: not as bad as previously thought. World J Urol, 2018. 36: 1621.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29721611/
189. Gontero, P., *et al*. The impact of re-transurethral resection on clinical outcomes in a large multicentre cohort of patients with T1 high-grade/Grade 3 bladder cancer treated with bacille Calmette-Guerin. BJU Int, 2016. 118: 44.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26469362/
190. Baltaci, S., *et al*. Significance of the interval between first and second transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with high-risk non-muscle-invasive bladder cancer treated with maintenance intravesical Bacillus Calmette-Guerin. BJU Int, 2015. 116: 721.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25715815/
191. Paner, G.P., *et al*. Challenges in Pathologic Staging of Bladder Cancer: Proposals for Fresh Approaches of Assessing Pathologic Stage in Light of Recent Studies and Observations Pertaining to Bladder Histoanatomic Variances. Adv Anat Pathol, 2017. 24: 113.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28398951/
192. Grignon D., *et al*. Carcinoma of the Bladder, Histopathology Reporting Guide, 1st Edition. 2018, International Collaboration on Cancer Reporting: Sydney, Australia.
http://www.iccr-cancer.org/datasets/published-datasets/urinary-male-genital/bladder
193. ICCR. Urinary Tract Carcinoma Biopsy and Transurethral Resection Specimen (TNM8). 2019. [Access date: March 2022].
http://www.iccr-cancer.org/datasets/published-datasets/urinary-male-genital/ut-biopsy-and-tr
194. Sylvester, R.J., *et al*. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. Eur Urol, 2006. 49: 466.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16442208/
195. Lammers, R.J., *et al*. Prediction model for recurrence probabilities after intravesical chemotherapy in patients with intermediate-risk non-muscle-invasive bladder cancer, including external validation. World J Urol, 2016. 34: 173.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26025189/
196. Fernandez-Gomez, J., *et al*. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. J Urol, 2009. 182: 2195.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19758621/
197. van Rhijn, B.W., *et al*. Molecular grade (FGFR3/MIB-1) and EORTC risk scores are predictive in primary non-muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol, 2010. 58: 433.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20646825/

198. Fernandez-Gomez, J., *et al*. The EORTC tables overestimate the risk of recurrence and progression in patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guerin: external validation of the EORTC risk tables. Eur Urol, 2011. 60: 423.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21621906/
199. Cambier, S., *et al*. EORTC Nomograms and Risk Groups for Predicting Recurrence, Progression, and Disease-specific and Overall Survival in Non-Muscle-invasive Stage Ta-T1 Urothelial Bladder Cancer Patients Treated with 1-3 Years of Maintenance Bacillus Calmette-Guerin. Eur Urol, 2016. 69: 60.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26210894/
200. Gontero, P., *et al*. Prognostic factors and risk groups in T1G3 non-muscle-invasive bladder cancer patients initially treated with Bacillus Calmette-Guerin: results of a retrospective multicenter study of 2451 patients. Eur Urol, 2015. 67: 74.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25043942/
201. Voskuilen, C.S., *et al*. Urothelial Carcinoma in Bladder Diverticula: A Multicenter Analysis of Characteristics and Clinical Outcomes. Eur Urol Focus, 2020. 6: 1226.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30559065/
202. Palou, J., *et al*. Recurrence at three months and high-grade recurrence as prognostic factor of progression in multivariate analysis of T1G2 bladder tumors. Urology, 2009. 73: 1313.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19362341/
203. Alkhateeb, S.S., *et al*. Long-term prognostic value of the combination of EORTC risk group calculator and molecular markers in non-muscle-invasive bladder cancer patients treated with intravesical Bacille Calmette-Guerin. Urol Ann, 2011. 3: 119.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21976923/
204. Vartolomei, M.D., *et al*. Prognostic role of pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in patients with non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC): A systematic review and meta-analysis. Urol Oncol, 2018. 36: 389.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29884342/
205. Lamm, D.L. Carcinoma *in situ*. Urol Clin North Am, 1992. 19: 499.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1636234/
206. Losa, A., *et al*. Low dose bacillus Calmette-Guerin for carcinoma *in situ* of the bladder: long-term results. J Urol, 2000. 163: 68.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10604316/
207. Griffiths, T.R., *et al*. Treatment of carcinoma *in situ* with intravesical bacillus Calmette-Guerin without maintenance. J Urol, 2002. 167: 2408.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11992047/
208. Takenaka, A., *et al*. Clinical outcomes of bacillus Calmette-Guerin instillation therapy for carcinoma *in situ* of urinary bladder. Int J Urol, 2008. 15: 309.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18380817/
209. Solsona, E., *et al*. The 3-month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer. J Urol, 2000. 164: 685.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10953125/
210. van Gils-Gielen, R.J., *et al*. Risk factors in carcinoma *in situ* of the urinary bladder. Dutch South East Cooperative Urological Group. Urology, 1995. 45: 581.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7716838/
211. Lammers, R.J., *et al*. Smoking status is a risk factor for recurrence after transurethral resection of non-muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol, 2011. 60: 713.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21794974/
212. Rink, M., *et al*. Smoking reduces the efficacy of intravesical bacillus Calmette-Guerin immunotherapy in non-muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol, 2012. 62: 1204.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22980442/
213. Rink, M., *et al*. Impact of smoking on outcomes of patients with a history of recurrent nonmuscle invasive bladder cancer. J Urol, 2012. 188: 2120.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23083868/
214. Crivelli, J.J., *et al*. Effect of smoking on outcomes of urothelial carcinoma: a systematic review of the literature. Eur Urol, 2014. 65: 742.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23810104/
215. Muller, J., *et al*. Trends in the risk of second primary cancer among bladder cancer survivors: a population-based cohort of 10 047 patients. BJU Int, 2016. 118: 53.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26469096/

216. Soloway, M.S., *et al*. Urothelial susceptibility to tumor cell implantation: influence of cauterization. Cancer, 1980. 46: 1158.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7214299/
217. Pan, J.S., *et al*. Inhibition of implantation of murine bladder tumor by thiotepa in cauterized bladder. J Urol, 1989. 142: 1589.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2511340/
218. Brocks, C.P., *et al*. Inhibition of tumor implantation by intravesical gemcitabine in a murine model of superficial bladder cancer. J Urol, 2005. 174: 1115.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16094076/
219. Oosterlinck, W., *et al*. A prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single stage Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. J Urol, 1993. 149: 749.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8455236/
220. Sylvester, R.J., *et al*. Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Trials Comparing a Single Immediate Instillation of Chemotherapy After Transurethral Resection with Transurethral Resection Alone in Patients with Stage pTa-pT1 Urothelial Carcinoma of the Bladder: Which Patients Benefit from the Instillation? Eur Urol, 2016. 69: 231.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26091833/
221. Sylvester, R.J., *et al*. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. J Urol, 2004. 171: 2186.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15126782/
222. Abern, M.R., *et al*. Perioperative intravesical chemotherapy in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. J Natl Compr Canc Netw, 2013. 11: 477.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23584348/
223. Perlis, N., *et al*. Immediate post-transurethral resection of bladder tumor intravesical chemotherapy prevents non-muscle-invasive bladder cancer recurrences: an updated meta-analysis on 2548 patients and quality-of-evidence review. Eur Urol, 2013. 64: 421.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23830475/
224. Messing, E.M., *et al*. Effect of Intravesical Instillation of Gemcitabine vs Saline Immediately Following Resection of Suspected Low-Grade Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer on Tumor Recurrence: SWOG S0337 Randomized Clinical Trial. Jama, 2018. 319: 1880.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29801011/
225. Bohle, A., *et al*. Single postoperative instillation of gemcitabine in patients with non-muscle-invasive transitional cell carcinoma of the bladder: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III multicentre study. Eur Urol, 2009. 56: 495.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19560257/
226. Mahran, A., *et al*. Bladder irrigation after transurethral resection of superficial bladder cancer: a systematic review of the literature. Can J Urol, 2018. 25: 9579.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30553282/
227. Zhou, Z., *et al*. Meta-analysis of efficacy and safety of continuous saline bladder irrigation compared with intravesical chemotherapy after transurethral resection of bladder tumors. World J Urol, 2019. 37: 1075.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30612154/
228. Pode, D., *et al*. The mechanism of human bladder tumor implantation in an in vitro model. J Urol, 1986. 136: 482.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3525861/
229. Bohle, A., *et al*. Inhibition of bladder carcinoma cell adhesion by oligopeptide combinations in vitro and in vivo. J Urol, 2002. 167: 357.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11743356/
230. Gofrit, O.N., *et al*. The natural history of bladder carcinoma *in situ* after initial response to bacillus Calmette-Guerin immunotherapy. Urol Oncol, 2009. 27: 258.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18440839/
231. Karsh, L., *et al*. Double-Blind, Randomized, Placebo-controlled Studies Evaluating Apaziquone (E09, Qapzola) Intravesical Instillation Post Transurethral Resection of Bladder Tumors for the Treatment of Low-risk Non-Muscle Invasive Bladder Cancer. Bladder Cancer, 2018. 4: 293.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30112440/

232. Oddens, J.R., *et al*. One immediate postoperative instillation of chemotherapy in low risk Ta, T1 bladder cancer patients. Is it always safe? Eur Urol, 2004. 46: 336.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15306104/
233. Elmamoun, M.H., *et al*. Destruction of the bladder by single dose Mitomycin C for low-stage transitional cell carcinoma (TCC)--avoidance, recognition, management and consent. BJU Int, 2014. 113: E34.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24053461/
234. Tolley, D.A., *et al*. The effect of intravesical mitomycin C on recurrence of newly diagnosed superficial bladder cancer: a further report with 7 years of follow up. J Urol, 1996. 155: 1233.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8632538/
235. Huncharek, M., *et al*. Impact of intravesical chemotherapy on recurrence rate of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder: results of a meta-analysis. Anticancer Res, 2001. 21: 765.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11299841/
236. Bohle, A., *et al*. Intravesical bacille Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. Urology, 2004. 63: 682.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15072879/
237. Sylvester, R.J., *et al*. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. J Urol, 2002. 168: 1964.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12394686/
238. Malmstrom, P.U., *et al*. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guerin for non-muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol, 2009. 56: 247.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19409692/
239. Sylvester, R.J., *et al*. Long-term efficacy results of EORTC genito-urinary group randomized phase 3 study 30911 comparing intravesical instillations of epirubicin, bacillus Calmette-Guerin, and bacillus Calmette-Guerin plus isoniazid in patients with intermediate- and high-risk stage Ta T1 urothelial carcinoma of the bladder. Eur Urol, 2010. 57: 766.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20034729/
240. Shang, P.F., *et al*. Intravesical Bacillus Calmette-Guerin versus epirubicin for Ta and T1 bladder cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2011: CD006885.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21563157/
241. Bosschieter, J., *et al*. Value of an Immediate Intravesical Instillation of Mitomycin C in Patients with Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Prospective Multicentre Randomised Study in 2243 patients. Eur Urol, 2018. 73: 226.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28705539/
242. Bouffioux, C., *et al*. Intravesical adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: results of 2 European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized trials with mitomycin C and doxorubicin comparing early versus delayed instillations and short-term versus long-term treatment. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group. J Urol, 1995. 153: 934.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7853578/
243. Kaasinen, E., *et al*. Factors explaining recurrence in patients undergoing chemoimmunotherapy regimens for frequently recurring superficial bladder carcinoma. Eur Urol, 2002. 42: 167.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12160589/
244. Sylvester, R.J., *et al*. The schedule and duration of intravesical chemotherapy in patients with non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review of the published results of randomized clinical trials. Eur Urol, 2008. 53: 709.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18207317/
245. Bosschieter, J., *et al*. An immediate, single intravesical instillation of mitomycin C is of benefit in patients with non-muscle-invasive bladder cancer irrespective of prognostic risk groups. Urol Oncol, 2018. 36: 400.e7.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30064935/
246. Elsawy, A.A., *et al*. The value of immediate postoperative intravesical epirubicin instillation as an adjunct to standard adjuvant treatment in intermediate and high-risk non-muscle-invasive bladder cancer: A preliminary results of randomized controlled trial. Urol Oncol, 2019. 37: 179 e9.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30448030/
247. Au, J.L., *et al*. Methods to improve efficacy of intravesical mitomycin C: results of a randomized phase III trial. J Natl Cancer Inst, 2001. 93: 597.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11309436/

248. Giesbers, A.A., *et al*. Recurrence of superficial bladder carcinoma after intravesical instillation of mitomycin-C. Comparison of exposure times. Br J Urol, 1989. 63: 176.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2495144/
249. Kuroda, M., *et al*. Effect of prophylactic treatment with intravesical epirubicin on recurrence of superficial bladder cancer--The 6th Trial of the Japanese Urological Cancer Research Group (JUCRG): a randomized trial of intravesical epirubicin at dose of 20mg/40ml, 30mg/40ml, 40mg/40ml. Eur Urol, 2004. 45: 600.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15082202/
250. Arends, T.J., *et al*. Combined chemohyperthermia: 10-year single center experience in 160 patients with nonmuscle invasive bladder cancer. J Urol, 2014. 192: 708.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24704017/
251. Arends, T.J., *et al*. Results of a Randomised Controlled Trial Comparing Intravesical Chemohyperthermia with Mitomycin C Versus Bacillus Calmette-Guerin for Adjuvant Treatment of Patients with Intermediate- and High-risk Non-Muscle-invasive Bladder Cancer. Eur Urol, 2016. 69: 1046.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26803476/
252. Di Stasi, S.M., *et al*. Sequential BCG and electromotive mitomycin versus BCG alone for high-risk superficial bladder cancer: a randomised controlled trial. Lancet Oncol, 2006. 7: 43.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16389183/
253. Shelley, M.D., *et al*. A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guerin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer. BJU Int, 2001. 88: 209.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11488731/
254. Han, R.F., *et al*. Can intravesical bacillus Calmette-Guerin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. Urology, 2006. 67: 1216.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16765182/
255. Shelley, M.D., *et al*. Intravesical bacillus Calmette-Guerin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials. BJU Int, 2004. 93: 485.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15008714/
256. Bohle, A., *et al*. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. J Urol, 2003. 169: 90.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12478111/
257. Duchek, M., *et al*. Bacillus Calmette-Guerin is superior to a combination of epirubicin and interferon-alpha2b in the intravesical treatment of patients with stage T1 urinary bladder cancer. A prospective, randomized, Nordic study. Eur Urol, 2010. 57: 25.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19819617/
258. Jarvinen, R., *et al*. Long-term efficacy of maintenance bacillus Calmette-Guerin versus maintenance mitomycin C instillation therapy in frequently recurrent TaT1 tumours without carcinoma *in situ*: a subgroup analysis of the prospective, randomised FinnBladder I study with a 20-year follow-up. Eur Urol, 2009. 56: 260.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19395154/
259. Schmidt, S., *et al*. Intravesical Bacillus Calmette-Guérin versus mitomycin C for Ta and T1 bladder cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2020. 1: Cd011935.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31912907/
260. Huncharek, M., *et al*. The influence of intravesical therapy on progression of superficial transitional cell carcinoma of the bladder: a metaanalytic comparison of chemotherapy versus bacilli Calmette-Guerin immunotherapy. Am J Clin Oncol, 2004. 27: 522.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15596924/
261. Oddens, J.R., *et al*. The effect of age on the efficacy of maintenance bacillus calmette-guerin relative to maintenance epirubicin in patients with stage ta t1 urothelial bladder cancer: results from EORTC genito-urinary group study 30911. Eur Urol, 2014. 66: 694.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24948466/
262. Miyake, M., *et al*. Outcomes of subsequent non-muscle-invasive bladder cancer treated with intravesical Bacillus Calmette-Guerin after radical nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma. BJU Int, 2018. 121: 764.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29281857/
263. Rentsch, C.A., *et al*. Bacillus calmette-guerin strain differences have an impact on clinical outcome in bladder cancer immunotherapy. Eur Urol, 2014. 66: 677.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24674149/

264. Sengiku, A., *et al*. A prospective comparative study of intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy with the Tokyo or Connaught strain for nonmuscle invasive bladder cancer. J Urol, 2013. 190: 50.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23376145/
265. Boehm, B.E., *et al*. Efficacy of bacillus Calmette-Guerin Strains for Treatment of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. J Urol, 2017. 198: 503.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28286068/
266. Unda-Urzaiz, M., *et al*. Safety and efficacy of various strains of bacille Calmette-Guerin in the treatment of bladder tumours in standard clinical practice. Actas Urol Esp, 2018. 42: 238.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29295749/
267. Steinberg, R.L., *et al*. Bacillus Calmette-Guerin strain may not effect recurrence-free survival when used intravesically with interferon-alpha2b for non-muscle-invasive bladder cancer. Urol Oncol, 2017. 35: 201.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28041998/
268. van der Meijden, A.P., *et al*. Maintenance Bacillus Calmette-Guerin for Ta T1 bladder tumors is not associated with increased toxicity: results from a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group Phase III Trial. Eur Urol, 2003. 44: 429.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14499676/
269. Larsen, E.S., *et al*. The epidemiology of bacille Calmette-Guerin infections after bladder instillation from 2002 through 2017: a nationwide retrospective cohort study. BJU Int, 2019.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31054198/
270. Brausi, M., *et al*. Side effects of Bacillus Calmette-Guerin (BCG) in the treatment of intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: results of the EORTC genito-urinary cancers group randomised phase 3 study comparing one-third dose with full dose and 1 year with 3 years of maintenance BCG. Eur Urol, 2014. 65: 69.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23910233/
271. Oddens, J.R., *et al*. Increasing age is not associated with toxicity leading to discontinuation of treatment in patients with urothelial non-muscle-invasive bladder cancer randomised to receive 3 years of maintenance bacille Calmette-Guerin: results from European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group study 30911. BJU Int, 2016. 118: 423.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26945890/
272. Danielsson, G., *et al*. Bladder health in patients treated with BCG instillations for T1G2-G3 bladder cancer - a follow-up five years after the start of treatment. Scand J Urol, 2018. 52: 377.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30616479/
273. Herr, H.W. Intravesical bacillus Calmette-Guerin outcomes in patients with bladder cancer and asymptomatic bacteriuria. J Urol, 2012. 187: 435.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22177154/
274. Herr, H.W. Outpatient urological procedures in antibiotic-naive patients with bladder cancer with asymptomatic bacteriuria. BJU Int, 2012. 110: E658.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22883017/
275. Lamm, D.L., *et al*. Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer. J Urol, 1992. 147: 596.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1538436/
276. Palou, J., *et al*. Intravesical bacillus Calmette-Guerin for the treatment of superficial bladder cancer in renal transplant patients. Transplantation, 2003. 76: 1514.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14657696/
277. Yossepowitch, O., *et al*. Safety and efficacy of intravesical bacillus Calmette-Guerin instillations in steroid treated and immunocompromised patients. J Urol, 2006. 176: 482.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16813873/
278. Roumeguere, T., *et al*. Bacillus Calmette-Guerin therapy in non-muscle-invasive bladder carcinoma after renal transplantation for end-stage aristolochic acid nephropathy. Transpl Int, 2015. 28: 199.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25377421/
279. Rodriguez, F., *et al*. [Practical guideline for the management of adverse events associated with BCG installations]. Arch Esp Urol, 2008. 61: 591.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18709813/
280. Witjes J.A., *et al*. Clinical practice recommendations for the prevention and management of intravesical therapy-associated adverse events. Eur Urol Suppl, 2008. 7: 667.
https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1569905608001103
281. Palou, J., *et al*. Intravesical treatment of severe bacillus Calmette-Guerin cystitis. Int Urol Nephrol, 2001. 33: 485.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12230277/

282. Falkensammer, C., *et al*. Late occurrence of bilateral tuberculous-like epididymo-orchitis after intravesical bacille Calmette-Guerin therapy for superficial bladder carcinoma. Urology, 2005. 65: 175.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15667898/
283. Tinazzi, E., *et al*. Reactive arthritis following BCG immunotherapy for urinary bladder carcinoma: a systematic review. Rheumatol Int, 2006. 26: 481.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16220289/
284. Morales, A., *et al*. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. J Urol, 1976. 116: 180.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/820877/
285. Lamm, D.L., *et al*. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma *in situ* transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. J Urol, 2000. 163: 1124.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10737480/
286. Grimm, M.O., *et al*. Treatment of High-grade Non-muscle-invasive Bladder Carcinoma by Standard Number and Dose of BCG Instillations Versus Reduced Number and Standard Dose of BCG Instillations: Results of the European Association of Urology Research Foundation Randomised Phase III Clinical Trial "NIMBUS". Eur Urol, 2020. 78: 690.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32446864/
287. Martinez-Pineiro, L., *et al*. Maintenance Therapy with 3-monthly Bacillus Calmette-Guerin for 3 Years is Not Superior to Standard Induction Therapy in High-risk Non-muscle-invasive Urothelial Bladder Carcinoma: Final Results of Randomised CUETO Study 98013. Eur Urol, 2015. 68: 256.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25794457/
288. Oddens, J., *et al*. Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance bacillus Calmette-Guerin in intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder: one-third dose versus full dose and 1 year versus 3 years of maintenance. Eur Urol, 2013. 63: 462.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23141049/
289. Martinez-Pineiro, J.A., *et al*. Long-term follow-up of a randomized prospective trial comparing a standard 81 mg dose of intravesical bacille Calmette-Guerin with a reduced dose of 27 mg in superficial bladder cancer. BJU Int, 2002. 89: 671.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11966623/
290. Martinez-Pineiro, J.A., *et al*. Has a 3-fold decreased dose of bacillus Calmette-Guerin the same efficacy against recurrences and progression of T1G3 and Tis bladder tumors than the standard dose? Results of a prospective randomized trial. J Urol, 2005. 174: 1242.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16145378/
291. Ojea, A., *et al*. A multicentre, randomised prospective trial comparing three intravesical adjuvant therapies for intermediate-risk superficial bladder cancer: low-dose bacillus Calmette-Guerin (27 mg) versus very low-dose bacillus Calmette-Guerin (13.5 mg) versus mitomycin C. Eur Urol, 2007. 52: 1398.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17485161/
292. Solsona, E., *et al*. Sequential combination of mitomycin C plus bacillus Calmette-Guerin (BCG) is more effective but more toxic than BCG alone in patients with non-muscle-invasive bladder cancer in intermediate- and high-risk patients: final outcome of CUETO 93009, a randomized prospective trial. Eur Urol, 2015. 67: 508.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25301758/
293. Cui, J., *et al*. Combination of Intravesical Chemotherapy and Bacillus Calmette-Guerin Versus Bacillus Calmette-Guerin Monotherapy in Intermediate- and High-risk Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Medicine (Baltimore), 2016. 95: e2572.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26817914/
294. Huang, D., *et al*. Combination of Intravesical Bacille Calmette-Guerin and Chemotherapy vs. Bacille Calmette-Guerin Alone in Non-muscle Invasive Bladder Cancer: A Meta-Analysis. Front Oncol, 2019. 9: 121.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30881921/
295. Shepherd, A.R., *et al*. Intravesical Bacillus Calmette-Guerin with interferon-alpha versus intravesical Bacillus Calmette-Guerin for treating non-muscle-invasive bladder cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2017. 3: CD012112.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28268259/

296. Jarvinen, R., *et al*. Long-term outcome of patients with frequently recurrent non-muscle-invasive bladder carcinoma treated with one perioperative plus four weekly instillations of mitomycin C followed by monthly bacillus Calmette-Guerin (BCG) or alternating BCG and interferon-alpha2b instillations: prospective randomised FinnBladder-4 study. Eur Urol, 2015. 68: 611.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25748117/
297. Marttila, T., *et al*. Intravesical Bacillus Calmette-Guerin Versus Combination of Epirubicin and Interferon-alpha2a in Reducing Recurrence of Non-Muscle-invasive Bladder Carcinoma: FinnBladder-6 Study. Eur Urol, 2016. 70: 341.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27085624/
298. Jakse, G., *et al*. Intravesical BCG in patients with carcinoma *in situ* of the urinary bladder: long-term results of EORTC GU Group phase II protocol 30861. Eur Urol, 2001. 40: 144.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11528191/
299. Sylvester, R.J., *et al*. Bacillus calmette-guerin versus chemotherapy for the intravesical treatment of patients with carcinoma *in situ* of the bladder: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. J Urol, 2005. 174: 86.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15947584/
300. Kaasinen, E., *et al*. Seventeen-year follow-up of the prospective randomized Nordic CIS study: BCG monotherapy versus alternating therapy with mitomycin C and BCG in patients with carcinoma *in situ* of the urinary bladder. Scand J Urol, 2016. 50: 360.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27603424/
301. Solsona, E., *et al*. Extravesical involvement in patients with bladder carcinoma *in situ*: biological and therapy implications. J Urol, 1996. 155: 895.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8583601/
302. Sylvester, R.J., *et al*. High-grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma *in situ* of the bladder. Urology, 2005. 66: 90.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16399418/
303. Palou, J., *et al*. Urothelial carcinoma of the prostate. Urology, 2007. 69: 50.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17280908/
304. Palou Redorta, J., *et al*. Intravesical instillations with bacillus calmette-guerin for the treatment of carcinoma *in situ* involving prostatic ducts. Eur Urol, 2006. 49: 834.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16426729/
305. Popert, R.J., *et al*. Superficial bladder cancer: the response of a marker tumour to a single intravesical instillation of epirubicin. Br J Urol, 1994. 74: 195.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7921938/
306. Di Stasi, S.M., *et al*. Electromotive instillation of mitomycin immediately before transurethral resection for patients with primary urothelial non-muscle invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. Lancet Oncol, 2011. 12: 871.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21831711/
307. Mostafid, A.H., *et al*. CALIBER: a phase II randomized feasibility trial of chemoablation with mitomycin-C vs surgical management in low-risk non-muscle-invasive bladder cancer. BJU Int, 2020. 125: 817.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32124514/
308. Lindgren, M.S., *et al*. The DaBlaCa-13 Study: Short-term, Intensive Chemoresection Versus Standard Adjuvant Intravesical Instillations in Non-muscle-invasive Bladder Cancer-A Randomised Controlled Trial. Eur Urol, 2020. 78: 856.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32736928/
309. Fritsche, H.M., *et al*. Characteristics and outcomes of patients with clinical T1 grade 3 urothelial carcinoma treated with radical cystectomy: results from an international cohort. Eur Urol, 2010. 57: 300.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19766384/
310. Turker, P., *et al*. Upstaging of urothelial cancer at the time of radical cystectomy: factors associated with upstaging and its effect on outcome. BJU Int, 2012. 110: 804.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22321341/
311. May, M., *et al*. Pathological upstaging detected in radical cystectomy procedures is associated with a significantly worse tumour-specific survival rate for patients with clinical T1 urothelial carcinoma of the urinary bladder. Scand J Urol Nephrol, 2011. 45: 251.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21388337/
312. Svatek, R.S., *et al*. Discrepancy between clinical and pathological stage: external validation of the impact on prognosis in an international radical cystectomy cohort. BJU Int, 2011. 107: 898.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21244604/

313. Shariat, S.F., *et al*. Discrepancy between clinical and pathologic stage: impact on prognosis after radical cystectomy. Eur Urol, 2007. 51: 137.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16793197/
314. Moschini, M., *et al*. Comparing long-term outcomes of primary and progressive carcinoma invading bladder muscle after radical cystectomy. BJU Int, 2016. 117: 604.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25851271/
315. Schrier, B.P., *et al*. Prognosis of muscle-invasive bladder cancer: difference between primary and progressive tumours and implications for therapy. Eur Urol, 2004. 45: 292.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15036673/
316. Kamat, A.M., *et al*. The case for early cystectomy in the treatment of nonmuscle invasive micropapillary bladder carcinoma. J Urol, 2006. 175: 881.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16469571/
317. Raj, G.V., *et al*. Treatment paradigm shift may improve survival of patients with high risk superficial bladder cancer. J Urol, 2007. 177: 1283.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17382713/
318. Stein, J.P., *et al*. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. J Clin Oncol, 2001. 19: 666.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11157016/
319. Hautmann, R.E., *et al*. Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients. Eur Urol, 2012. 61: 1039.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22381169/
320. Shariat, S.F., *et al*. Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the Bladder Cancer Research Consortium. J Urol, 2006. 176: 2414.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17085118/
321. Herr, H.W., *et al*. BCG-refractory vs. BCG-relapsing non-muscle-invasive bladder cancer: a prospective cohort outcomes study. Urol Oncol, 2015. 33: 108.e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25813144/
322. Lerner, S.P., *et al*. Failure to achieve a complete response to induction BCG therapy is associated with increased risk of disease worsening and death in patients with high risk non-muscle invasive bladder cancer. Urol Oncol, 2009. 27: 155.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18367117/
323. Kamat, A.M., *et al*. Definitions, End Points, and Clinical Trial Designs for Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: Recommendations From the International Bladder Cancer Group. J Clin Oncol, 2016. 34: 1935.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26811532/
324. U.S. Food and Drug Administration (FDA). BCG-Unresponsive Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: Developing Drugs and Biologics for Treatment. Guidance for Industry. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 2018.
https://www.fda.gov/media/101468/download
325. Herr, H.W., *et al*. Defining bacillus Calmette-Guerin refractory superficial bladder tumors. J Urol, 2003. 169: 1706.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12686813/
326. van den Bosch, S., *et al*. Long-term cancer-specific survival in patients with high-risk, non-muscle-invasive bladder cancer and tumour progression: a systematic review. Eur Urol, 2011. 60: 493.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21664041/
327. Cockerill, P.A., *et al*. Intravesical gemcitabine in combination with mitomycin C as salvage treatment in recurrent non-muscle-invasive bladder cancer. BJU Int, 2016. 117: 456.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25682834/
328. Barlow, L., *et al*. A single-institution experience with induction and maintenance intravesical docetaxel in the management of non-muscle-invasive bladder cancer refractory to bacille Calmette-Guerin therapy. BJU Int, 2009. 104: 1098.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19389012/
329. Steinberg, G., *et al*. Efficacy and safety of valrubicin for the treatment of Bacillus Calmette-Guerin refractory carcinoma *in situ* of the bladder. The Valrubicin Study Group. J Urol, 2000. 163: 761.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10687972/
330. Jones, G., *et al*. Intravesical gemcitabine for non-muscle invasive bladder cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2012. 1: CD009294.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22259002/

331. Nativ, O., *et al*. Combined thermo-chemotherapy for recurrent bladder cancer after bacillus Calmette-Guerin. J Urol, 2009. 182: 1313.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19683278/
332. Racioppi, M., *et al*. ElectroMotive drug administration (EMDA) of Mitomycin C as first-line salvage therapy in high risk "BCG failure" non muscle invasive bladder cancer: 3 years follow-up outcomes. BMC Cancer, 2018. 18: 1224.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30522445/
333. Tan, W.S., *et al*. Radiofrequency-induced Thermo-chemotherapy Effect Versus a Second Course of Bacillus Calmette-Guerin or Institutional Standard in Patients with Recurrence of Non-muscle-invasive Bladder Cancer Following Induction or Maintenance Bacillus Calmette-Guerin Therapy (HYMN): A Phase III, Open-label, Randomised Controlled Trial. Eur Urol, 2019. 75: 63.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30274699/
334. Morales, A., *et al*. Efficacy and safety of MCNA in patients with nonmuscle invasive bladder cancer at high risk for recurrence and progression after failed treatment with bacillus Calmette-Guerin. J Urol, 2015. 193: 1135.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25286009/
335. Joudi, F.N., *et al*. Final results from a national multicenter phase II trial of combination bacillus Calmette-Guerin plus interferon alpha-2B for reducing recurrence of superficial bladder cancer. Urol Oncol, 2006. 24: 344.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16818189/
336. Wright, K.M. FDA Approves Pembrolizumab for BCG-Unresponsive NMIBC. Oncology (Williston Park), 2020. 34: 44.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32645193/
337. Shore, N.D., *et al*. Intravesical rAd-IFNalpha/Syn3 for Patients With High-Grade, Bacillus Calmette-Guerin-Refractory or Relapsed Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Phase II Randomized Study. J Clin Oncol, 2017. 35: 3410.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28834453/
338. Packiam, V.T., *et al*. An open label, single-arm, phase II multicenter study of the safety and efficacy of CG0070 oncolytic vector regimen in patients with BCG-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer: Interim results. Urol Oncol, 2018. 36: 440.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28755959/
339. Hassler, M.R., *et al*. Salvage therapeutic strategies for bacillus Calmette-Guerin failure. Curr Opin Urol, 2019. 29: 239.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30762670/
340. Balar, A.V., *et al*. Pembrolizumab monotherapy for the treatment of high-risk non-muscle-invasive bladder cancer unresponsive to BCG (KEYNOTE-057): an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 study. Lancet Oncol, 2021. 22: 919.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34051177/
341. Boorjian, S.A., *et al*. Intravesical nadofaragene firadenovec gene therapy for BCG-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer: a single-arm, open-label, repeat-dose clinical trial. Lancet Oncol, 2021. 22: 107.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33253641/
342. Kamat, A.M., *et al*. Evidence-based Assessment of Current and Emerging Bladder-sparing Therapies for Non-muscle-invasive Bladder Cancer After Bacillus Calmette-Guerin Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol Oncol, 2020. 3: 318.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32201133/
343. Li, R., *et al*. Systematic Review of the Therapeutic Efficacy of Bladder-preserving Treatments for Non-muscle-invasive Bladder Cancer Following Intravesical Bacillus Calmette-Guérin. Eur Urol, 2020. 78: 387.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32143924/
344. Gallagher, B.L., *et al*. Impact of previous bacille Calmette-Guerin failure pattern on subsequent response to bacille Calmette-Guerin plus interferon intravesical therapy. Urology, 2008. 71: 297.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18308107/
345. Rosevear, H.M., *et al*. Factors affecting response to bacillus Calmette-Guerin plus interferon for urothelial carcinoma *in situ*. J Urol, 2011. 186: 817.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21788050/
346. Holmang, S., *et al*. Stage progression in Ta papillary urothelial tumors: relationship to grade, immunohistochemical expression of tumor markers, mitotic frequency and DNA ploidy. J Urol, 2001. 165: 1124.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11257652/

347. Gofrit, O.N., *et al*. Watchful waiting policy in recurrent Ta G1 bladder tumors. Eur Urol, 2006. 49: 303. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16413659/
348. Herr, H.W., *et al*. Management of low grade papillary bladder tumors. J Urol, 2007. 178: 1201. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17698090/
349. Pruthi, R.S., *et al*. Conservative management of low risk superficial bladder tumors. J Urol, 2008. 179: 87. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17997444/
350. Hernandez, V., *et al*. Long-term oncological outcomes of an active surveillance program in recurrent low grade Ta bladder cancer. Urol Oncol, 2016. 34: 165 e19. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26687318/
351. Hurle, R., *et al*. Active Surveillance for Low Risk Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: A Confirmatory and Resource Consumption Study from the BIAS Project. J Urol, 2018. 199: 401. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28847481/
352. Holmang, S., *et al*. Stage Ta-T1 bladder cancer: the relationship between findings at first followup cystoscopy and subsequent recurrence and progression. J Urol, 2002. 167: 1634. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11912378/
353. Mariappan, P., *et al*. A surveillance schedule for G1Ta bladder cancer allowing efficient use of check cystoscopy and safe discharge at 5 years based on a 25-year prospective database. J Urol, 2005. 173: 1108. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15758711/
354. Soukup, V., *et al*. Follow-up after surgical treatment of bladder cancer: a critical analysis of the literature. Eur Urol, 2012. 62: 290. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22609313/
355. Holmang, S., *et al*. Should follow-up cystoscopy in bacillus Calmette-Guerin-treated patients continue after five tumour-free years? Eur Urol, 2012. 61: 503. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22119022/
356. Lotan, Y., *et al*. Prospective evaluation of blue-light flexible cystoscopy with hexaminolevulinate in non-muscle-invasive bladder cancer. BJU Int, 2021. 127: 108. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32648957/
357. Tschirdewahn, S., *et al*. Narrow-band imaging assisted cystoscopy in the follow-up of patients with transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized study in comparison with white light cystoscopy. World J Urol, 2020. 38: 1509. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31471739/
358. Niwa, N., *et al*. Comparison of outcomes between ultrasonography and cystoscopy in the surveillance of patients with initially diagnosed TaG1-2 bladder cancers: A matched-pair analysis. Urol Oncol, 2015. 33: 386 e15. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26027764/

10. ÇIKAR ÇATIŞMASI

All members of the Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer guidelines working group have provided disclosure statements of all relationships that they have that might be perceived as a potential source of a conflict of interest. This information is open access available on the European Association of Urology website: https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/?type=panel.

This guidelines document was developed with the financial support of the European Association of Urology. No external sources of funding and support have been involved. The EAU is a non-profit organisation and funding is limited to administrative assistance and travel and meeting expenses. No honoraria or other reimbursements have been provided.

11. KAYNAK BİLGİLERİ

The format in which to cite the EAU Guidelines will vary depending on the style guide of the journal in which the citation appears. Accordingly, the number of authors or whether, for instance, to include the publisher, location, or an ISBN number may vary.

The compilation of the complete Guidelines should be referenced as:
EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022. ISBN 978-94-92671-16-5.

If a publisher and/or location is required, include:
EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/.

References to individual guidelines should be structured in the following way:
Contributors' names. Title of resource. Publication type. ISBN. Publisher and publisher location, year.

Avrupa Üroloji Derneği (EAU)

Kasa İnvaziv ve Metastatik Mesane Kanseri Kılavuzu

J.A. Witjes (Chair), H.M. Bruins, A. Carrión, R. Cathomas, E.M. Compérat, J.A. Efstathiou, R. Fietkau, G. Gakis, A.G. van der Heijden, A. Lorch, R.P. Meijer, M.I. Milowsky, V. Panebianco, M. Rink, G.N. Thalmann, E. Veskimäe
Patient Advocates: J. Redlef, S. Sæbjørnsen
Guidelines Associates: E. Linares Espinós, L.S. Mertens, M. Rouanne, Y. Neuzillet

Çeviri: Dr. Atınç TOZSİN
Op. Dr. Semih TÜRK

© European Association of Urology 2022

European Association of Urology

İÇİNDEKİLER SAYFA

1. GİRİŞ 6
   1.1 Amaç ve kapsam 6
   1.2 Panel bileşimi 6
   1.3 Mevcut yayınlar 6
   1.4 Yayın geçmişi ve değişikliklerin özeti 6
      1.4.1 Yayın geçmişi 6

2. METOD 9
   2.1 Veri tanımlama 9
   2.2 Hakem değerlendirmesi 9
      2.2.1 İnceleme 9
   2.3 Gelecek hedefler 10

3. EPİDEMİYOLOJİ, ETYOLOJİ VE PATOLOJİ 10
   3.1 Epidemiyoloji 10
   3.2 Etyoloji 10
      3.2.1 Tütün kullanımı 10
      3.2.2 Kimyasallara mesleki maruziyet 11
      3.2.3 Radyoterapi 11
      3.2.4 Diyet faktörleri 11
      3.2.5 Metabolik bozukluklar 11
      3.2.6 Mesane şistozomiyazı ve kronik idrar yolu enfeksiyonu 11
      3.2.7 Cinsiyet 12
      3.2.8 Genetik faktörler 12
      3.2.9 Kanıt özeti ve epidemiyoloji, risk faktörleri kılavuzu 12
   3.3 Patoloji 13
      3.3.1 Transüretral rezeksiyon ve sistektomi örneklerinin işlenmesi 13
      3.3.2 Kasa invaze mesane kanserinin (KİMK) patolojisi 13
      3.3.3 Tümör spesimenlerinin değerlendirilmesindeki kılavuzlar 14
      3.3.4 İlerlemiş ve varyant mesane kanserinin yönetimine ilişkin EAU-ESMO fikir birliği açıklamaları 14

4. EVRELEME VE SINIFLAMA SİSTEMLERİ 14
   4.1 Patolojik evreleme 14
   4.2 Tümör, lenf nodu, metastaz sınıflandırması 14

5. DİAGNOSTİK DEĞERLENDİRME 15
   5.1 Primer tanı 15
      5.1.1 Semptomlar 15
      5.1.2 Fizik muayene 15
      5.1.3 Mesanenin görüntülemesi 15
      5.1.4 İdrar sitolojisi 16
      5.1.5 Sistoskopi 16
      5.1.6 İnvaziv mesane tümörlerinin transüretral rezeksiyonu 16
      5.1.7 Muhtemel kas invaziv mesane tümörlerinin birincil değerlendirmesi için kanıt ve kılavuzların özeti 17
      5.1.8 İlerlemiş ve varyant mesane kanserinin yönetimine ilişkin EAU-ESMO fikir birliği açıklamaları 17
   5.2 KİMK evrelemesi için görüntüleme 17
      5.2.1 KİMK lokal evrelemesi 18
         5.2.1.1 KİMK lokal evrelemesi için manyetik rezonans görüntüleme 18
         5.2.1.2 KİMK lokal evrelemesi için BT görüntüleme 18
      5.2.2 KİMK'de lenf düğümlerinin görüntülenmesi 18
      5.2.3 Üst üriner sistem ürotelyal karsinomu (ÜÜSK) 18
         5.2.3.1 BT ürografi 18
         5.2.3.2 MR ürografi 19
      5.2.4 Lenf düğümleri dışındaki yerlerde uzak metastazlar 19

5.2.5 Gelecekteki gelişmeler 19
5.2.6 Kasa invaze mesane kanserinde evreleme için kanıt ve kılavuzların özeti 19
5.3 KİMK ve sağlık durumu 19
5.3.1 Komorbidite, kırılganlık ve kognisyonun değerlendirilmesi 20
5.3.2 Komorbidite ölçekleri, anestezik risk sınıflandırması ve geriatrik değerlendirme 21
5.3.3 Komorbidite ölçekleri için kanıt ve kılavuzların özeti 22

6. BELİRTEÇLER 23
6.1 Giriş 23
6.2 Prognostik belirteçler 23
6.2.1 Histopatolojik ve klinik belirteçler 23
6.2.2 Moleküler belirteçler 23
6.3 Prediktif belirteçler 23
6.3.1 Klinik ve histopatolojik belirteçler 24
6.3.2 Moleküler belirteçler 24
6.4 Sonuç 25
6.5 Ürotelyal belirteçler için kanıt özeti 25

7. HASTALIK YÖNETİMİ 25
7.1 Neoadjuvan tedavi 25
7.1.1 Giriş 25
7.1.2 Sisplatin bazlı kemoterapinin rolü 25
7.1.2.1 Mevcut verilerin özeti 26
7.1.3 Görüntüleme ve prediktiv biyobelirteçlerin rolü 27
7.1.4 Neoadjuvan immünoterapinin rolü 27
7.1.5 Neoadjuvan tedavi için kanıt ve kılavuzların özeti 27
7.2 Kasa invaze mesane kanserinde ameliyat öncesi ve sonrası radyoterapi 28
7.2.1 Postoperatif radyoterapi 28
7.2.2 Preoperatif radyoterapi 28
7.2.3 Ameliyat öncesi ve sonrası radyoterapi için kanıt ve kılavuzların özeti 28
7.3 Radikal cerrahi ve üriner diversiyon 29
7.3.1 Tümör taşıyan mesanenin çıkarılması 29
7.3.1.1 Giriş 29
7.3.1.2 Radikal sistektomi: zamanlama 29
7.3.2 Radikal sistektomi: endikasyonlar 29
7.3.3 Radikal sistektomi: teknik ve kapsam 29
7.3.3.1 Erkeklerde radikal sistektomi 29
7.3.3.1.1 Eşlik eden prostat kanseri 29
7.3.3.1.2 Cinsel koruyucu teknikler 29
7.3.3.1.3 Erkeklerde cinsel koruyucu teknikler için kanıt ve tavsiyelerin özeti 30
7.3.3.2 Kadınlarda radikal sistektomi 30
7.3.3.2.1 Kadınlarda cinsel koruyucu teknikler için kanıt ve tavsiyelerin özeti 31
7.3.4 Lenfadenektomi: rolü ve kapsamı 31
7.3.5 Laparoskopik/robotik yardımlı laparoskopik sistektomi 32
7.3.5.1 Laparoskopik radikal sistektomiye karşı robot yardımlı radikal sistektomi 33
7.3.5.2 Laparoskopik/robotik yardımlı laparoskopik sistektomi için kanıt ve kılavuzların özeti 33
7.3.6 Radikal sistektomi sonrası üriner diversiyon 34
7.3.6.1 Hasta seçimi ve ameliyat için hazırlıklar 34
7.3.6.2 Farklı üriner diversiyon türleri 35
7.3.6.2.1 Üretero-kütanostomi 35
7.3.6.2.2 İleal konduit 35
7.3.6.2.3 Ortotopik yeni mesane 36
7.3.7 Morbidite ve mortalite 36
7.3.8 Sağkalım 38

7.3.9 Hastane ve cerrah hacminin tedavi sonuçları üzerindeki etkisi 38
7.3.10 Radikal sistektomi ve üriner diversiyon için kanıt ve kılavuzların özeti 39
7.4 Rezeke Edilemeyen Tümörler 40
7.4.1 Palyatif Sistektomi 40
7.4.1.1 Rezeke edilemeyen tümörler için kılavuzlar 40
7.4.1.2 İlerlemiş ve varyant mesane kanserinin yönetimine ilişkin EAU-ESMO konsensus açıklamaları 41
7.4.2 Destekleyici bakım 41
7.4.2.1 Üst üriner sistem tıkanıklığı 41
7.4.2.2 Kanama ve ağrı 41
7.5 Lokalize hastalık için mesane koruyucu tedaviler 41
7.5.1 Mesane tümörünün transüretral rezeksiyonu 41
7.5.1.1 Mesane tümörünün transüretral rezeksiyonu için kılavuz 41
7.5.2 Eksternal beam radyoterapi 41
7.5.2.1 Eksternal beam radyoterapi için kanıt ve kılavuz özeti 42
7.5.2.2 İlerlemiş ve varyant mesane kanserinin yönetimine ilişkin EAU-ESMO fikir birliği açıklamaları 42
7.5.3 Kemoterapi 42
7.5.3.1 Kemoterapi için kanıt ve kılavuz özeti 43
7.5.4 Trimodaliteli mesane koruyucu tedavi 43
7.5.4.1 Üç modaliteli mesane koruyucu tedavi için kanıt ve kılavuzların özeti 45
7.5.4.2 İlerlemiş ve varyant mesane kanserinin yönetimine ilişkin EAU-ESMO fikir birliği açıklamaları 45
7.6 Adjuvan tedavi 46
7.6.1 Adjuvan platin bazlı kemoterapinin rolü 46
7.6.2 Adjuvan immünoterapinin rolü 46
7.6.3 Adjuvan tedavi için kanıt ve kılavuzların özeti 47
7.7 Metastatik hastalık 47
7.7.1 Giriş 47
7.7.2 Metastatik hastalık için birinci basamak sistemik tedavi 47
7.7.2.1 Sisplatin için uygun hastalarda birinci basamak kemoterapi 48
7.7.2.2 Karboplatin için uygun (ancak sisplatin için uygun olmayan) hastalarda birinci basamak kemoterapi 48
7.7.2.3 Platin için uygun hastaların birinci basamak kemoterapi tedavisine immünoterapinin entegrasyonu (sisplatin veya karboplatin) 49
7.7.2.3.1 İmmünoterapi kombinasyon yaklaşımları 49
7.7.2.3.2 Sisplatin bazlı kemoterapi için uygun olmayan hastalarda birinci basamak tek ajan immünoterapinin kullanımı 49
7.7.2.3.3 Platin bazlı kemoterapiden sonra immünoterapi ile idame geçişi 49
7.7.2.4 Platin bazlı kemoterapi için uygun olmayan hastaların tedavisi 50
7.7.3 Metastatik hastalık için ikinci basamak sistemik tedavi 50
7.7.3.1 İkinci basamak kemoterapi 50
7.7.3.2 Platin ile önceden tedavi edilmiş hastalar için ikinci basamak immünoterapi 50
7.7.3.3 İmmünoterapinin yan etki profili 50
7.7.4 Yeni ajanların entegrasyonu 51
7.7.4.1 Antikor ilaç konjugatları 51
7.7.4.2 FGFR inhibisyonu 51
7.7.5 Tahmine dayalı biyobelirteçlerin mevcut durumu 52
7.7.6 Özel durumlar 52
7.7.6.1 Önceki neoadjuvan/adjuvan tedavinin tedavi sırası üzerindeki etkisi 52
7.7.6.2 Saf ürotelyal karsinom dışındaki histoloji ile metastatik hastalığın sistemik tedavisi 52
7.7.7 Kemik metastazı olan hastaların tedavisi 52
7.7.8 Özet 53
7.7.9 Metastatik hastalık için kanıt ve kılavuzların özeti 53

7.8 Yaşam kalitesi 55
7.8.1 Giriş 55
7.8.2 Neoadjuvan kemoterapi 56
7.8.3 Radikal sistektomi ve üriner diversiyon 56
7.8.4 Mesane koruyucu üç modalite tedavisi 56
7.8.5 Tedavi edici olmayan veya metastatik mesane kanseri 57
7.8.6 Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi için kanıtların ve tavsiyelerin özeti 57

8. TAKİP 57
8.1 Kas invaziv mesane kanserinde takip 57
8.2 Tekrarlama yeri 58
8.2.1 Yerel yineleme 58
8.2.2 Uzak tekrarlama 58
8.2.3 Ürotelyal nüksler 58
8.3 Gözetim için zaman çizelgesi 58
8.4 Fonksiyonel sonuçların ve komplikasyonların takibi 59
8.5 Spesifik tekrarlama bölgeleri için kanıt ve tavsiyelerin özeti 59
8.6 İlerlemiş ve varyant mesane kanserinin yönetimine ilişkin EAU-ESMO fikir birliği açıklamaları 60

9. REFERANSLAR 60

10. ÇIKAR ÇATIŞMASI 95

11. KAYNAK BİLGİLERİ 95

1. GİRİŞ

1.1 Amaçlar ve kapsam

Avrupa Üroloji Derneği (EAU) Kas İnvaziv ve Metastatik Mesane Kanseri için Kılavuzlar Paneli (KİMK), ürologların KİMK'nin kanıta dayalı yönetimini değerlendirmesine ve kılavuz tavsiyelerini klinik uygulamalarına dahil etmesine yardımcı olmak için bu kılavuzları hazırlamıştır.

Üst üriner sistem (ÜÜS) tümörlerini [1], kasa invaze olmayan mesane kanserini (TaT1 ve karsinoma in situ) (KİOMK) [2] ve primer üretral karsinomları [3] ele alan ayrı EAU kılavuz belgeleri mevcuttur.

Klinik kılavuzların; uzmanlar için mevcut en iyi kanıtları sunduğu, ancak kılavuz tavsiyelerini takip etmenin mutlaka en iyi sonucu vermeyeceği vurgulanmalıdır. Kılavuzlar, bireysel hastalar için tedavi kararları verirken asla klinik uzmanlığın yerini alamaz, bunun yerine kişisel değerleri ve tercihleri/hastaların bireysel koşullarını dikkate alarak kararların odaklanmasına yardımcı olur. Yönergeler zorunlu değildir ve yasal bir bakım standardı olma iddiasında değildir.

1.2 Panel bileşimi

EAU Kılavuzları Paneli, ürologlar, onkologlar, bir patolog, bir radyolog ve radyoterapistlerden oluşan uluslararası multidisipliner bir klinisyen grubundan oluşur. 2021 yılı boyunca, iki hasta temsilcisi resmi olarak KİMK Kılavuzları Paneline katılmıştır.

Bölüm 5.3 -KİMK ve sağlık durumu, danışman geriatri uzmanı, Uluslararası Geriatrik Onkoloji Derneği (SIOG) temsilcisi ve EAU-EANM-ESTRO-ESUR ISUP-SIOG Prostat Kanseri Kılavuzları Paneli üyesi Prof.Dr. S. O'Hanlon'un yardımı ile geliştirilmiştir. KİMK Paneli desteği için minnettardır.

Bu belgenin hazırlanmasında yer alan tüm uzmanlar, EAU web sitesi Uroweb'de görüntülenebilecek olası çıkar çatışması beyanlarını sunmuştur:

https://uroweb.org/guideline/bladder-cancermuscle-invasive-and-metastatic/?type=panel

1.3 Mevcut yayınlar

Hem basılı hem de iOS ve Android cihazlar için bir uygulama olarak hızlı başvuru belgesi (Cep Kılavuzları) mevcuttur. Bunlar, tam metin versiyonu ile danışma gerektirebilecek kısaltılmış versiyonlardır.

Çeşitli bilimsel yayınlar mevcuttur (EAU KİMK Kılavuzlarının tüm sürümlerinin bir dizi çevirisinin yanı sıra 2021 yılına kadar uzanan en son makale [4]). Tüm belgelere EAU web sitesinden erişilebilir:
http://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/

1.4 Yayın geçmişi ve değişikliklerin özeti

1.4.1 Yayın geçmişi

EAU 2000 yılında mesane kanseri (mesane kanseri) ile ilgili ilk kılavuzunu yayınladı. Bu belge hem KİOMK hem de KİMK'i kapsıyordu. Bu koşullar farklı tedavi stratejileri gerektirdiğinden, her duruma kendi kılavuzlarını vermeye karar verildi ve bu, KİMK Kılavuzlarının 2004 yılında ilk kez yayınlanmasıyla sonuçlandı. Bu 2022 belgesi, 2021 versiyonunun sınırlı bir güncellemesini sunuyor.

1.4.2 Değişikliklerin özeti

Literatürün yapılandırılmış bir değerlendirmesi yoluyla yeni ilgili referanslar belirlendi ve 2022 EAU KİMK Kılavuzlarının çeşitli bölümlerine dahil edildi ve bu da yeni bölümler ve eklenen ve revize edilen önerilerle sonuçlandı:

- Bölüm 5.2 KİMK evrelemesi için görüntüleme ve özellikle Bölüm 5.2.1 KİMK'in yerel evrelemesi, gözden geçirilmiş bir tavsiye hükmü ile birlikte.

5.2.6 Kasa invaziv mesane kanserinde evreleme için kanıt ve kılavuzların özeti

Kanıt özeti	Kanıt düzeyi
Lokal evrelemede MRG, T1'i, T2 hastalığından ayırmada BT'den üstündür.	2b

Öneriler	Güç derecesi
Kontrast uygulaması veya radyasyon dozu ile ilgili nedenlerle kontrendike olmadıkça BT ürografi kullanın; bu gibi durumlarda manyetik rezonans görüntüleme kullanın.	Güçlü

Önemli yeni veriler eklendi:

- Bölüm 7.1 Neoadjuvan tedavi
- Bölüm 7.1.2 Sisplatin bazlı kemoterapinin rolü; bu bölüm önemli ölçüde yeni veriler eklenerek revize edilmiştir.
- Bölüm 7.3.5 Laparoskopik/robotik yardımlı laparoskopik sistektomi; darlık oluşumu ile ilgili yeni bir bölüm eklenmiştir.
- Bölüm 7.3.6.2 Farklı üriner diversiyon türleri, özellikle Bölüm 7.3.6.2.1 Üretero-kutaneostomi
- Bölüm 7.6.2 Adjuvan immünoterapinin rolü, yeni bir öneri dahil olmak üzere tamamen revize edilmiştir.

7.6.3 ***Adjuvan tedavi için kanıt ve kılavuzların özeti***

Kanıt özeti	Kanıt düzeyi
Neoadjuvan tedavisi olmayan yüksek riskli hastalar (pT3, 4 ve/veya N+ M0) için adjuvan sisplatin bazlı kemoterapi, DFS ve OS'de iyileşme ile ilişkilendirilebilir, ancak çalışmalar bu soruyu yeterince yanıtlamak için yetersizdir.	2a
Bugüne kadar, neoadjuvan kemoterapi almış ve almamış yüksek riskli MIBC'li hastalarda adjuvan immün kontrol noktası inhibitörlerine ilişkin; adjuvan nivolumab ile DFS'de bir iyileşme gösteren CheckMate 274 çalışması ve adjuvan atezolizumab ile DFS'de bir iyileşme gösteremeyen IMvigor 010 çalışması gibi çalışmalarda çelişkili sonuçlar izlenmiştir.	1b
Yüksek riskli MIBC'de immün kontrol noktası inhibitörleri ile adjuvan tedavi sonuçları çelişkilidir: nivolumab DFS'yi iyileştirirken (Checkmate 274) atezolizumab iyileştirmedi (IMvigor 010).	1b
Dolaşımdaki tümör DNA'sı, nüks riski yüksek olan ve adjuvan atezolizumab ile tedavi edilen ctDNA için pozitif olan hastalarda UC için adjuvan IO'nun kullanımına rehberlik edecek hem prognostik hem de öngörücü bir biyobelirteç olarak umut vaat etmektedir.	2b

Öneriler	Güç düzeyi
Adjuvan sisplatin bazlı kemoterapi için uygun olmayan veya bunu reddeden pT3/4 ve/veya pN+ hastalığı olan seçilmiş hastalarla nivolumab ile immünoterapiyi tartışın.	Zayıf

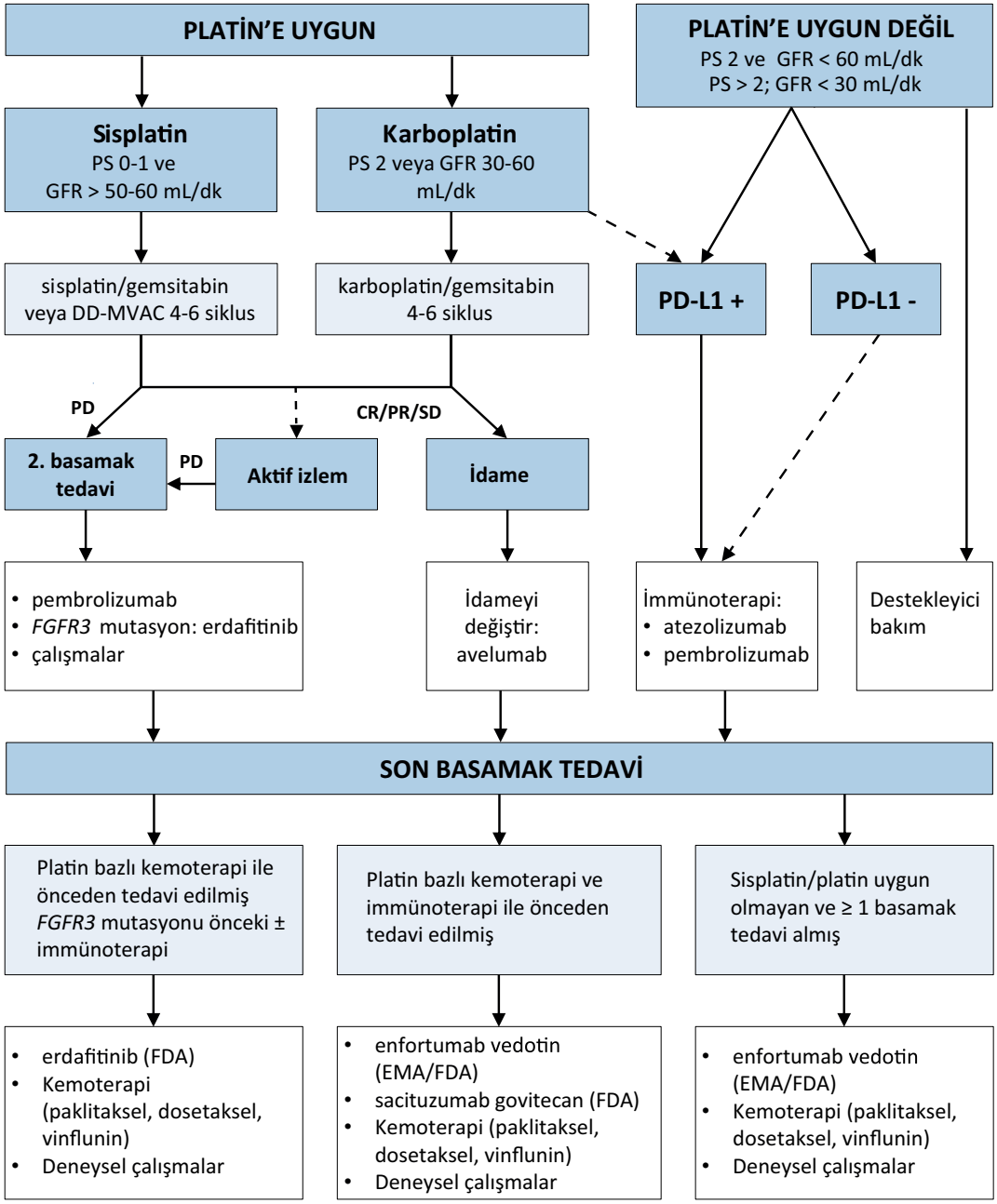
- Bölüm 7.7 Metastatik hastalık tamamen revize edilerek yeni tavsiyeler eklenmiştir.

7.7.9 ***Metastatik hastalık için kanıt ve kılavuzların özeti***

Kanıt özeti	Kanıt düzeyi
Enfortumab vedotin, önceki platin kemoterapisi ve kontrol noktası inhibitörü immünoterapisinden sonra kemoterapiye kıyasla önemli bir sağkalım avantajı göstermiştir.	1b
PD-L1 inhibitörü atezolizumab, SP142 testi kullanılarak tümör alanının > %5'ini kaplayan tümör infiltre edici bağışıklık hücreleri olarak tanımlanan yüksek PD-1 ekspresyonu durumunda sisplatin bazlı kemoterapi için uygun olmayan ileri veya metastatik UC'li hastalar için onaylanmıştır.	1b
PD-1 inhibitörü pembrolizumab, Dako 22C33 platformu (EMA; PD-1'den bağımsız FDA onayı) kullanılarak CPS > 10 olarak tanımlanan yüksek PD-1 ekspresyonu durumunda platin bazlı kemoterapiye uygun olmayan ileri veya metastatik UC'li hastalar için onaylanmıştır.	1b

Öneri	Güç düzeyi
Platin içeren kemoterapiyi takiben (neoadjuvan veya adjuvan platin içeren kemoterapiden sonraki 12 ay içinde dahil) lokal olarak ilerlemiş veya metastatik ürotelyal karsinomu olan hastalarda erdafitinibin potansiyel kullanımı için FGFR2/3 genetik değişiklikleri değerlendirin.	Zayıf

Şekil 7.2: Metastatik ürotelyal kanser tedavisi için akış şeması*



**Klinik deneyler dahilinde tedavi son derece teşvik edilmektedir.*
BSC = en iyi destekleyici bakım; CR = tam yanıt; DD-MVAC = doz yoğun metotreksat vinblastin doksorubisin sisplatin; EMA = Avrupa İlaç Ajansı; EV = enfortumab vedotin; FDA = ABD Gıda ve İlaç İdaresi; FGFR = fibroblast büyüme faktörü reseptörü; GFR = glomerüler filtrasyon hızı; IO = immünoterapi; PR = kısmi yanıt; PS = performans durumu; SD = stabil hastalık

- Bölüm 7.8 Yaşam kalitesi, eklenen yeni verilere göre bir öneri revize edilmiştir.

Kanıt özeti	Kanıt düzeyi
HRQoL verileri RARC (intrakorporeal veya ekstrakorporeal üriner diversiyon ile) ve ORC için karşılaştırılabilir.	1b

- Bölüm 8 Takip; varyant histolojiler hakkında yeni bir bölüm eklendi.

2. METODLAR

2.1 Veri tanımlama

2021 KİMK Kılavuzları için, literatürün yapılandırılmış değerlendirmesi yoluyla yeni ve ilgili kanıtlar tanımlanmış, derlenmiş ve değerlendirilmiştir. KİMK Kılavuzunun tüm bölümlerini kapsayan geniş ve kapsamlı bir literatür taraması yapılmıştır. Arama İngilizce yayınlarla sınırlandırılmıştır. Aranan veri tabanları Medline, EMBASE ve Cochrane Libraries'i içermektedir ve 14 Mayıs 2020 ile 11 Haziran 2021 arasındaki bir zaman dilimini kapsamaktadır. Toplam 2.290 benzersiz kayıt, 61 yeni yayın tanımlanıp taranmıştır ve sonuç olarak 2022 baskısına dahil edilmiştir. Ayrıntılı bir arama stratejisi çevrimiçi olarak mevcuttur: https://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/?type=appendice s-publications

Kılavuzlardaki her bir tavsiye için, temel olarak bir dizi temel unsuru ele alan değiştirilmiş bir GRADE metodolojisi [5, 6] olan bir çevrimiçi güç derecelendirme formu vardır:

1. Tavsiye için var olan kanıtların genel kalitesi, bu metinde kullanılan referanslar, Oxford Kanıta Dayalı Tıp Kanıt Düzeyleri Merkezi'nden değiştirilmiş bir sınıflandırma sistemine göre derecelendirilir [7];
2. Etkinin büyüklüğü (bireysel veya birleşik etkiler);
3. Sonuçların kesinliği (kesinlik, tutarlılık, heterojenlik ve diğer istatistiksel veya çalışmayla ilgili faktörler);
4. İstenen ve istenmeyen sonuçlar arasındaki denge;
5. Hasta değerlerinin ve tercihlerinin müdahale üzerindeki etkisi;
6. Hasta değerlerinin ve tercihlerinin kesinliği.

Bu temel unsurlar, panellerin her bir tavsiyenin güç derecesini tanımlamak için kullandığı temellerdir. Her bir tavsiyenin gücü, "güçlü" veya "zayıf" sözcükleri ile temsil edilir [6]. Önerilerin her birinin gücü, alternatif yönetim stratejilerinin istenen ve istenmeyen sonuçları, kanıtların kalitesi (tahminlerin kesinliği dahil) ve hasta değerlerinin ve tercihlerinin doğası ve değişkenliği arasındaki denge ile belirlenir.

Ek bilgiler bu baskının genel Metodoloji bölümünde ve EAU web sitesinde çevrimiçi olarak bulunabilir; http://www.uroweb.org/guideline/.

EAU Yönergelerini onaylayan Derneklerin bir listesi de yukarıdaki adresten çevrimiçi olarak görüntülenebilir. İleri ve varyant mesane kanserinin yönetimine ilişkin ortak çok paydalı bir konsensus projesinin sonuçları, 2020 KİMK Yönergeleri güncellemesine dahil edilmiştir [8, 9]. Bu fikir birliği projesinde yer alan tüm paydaşlar arasında yalnızca önceden tanımlanmış anlaşma düzeyine (>%70 anlaşma ve <%15 anlaşmazlık) ulaşan ifadeler listelenir. Metodoloji bilimsel yayınlarda detaylı olarak sunulmaktadır. Bu fikir birliği belgelerinin yayınlanmasından bu yana, ortaya çıkan kanıtlar bu bulguların yeniden değerlendirilmesine yol açmış ve bir dizi fikir birliği ifadesinin kaldırılması ile sonuçlanmıştır.

2.2 Hakem değerlendirmesi

KİMK Yönergelerinin 2021 baskısı, yayınlanmadan önce hakem denetiminden geçmiştir.

2.2.1 İnceleme

Yayımlandıktan sonra, 2018 KİMK Yönergeleri, KİMK tedavisi gören yedi hastayla paylaşıldı. Görüşleri istendi, ancak bunlarla sınırlı değildir:

- kılavuzların içeriğinin genel tonu;
- herhangi bir eksik bilgi;
- yanlış kabul edilen herhangi bir bilgi;
- açık bir şekilde sunulmayan herhangi bir bilgi;
- gereksiz olduğu düşünülen ve atlanması gereken herhangi bir metin; • daha ayrıntılı olması gereken herhangi bir metin bölümü.

Gözden geçirenler arasında ortak yorumlar:

- Genel olarak, metnin genel tonu bilgilendirici ve öğretici olarak kabul edildi, ancak kullanılan dil açıkça tıp uzmanlarını hedef alıyor ve bu da metnin belirli bölümlerinin sıradan kişiler için anlaşılmasını zorlaştırıyor. Metodolojik unsurlar gibi birçok kısaltmanın kullanılması da ek bir engel olarak kabul edilir. EAU'nun bu metnin düz bir versiyonunu üretmeyi düşünmesi durumunda, dilin uyarlanması ve net talimatların sağlanması gerekir.
- Kendilerine göre, uzmanlıktan yoksun oldukları için, meslekten olmayan kişilerin nelerin atlanabileceği konusunda yorum yapması zordur.

- ‘Nükseden hastalık’ ve ‘İşaretler’ gibi bazı bölümler, daha az kanıt bulunan alanları belirtir. Sonuç olarak, mevcut veriler daha az sistematik olarak sunulur ve bu da bu bölümlerin anlaşılmasını zorlaştırır.
- Mesane kanseri taramasının dikkate alınıp alınmadığı konusuna ilgi vardır. • Özellikle ‘takip’, ‘yaşam kalitesi’ ve ‘hayatta kalma yönleri’ üzerinde ayrıntılı olarak durulmalıdır; tedaviden sonra neler beklenebileceğine dair ek bilgi verilmesi, hastalar ve aileleri için çok yararlı kabul edilir. Ayrıca yaşam tarzı unsurları da (sağlıklı yaşam, ‘kanserden korunmak için ne yapılmalı’) alakalı olacaktır. Bu bölüm için özellikle hastaların metin geliştirmeye katılımı eksik kabul edildi. Kılavuzların geliştirilmesine hasta katılımı süreciyle ilgili şeffaflığın en uygun olduğu düşünülmüştür.

KİMK Yönergeleri Paneli, meslekten olmayan kişiler tarafından sağlanan benzersiz içgörüler ve rehberlik için çok minnettardır.

2.3 Gelecek hedefler

KİMK Kılavuzlarının 2023 güncellemesine dahil edilmesi düşünülen konular:

- Şüpheli KİMK ile başvuran hastaların tanı ve evrelemesinde Pozitron Emisyon Tomografisinin (PET) rolüne ilişkin sistematik bir inceleme;
- Vizüel ve non-vizüel hematürinin değerlendirilmesi için bir tanı yolunun geliştirilmesi;
- KİMK Kılavuzlarının geliştirilmesi ve uygulanmasına hastaların anlamlı katılımını sağlamak için stratejiler geliştirmeye katılım.

3. EPİDEMİYOLOJİ, ETYOLOJİ VE PATOLOJİ

3.1 Epidemiyoloji

Mesane kanseri, erkeklerde en sık teşhis edilen 7. kanser iken, her iki cinsiyet göz önüne alındığında 10. sıraya düşmektedir [10]. Dünya çapında yaşa göre standardize edilmiş insidans oranı (100.000 kişi/yıl başına) erkekler için 9,5 ve kadınlar için 2,4’tür [10]. Avrupa Birliği’nde, yaşa göre standardize edilmiş insidans oranı erkekler için 20 ve kadınlar için 4,6’dır [10]. Avrupa’da, yaşa göre standardize edilmiş en yüksek insidans oranı Belçika’da (erkeklerde 31 ve kadınlarda 6.2) ve en düşük Finlandiya’da (erkeklerde 18.1, kadınlarda 4.3) bildirilmiştir [10].

Dünya çapında, yaşa göre standardize edilmiş ölüm oranı (100.000 kişi/yıl başına) 2012’de erkekler için 3.3 iken, kadınlar için 0.86 idi [10]. Mesane kanseri insidansı ve ölüm oranları, risk faktörlerindeki farklılıklar, teşhis ve teşhis uygulamaları ve tedavilerin mevcudiyeti nedeniyle ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Bununla birlikte, farklılıklar kısmen çalışmalarda kullanılan farklı metodolojilerden ve veri toplama kalitesinden kaynaklanmaktadır [11, 12]. Bazı kayıtlarda mesane kanserinin insidansı ve mortalitesi azalmıştır, bu muhtemelen nedensel ajanların etkisinin azalmasını yansıtmaktadır [13, 14].

Mesane kanserli hastaların yaklaşık %75’i mukoza (evre Ta, karsinoma in situ [CIS]) veya submukoza (evre T1) ile sınırlı hastalık ile başvurur. Daha genç hastalarda (<40 yaş) bu oran daha da yüksektir [15]. Ta-T1 ve CIS’li hastalar, birçok vakada uzun süreli sağkalım nedeniyle yüksek prevalansa ve T2-4 tümörlerine kıyasla daha düşük kansere özgü mortalite (CSM) riskine sahiptir [10, 11].

3.2 Etiyoloji

3.2.1 Tütün içimi

Tütün içimi mesane kanseri için en iyi bilinen risk faktörüdür ve erkek vakaların %50-65’ine ve kadın vakaların %20-30’una neden olur [16, 17]. Şansın ve yanlılığın makul bir güvenle göz ardı edilebildiği çalışmalarda, tütüne maruz kalma ile kanser arasında nedensel bir ilişki kurulmuştur [18].

Mesane kanseri insidansı, sigara içme süresi ve günde içilen sigara sayısı ile doğrudan ilişkilidir [19]. Bir meta-analiz, sigara içimi ve kanser üzerine 1961 ve 2003 yılları arasında yayınlanan 216 gözlemsel çalışmayı inceledi ve mesane kanseri için birleştirilmiş risk değerlendirmesi, hem mevcut hem de eski sigara içenler için anlamlı bir ilişki olduğunu gösterdi [20]. Son zamanlarda, hiç sigara içmeyenlere göre halen sigara içenler için risk değerlendirmelerinde bir artış tarif edilmiş ve bunun sigara bileşimindeki değişikliklere bağlı olabileceğini düşündürmüştür [16]. Daha genç yaşta sigaraya başlama mesane kanserinden ölüm riskini artırmaktadır [21]. Sigarayı bırakanlarda mesane kanseri riskinde ani bir azalma gözlendi. Azalma, sigarayı bıraktıktan 1 ila 4 yıl sonra yaklaşık %40 ve 25 yıllık bıraktıktan sonra %60 olmuştur [19]. İnsanları sigarayı bırakmaya teşvik etmek, erkek ve kadınlarda mesane kanseri insidansının eşit olarak azalmasına neden olacaktır [16].

3.2.2 Kimyasallara mesleki maruziyet

Mesleki maruziyet, mesane kanseri için ikinci en önemli risk faktörüdür. İşle ilgili vakalar, çeşitli serilerde tüm mesane kanseri vakalarının %20-25'ini oluşturuyordu ve boyaların (saç boyaları [22] hariç), kauçukların, tekstil ürünlerinin, derilerin ve kimyasalların kullanıldığı mesleklerde meydana gelmesi muhtemeldir [23, 24]. Mesleki kanserojen aromatik aminlere maruz kalma nedeniyle mesane kanseri riski, 10 veya daha fazla maruziyetten sonra önemli ölçüde daha fazladır; ortalama gecikme süresi genellikle 30 yılı aşar [25, 26]. Nüfusa dayalı araştırmalar, erkeklerde mesane kanseri için meslek niteliğinin %7,1 olduğunu saptadı, ancak kadınlarda böyle bir nitelik fark edilmedi [11, 27].

3.2.3 Radyoterapi

Jinekolojik maligniteler için eksternal ışın radyoterapisinden (EBRT) sonra sekonder mesane malignitelerinin oranlarının arttığı ve rölatif risklerin (RR) 2-4 arasında olduğu bildirilmiştir [24]. Popülasyona dayalı bir kohort çalışmasında, radikal prostatektomi (RP), EBRT, brakiterapi ve EBRT-brakiterapi sonrası gelişen mesane kanseri için standardize insidans oranları, genel ABD popülasyonu ile karşılaştırıldığında sırasıyla 0.99, 1.42, 1.10 ve 1.39 idi [28].

Yakın zamanda, yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT) gibi modern yöntemlerle prostat kanseri için radyoterapi (RT) alan hastalarda, mesane ve rektal sekonder malignite oranlarının daha düşük olabileceği öne sürülmüştür [29]. Bununla birlikte, daha uzun takip verileri henüz mevcut olmadığından ve mesane kanserinin gelişmesi uzun bir süre gerektirdiğinden, radyasyonla tedavi edilen ve yaşam beklentisi uzun olan hastalarda mesane kanseri gelişme riski daha yüksektir [29].

3.2.4 Diyet faktörleri

Çeşitli diyet faktörleri mesane kanseri ile ilişkilendirilmiştir; ancak, bağlantılar tartışmalıdır. Avrupa Prospektif Kanser ve Beslenme Araştırması (EPIC) çalışması; diyet, yaşam tarzı, çevresel faktörler ve kanser arasındaki ilişkiyi incelemek için tasarlanmış, devam eden çok merkezli bir kohort çalışmasıdır. Mesane kanseri ile sıvı alımı, kırmızı et, sebze ve meyve tüketimi arasında hiçbir bağlantı bulunamamıştır ancak son zamanlarda flavonoidlerin ve lignanların diyet alımı ile agresif mesane kanseri tümörleri riski arasında ters bir ilişki tanımlanmıştır [30].

3.2.5 Metabolik bozukluklar

Norveç, İsveç ve Avusturya'dan altı kohortu bir araya getiren geniş bir prospektif çalışmada (Metabolik sendrom ve Kanser projesi, Me-Can 2.0), metabolik anormallikler, özellikle yüksek kan basıncı ve trigliseritler, erkekler arasında artmış mesane kanseri riskleri ile ilişkilendirilirken, yüksek vücut kitle indeksi (BMI), azalmış mesane kanseri riski ile ilişkiliydi. BMI, kan basıncı ve mesane kanseri riski arasındaki ilişkiler, erkekler ve kadınlar arasında önemli ölçüde farklılık göstermiştir [31].

3.2.6 Mesane şistozomiyazı ve kronik idrar yolu enfeksiyonu

Mesane şistozomiyazı (bilharzia), Afrika, Asya, Güney Amerika ve Karayipler'de yaklaşık 600 milyon insanın enfeksiyona maruz kalmasıyla sıtmadan sonra en yaygın ikinci parazit enfeksiyonudur [35]. Skuamöz hücreli karsinomaya (SCC) ilerleyebilen mesane şistozomiyazisi ile ürotelyal karsinomu (ÜK) arasında iyi kurulmuş bir ilişki vardır, ancak hastalığın kontrolü, Mısır gibi endemik bölgelerde mesanenin SCC insidansını azaltmaktadır. [36, 37].

Benzer şekilde, invaziv SCC, şistozomiyazdan farklı kronik idrar yolu enfeksiyonu (İYE) varlığı ile ilişkilendirilmiştir. Tekrarlayan İYE'leri olan hastalarda mesane kanseri riskinin 2 kat arttığını bildiren birkaç vaka kontrol çalışmasında mesane kanseri ve İYE arasında doğrudan bir ilişki gözlenmiştir [38]. Bununla birlikte, yakın tarihli bir meta analiz daha yüksek kaliteli verilere olan ihtiyacı vurgulayan en yeni ve en yüksek kaliteli çalışmalardan elde edilen verileri bir araya getirdi ve istatistiksel bir ilişki bulamadı [39].

Benzer şekilde, üriner taşlar ve ürotelyumun kronik tahrişi veya iltihabı, mesane kanseri için olası risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. Vaka-kontrol ve kohort çalışmalarının meta-analizi, üriner taş öyküsü ile mesane kanseri arasında pozitif bir ilişki olduğunu düşündürmektedir [40].

3.2.7 **Cinsiyet**

Erkeklerin kadınlara göre mesane kanseri geliştirme olasılığı daha yüksek olsa da, kadınlar daha ileri hastalık ile prezente olur ve hayatta kalma oranları daha kötüdür. Yaklaşık 28.000 hastayı içeren bir meta-analiz, radikal sistektomi (RS) sonrası erkek cinsiyete kıyasla kadın cinsiyetinin daha kötü bir sağkalım sonucuyla (tehlike oranı [HR]: 1,20, %95 GA: 1,09–1,32) ilişkili olduğunu göstermektedir [41]. Bu bulgu, 27.773 Avusturyalı hastayı temel alan ülke çapında tanımlayıcı bir analizde zaten sunulmuştu. Analizlerinden sonra yazarlar, kansere özgü sağkalımın (CSS) her iki cinsiyette pT1 tümörleri için aynı olduğunu, kadınların daha yüksek tümör evreleri olan her iki yaş kohortunda (<70 yaş ve > 70 yaş) daha kötü bir CSS'ye sahip olduğunu bulmuşlardır [42]. Bununla birlikte, tedavi paternlerinin genel sağkalımdaki (OS) farklılıkları açıklaması olası değildir [43]. 1994 ve 2008 yılları arasında sistektomi veya radikal RT ile tedavi edilen mesane kanserli tüm hastaları analiz eden Ontario Kanser Kayıt Defteri'nden yapılan popülasyon temelli bir çalışmada, radikal tedaviyi takiben erkek ve kadınlar arasında OS, mortalite ve sonuçlar açısından hiçbir fark bulunamadı [44]. Mesane kanserli hastalar için sağkalımdaki cinsiyete özgü fark, Norveç popülasyonunda da analiz edildi. Sağkalım, kadın hastalarda daha düşüktü, ancak tanıdan sonraki ilk 2 yıl içindeydi. Bu tutarsızlık, kısmen, primer tanı konan kadın hastalardaki şiddetli T-evresine bağlandı [45].

MarketScan veri tabanlarından yapılan popülasyona dayalı bir çalışma, kadınlarda ayırıcı tanı mesane kanserinden daha yaygın olan hastalıkları içerdiğinden, kadın popülasyonunda daha kötü hayatta kalma ihtimalinin olası nedeninin, kadınların tanısında erkeklerden daha uzun süre gecikme yaşaması olabileceğini düşündürmektedir [46]. Ayrıca, mesane kanserinin cinsiyet prevalansındaki farklılıklar, tütün ve kimyasal maruziyetin yanı sıra başka faktörlerden de kaynaklanabilir. Geniş bir prospektif kohort çalışmasında, menopoz sonrası durum, sigara içme durumu için düzeltme yapıldıktan sonra bile mesane kanseri riskinde bir artış ile ilişkilendirildi. Bu bulgu, erkekler ve kadınlar arasındaki östrojen ve androjen düzeylerindeki farklılıkların, mesane kanserinin cinsiyet prevalansındaki bazı farklılıklardan sorumlu olabileceğini düşündürmektedir [47-49]. Ayrıca, hormonların mesane kanseri üzerindeki etkisini değerlendiren yakın tarihli bir popülasyon çalışması, menopozda daha genç yaşın (<45 yaş) artmış mesane kanseri riski ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir [50].

3.2.8 ***Genetik faktörler***

Genetik duyarlılık faktörlerinin ve aile birlikteliğinin mesane kanseri insidansını etkileyebileceğine dair artan kanıtlar vardır. ÜK hastalarının akrabalarında ve eşlerinde kanser riski üzerine yakın zamanda yapılan bir popülasyon temelli çalışma, birinci ve ikinci derece akrabalar için artan bir risk gösterdi ve sigarayla ilgili davranıştan bağımsız olarak genetik veya çevresel faktörleri öne sürdü [51]. Ortak çevresel maruziyet, potansiyel olarak kafa karıştırıcı bir faktör olarak kabul edildi [52]. Son çalışmalar, mesane kanseri riski ile ilişkili olan bağımsız lokuslarla genetik yatkınlığı saptamıştır [53].

Mesane kanserinin genom çapında ilişkilendirilme çalışmaları (GWAS), mesane kanseri riski ile ilişkili birkaç duyarlılık lokusunu tanımlamıştır [54, 55].

3.2.9 ***Kanıt özeti ve epidemiyoloji, risk faktörleri kılavuzu***

Kanıt özeti	**KD**
Dünya çapında, mesane kanseri en sık teşhis edilen 10. kanserdir	2a
Mesane kanseri teşhisi ile ilişkili çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır.	3
Aktif ve pasif tütün içimi ana risk faktörü olmaya devam ederken, maruziyete bağlı insidans azalmaktadır.	2a
EBRT, brakiterapi veya EBRT ve brakiterapi kombinasyonu uygulanan hastalarda artmış mesane kanseri gelişme riski, hasta takibi sırasında göz önünde bulundurulmalıdır. Mesane kanserinin gelişmesi zaman gerektirdiğinden, genç yaşta radyasyonla tedavi edilen hastalar en büyük risk altındadır ve yakından takip edilmelidir.	3

Öneriler	**Güç derecesi**
Hastalara aktif sigarayı bırakmaları ve pasif içiciliği önlemeleri için danışmanlık edilmelidir	Güçlü
Potansiyel olarak tehlikeli işyerlerindeki çalışanları, maruz kalma süresi ve gecikme süreleri de dahil olmak üzere, bir dizi tanınmış maddenin potansiyel kanserojen etkileri hakkında bilgilendirin. Koruyucu önlemler tavsiye edilmelidir.	Güçlü
Aktif mesane kanseri veya mesane kanseri öyküsü olan hastalara pioglitazon reçete etmeyin.	Güçlü

3.3 Patoloji

3.3.1 Transüretral rezeksiyon ve sistektomi örneklerinin işlenmesi

Transüretral rezeksiyon (TUR) sırasında mümkünse tümörden ve normal görünümlü mesane duvarından örnek alınmalıdır. Sonucun tedavi kararlarını etkilemesi durumunda tümörün yüzeyel ve derin bölgelerinden örnekler alınarak patoloji laboratuvarına ayrıca gönderilmelidir. Flat mukozadan rastgele biyopsiler alınırsa, flat mukozanın her biyopsi örneği de ayrı olarak gönderilmelidir [56]. Örnekleme bölgeleri ürolog tarafından kaydedilmelidir; patoloji raporu, sistektomi örneğindeki tümör dokusunun yerini içermelidir. Anatomik tümör yerleşimi evreleme ve prognoz için önemlidir [57, 58].

Radikal sistektomide mesane fiksasyonu mümkün olan en kısa sürede yapılmalıdır. Patolog, numuneyi üretradan mesane kubbesine açmalı ve numuneyi fikse etmelidir. Bir kadın sistektomi spesimeninde, örnekle birlikte çıkarılan üretral segmentin uzunluğu, tercihen üroloji cerrahı tarafından kontrol edilmelidir [59].

Örnek işleme, ortak bir patolog ve ürolog grubu tarafından yayınlanan genel kurallara uymalıdır [60, 61]. TUR veya kemoterapiden sonra sistektomi spesimeninin brüt muayenesini kullanarak neoplastik bir lezyonun varlığını doğrulamanın çok zor olabileceği vurgulanmalıdır, bu nedenle tüm retrakte veya ülsere alanlar dahil edilmelidir.

Erkeklerde üretra, üreterler, prostat ve radyal sınırların incelenmesi zorunludur [62]. Üretra koruyucu sistektomide; üretral diseksiyon seviyesi, prostatın özellikle apekste (erkeklerde) bütünlüğü ve tüm mesane boynunun dahil edilmesi ve bitişik üretra, uterus ve vajinal kubbe (kadınlarda) oranları patolog tarafından belgelenmelidir.

Tüm lenf nodu (LN) örnekleri, açık bir şekilde etiketlenmiş kaplarda bütünlük içinde gönderilmelidir. LN'lerin şüpheli olması veya adipoz diferansiyasyonu durumunda, numunenin tamamı dahil edilmelidir. Lenf düğümleri sayılmalı ve boyutları ölçülmelidir; vasküler embolilerin yanı sıra kapsüler yayılım ve LN invazyon yüzdesi de bildirilmelidir [63, 64]. Gerçek LN yapıları (kapsül, subkapsüler sinüs) olmaksızın perivezikal yağda metastatik yayılım olması durumunda yine de bu lokalizasyon N+ olarak kabul edilmelidir. Potansiyel olarak pozitif yumuşak doku marjları, değerlendirme için patolog tarafından işaretlenmelidir [65]. Nadir durumlarda, taze donmuş kesitler tedavi stratejisini belirlemede yardımcı olabilir [66].

3.3.2 KİMK patolojisi

Tüm KİMK vakaları yüksek dereceli ÜK'lerdir. Bu nedenle KİMK derecelendirilerek prognostik bilgi sağlanamaz [67]. Ancak morfolojik alt tiplerin belirlenmesi prognostik nedenler ve tedavi kararları için önemlidir [68-70].

Bu kılavuzlarda sunulan veriler, 2004/2016 Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırmalarına dayanmaktadır [71, 72].

Şu anda, aşağıdaki farklılaşmalar kullanılmaktadır [68, 73]:

1. ürotelyal karsinom (tüm vakaların %90'ından fazlası);
2. kısmi skuamöz ve/veya glandüler veya trofoblastik farklılaşma gösteren ürotelyal karsinomlar; 3. mikropapiller ÜK;
4. nested varyant (large nested varyant dahil) ve mikrokistik ÜK;
5. plazmasitoid, dev hücreli, taşlı yüzük, diffüz, andiferansiye;
6. lenfoepitelyoma benzeri;
7. küçük hücreli karsinomlar;
8. sarkomatoid ÜK;
9. ÜK'nin nöroendokrin varyantı;
10. Diğer nadir farklılaşmalara sahip bazı ÜK'ler.

Sonuçlar, uluslararası raporlama standartlarına göre belirtilmesi gereken farklı histolojiler için değişebilir [68, 74].

3.3.3 *Tümör spesimenlerinin değerlendirilmesindeki kılavuzlar Öneriler Güç derecesi*

Öneriler	Güç derecesi
İnvazyon derinliğini kaydedin (pT2a ve pT2b, pT3a ve pT3b veya pT4a ve pT4b).	Güçlü
Radyal marjin, prostat, üreter, üretra, peritoneal yağ, uterus ve vajene özel dikkat göstererek sınırları kaydedin	
Toplam lenf nodu (LN), pozitif LN sayısı ve ekstranodal yayılmayı kaydedin.	
Lenfovasküler invazyon kaydedin.	
CIS varlığını kaydedin.	
Patoloğa örnek sağlarken, örnekleme alanlarını ve tümör boyutu hakkındaki bilgileri kaydedin.	

3.3.4 *İlerlemiş ve varyant mesane kanserinin yönetimine ilişkin EAU-ESMO fikir birliği açıklamaları [8, 9]**

Fikir birliği beyanı
Küçük hücreli nöroendokrin varyantlı mesane ÜK'si neoadjuvan kemoterapi ve ardından lokal tedaviyi pekiştirerek tedavi edilmelidir.
Mesanenin kasa invaziv saf skuamöz hücreli karsinomu primer radikal sistektomi ve lenfadenektomi ile tedavi edilmelidir.
Mesanenin kasa invaziv saf adenokarsinomu, primer radikal sistektomi ve lenfadenektomi ile tedavi edilmelidir.
Mesane ÜK'nin kasa invaziv küçük hücreli nöroendokrin varyantı, beyin rekürrensini önlemek için koruyucu beyin ışınlaması almamalıdır.
Adenokarsinomun urakal ve urakal olmayan alt tipleri arasında ayrım yapmak, tedavi kararları verirken esastır.
Mikropapiller histolojiye sahip T1 yüksek dereceli mesane ürotelyal kanseri (tam TURBT ve/veya re-TURBT'den sonra oluşan) acil radikal sistektomi ve lenfadenektomi ile tedavi edilmelidir.

**Yalnızca üç paydaş grubunun tamamında olası fikir birliği eşiğini karşılayan ifadeler listelenir (> %70 anlaşma ve < %15 anlaşmazlık veya tam tersi olarak tanımlanır).*

4. EVRELEME VE SINIFLAMA SİSTEMLERİ

4.1 Patolojik evreleme

Evreleme için Tümör, Lenf nodu, Metastaz (TNM) Sınıflandırması (2017, 8. baskı) önerilir [75]. Kan ve lenfatik damar invazyonu bağımsız bir prognostik öneme sahiptir [76, 77].

4.2 Tümör, lenf nodu, metastaz sınıflandırması

Malign tümörlerin TNM sınıflandırması, kanserin yayılma derecesini sınıflandırmak için en yaygın olarak kullanılan yöntemdir [75] (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Mesane kanserinin TNM Sınıflandırması [75]

T- Primer Tümör	
Tx	Primer tümör değerlendirilemez
T0	Primer tümör kanıtı yok
Ta	Non-invaziv papiller karsinom
Tis	Karsinoma in situ: "flat tümör"
T1	Tümör subepitelyal bağ dokusuna invaze
T2	Tümör kasa invaze
T2a	Tümör yüzeyel kasa (iç yarı) invaze
T2b	Tümör derin kasa (dış yarı) invaze
T3	Tümör perivezikal dokuyu işgal ediyor: Mikroskobik, T3a Makroskopik, T3b (ekstravezikal kitle)
T4	Tümör şunlardan herhangi birine invaze: prostat stroması, seminal veziküller, uterus, vajina, pelvik duvar, karın duvarı T4a Tümör prostat stromasına, seminal veziküllere, uterusa veya vajinaya invaze T4b Tümör pelvik duvara veya karın duvarına invaze
N- Rejyonel Lenf Nodları	
Nx	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemez
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Gerçek pelvisteki tek bir lenf düğümünde metastaz (hipogastrik, obturator, eksternal iliak veya presakral)
N2	Gerçek pelvisteki çoklu bölgesel lenf düğümlerinde metastaz (hipogastrik, obturator, eksternal iliak veya presakral)
N3	Common iliak lenf düğümlerinde metastaz
M- Uzak metastaz	
M0	Uzak metastaz yok M1a Bölgesel olmayan lenf düğümleri M1b Diğer uzak metastaz

Neoadjuvan kemoterapi (NAC) ve RS sonrası evreleme yapılabilir, ancak ypTNM (International Collaboration on Cancer Reporting) olarak anılmalıdır [74]. NAC ve sistektomi sonrası ypT0N0 iyi prognoz ile ilişkilidir [78, 79].

5. DİAGNOSTİK DEĞERLENDİRME

5.1 Primer tanı

5.1.1 Semptomlar

Ağrısız makroskopik hematüri en sık başvuru şikayetidir. Diğer ortaya çıkan semptomlar ve klinik belirtiler arasında mikroskobik hematüri, sıkışma hissi, dizüri, artan sıklık ve daha ileri tümörlerde, pelvik ağrı ve idrar yolu tıkanıklığına bağlı semptomlar bulunur.

5.1.2 Fizik muayene

Fizik muayene; rektal ve vajinal bimanuel palpasyonu içermelidir. Lokal olarak ilerlemiş tümörleri olan hastalarda palpe edilebilen pelvik kitle bulunabilir. Ek olarak, palpe edilebilen bir kitle olup olmadığını veya tümörün pelvik duvara fikse olup olmadığını değerlendirmek için mesanenin TUR'nundan (TURM) önce ve sonra anestezi altında bimanuel muayene yapılmalıdır [80, 81]. Bununla birlikte, bimanuel muayene ile sistektomi sonrası pT evresi arasındaki tutarsızlık (%11 klinik overstaging ve %31 klinik understaging) göz önüne alındığında, bimanuel muayenenin yorumlanmasında dikkatli olunması önerilir [82].

5.1.3 Mesanenin görüntülemesi

Herhangi bir tanısal görüntüleme tekniği ile tanımlanan mesane kitlesi olan hastalara histopatolojik tanı ve evreleme için sistoskopi, biyopsi ve/veya rezeksiyon yapılmalıdır.

Mesane kanserini saptamak için tanısal görüntülemenin yüksek özgüllüğü, mesane kanseri için pozitif görüntülemeye sahip hastaların tanısal fleksibl sistoskopiden kaçınabileceği ve doğrudan rijit sistoskopi ve transüretral rezeksiyona gidebileceği anlamına gelir [83, 84].

5.1.4 İdrar sitolojisi

Eksfoliye olmuş kanser hücreleri için idrar veya mesane yıkamalarının incelenmesi, yüksek dereceli tümörlerde yüksek duyarlılığa sahiptir ve yüksek dereceli malignite veya CIS vakalarında faydalı bir göstergedir. Bununla birlikte, pozitif üriner sitoloji, üriner sistemin herhangi bir yerinde bulunan bir ürotelyal tümörden kaynaklanabilir.

Sitoloji örneklerinin değerlendirilmesi, düşük hücresel verim, İYE, taşlar veya intravezikal instilasyonlar tarafından engellenebilir, ancak deneyimli okuyucular için özgüllük %90'ı aşmaktadır [85, 86]. Bununla birlikte, negatif sitoloji bir tümörü dışlamaz. İnvaziv mesane kanseri tanısına özgü bilinen bir üriner belirteç yoktur [87].

Standart bir raporlama sistemi olan, üriner sitoloji tanı kategorilerini yeniden tanımlayan "Paris Sistemi" 2016'da yayınlanmıştır [88].

- idrar örneklerinin yeterliliği (Yeterlilik);
- yüksek dereceli UC için negatif (Negatif);
- atipik ürotelyal hücreler (AUC);
- yüksek dereceli UC için şüpheli (Şüpheli);
- yüksek dereceli UC (HGUC);
- düşük dereceli ürotelyal neoplazi (LGUN).

5.1.5 Sistoskopi

Nihayetinde mesane kanseri tanısı sistoskopi ve rezeke edilen dokunun histolojik değerlendirmesi ile konur. Mesanenin tam bir görüntüsünü elde etmek için (ayaktan tedavi) fleksibl sistoskopi önerilir. Bununla birlikte, günlük uygulamada, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya ultrason (US) gibi görüntüleme çalışmaları ile bir mesane tümörü kesin olarak görüntülendiyse, tanısal sistoskopi yapılmayabilir ve hastaya doğrudan histolojik tanı ve rezeksiyon için TURM uygulanabilir. İşlem sırasında mesane boynu seviyesinde herhangi bir tümörü kaçırmamak için anestezi altında rijit sistoskopi ile mesanenin kapsamlı bir incelemesi zorunludur. Şu anda, invaziv mesane kanserinin standart tanısında fotodinamik tanının (PDD) rolüne dair bir kanıt yoktur.

Sistoskopik bulguların dikkatli bir şekilde tanımlanması gereklidir. Bu, tümörlerin yerinin, boyutunun, sayısının ve görünümünün (papiller veya solid) dokümantasyonunu ve ayrıca herhangi bir mukozal anormalliğin tanımını da içermelidir [89]. Mesane diyagramının kullanılması tavsiye edilir.

T1 yüksek dereceli tümör mevcutsa ilişkili CIS'yi tanımlamak için PDD kullanımı düşünülebilir. CIS'nin varlığı, değiştirilmiş bir tedavi planına yol açabilir (bkz. Kas İnvaziv Olmayan Mesane Kanseri Hakkında EAU Kılavuzları [2]). Fotodinamik tanı, CIS'nin saptanması için oldukça hassastır ve deneyimli ellerde yanlış pozitif sonuçların oranı, normal beyaz ışıklı sistoskopi ile benzer olabilir [77, 90].

5.1.6 İnvaziv mesane tümörlerinin transüretral rezeksiyonu

TURM'nin amacı, mesane kasının rezeksiyon örneğine dahil edilmesini gerektiren histopatolojik tanı ve evrelemeyi sağlamaktır.

KİMK'den şüphelenilmesi durumunda, tümörün ekzofitik kısmı, detrüsör kasını içeren alttaki mesane duvarı ve rezeksiyon alanının kenarlarını içeren kısımlar ayrı ayrı rezeke edilmelidir. En azından rezeksiyon örneğinin daha derin kısmı, doğru teşhisin konabilmesi için ayrı bir etiketli kapta patoloğa sevk edilmelidir. RT'nin düşünüldüğü ve CIS'nin hariç tutulacağı durumlarda PDD kullanılabilir [91].

Mesane tümörlü erkeklerde prostatik üretra ve duktusların tutulumu bildirilmiştir. Kesin risk bilinmemektedir, ancak tümör trigon veya mesane boynunda yer alıyorsa, eşlik eden mesane CIS'i varsa ve çoklu tümör durumunda daha yüksek gibi görünmektedir [58, 92, 93]. Prostatik üretra tutulumu, primer TURM sırasında veya sistoprostatektomi prosedürü sırasında frozen inceleme ile belirlenebilir. Frozen inceleme daha yüksek bir negatif tahmin değerine sahiptir ve daha doğrudur [94-96].

Negatif bir üretral frozen kesit, üretrektomiden kaçınılması gereken hastaları güvenilir bir şekilde belirleyebilir. Bununla birlikte, bu bulgular nihai sınır durumu ile güvenilir bir şekilde ilişkili olmadığından, ameliyat öncesi pozitif bir biyopsinin sınırlı faydası olduğu görülmektedir [94, 97].

Sistektomiden önce üretral tümörün teşhisi, ortotopik diversiyon için kontrendikasyon olabilecek üretrektomi ile sonuçlanacaktır. Bununla birlikte, tek başına pozitif preoperatif biyopsi bulgularına dayanarak ortotopik diversiyondan vazgeçilmemeli ve özellikle erkek hastalarda frozen kesit radikal sistektomi prosedürünün bir parçası olmalıdır [98, 99].

5.1.7 *Muhtemel kasa invazive mesane tümörlerinin birincil değerlendirmesi için kanıt ve kılavuzların özeti*

Kanıt özeti	Kanıt düzeyi
Mesane kanseri tanısında sistoskopi gereklidir.	1
Üriner sitoloji, yüksek dereceli tümörlerde ve CIS'da yüksek sensiviteye sahiptir.	2b
Erkeklerde prostatik üretra biyopsisi, bir rezeksiyon loopu kullanarak mesane boynundan verumontanuma (saat 5 ve 7 pozisyonu arasında) olan rezeksiyonu içerir. Bu sırada prostatik üretrada anormal görünümlü alanlar varsa bunlardan da biyopsi alınması gerekir.	2b

Öneriler	Güç derecesi
Sistoskopi sırasında tümörün tüm makroskopik özelliklerini (yer, boyut, sayı ve görünüm) ve mukozal anormallikleri tanımlayın. Bir mesane diyagramı kullanın.	Güçlü
Mesane boynu tümörü vakalarında, in situ mesane karsinomu varlığında veya şüphelenildiğinde, mesanede tümör olmayan pozitif sitoloji varlığında veya prostatik üretra anormallikleri görüldüğünde prostatik üretra biyopsisi alın.	Güçlü
Negatif prostatik üretral biyopsisi olan ve ortotopik neobladder yapımı planlanan erkeklerde, intraoperatif frozen inceleme atlanabilir.	Güçlü
Önceden pozitif transüretral prostat biyopsisi olan erkeklerde, distal üretral güdüğün intraoperatif frozen incelemesi üretral diseksiyon düzeyinde malignite göstermedikçe, ortotopik neobladder rekonstrüksiyonundan vazgeçilmemelidir.	Güçlü
Ortotopik neobladder yapılması planlanan kadınlar hastalarda, sistektomi öncesinde veya sırasında mesane boynu ve üretral margin hakkında prosedürel bilgiler (histolojik değerlendirme dahil) elde edin.	Güçlü
Patoloji raporunda, tümör invazyonunun derecesini ve derinliğini ayrıca numunede lamina propria ve kas dokusunun bulunup bulunmadığını belirtin.	Güçlü

Mesane tümörlerinin değerlendirilmesi hakkında genel bilgi için, bkz. Kas İnvaziv Olmayan Mesane Kanseri EAU Kılavuzları [2])

5.1.8 *İlerlemiş ve varyant mesane kanserinin yönetimine ilişkin EAU-ESMO fikir birliği açıklamaları [8, 9]**

Konsensus beyanı
Adenokarsinomun urakal ve urakal olmayan alt tipleri arasında ayrım yapmak, tedavi kararları verirken esastır.

**Yalnızca üç paydaş grubunun tamamında olası fikir birliği eşiğini karşılayan beyanlar listelenir (>%70 anlaşma ve <%15 anlaşmazlık veya tam tersi olarak tanımlanır).*

5.2 KİMK'in evrelemesi için görüntüleme

Klinik uygulamada, tedaviye rehberlik etmek ve prognozu belirlemek için tümör evresi ve histopatolojik derece kullanılır [73, 100, 101]. Semptomatik ve yüksek riskli hastalarda mesane anormalliklerini değerlendirmek için görüntüleme kullanılır. Ek olarak, görüntüleme, mesane kanserinin lokal ve uzak evrelemesi için giderek daha önemli bir araştırma haline gelmektedir.

Mesane kanserli hastaları görüntülemenin amacı:

- Lezyonları tespit etmek (uygun olduğunda USG);
- Tedavileri farklı olacağından T1'i, T2 tümörlerinden ayırt edin (Vezikal Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi [VI-RADS] skorunu kullanan MRG);
- Lokal olarak ilerlemiş tümör evresini veya LN'larına tümörün yayılımını değerlendirin (abdominal ve pelvik LN'ler için BT taraması ve MRI veya PET/CT taraması);
- Tümörün üst üriner sisteme veya diğer uzak organlara yayılmasını değerlendirmek (örn. karaciğer, akciğerler, kemikler, periton, plevra ve adrenal bezler) (uzak organ metastazını saptamak için ve üst üriner sistemi değerlendirmek için PET/CT ve BT ürografisi).

En uygun tedavi seçimine izin vermek için evreleme doğru olmalıdır.

5.2.1 ***KİMK'in lokal evrelemesi***

5.2.1.1 KİMK'nin lokal evrelemesi için manyetik rezonans görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme, BT'ye kıyasla daha üstün yumuşak doku kontrast çözünürlüğüne sahiptir ve neovaskülarizasyon nedeniyle tümör büyümesi normal mesane duvarından daha erken gerçekleştiğinden biyopsi sonrası reaksiyonu değerlendirebilir [102, 103].

Primer tümör evrelemesi için MRG'nin doğruluğu %73 ila %96 (ortalama %85) arasında değişmektedir. Huang ve diğerleri, sistematik bir incelemede, difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme (DWI) ile 3 Tesla MRG yapıldığında 0.92 ve 0.96'ya kadar çıkan sonuçlarla sırasıyla 0.90 ve 0.88 gibi bir duyarlılık ve özgüllük göstermişlerdir[104]. 20 çalışmayı (n = 1.724) değerlendiren sistematik bir derleme, < T1 ve > T2 evreleri arasında ayrım yapmak için sırasıyla 0,92 (%95 GA: 0,88–0,95) ve 0,88 (%95 GA: 0,78–0,94) duyarlılık ve özgüllük gösterdi[105]. Gadolinyum bazlı kontrast maddelerin kullanımı ile nefrojenik sistemik fibroz (NSF) arasında kurulan bağlantı göz önüne alındığında, böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kontrast madde Avrupa Ürogenital Radyoloji Derneği (ESUR) Kılavuzlarına göre yönetilmelidir [106].

Daha yakın zamanlarda, VI-RADS skorlama sistemini kullanan multiparametrik (mp) MRI piyasaya sürülmüştür ve bu, kasa invaziv ve kasa invaziv olmayan primer mesane kanserini (T1 ve T2 tümörleri) yüksek tanısal doğrulukla ayırt edebildiğini kanıtlamıştır [107]. VI-RADS, mesane kanserinde mpMRI'nin raporlanması için standart bir yaklaşım sunar, ancak bu ayarda mpMRI'nin en iyi kullanımının ve VI-RADS puanlaması için hangi cut-off seviyelerinin kullanılacağının hala belirlenmesi gerekir [103]. Bugüne kadar, VI-RADS skoru, KİMK'ni tespit etmede iyi bir tanısal performans gösteren birkaç araştırma grubu tarafından doğrulanmıştır [108, 109].

Bir meta-analiz, KİMK'ni öngörmek için VI-RADS puanlaması ile mpMRI'nin duyarlılığının ve özgüllüğünün sırasıyla 0.83 ve 0.90 olduğunu bulmuştur. VIRADS'ın tanısal performansı, duyarlılık ve özgüllüğün 0.92 (%95 GA: 0.88-0.95) ve 0.87 (%95) olduğu 24 çalışmanın önceki bir meta analizine dayalı olarak KİMK'ni belirlemede mesane MRG'nin tanısal performansına benzerdir. (CI: 0,78–0,93)[110]. Analiz, 0.81 ile 0.92 arasında değişen kappa (κ) değerleri ile okuyucular arasında önemli bir uyum bulmuştur [110]. Sistematik bir inceleme ve meta-analiz (n = 1,016), ağırlıklı ortalama κ tahmininin 0,83 (%95 GA: 0,78–0,88) olduğunu göstermiştir [111].

5.2.1.2 KİMK'in lokal evrelemesi için BT görüntüleme

BT'nin avantajları arasında yüksek çözünürlük, daha kısa çekim süresi, tek bir nefes tutmada daha geniş kapsama alanı ve değişken hasta faktörlerine karşı daha düşük duyarlılık yer alır. Bilgisayarlı tomografi, evre Ta ila T3a tümörleri arasında ayrım yapamaz, ancak perivezikal yağ (T3b) ve komşu organlara invazyonu saptamak için yararlıdır. Ekstravezikal tümör yayılımını belirlemede BT'nin doğruluğu %55 ile %92 arasında değişir [112] ve daha ileri evre hastalıkla artar [113].

Hem BT hem de MRG, T3b hastalığın veya daha yüksek evre hastalık tarafından lokal invazyonun değerlendirilmesi için kullanılabilir, ancak perivezikal yağın mikroskobik invazyonunu (T2'ye karşı T3a) doğru bir şekilde teşhis edemezler [114]. İyotlu kontrast madde kullanan kontrastlı BT, MRG'nin kontrendike olduğu durumlarda MRG'ye bir alternatif olarak düşünülebilir [115].

5.2.2 ***KİMK'de lenf düğümlerinin görüntülenmesi***

Yalnızca boyuta dayalı LN metastazlarının değerlendirilmesi, hem BT'nin hem de MRG'nin normal boyuttaki veya minimal olarak büyümüş düğümlerdeki metastazları tanımlayamaması nedeniyle sınırlıdır. LN metastazlarının saptanması için duyarlılık düşüktür (%48-87). Spesifiklik de düşüktür, çünkü nodal genişleme benign hastalığa bağlı olabilir. Genel olarak, BT ve MRG, çeşitli primer pelvik tümörlerde LN metastazlarının saptanmasında benzer sonuçlar göstermektedir [116-120]. BT veya MRG ile saptanan maksimum kısa eksen çapındaki pelvik düğümler > 8 mm ve abdominal düğümler > 10 mm patolojik olarak büyümüş olarak kabul edilmelidir [121, 122].

BT ile birlikte pozitron emisyon tomografisi (PET) klinik uygulamada giderek daha fazla kullanılmaktadır ve kesin rolü değerlendirilmeye devam etmektedir [123].

5.2.3 ***Üst üriner sistem ürotelyal karsinomu (ÜÜSK)***

5.2.3.1 BT ürografi

BT ürografi, mevcut görüntüleme teknikleri arasında en yüksek tanısal doğruluğa sahiptir [124]. ÜÜSK için BT ürografinin duyarlılığı 0,67–1,0 ve özgüllük 0,93–0,99'dur [125].

İnce kesitlerin hızlı bir şekilde alınması, çözünürlük kaybı olmadan tanıya yardımcı olmak için birden fazla düzlemde görüntülenebilen yüksek çözünürlüklü izotropik görüntülere olanak tanır. Kitle etkisi veya ürotelyal kalınlaşma olmaksızın epitelyal "flat lezyonlar" genellikle BT ile görülmez.

Hidronefrozun ikincil belirtisi, ilerlemiş hastalık ve kötü onkolojik sonuçlarla ilişkilidir [126, 127]. Genişlemiş LN'lerin varlığı, ÜÜSK'da metastazları yüksek oranda öngörmektedir [128].

5.2.3.2 MR ürografi

Manyetik rezonans ürografi, BT ürografi uygulanamayan hastalarda, genellikle radyasyon veya iyotlu kontrast maddelerin kontrendike olduğu durumlarda endikedir [129]. < 2 cm tümörler için kontrast enjeksiyonundan sonra MR ürografinin duyarlılığı 0.75'tir [129]. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (< 30 mL/dk kreatinin klerensi) NSF riskinden dolayı gadolinyum bazlı kontrast madde ile MR ürografinin kullanımı sınırlandırılmalıdır. BT ürografi, ÜÜSK tanısı ve evrelemesi için genellikle MR ürografiye tercih edilir.

5.2.4 ***Lenf düğümleri dışındaki yerlerde uzak metastazlar***

Herhangi bir küratif tedaviden önce uzak metastazların varlığının değerlendirilmesi esastır. Bilgisayarlı tomografi ve MRG; sırasıyla akciğer [130] ve karaciğer metastazlarını [131] saptamak için tercih edilen tanısal tekniklerdir. İnvaziv mesane kanserinin tanısı sırasında kemik ve beyin metastazları nadirdir. Bu nedenle, hastanın kemik veya beyin metastazlarını düşündürecek spesifik semptom veya belirtileri olmadıkça, bir kemik taraması ve ek beyin görüntüleme rutin olarak endike değildir [132, 133]. Manyetik rezonans görüntüleme kemik metastazlarının teşhisinde kemik sintigrafisinden daha duyarlı ve özgüldür [134, 135].

5.2.5 ***Gelecekteki gelişmeler***

Literatürde, 18F-florodeoksiglukoz (FDG)-pozitron emisyon tomografisi (PET)/BT'nin metastatik mesane kanserini evrelemek için potansiyel klinik kullanımı olabileceğini öne süren kanıtlar birikmektedir [136, 137], ancak bir önerinin yapılabilmesi için daha ileri çalışmaların sonuçları beklenmektedir. TURM yerine mesane kanserinin lokal evrelemesinde birinci basamak seçenek olarak mpMRI'nin potansiyel rolü, yakın tarihli bir klinik çalışmada gösterilmiştir [138].

Gelecekteki eğilimler, KİMK'ni tahmin etmede radyomik tabanlı teknikleri içerebilir. Bir meta-analiz (n = 860), KİMK'ni öngörmede duyarlılık ve özgüllük için sırasıyla %82 (%95 GA: %77-86) ve %81 (%95 GA: %76-85) özet tahminler sağladı [139].

Bir klinik çalışma, neoadjuvan pembrolizumab alan hastalarda LN tutulumunu değerlendirmede PET/BT'nin rolünü değerlendirmiştir. PET/CT'nin performansı, cN0 KİMK hastalarında rutin kullanımını haklı çıkarmamıştır, ancak bir klinik çalışma ortamında neoadjuvan immünoterapi stratejilerine uygun KİMK hastalarının seçimini optimize etmede yararlı olduğunu kanıtlamıştır [140].

İndüksiyon kemoterapisine terapötik yanıtı değerlendirmede MRG'nin performansını değerlendiren ilk çalışma, DWI'nin T2 ağırlıklı ve dinamik kontrastlı (DCE)-MRG'ye göre

üstünlüğünü göstermiştir [141]. DWI'nin yüksek özgüllüğü, mesane koruyucu protokoller için daha iyi hasta seçimine izin vererek, tam bir histopatolojik yanıtın doğru tahmininde yararlı olduğunu gösterir. Farklı ortamlardaki ameliyat öncesi MRG, tedaviye yanıtla ilgili yararlı bilgiler sağlayabilir. VI-RADS skorunun gelecekteki olası uygulaması, peri-operatif sonuçların yanı sıra tedavi yanıtının tahminini içerebilir [142].

5.2.6 ***Kasa invaziv mesane kanserinde evreleme için kanıt ve kılavuzların özeti***

Kanıt özeti	**Kanıt düzeyi**
Kasa invaziv mesane kanserinde (KİMK) evrelemenin bir parçası olarak görüntüleme, prognoz hakkında bilgi sağlar ve en uygun tedavinin seçilmesine yardımcı olur.	2b
Üst üriner sistem karsinomunun tanısı BT ürografi ve üreteroskopiye bağlıdır.	2b
Lokal evrelemede MRG, T1'i, T2 hastalığından ayırmada BT'den üstündür.	2b

Öneriler	**Güç derecesi**
Kas invaziv mesane kanseri olduğu doğrulanmış hastalarda, evreleme için göğüs, karın ve pelvisin bilgisayarlı tomografisini (BT) kullanın; buna optimal ürotelyal değerlendirme için belirlenmiş aşamaları olan bir tür BT ürografi dahildir.	Güçlü
Kontrast uygulaması veya radyasyon dozu ile ilgili nedenlerle kontrendike olmadıkça BT ürografi kullanın; bu gibi durumlarda manyetik rezonans görüntüleme kullanın.	Güçlü

5.3 KİMK ve sağlık durumu

RS'den kaynaklanan komplikasyonlar, önceden var olan komorbiditenin yanı sıra cerrahi prosedür, bağırsak anastomozu veya üriner diversiyon ile doğrudan ilişkili olabilir. Önemli bir literatür, kronolojik yaşın kırılganlıktan daha az önemli olduğunu vurgulasa da RS için prognostik bir faktör olarak yaşın yararlılığını değer-

lendirmiştir [143-145]. Kırılganlık, stres faktörlerine yanıt verme yeteneğinin azalması durumudur. Kırılganlığı olan hastalarda ölüm riski ve kanser tedavisinin olumsuz yan etkileri daha yüksektir [146]. Yaş, RS ve üriner diversiyon tipi ile ilgili tartışmalar devam etmektedir. Radikal sistektomi, <80 yaşındaki hastalarda hastalıkla ilişkili ve hastalıkla ilişkili olmayan ölümlerde risk azalmasıyla majör ilişkilidir [147].

Ulusal Cerrahi Kalite Geliştirme Programı veri tabanından (n = 1.710) elde edilen verilere dayalı olarak, yetmişli yaşında ve seksenli yaşında olanlarda RS üzerine yapılan en büyük retrospektif çalışma ile yara, kardiyak veya pulmoner komplikasyonlar için anlamlı bir fark göstermemiştir. Bununla birlikte, seksenli yaştakilerde, yetmişlilere kıyasla ölüm riski daha yüksektir (%4.3'e karşı %2.3) [148]. Bazı seksenlilerde başarılı bir şekilde yeni mesane prosedürü uygulanmış olsa da, çoğu hasta ileal konduit diversiyonu ile tedavi edilmiştir. Standart bir tıbbi değerlendirme yapmanın yanı sıra standart bir geriatrik değerlendirme kullanarak yaşlı hastaların işleyişini ve yaşam kalitesini (QoL) değerlendirmek önemlidir [149].

Sarkopeninin, mesane kanseri için RS uygulanan hastalarla yapılan çok merkezli büyük bir çalışmada OS ve CSS için bağımsız bir öngörücü olduğu gösterilmiştir [150]. Neoadjuvan kemoterapi (NAC) alan hastalarda RS sonrası CSM'yi tahmin etmek için kemoterapi tamamlandıktan sonra sarkopeni değerlendirilmelidir [151]. Morbidite için diğer risk faktörleri, önceki abdominal cerrahi, ekstravezikal hastalık ve önceki RT'yi içerir [152]. Kadın cinsiyet, artmış BMI ve düşük preoperatif albümin seviyeleri daha yüksek parastomal herni oranı ile ilişkilidir [153]. Düşük preoperatif serum albümini bozulmuş yara iyileşmesi, gastrointestinal (GI) komplikasyonlar ve RS sonrası nükssüz sağkalımda ve OS'de azalma ile ilişkilidir [154, 155]. Bu nedenle, RS geçiren hastalar için prognostik bir biyobelirteç olarak kullanılabilir.

5.3.1 ***Komorbidite, kırılganlık ve kognisyonun değerlendirilmesi***

Rochon ve ark., komorbidite değerlendirmesinin, KİMK'de yaşam beklentisi için hasta yaşından daha iyi bir gösterge olduğunu göstermiştir [156]. Komorbiditenin değerlendirilmesi; KİMK'nin tedavisine, evrimine ve prognozuna veya tedaviyi etkilemesi muhtemel faktörlerin belirlenmesine yardımcı olur [157].

Cerrahiyi önermeden önce genel sağlığı değerlendirmenin değeri, komorbidite ile RS sonrası olumsuz patolojik ve sağkalım sonuçları arasında bir ilişki olduğunu gösteren Zietman ve arkadaşları tarafından vurgulanmıştır [158]. Sürveyans, Epidemiyoloji ve Nihai Sonuçlar (SEER) kayıtlarından >11.260 hastanın popülasyona dayalı risk analizinde komorbiditenin kansere özgü ve diğer nedenlere bağlı ölümler üzerindeki etkisi için benzer sonuçlar bulunmuştur. Yaş, diğer nedenlere bağlı ölüm için en yüksek riski taşırken, lokal olarak ilerlemiş tümörün evresi kansere özgü ölüm artışı için değil, azalmış CSS için en güçlü öngörücü olarak görülmüştür. [159].

Yaşlı hastaları multidisipliner bir yaklaşım kullanarak kırılganlıklarına göre sınıflandırmak, radikal cerrahiden yararlanma olasılığı en yüksek olan hastaların seçilmesine ve tedavi sonuçlarının optimize edilmesine yardımcı olacaktır [160]. Kırılganlık için birçok farklı tarama aracı mevcuttur. Örnekler arasında G8 ve Klinik Kırılganlık Ölçeği yer alır (Bkz. aşağıdaki Tablo 5.1 ve Şekil 5.1).

Üç kelimelik hatırlama ve saat çizme testinden oluşan mini-COG (https://mini-cog.com/) gibi bir araç kullanılarak kognitif bozulma taranabilir ve 5 dakika içinde tamamlanabilir. < 3/5 puan, hastayı tam bilişsel değerlendirme için sevk etme ihtiyacını gösterir. Herhangi bir bilişsel bozukluğu (örneğin, Alzheimer veya vasküler demans) olan hastalar, sağlık durumu değerlendirmesinde önemli bir faktör olan bilinçli karar verme yeteneklerinin değerlendirilmesine ihtiyaç duyabilir. Bilişsel bozulma aynı zamanda cerrahi geçiren hastalar için önemli olan deliryum riskini de öngörmektedir [161].

Tablo 5.1: G8 tarama aracı ([162]'den uyarlanmıştır)

	Öğeler	**Olası yanıtlar (puan)**
A	İştahsızlık, sindirim sorunları, çiğneme veya yutma güçlüğü nedeniyle son 3 ayda gıda alımı azaldı mı?	0 = gıda alımında ciddi azalma 1 = gıda alımında orta derecede azalma 2 = gıda alımında azalma yok
B	Son 3 ayda kilo kaybetti mi?	0 = kilo kaybı > 3 kg 1 = bilmiyor 2 = 1 ile 3 kg arasnda kilo kaybı 3 = kilo kaybı yok
C	Hareketlilik?	0 = yatağa veya sandalyeye bağlı 1 = yataktan/sandalyeden kalkabilir ama dışarı çıkamaz 2 = dışarı çıkar
D	Nöropsikolojik sorunlar?	0 = şiddetli demans veya depresyon 1 = hafif demans 2 = psikolojik sorun yok

E	VKİ?	0 = VKİ < 19 1 = VKİ 19 ila < 21 2 = BMI 21 ila < 23 3 = VKİ > 23
F	Günde üçten fazla reçeteli ilaç alıyor mu?	0 = evet 1 = hayır
G	Aynı yaştaki diğer insanlarla karşılaştırıldığında, hasta kendi sağlık durumunu nasıl değerlendiriyor?	0.0 = o kadar iyi değil 0,5 = bilmiyor 1.0 = iyi 2.0 = daha iyi
H	Yaş	0 = > 85 1 = 80–85 2 = < 80
	Toplam skor	**0-17**

Şekil 5.1: Klinik Kırılganlık Ölçeği sürüm 2.0 [163]*

**CFS'yi çoğaltma izni, telif hakkı sahibi tarafından verilmiştir.*

5.3.2 Komorbidite ölçekleri, anestezik risk sınıflandırması ve geriatrik değerlendirme

Yedi tanesi doğrulanmış [165-171] olan bir dizi komorbidite ölçeği geliştirilmiştir [164]. Charlson Komorbidite İndeksi (CCI), dört düzeyde tanımlanan komorbiditenin önemine göre 0 ile 30 arasında değişir ve hastaların tıbbi kayıtlarına dayalı olarak sağlık pratisyenleri tarafından hesaplanır. Skor, mesane kanserli hastalarda geniş çapta incelenmiştir ve perioperatif mortalite [172, 173], genel mortalite [174] ve CSM [147, 175-177] için bağımsız bir prognostik faktör olduğu bulunmuştur. CCI'nin yalnızca yaşa göre düzeltilmiş versiyonu hem kansere özgü hem de diğer nedenlere bağlı ölümlerle ilişkilendirilmiştir [178]. Yaşa göre düzeltilmiş CCI (Tablo 5.2), kanserde uzun süreli sağkalımı tahmin etmek için en yaygın kullanılan komorbidite indeksidir ve kolayca hesaplanabilir [179].

Onkoloji hastalarının sağlık değerlendirmesi, aktivite düzeyleri ölçülerek desteklenmelidir. Extermann ve ark., morbidite ve aktivite düzeyi arasında bir korelasyon olmadığını

göstermiştir [180]. Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (ECOG) performans durumu (PS) puanları ve Karnofsky indeksi hasta aktivitesini ölçmek için doğrulanmıştır [181]. Performans puanı, RS [176] ve palyatif kemoterapiden [182-184] sonra hasta OS ile ilişkilidir.

Kırılganlık veya bilişsel bozukluk açısından pozitif çıkan hastalar, bir geriatrist tarafından yapılan değerlendirmeden fayda görür. Bu, geriatrik sendromların tanımlanmasına ve her türlü optimizasyon kapsamına olanak tanır. En eksiksiz protokol, kanser hastalarının bakımında yararlı olan Kapsamlı Geriatrik Değerlendirme'dir (CGA) [185] [186]. Mesane kanserinde CGA, ilerlemiş mesane kanseri olan daha önce tedavi görmemiş yaşlı hastalarda gemsitabin kemoterapisini uyarlamak için kullanılmıştır [187].

Tablo 5.2: Charlson Komorbidite İndeksi Hesaplaması

Puan sayısı	Durumlar
1 **2**	50-60 yıl Miyokardiyal enfarktüs Kalp yetmezliği Periferik vasküler yetmezlik Serebrovasküler hastalık Demans Kronik akciğer hastalığı Bağ dokusu hastalığı Ülser hastalığı Hafif karaciğer hastalığı Diyabet 61-70 yıl Hemipleji Orta ila şiddetli böbrek hastalığı Organ hasarı olan diyabet Tüm kökenlerden tümörler
3	71-80 yıl Orta ila şiddetli karaciğer hastalığı
4	81–z yıl
5	> 90 yıl
6	Metastatik solid tümörler AIDS

Tercüme:
1. Charlson Komorbidite Skorunu veya İndeksini hesaplayın = i
    a. Yaş puanına komorbidite puanı ekle
    b. Toplam, Charlson Olasılık hesaplamasında 'i' olarak gösterilir (aşağıya bakın). i = komorbidite puanının yaş puanına toplamı
2. Charlson Olasılığını hesaplayın (10 yıllık ölüm oranı = Y)
    a. Y = 10(i x 0.9) hesaplayın
    b. Z = 0.983Y'yi hesaplayın (burada Z, 10 yıllık sağkalımdır)

5.3.3 Komorbidite ölçekleri için kanıt ve kılavuzların özeti

Kanıt özeti	Kanıt düzeyi
Kronolojik yaş sınırlı bir öneme sahiptir.	3
Kırılganlık ve kognitif bozulmayı taramak ve optimizasyonun gerekli olduğu durumlarda Kapsamlı Geriatrik Değerlendirme (CGA) sağlamak önemlidir.	3

Öneriler	Güç derecesi
İnvaziv mesane kanserli yaşlı/zayıf hastalarda mesane koruyucu tedavi veya radikal sistektomi kararını tümörün evresine ve hastanın kırılganlığına dayandırın.	Güçlü
Charlson Komorbidite İndeksi gibi doğrulanmış bir puanla komorbiditeyi değerlendirin. Amerikan Anestezi Uzmanları Derneği puanı bu ortamda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 5.3.2).	Güçlü

6. BELİRTEÇLER

6.1 Giriş

Hem hasta hem de tümör özellikleri, KİMK'li hastaların tedavi kararlarını ve prognozunu belirler.

6.2 Prognostik belirteçler

6.2.1 Histopatolojik ve klinik belirteçler

RS ve LN diseksiyonundan sonra en önemli histopatolojik prognostik değişkenler tümör evresi ve LN durumudur [188]. Ek olarak, RS örneğinin diğer histopatolojik parametreleri prognoz ile ilişkilendirilmiştir.

Lenfovasküler invazyonun değeri, mesane kanseri nedeniyle RS ile tedavi edilen 65 çalışmadan 78.000 hastayı içeren sistematik bir inceleme ve meta-analizde bildirilmiştir [189]. Hastaların %35'inde lenfovasküler invazyon izlenmiştir ve patolojik evreden ve perioperatif kemoterapiden bağımsız olarak 1.5 kat daha yüksek rekürrens ve CSM riski ile korele olarak bulunmuştur. Bu korelasyon, nod negatif hastalığı olan hastalarda daha da güçlü olarak kaydedilmiştir [190].

23 çalışma ve 20.000'den fazla hastayı içeren sistematik bir derleme ve meta-analizde, RS numunesinde eşlik eden CIS varlığı, üreter tutulum olasılığının daha yüksek olması ile ilişkilendirilmiştir (toplanmış OR: 4.51, 2.59-7.84). Eşzamanlı CIS, tüm hastalarda genel sağkalım, nükssüz sağkalım ve hastalıkla ilişkili sağkalım ile bağımsız olarak ilişkili görülmezken organa sınırlı hastalığı olan hastalarda, eşzamanlı CIS, daha kötü nükssüz sağkalım (toplanmış HR: 1.57; 1.12-2.21) ve kansere bağlı mortalite ile ilişkilendirilmiştir (havuzlanmış HR: 1.51, 1.001–2.280) [190].

Tümörün yeri prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Mesane boynunda veya mesane trigonunda yer alan tümörlerin nodal metastaz olasılığının arttığı görülmektedir (OR: 1.83, %95 GA: 1.11–2.99) ve azalmış sağkalım ile ilişkilendirilmiştir [188, 191-193].

RS sırasında prostatik üretra tutulumu da daha kötü sağkalım sonuçları ile ilişkili bulunmuştur. 995 hastadan oluşan bir seride, hastaların %31'inde prostat tutulumu kaydedilmiştir. Prostatik üretrada CIS'ı olan hastalarda 5 yıllık CSS'si %40 iken, prostat stromasını invaze eden UC'li hastaların prognozu, 5 yıllık CSS sadece %12 ile daha kötü olarak görülmüştür [194].

Nötrofil-lenfosit oranı (NLR), ÜÜS tümörlerinde [1] ve diğer ürolojik olmayan malignitelerde prognostik bir faktör olarak ortaya çıkmıştır. NLR'nin mesane kanserindeki prognostik rolünü analiz eden 21 çalışmanın bir analizinde, yazarlar hem lokalize hem de metastatik hastalıkta tedavi öncesi yüksek NLR'yi OS, RFS ve hastalıksız sağkalım (DFS) ile ilişkilendirmiştir [195]. Buna karşılık, KİMK'li hastalarda sistektomi ± NAC'yi değerlendiren randomize bir faz III çalışması olan Southwest Oncology Group (SWOG) 8710 çalışmasının ikincil bir analizi, NLR'nin KİMK'lerde OS için ne prognostik ne de prediktif bir biyobelirteç olduğunu göstermektedir [196].

LN pozitif hastalığı olan hastalarda, Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC)-TNM evreleme sistemi 3 alt kategori sağlar. Ek olarak, diğer bazı prognostik LN ile ilgili parametreler bildirilmiştir. Bunlar; pozitif LN'lerin sayısını, çıkarılan LN'lerin sayısını, LN yoğunluğunu (pozitif LN'lerin çıkarılan LN'lerin sayısına oranı) ve ekstranodal uzantıyı içerir, ancak bunlarla sınırlı değildir. Sistematik bir inceleme ve meta analizde, LN yoğunluğunun OS ile bağımsız olarak ilişkili olduğu bildirilmiştir (HR: 1.45, %95, CI: 1.11–1.90) [197]. LN yoğunluğunun, prognostik değer açısından LN-pozitif hastalık için AJCC-TNM evreleme sisteminden daha iyi performans gösterdiği öne sürülmüştür [198, 199]. Bununla birlikte, LN yoğunluğunun kullanımını destekleyen bu çalışmalara rağmen, LN yoğunluğu çıkarılan LN sayısına bağlıdır ve bu da cerrahi ve patolojik faktörlere tabidir. Bu, LN yoğunluğu kavramının tek tip olarak uygulanmasını zorlaştırır [200].

İki çalışma, bildirilen LN ile ilgili parametrelerden herhangi birinin rutin olarak kullanılan AJCC-TNM evreleme sisteminden üstün olup olmadığını araştırmıştır [200, 201]. Sonuç, LN durumu için AJCC-TNM evreleme sisteminin iyi performans göstermediği olsa da, test edilen diğer değişkenlerin hiçbiri AJCC sisteminden daha iyi performans göstermemiştir.

6.2.2 Moleküler belirteçler

6.2.2.1 Kanser Genom Atlas kohortuna dayalı moleküler alt tipler

Güncellenmiş Kanser Genom Atlası (TCGA) 412 KİMK hakkında rapor verdi ve iki ana grup belirledi; luminal ve bazal-skuamöz - luminalpapiller, luminal infiltre, luminal dahil olmak üzere beş mRNA ekspresyonuna dayalı moleküler alt tipten oluşur; bazal-skuamöz; ve nöronal, tümörlerin çoğunluğunun küçük hücreli veya nöroendokrin histolojisine sahip olmadığı kötü hayatta kalma ile ilişkili bir alt tip. Her alt tip; farklı mutasyon profilleri, histopatolojik özellikler, prognostik ve tedavi etkileri ile ilişkilidir [202].

Bazal-skuamöz alt tip, bazal keratin belirteçlerinin ve immün infiltratların ekspresyonu ile karakterize edilir ve kemosensitif olduğu düşünülebilir. Farklı lümen alt tipleri; fibroblast büyüme faktörü reseptörü 3 (FGFR3) değişiklikleri (luminal-papiller [LumP]), epitelyal mezenkimal geçiş (EMT) belirteçleri (luminal infiltre) ile karakterize edilir ve kemoterapi direnci ile ilişkili olabilir [69, 70, 202, 203].

2019'da moleküler alt tip sınıflandırması konusunda bir fikir birliği bildirilmiştir [204]. Yazarlar, 18 veri setinden 1.750 KİMK transkriptomik profilini analiz etmiş ve daha önce yayınlanmış tüm sınıflandırma şemalarını uzlaştıran altı KİMK moleküler sınıfını belirlemişlerdir. Moleküler alt grup sınıfları arasında LumP, luminal belirtilmemiş (LumNS), luminal kararsız (LumU), stroma açısından zengin, bazal/skuamöz (Ba/Sq) ve nöroendokrin benzeri (NE-benzeri) bulunur. Her sınıfın farklı farklılaşma modelleri, onkojenik mekanizmaları, tümör mikro-ortamları ve histolojik ve klinik ilişkileri vardır. Ancak yazarlar, klinik sınıflardan ziyade biyolojik sınıflar için fikir birliğine varıldığını vurgulamışlardır. Bu nedenle; şu anda sınıflandırma, gelecekteki çalışmalar, bu moleküler alt grupların klinik bir ortamda en iyi şekilde nasıl kullanılabileceğini belirleyene kadar geriye dönük ve ileriye dönük çalışmalar için bir araştırma aracı olarak düşünülmelidir. KİMK'nin moleküler sınıflandırması hala gelişmektedir ve moleküler alt tipe uygun tedavi henüz bir standart değildir. Yayınlanmış gen izlerini kullanan TCGA'daki hastalardan türetilen yeni 12 gen izi geliştirilmiş ve KİMK'de OS'yi öngörmek için harici olarak doğrulanmıştır [205]. İlginç bir şekilde, KİMK'deki moleküler alt tiplemenin yakın zamanda yayınlanmış bir analizi, moleküler alt tiplerin mesane tümörlerinin heterojenliğini yansıtmasına ve tümör derecesi ile ilişkili olmasına rağmen, sonucu tahmin etmede klinik parametrelerin alt tiplerden daha iyi performans gösterdiğini göstermiştir [206]. Önümüzdeki yıllarda, mesane kanseri karsinogenezine ilişkin yeni anlayışlar, hastalık yönetimimizi ve sonuçları daha iyi tahmin etme yeteneğimizi değiştirebilir [207]. Klinik araştırmaların dışında, ifade profili oluşturma veya immünohistokimya yoluyla moleküler alt tiplendirme, daha kesin veriler bekleyen rutin klinik çalışmanın bir parçası değildir.

6.3 Prediktif belirteçler

6.3.1 ***Klinik ve histopatolojik belirteçler***

Yalnızca retrospektif verilere dayanarak, sekonder KİMK'li hastalar, primer KİMK'li hastalara kıyasla NAC'ye daha kötü yanıt verir [208]. Pietzak ve diğerleri, klinik T2-4a N0M0 primer KİMK'li 245 hastayı ve NAC ve RS ile tedavi edilen sekonder KİMK'li 43 hastayı karşılaştıran klinikopatolojik sonuçları retrospektif olarak analiz ettiler. Sekonder KİMK'li hastaların NAC'yi takiben primer KİMK'li hastalara göre daha düşük patolojik yanıt oranlarına sahip olduğunu bulmuşlardır (tek değişkenli %26'ya karşı %45, çok değişkenli OR: 0.4 [%95 GA: 0.18-0.84, p = 0.02]). Ayrıca, NAC'den sonra progrese olan KİMK hastalarının, tek başına sistektomi ile tedavi edilen hastalara kıyasla daha kötü CSS'ye sahip olduğunu bulmuşlardır (p = 0,002).

Varyant histolojiler ve UC olmayanlar da NAC sonrası daha kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiştir, ancak henüz bunların öngörücü belirteçler olarak kabul edilebileceği sonucuna varmak için yeterli veri yoktur [209].

6.3.2 ***Moleküler belirteçler***

Serum vasküler endotelyal büyüme faktörü(VEGF) [210], dolaşımdaki tümör hücrelerinin yanı sıra ERCC2, ATM, RB1 ve FANCC dahil olmak üzere sisplatin bazlı NAC'ye yanıtı tahmin edebilen çeşitli öngörücü biyobelirteçler araştırılmıştır [210]. 211, 212]. Daha yakın zamanlarda, hem mutasyonlar hem de gen füzyonları dahil olmak üzere FGFR3'teki değişikliklerin FGFR inhibitörlerine verilen yanıtla ilişkili olduğu gösterilmiştir [213, 214].

Daha yakın zamanlardaki çabalar, immun checkpoint inhibisyonuna yanıtı tahmin etmek için belirteçlere odaklanmıştır. İmmünohistokimya ile programlanmış ölüm-ligandı 1 (PD-L1) ekspresyonu, kısmen farklı antikorları ve farklı kompartmanları değerlendiren çeşitli puanlama sistemleri tarafından değerlendirilmiştir. PD-L1 boyamasının majör limitasyonu, immün kontrol noktası blokajına yanıt veren PD-L1 negatif hastaların oranıyla ilgilidir. Örneğin, platin bazlı kemoterapiden sonra progrese olan ilerlemiş/metastatik UC'li hastalarda atezolizumabın IMvigor 210 faz II çalışmasında, PD L1 ekspresyonu düşük/yok olan hastaların %18'inde yanıtlar görülmüştür [215]. Şu anda, PD-L1 testi için tek endikasyon; daha önce tedavi almamış, sisplatin içeren kemoterapi için uygun olmayan, lokal olarak ilerlemiş veya metastatik UC'li hastalarda monoterapi olarak immün checkpoint inhibitörlerinin kullanımı ile ilgilidir. Bu durumda, atezolizumab (FDA ve EMA tarafından onaylanmıştır) veya pembrolizumab (yalnızca EMA onayı) yalnızca tümörleri PD-L1'i aşırı eksprese eden ve sisplatin içeren kemoterapi için uygun olmayan hastalarda kullanılmalıdır (yani, atezolizumab durumunda; tümör infiltre edici bağışıklık hücreleri [IC] SP142 testi kullanılarak tümör alanının > %5'ini kaplar; pembrolizumab durumunda, Dako 22C33 platformu kullanılarak > 10 kombine pozitif skor (CPS) [216]. FDA, PD-L1 durumundan bağımsız olarak, yalnızca platin bazlı kemoterapi için uygun olmayan hastalar için onay ile ileri UC'li hastalarda pembrolizumab kullanımını revize etti.

Ürotelyal kanser, yüksek tümör mutasyon yükü (TMB) ile ilişkilidir [217]. Hem tahmin edilen neoantijen yükü hem de TMB, çeşitli malignitelerde immün checkpoint blokajına yanıt ile ilişkilendirilmiştir. Yüksek TMB, metastatik mesane kanserinde immün kontrol noktası inhibitörlerine yanıt ile ilişkilendirilmiştir [215, 218]. Pembrolizumab ile neoadjuvan sonrası immün checkpoint inhibitörlerini değerlendiren çalışmalarda, Pembrolizumabın kullanıldığı, yanıt ile yüksek TMB arasında bir ilişki olduğunu gösteren, Radikal Sistektomi

Öncesi Neoadjuvan Tedavisinde çelişkili sonuçlar görülmüştür. KİMK'de (ABACUS) neoadjuvan atezolizumabın güvenliğini ve etkinliğini araştıran Faz II çalışmasında atezolizumab ile hiçbir ilişki bulunamamıştır [219, 220].

Immun checkpoint inhibitörlerine tepkiyi tahmin etmede değerlendirilen diğer belirteçler, daha önce tartışıldığı gibi moleküler alt tipleri, immünohistokimya ile CD8 ekspresyonunu ve diğer immün gen hücresi imzalarını içerir. Son çalışmalar, immün kontrol noktası inhibisyonuna yanıtı tahmin etmede TGF lerin rolü de dahil olmak üzere stromanın önemine odaklanmıştır [221, 222]. Son zamanlarda, Powles ve diğerleri, ctDNA'nın UC'de adjuvan immünoterapinin (IO) kullanımına rehberlik etme potansiyeli hakkında rapor vermişleridir [223]. Adjuvan atezolizumabın UC'de gözleme karşı bir faz III RCT'sinden 581 hastada, tedavinin başlangıcında ctDNA testi, ctDNA için pozitif olan ve kötü prognozu olan 214 (%37) hasta belirlemiştir (gözlem kolu HR = 6.3, %95 CI: 4,45-8,92; p < 0,0001). ctDNA için pozitif olan hastalarda gözlem koluna kıyasla atezolizumab kolunda DFS ve OS iyileşmiştir (DFS HR = 0,58 [%95 GA: 0,43-0,79]; p = 0,0024, OS HR = 0,59 [%95 GA: 0,41–0.86]). CtDNA için negatif olan hastalarda tedavi kolları arasında DFS veya OS'de fark yoktu. 6. haftada ctDNA klirensi oranı, atezolizumab kolunda (%18) gözlem koluna (%4) göre daha yüksekti (p = 0.0204). Devam eden bir klinik çalışma (IMvigor011), sistektomiyi takiben ctDNA pozitif olan yüksek riskli KİMK'li hastalarda adjuvan tedavi olarak atezolizumabı değerlendirmektedir [224]. Umut verici olmasına rağmen, şu anda klinik uygulamada rutin olarak kullanılan onaylanmış prediktif moleküler belirteçler bulunmamaktadır. Daha fazla validasyon çalışmaları bekleniyor.

6.4 Sonuç

Güncellenmiş TCGA, mesane kanseri biyolojisinin moleküler temelleri hakkındaki anlayışımızı iyileştirdi. Moleküler alt tipler, immün genetik izler ve ayrıca stromal imzalar, sonuçta IO'ya yanıtı tahmin etmede önemli bir role sahip olabilir. İmmünohistokimya ve TMB ile PD-L1 ekspresyonu, belirli ortamlarda öngörücü değer göstermiş olsa da, ek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Prospektif olarak doğrulanmış prognostik ve prediktif moleküler biyobelirteçler, klinik ve patolojik verilere değerli katkılar sunacaktır, ancak kalan birçok soruyu netleştirmek için uzun vadeli takipli büyük faz III RKÇ'lara ihtiyaç duyulacaktır.

6.5 Ürotelyal belirteçler için kanıt özeti

Kanıt özeti	Kanıt düzeyi
Ürotelyal kanserli hastaların tedavisinde TMB, moleküler alt tipler, immün veya diğer gen ekspresyon izlerini kullanmak için yeterli kanıt yoktur.	-

7. HASTALIK YÖNETİMİ

7.1 Neoadjuvan tedavi

7.1.1 Giriş

Değişken histolojileri olan ürotelyal KİMK ve KİMK'li hastalar için standart tedavi RS'dir. Bununla birlikte, RS hastaların yaklaşık %50'sinde sadece 5 yıllık sağkalım sağlar [225-229]. cN0M0 hastalığı olan hastalarda bu sonuçları iyileştirmek için 1980'lerden beri sisplatin bazlı NAC kullanılmıştır [225-231].

7.1.2 Sisplatin bazlı kemoterapinin rolü

Mesanenin rezektabl kasa invaziv cN0M0 UC'si olan hastalara planlı cerrahi öncesi kemoterapi uygulamasının teorik avantajları ve dezavantajları vardır: • Kemoterapi, mikrometastatik hastalık yükünün düşük olmasının beklendiği en erken zamanda verilir.

- İn-vivo kemosensitivitenin potansiyel yansıması.
- Kemoterapinin tolere edilebilirliği ve hasta uyumunun sistektomi öncesi daha iyi olması beklenir.
- Hastalar NAC'ye yanıt verebilir ve esas olarak ypT0, < ypT1, ypN0 ve negatif cerrahi sınırların elde edilmesiyle belirlendiği üzere olumlu bir patolojik yanıta sahip olabilir.
- Gecikmiş sistektomi, kemoterapiye duyarlı olmayan hastalarda sonucu tehlikeye atabilir [232-234]. Ulusal Kanser Veritabanından elde edilen verilere dayalı olarak NAC+RS ile tek başına RS ile tedavi edilen hastaların karşılaştırmalı bir sağkalım analizi, NAC sonrası organa sınırlı hastalığın (< pT2) ölüm riskinin azalmasıyla ilişkili olduğunu gösterdi (HR: 0.85, %95 CI : 0.79–0.91) tek başına RS ile karşılaştırıldığında,

> pT2 ölüm riskinin artmasıyla ilişkiliydi (HR: 1.46, %95 GA: 1.34–1.60) [235]. Ancak, NAC nedeniyle gecikmiş cerrahinin sağkalımı olumsuz etkilediğini gösteren ileriye dönük çalışma yoktur. Faz III VESPER çalışması, gemsitabin/sisplatin (GC) ile yüksek doz metotreksat, vinblastin, doksorubisin ve sisplatini (HD-MVAC) perioperatif ortamda karşılaştırırken, hastaların yaklaşık %90'ı ameliyat olmak durumunda kalmıştır.(GC için 48 günlük ve ddMVAC için 51 günlük medyan gecikme) [236].

- Neoadjuvan kemoterapi cerrahi morbiditenin sonucunu etkilemiyor gibi görünmektedir. Randomize bir çalışmada, her iki tedavi kolunda da postoperatif grade 3-4 komplikasyonların dağılımı aynı görülmüştür [237]. Kombine Nordik denemelerinde (n = 620), NAC'nin gerçekleştirilebilir sistektomi yüzdesi üzerinde önemli bir olumsuz etkisi olmamıştır. Sistektomi sıklığı, deney kolunda %86 ve kontrol kolunda %87 olarak izlenmiş ve hastaların %71'i üç kemoterapi döngüsünün tümünü almıştır [238].
- Bimanuel palpasyon, BT veya MRI kullanılarak yapılan klinik evreleme, over veya understaginge neden olabilir ve yalnızca %70 evreleme doğruluğuna sahiptir [78]. Aşırı tedavi olası bir olumsuz sonuçtur.
- Cinsiyetin kemoterapötik yanıt ve onkolojik sonuçlar üzerinde etkisi olabilir [239, 240].
- Neoadjuvan kemoterapi yalnızca sisplatin kombinasyonu için uygun hastalarda kullanılmalıdır.
- Kemoterapi; metastatik mesane kanserindeki diğer kombinasyonlar (veya monoterapiler) daha üstün değildir ve neoadjuvan bir ortamda tam olarak test edilmemiştir [237, 241-249].

7.1.2.1 Mevcut verilerin özeti

Birkaç faz III RKÇ, NAC uygulamasının potansiyel sağkalım yararına değinmiştir [237, 241-246, 250-254]. Deneme tasarımlarındaki ana farklılıklar, kemoterapinin türü (yani, tek ajanlı sisplatin veya kombinasyon kemoterapisi) ve sağlanan döngü sayısıydı. Hastaların sisplatin için uygun olması gerekiyordu. Bu çalışmalar hasta sayıları, hasta özellikleri (ör. klinik T-evreleri dahil) ve sunulan kesin tedavi türü (sistektomi ve/veya RT) açısından önemli ölçüde farklılık gösterdiğinden, sonuçların birleştirilmesi mümkün değildi.

NAC'nin sağkalımı uzatıp uzatmadığını belirlemek için üç meta-analiz yapıldı [247-249]. 11 randomize çalışmanın (n = 3.005) güncellenmiş hasta verilerini içeren bir meta analizde, NAC [249] lehine anlamlı bir sağkalım yararı gösterilmiştir. En son meta-analiz, dört ek randomize çalışmayı içeriyordu ve 427 yeni hastadan elde edilen veriler ve 1.596 hastadan güncellenmiş bilgiler dahil olmak üzere Nordic I, Nordic II ve BA06 30894 çalışmalarının güncellenmiş sonuçlarını kullandı. Bu analizin sonuçları, daha önce yayınlanmış verileri doğruladı ve tedavi edilmesi gereken sayı [255] beş yılda sağkalımda %8'lik bir mutlak iyileşme gösterdi. Yalnızca en az bir ek kemoterapötik ajan ile sisplatin-kombinasyon kemoterapisi anlamlı bir terapötik fayda ile sonuçlanmıştır [247, 249]; test edilen rejimler metotreksat, vinblastin, adriamisin (epirubisin) + sisplatin (MVA(E)C), sisplatin, metotreksat + vinblastin (CMV), sisplatin + metotreksat (CM), sisplatin + adriyamisin ve sisplatin + 5-floroura FU) [256].

Büyük bir faz III RKÇ'nin [241] sekiz yıllık medyan takibi ile güncellenmiş analizi önceki sonuçları doğruladı ve ek bulgular sağladı:

- Mortalite riskinde %16 azalma;
- Neoadjuvan CMV ile 10 yıllık sağkalımda %30'dan %36'ya iyileşme; • Uzak metastazlarla ilgili yarar;
- Neoadjuvan CMV'nin eklenmesi, kesin tedaviden bağımsız olarak, lokorejyonel kontrol ve lokorejyonel DFS için hiçbir fayda sağlamadı.

GC gibi daha modern kemoterapötik rejimler, retrospektif serilerde ve havuzlanmış veri analizlerinde metotreksat, vinblastin, adriamisin + sisplatin ile benzer pT0/pT1 oranları göstermiştir [256-259]. Modifiye edilmiş ddMVAC, yüksek patolojik tam remisyon oranları gösteren iki küçük tek kollu faz II çalışmasında test edilmiştir [260, 261]. Ayrıca, geniş bir kesitsel analiz, ddMVAC için daha yüksek downstaging oranları ve patolojik tam yanıt göstermiştir [262].

493 hastada (437 neoadjuvan ve 56 adjuvan) 6 döngü ddMVAC ile 4 döngü GC ile perioperatif kemoterapinin GETUG/AFU V05 VESPER RCT'sinden yakın zamanda bildirilen sonuçlar, ddMVAC ile tedavi edilen hastalarda %42 ile (GC %36) benzer patolojik yanıt oranları (ypT0N0) gösterdi (p = 0.2). ddMVAC ve GC hastalarında < ypT2N0 oranı sırasıyla %63 ve %50 idi. NAC'de progresyonsuz sağkalım ddMVAC alan hastalarda, GC'ye kıyasla önemli ölçüde iyileştirildi (HR = 0,70, %95 GA: 0,51-0,96; p = 0,025), ancak PFS tüm perioperatif kemoterapi popülasyonunda anlamlı değildi (HR : 0.77, %95 GA: 0.57–1.02; p = 0.077). Yoğun doz MVAC, GC'den daha şiddetli asteni ve GI yan etkileri ile ilişkiliydi [236]. GC kullanan başka bir yoğun doz rejim, iki küçük faz II çalışmasında bildirilmiştir [263, 264]. %45-57 aralığında patolojik yanıt oranlarına (< pT2) ulaşılırken, yüksek şiddetli vasküler olay oranları nedeniyle bir çalışma erken kapatılmak zorunda kaldı [263]. Bu nedenle bu yaklaşım klinik deneyler dışında önerilmemektedir.

1. günde 70 mg/m^2 olan standart sisplatin bazlı NAC dozuna alternatif olarak, bölünmüş doz modifikasyon rejimleri genellikle 1+8. günlerde veya 1+2. günlerde 35 mg/m^2 ile kullanılır. Retrospektif bir analizde standart program, tam ve kısmi patolojik yanıt açısından bölünmüş doz programıyla karşılaştırıldı. Bölünmüş doz gru-

bunda daha düşük sayıda tam ve kısmi yanıt oranları görüldü, ancak bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi [265].

Birincil veya ikincil KİMK için NAC ile tedavi edilen hastaların sonuçlarında farklılıklar var gibi görünmektedir. Bununla birlikte, ileriye dönük verilerin yokluğunda, sekonder KİMK'li hastalar, primer KİMK'li hastalara benzer şekilde tedavi edilmelidir [208].

UC histolojisi olmayan hastaların da NAC'den fayda sağlayıp sağlayamayacağı belirsizdir. Geriye dönük bir analiz, nöroendokrin tümörleri olan hastaların, NAC alırken OS'yi iyileştirdiğini ve organa sınırlı olmayan hastalık oranlarının daha düşük olduğunu gösterdi. Mikropapiller farklılaşma, sarkomatoid farklılaşma ve adenokarsinom durumunda organa sınırlı olmayan hastalık oranlarının daha düşük olduğu bulundu, ancak OS üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadı. Skuamöz hücreli karsinomlu hastalar NAC'den fayda görmedi [266]. 2019 da yapılan bir sistematik inceleme; mikropapiller-, plazmasitoid-, sarkomatoid- ve karışık varyantları olan hastalarda ancak özellikle nöroendokrin tümörleri olan hastalarda NAC'nin faydasını göstermiştir [68].

7.1.3 Görüntüleme ve prediktiv biyobelirteçlerin rolü

NAC ile tedavi edilen hastalarda yanıt verenleri belirlemeyi amaçlayan küçük görüntüleme çalışmalarından elde edilen veriler, iki tedavi döngüsünden sonra yanıtın sonucu öngördüğünü göstermektedir. MPMRI, BT'ye kıyasla mesane duvarı doku planlarında daha iyi çözünürlüğüne sahip olma avantajına sahip olsa da, standart hasta bakımı için henüz hazır değildir. Bununla birlikte, mesane mpMRI'si, TURM sonrası tümör evresi ve NAC'ye yanıt hakkında bilgi vermek için yararlı olabilir [107]. Şimdiye kadar PET/CT, MRI veya DCE-MRI tedavi yanıtını doğru bir şekilde değerlendiremez [267-270]. NAC görüntüleme sırasında ilerlemeyi belirlemek destekleyici kanıt olmamasına rağmen birçok merkezde kullanılmaktadır.

NAC sonrası özellikle tam yanıtı olanlarda (pT0 N0), tedavinin OS üzerinde büyük bir olumlu etkisi vardır [271, 272]. Bu nedenle, kemoterapiden yararlanma olasılığı en yüksek olan hastaları belirlemek için güvenilir öngörücü belirteçlere ihtiyaç vardır. Moleküler tümör profili, gelecekte NAC kullanımına rehberlik edebilir ancak henüz bu rutin uygulamada geçerli değildir [273-275] (bkz. Bölüm 6 - Belirteçler).

7.1.4 Neoadjuvan immünoterapinin rolü

PD-1/PD-L1 kontrol noktasının inhibisyonu, rezeke edilemeyen ve metastatik mesane kanseri olan hastalarda ikinci basamakta ve platin uygun olmayan PD-L1+ hastalarında farklı ajanlar kullanılarak birinci basamak tedavide önemli yarar göstermiştir. Checkpoint inhibitörleri, neoadjuvan ortamda da giderek daha fazla test edilmektedir; monoterapi olarak veya kemoterapi veya CTLA-4 checkpoint inhibisyonu ile kombinasyon halinde. İki adet faz II çalışmasından elde edilen veriler cesaret verici sonuçlarla sunulmuştur [219, 220]. PD-1 inhibitörü pembrolizumab kullanılarak yapılan faz II çalışmasının sonuçları, hastaların %42'sinde tam patolojik remisyon (pT0) ve hastaların %54'ünde patolojik yanıt (< pT2) bildirirken, atezolizumab ile tek kollu faz II çalışmasında patolojik tam yanıt oranı %31 olarak bildirilmiştir. KİMK'de neoadjuvan GC + pembrolizumabı değerlendiren yakın tarihli bir çalışmada, evresi < ypT2N0'a düşürülen değerlendirilebilir 46 hastanın %56'sının ve %36'sının ypT0N0'a ulaşmasıyla birincil sonlanım noktasına ulaşıldı [276]. Bununla birlikte, neoadjuvan ortamda tek başına veya kombinasyon halinde immünoterapi henüz onaylanmamıştır.

7.1.5 Neoadjuvan tedavi için kanıt ve kılavuzların özeti

Kanıt özeti	Kanıt düzeyi
Neoadjuvan sisplatin içeren kombinasyon kemoterapisi OS'yi iyileştirir (5 yılda %5-8).	1a
Neoadjuvan tedavi, ypT0 veya < ypT2 elde edilen hastalarda OS üzerinde büyük bir etkiye sahip olabilir.	2a
Şu anda, monoterapi olarak veya farklı kombinasyonlarda checkpoint inhibitörleri ile immünoterapi, faz II ve III denemelerinde test edilmektedir. İlk sonuçlar umut verici.	-
NAC'den yararlanma olasılığı daha yüksek olan hastaları seçmek için hala hiçbir araç mevcut değildir. Gelecekte, kişiselleştirilmiş bir tıp ortamındaki genetik belirteçler NAC için hasta seçimini kolaylaştırabilir ve yanıt verenleri yanıt vermeyenlerden ayırt edebilir.	-

Öneriler	Güç derecesi
Sisplatin bazlı kemoterapi için uygunsa, kasa invaziv mesane kanseri (T2-T4a, cN0 M0) olan hastalara neoadjuvan sisplatin bazlı kombinasyon kemoterapisi sunun.	Güçlü
Sisplatin bazlı kombinasyon kemoterapisi için uygun olmayan hastalara NAC önermeyin.	Güçlü
Hastalara yalnızca bir klinik araştırma ortamında neoadjuvan immünoterapi sunun.	Güçlü

7.2 Kasa invaziv mesane kanserinde ameliyat öncesi ve sonrası radyoterapi

7.2.1 Post-operatif radyoterapi

Lokal olarak ilerlemiş (pT3-4) mesane kanserli hastalarda, ~%30 olarak tahmin edilen RS sonrası yüksek lokal-rejyonel başarısızlık oranlarının yanı sıra, bu hastalar için kötü sağkalım riskinin yüksek olduğu göz önüne alındığında, hem yerel hem de uzak hastalık riskini ele alan adjuvan tedavilere ilgi duyulmaktadır. RS sonrası adjuvan RT ile ilgili veriler sınırlıdır ve daha ileri prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır, ancak daha yakın tarihli bir faz II çalışması, lokal olarak ilerlemiş hastalığı ve RS sonrası negatif sınırları olan (bir veya daha fazla sayıda) 120 hastada (%53 UC ve %47 SCC olan bir çalışma popülasyonunda) tek başına adjuvan ardışık kemoterapi ve radyasyon ile adjuvan kemoterapiyi karşılaştırdı (risk faktörleri: > pT3b, grade 3 veya nod pozitif). Adjuvan RT'nin tek başına kemoterapiye eklenmesi, lokal relapssız sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme ile ilişkilendirildi (2 yılda %96'ya karşı %69 RT eklenmesi taraftarı). Hastalıksız sağkalım ve OS de RT eklenmesini destekledi, ancak bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi ve çalışma bu son noktalar için desteklenmedi. Kemoradyasyon kolunda geç/grade>3 GI toksisitesi düşüktü (hastaların %7'si) [277].

Mesane kanseri veya ÜÜSK için adjuvan radyasyonun etkinliğini değerlendiren 2019 yılındaki sistematik bir inceleme, radikal cerrahiyi (örn., sistektomi) takiben adjuvan radyasyonun net bir faydası olmadığını, ancak adjuvan radyasyonun kemoterapi ile kombinasyonunun lokal ileri hastalıkta faydalı olabileceğini buldu [278].

OS'de iyileşmeleri gösteren kesin bir veri olmamasına ve bu yaklaşımın sadece sınırlı sayıda çalışmada değerlendirilmiş olmasına rağmen, RS'yi takiben pT3/pT4 pN0–2 ürotelyal mesane kanseri olan hastalarda adjuvan radyasyonu düşünmek mantıklıdır. Radyasyon alanları, cerrahideki patolojik bulgulara dayalı olarak rezidüel mikroskobik hastalık barındırma riski taşıyan alanları kapsamalıdır ve sistektomi yatağı ve pelvik LN'leri içerebilir. 45 ila 50.4 Gy aralığındaki dozlar düşünülebilir. Önceden NAC almamış hastalar için adjuvan kemoterapi siklusları arasına adjuvan radyasyonun serpiştirilmesi makul olabilir. Adjuvan ortamda eşzamanlı radyosensitizan kemoterapinin güvenliği ve etkinliği için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

7.2.2 Pre-operatif radyoterapi

Bugüne kadar, hepsi birkaç on yıl öncesine ait olmasına rağmen, ameliyat öncesi RT'yi araştıran altı RKÇ yayınlanmıştır. En büyük denemede, kasa invaziv tümörleri olan hastalarda 45 Gy'lik bir dozda preoperatif RT kullanılmış ve bu da sağkalım için prognostik faktör olan preoperatif RT lehine patolojik tam yanıtta (%9 ila %34) önemli bir artışa neden olmuştur. [279]. OS verilerinin yorumlanması zordu çünkü kemoterapi sadece bir hasta alt grubunda kullanıldı ve hastaların %50'sinden fazlası (241/475) planlanan tedaviyi almadı ve son analizlerin dışında bırakıldı. 20 Gy'lik bir doz kullanan iki küçük çalışma, > T3 tümörlerde sadece küçük bir sağkalım avantajı gösterdi [280, 281]. Diğer iki küçük çalışma, ameliyat öncesi RT'den sonra evrelemenin azaldığını doğruladı [282, 283].

Beş RKÇ'nin meta-analizi, 5 yıllık sağkalımda (OR: 0,71, %95 GA: 0,48–1,06) preoperatif RT lehine bir farklılık gösterdi [284]. Bununla birlikte; meta-analiz, hastalara planlanan tedavinin verilmediği en büyük denemeden elde edilen verilerle potansiyel olarak önyargılıydı. En büyük deneme analizden çıkarıldığında, OR 0.94 (%95 GA: 0.57–1.55) oldu ve bu anlamlı değildi.

Ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası RT ve RS'yi (n = 100) karşılaştıran daha yeni bir RCT; OS, DFS ve komplikasyon oranlarını gösterdi [285]. Bu hastaların yaklaşık yarısında ÜK, diğer yarısında ise SCC vardı.

Genel olarak, bu tür eski veriler, modern kılavuz tavsiyeleri için sağlam bir kanıt temeli sağlama konusunda sınırlıdır.

7.2.3 Ameliyat öncesi ve sonrası radyoterapi için kanıt ve kılavuzların özeti

Kanıt özeti	Kanıt düzeyi
Operabl KİMK için ameliyat öncesi RT'nin sağkalımı artırdığını destekleye hiçbir güncel veri mevcut değildir.	2a
1.8-2 Gy'lik fraksiyonlarda 45-50 Gy'lik doz kullanarak, operabl KİMK için ameliyat öncesi RT, 4 ila 6 hafta sonra downstaging ile sonuçlanır.	2
Sınırlı yüksek kaliteli kanıt, RS'den sonra KİMK'nin lokal nüksünü azaltmak için ameliyat öncesi RT kullanımını desteklemektedir.	3
Adjuvan RT'nin kemoterapiye eklenmesi, lokal olarak ilerlemiş mesane kanseri (pT3b-4 veya nod pozitif) için sistektomiyi takiben lokal relapssız sağkalımda bir iyileşme ile ilişkilidir.	2a

Öneriler	Güç derecesi
Operabl kasa invaziv mesane kanseri için ameliyat öncesi radyoterapi (RT) önermeyin, çünkü bu yalnızca down-staginge neden olur, ancak sağkalımı iyileştirmez.	Güçlü
Üriner diversiyon ile beraber radikal sistektomi (RS) planlandığında ameliyat öncesi RT önermeyin.	Güçlü
Patolojik riske (pT3b–4 veya nod pozitif veya pozitif margin) dayalı olarak, RS'yi takiben kemoterapiye ek olarak adjuvan radyasyon sunmayı düşünün.	Zayıf

7.3 Radikal cerrahi ve üriner diversiyon

7.3.1 ***Tümör taşıyan mesanenin çıkarılması***

7.3.1.1 Giriş

Radikal sistektomi, çoğu Batı ülkesinde lokalize KİMK için standart tedavidir [225, 286]. Bir sağlık hizmeti tüketicisi olarak merkezi hasta rolünün artan bir şekilde tanınması ve hastaların yaşam kalitesine daha fazla odaklanma, radyo ve/veya kemoterapi gibi mesane koruyucu tedavi modalitelerini kullanma eğiliminin artmasına katkıda bulunmuştur (bkz. Bölüm 7.5). Performans durumu ve yaşam beklentisi, üriner diversiyon tipi ile beraber birincil tedavini seçimini de etkiler. Kırılganlık, beslenme durumu ve azalmış böbrek fonksiyonu, ameliyat sonrası advers olayların (AE'ler) artmasıyla önemli ölçüde ilişkili koşullardır. [287-289].

7.3.1.2 Radikal sistektomi: zamanlama

19 çalışmayı içeren bir 2020 meta-analizi, >3 aylık bir gecikmenin OS üzerinde olumsuz bir etkisi olduğu sonucuna varmıştır (HR: 134, %95 GA: 1.18–1.53). Yazarlar, çoğu çalışmada < 3 ay [290] bir sınır kullanılmasına rağmen, net bir cut-off süresi tanımlamayı yasaklayan çalışmalarda gecikmelerin nasıl tanımlandığı konusunda standardizasyon eksikliğinin altını çizdi. Genel sonuç, RS için planlanan mesane kanseri hastalarının, sağkalımı en üst düzeye çıkarmak için gecikmeden tedavi edilmesi gerektiğiydi.

7.3.2 ***Radikal sistektomi: endikasyonlar***

Geleneksel olarak, T2-T4a, N0–Nx, M0 hastalığı olan hastalarda RS önerilmiştir [286]. Diğer endikasyonlar arasında BCG'ye refrakter, BCG'ye relaps ve BCG'ye yanıtsız KİOMK (bkz. EAU Kas İnvaziv Olmayan Mesane Kanseri Rehberi [2]) ve tek başına TURB ve intravezikal kemoterapi ile kontrol edilemeyen yaygın papiller hastalık yer alır.

Salvage sistektomi, konservatif tedaviye yanıt vermeyen, mesane koruyucu tedaviden sonra nüks ve ÜK olmayanlarda endikedir. Ayrıca fistül oluşumu, ağrı ve tekrarlayan makroskopik hematüri de dahil olmak üzere tamamen palyatif bir müdahale olarak kullanılır (bkz. Bölüm 7.4.1 - Palyatif sistektomi).

7.3.3 ***Radikal sistektomi: teknik ve kapsam***

Mesane kanseri için RS uygulanan hastalarda işeme ve cinsel işlevi iyileştirmek için farklı yaklaşımlar tanımlanmıştır. Hangi yaklaşımın işlevi en iyi şekilde koruduğu konusunda bir fikir birliği yoktur. "Koruyucu tekniklerin" onkolojik sonuçlar üzerindeki etkisine ilişkin endişeler devam etmektedir.

Cinsel işlevi koruyucu sistektominin (SPC) fonksiyonel ve onkolojik sonuçlar üzerindeki etkisini belirlemek için erkek ve kadınlarda koruyucu teknikleri ele alan iki sistematik inceleme yapıldı [291, 292].

7.3.3.1 Erkeklerde radikal sistektomi

Erkeklerde standart Radikal Sistektomi, mesane, prostat, seminal veziküller, distal üreterler ve bölgesel lenf nodlarının çıkarılmasını içerir.

7.3.3.1.1 Eşlik eden prostat kanseri

Prostat kanseri, mesane kanseri için Radikal Sistektomi uygulanan erkek hastaların %21-50'sinde bulunur [293-296]. Tesadüfen keşfedilen klinik olarak anlamlı prostat adenokarsinomunun sağkalımı değiştirmediği görülmüştür [295, 296]. Numunelerin patoloji raporları, EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Prostat Kanseri Rehberinde sunulan tavsiyelere uygun olmalıdır [297].

7.3.3.1.2 Cinsel koruyucu teknikler

Dört ana tip tanımlanmıştır:

1. **Prostat koruyucu sistektomi:** Seminal veziküller, vas deferens ve nörovasküler demetler dahil prostatın bir kısmı veya tamamı korunur.
2. **Kapsül koruyucu sistektomi:** prostatın kapsülü veya periferik kısmı, TURP ile veya mesane ile blok halinde çıkarılan adenom (prostatik üretra dahil) ile korunur. Seminal veziküller, vas deferens ve nörovasküler demetler de korunur.

3. **Seminal koruyucu sistektomi:** seminal veziküller, vas deferens ve nörovasküler demetler korunur.
4. **Sinir koruyucu sistektomi:** Nörovasküler demetler, yerinde kalan tek dokudur.

Dokuz karşılaştırmalı çalışma [298-308] ve üç tek kollu vaka serisi [309-311] dahil olmak üzere toplam 1.098 hastayı içeren on iki çalışma belirlendi. Vakaların çoğunda açık cerrahi yaklaşım uygulanıldı ve tercih edilen üriner diversiyon ortotopik neobladder idi. Medyan takip süresi dokuz çalışmada üç yıldan uzundu ve üç çalışmada medyan takip süresi beş yıldan uzundu.

Çalışmaların çoğu, mesane boynunda ve/veya prostat üretrasında tümör olmayan organa sınırlı hastalığı olan, ameliyat öncesi dinç olan hastaları içermiştir. Sinir koruyucu sistektomi dışında tüm cinsellik koruyucu sistektomi tekniklerinde prostat kanseri ekarte edildi.

Onkolojik sonuçlar, üç ila beş yıllık medyan takipte lokal rekürrens, metastatik rekürrens, DSS ve OS'yi ölçen karşılaştırmalı çalışmaların hiçbirinde gruplar arasında farklılık göstermedi. SPC sonrası lokal rekürrens, genel olarak pelvik yumuşak doku içinde iliak bifurkasyonun altında herhangi bir UC rekürrensi olarak tanımlandı ve kontrol grubunda %1.2-61.1'e karşı %16-55 aralığındaydı. Metastatik nüks %0-33,3 aralığındaydı.

Prostat dokusunu koruyan teknikler için (prostat veya kapsül koruyucu), müdahale grubunda tesadüfi prostat kanseri oranları %0-15 arasında değişmektedir. Hiçbir vakada ISUP derecesi > 4 olan tesadüfi prostat kanseri bildirilmemiştir.

Konvansiyonel RS ile karşılaştırıldığında herhangi cinsel koruyucu teknik uygulanan hastalarda postoperatif potens anlamlı olarak daha iyi gözlendi ($p < 0.05$). Koruyucu tekniklerden sırasıyla prostat, kapsül veya sinir için %80-90, %50-100 ve %29-78 arasında değişmekteydi. Veriler herhangi bir cinsel koruyucu tekniğin birbirine üstünlüğünü göstermedi.

Çalışmaların çoğunda 'pedsiz' kullanım olarak tanımlanan üriner kontinans, prostat koruyucu sistektomi hastalarında %88-100 (gündüz kontinans) ve %31-96 (gece kontinans) arasında değişmektedir. Üç yaklaşımın herhangi biri için kontinans oranları ile ilgili önemli bir etki gösterilmemiştir.

Kanıt temeli, bu prosedürlerin onkolojik sonuçlardan ödün vermeden standart RS'den daha iyi cinsel sonuçlar verebileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, kanıtların genel kalitesi orta düzeydeydi ve bu nedenle cinsel koruyucu bir teknik öneriliyorsa, hastalar dikkatle seçilmeli, danışmanlık yapılmalı ve yakından izlenmelidir.

7.3.3.1.3 Erkeklerde cinsel koruyucu teknikler için kanıt ve tavsiyelerin özeti

Kanıt özeti	**Kanıt düzeyi**
Cinsel işlevlerini korumaya motive olan hastaların çoğu cinsel koruma tekniklerinden fayda görecektir.	2a
Cinsel koruyucu tekniklerin (prostat/kapsül/seminal/sinir koruyucu) hiçbirinin birbirine üstün olduğu gösterilmemiştir ve belirli bir teknik önerilemez.	3

Öneriler	**Güç derecesi**
Kas invaziv mesane kanseri için standart tedavi olarak erkeklere cinsel koruyucu radikal sistektomi önermeyin.	Güçlü
Çoğunluk fayda sağlayacağından, cinsel işlevlerini korumaya motive olmuş erkeklere cinsel koruma teknikleri sunun.	Güçlü
Hastaları aşağıdakilere göre seçin: • organa sınırlı hastalık; • prostat, prostat üretra veya mesane boynu seviyesinde herhangi bir tümör olmaması.	Güçlü

7.3.3.2 Kadınlarda radikal sistektomi

Kadınlarda standart RS; mesanenin, tüm üretranın ve komşu vajinanın, uterusun, distal üreterlerin ve bölgesel LN'lerin çıkarılmasını içerir [312]. Kadın hastalarda radikal sistektomiden sonra pelvik taban bozuklukları, cinsel ve işeme işlev bozukluğu sık görülür [313]. Ameliyat öncesi değerlendirmenin bir parçası olarak bir jinekolojik öykü alınmalı ve hastalara RS'nin cinsel işlev ve/veya vajinal prolapsus üzerindeki potansiyel olumsuz etkisi konusunda danışmanlık verilmelidir. En önemlisi rahim ağzı kanseri taraması öyküsü, anormal vajinal kanama ve ailede meme ve/veya yumurtalık kanseri öyküsü kaydedilmeli ve olası pelvik organ prolapsusu ekarte edilmelidir. Aynı derecede önemli olan, ameliyat sonrası cinsel ve üriner fonksiyon ve prolapsusun

izlenmesidir. Daha iyi görüntüleme modaliteleri, pelvik yapıların işlevi hakkında artan bilgi ve gelişmiş cerrahi teknikler, yüksek riskli mesane kanserini tedavi etmek için daha az destrüktif yöntemleri mümkün kılmıştır.

Pelvik organ koruma teknikleri nörovasküler demeti, vajinayı, uterusu, yumurtalıkları veya belirtilen tekniklerin herhangi birinin varyasyonlarını korumayı içerir. Onkolojik bakış açısından, jinekolojik organlarda eşlik eden malignite nadirdir ve RS'den sonra bildirilen lokal nüksler seyrektir [314,315]. Premenopozal kadınlarda yumurtalıklar korunarak hormonal homeostaz korunacak, kognitif bozulma, kardiyovasküler hastalıklar ve kemik yoğunluğu kaybı riski azaltılacaktır. Kalıtsal meme veya yumurtalık kanseri riskinin artması durumunda (yani, BRCA1/2 mutasyon taşıyıcıları veya Lynch sendromlu hastalar), çocuk doğurduktan sonra ve 40 yaşın üzerindeki tüm kadınlara salpingooferektomi önerilmelidir [316]. Öte yandan uterus ve vajinanın korunması yeni mesane için gerekli desteği sağlayarak idrar retansiyonu riskini azaltacaktır. Uterusun alınması anterior veya posterior vajinal prolapsus oluşumuna zemin hazırladığından, ameliyat sonrası prolapsusun önlenmesine de yardımcı olur. Halihazırda var olan bir rahim sarkması durumunda, izole veya vajinal sarkma ile birlikte rahimin alınması faydalı olacaktır. Vajinal duvarın rezeke edilmesiyle vajinanın kısalması, cinsel tatmini ve işlevi potansiyel olarak bozabilir.

Yalnızca retrospektif düşük kaliteli verilere dayalı olarak, kadın hastalarda cinsel işlevi koruyan RS ve ortotopik yeni mesanenin avantaj ve dezavantajlarını değerlendiren sistematik bir derleme, iyi seçilmiş hastalarda RS sırasında kadın üreme organlarının korunmasının onkolojik olarak güvenli olduğu ve iyileşme sağladığı sonucuna varmıştır[292].

Pelvik organ koruyucu RS, abdominal diversiyonu olan yaşlı ve frajil hastalarda da düşünülebilir. Eksizyon aralığını azaltarak, azaltılmış ameliyat süresi, tahmini kan kaybı ve daha hızlı bağırsak iyileşmesi açısından faydalı olabilir [317].

7.3.3.2.1 Kadınlarda cinsel koruyucu teknikler için kanıt ve tavsiyelerin özeti

Kanıt özeti	**Kanıt düzeyi**
Kadın hastalar için pelvik organı koruyan RS ile ilgili veriler henüz olgunlaşmamıştır.	3

Öneriler	**Güç derecesi**
Kasa invaziv mesane kanseri için kadınlara standart tedavi olarak pelvik organ koruyucu radikal sistektomi önermeyin.	Güçlü
Çoğunluk fayda sağlayacağından, cinsel işlevlerini korumaya motive olmuş kadınlara cinsel organ koruma teknikleri sunun.	Zayıf
Hastaları aşağıdakilere göre seçin: • pozitif yumuşak doku marjlarından kaçınmak için korunacak alanda tümör olmaması; • pT4 ürotelyal karsinom yokluğu.	Güçlü

7.3.4 ***Lenfadenektomi: rolü ve kapsamı***

Lenfadenektominin (LND) klinik önemini değerlendirmedeki tartışmalar, nodal diseksiyonun iki ana yönü ile ilgilidir: terapötik prosedür ve/veya evreleme aracı.

RS için şimdiye kadar iki önemli otopsi çalışması yapılmıştır. İlk çalışma, KİMK ve nodal yayılımı olan 215 hastada metastaz sıklığının bölgesel (perivezikal veya pelvik) %92, retroperitoneal %72 ve abdominal LN'de %35 olduğunu göstermiştir. Nodal metastazlar ile eşlik eden uzak metastazlar arasında da anlamlı bir korelasyon vardı ($p < 0.0001$). Hastaların yaklaşık %47'sinde hem nodal metastaz hem de uzak yayılım vardı ve hastaların sadece %12'sinde tek metastatik bulgu olarak nodal yayılım vardı [318].

İkinci otopsi çalışması, süper genişletilmiş pelvik LND yapıldığında nodal verime odaklandı. 10 ile 53 düğüm arasında değişen sayılarla önemli bireyler arası farklılıklar bulundu [319]. Bu bulgular, diseksiyon kapsamı için bir vekil olarak düğüm sayısının sınırlı faydasını göstermektedir.

Bölgesel LN'lerin, aort bifurkasyonunun altındaki tüm pelvik LN'lerden oluştuğu gösterilmiştir [320-324]. Haritalama çalışmaları ayrıca, daha distal yerleşimli LN metastazları olmayan aort bifurkasyonunun üzerindeki konumlarda bulunan lezyonların atlanmasının nadir olduğunu bulmuştur [324, 325].

LND'nin optimal kapsamı bugüne kadar belirlenmemiştir. Mesane kanseri hastalarında standart LND, üreter medial sınır olacak şekilde ve internal iliak, presakral, obturator fossa ve eksternal iliak nodları içerecek şekilde kranyal olarak ortak iliak bifurkasyona kadar nodal dokunun çıkarılmasını içerir [326]. Genişletilmiş LND, aort bifurkasyonu bölgesindeki tüm LN'leri ve çapraz üreterlerin medialindeki presakral ve ana iliak damarları içerir. Yan sınırlar, genitofemoral sinirler, kaudal olarak sirkumfleks iliak ven, laküner ligaman ve Cloquet'in

LN'si ve ayrıca standart LND için tanımlanan alandır [326-330]. Süper genişlemiş bir LND, kraniyal olarak inferior mezenterik arter seviyesine kadar uzanır [331, 332].

Klinik N0M0 KİMK'li hastalarda kanser sonucunun LND'nin boyutundan nasıl etkilendiğini ve etkilenip etkilenmediğini değerlendirmek için literatürün sistematik bir incelemesi yapılmıştır [333]. Alınan ve değerlendirilen 1.692 özetten 19'u inceleme kriterlerini karşıladı [326-330, 332, 334-346]. LND ile LND'yi karşılaştıran beş çalışmanın tümü, LND grubu için daha iyi bir onkolojik sonuç bildirmiştir. Sınırlı veya standart LND ile (süper) genişletilmiş LND'yi karşılaştıran on iki çalışmadan yedisi, en az bir hasta alt grubunda (süper)uzatılmış LND için faydalı bir sonuç bildirmiştir ve bu diğer birçok meta-analizin bulgularıyla uyumludur [347,348]. Tanımlanan iki yüksek hacimli-merkezli çalışmada, genişletilmiş ve süper-genişletilmiş LND arasında sonuç açısından hiçbir fark bildirilmemiştir [332, 344]. Ortalama takip süresi 43 ay olan 401 hastayı içeren ileriye dönük bir faz III RKÇ olan LEA çalışması [349]. Genişletilmiş LND, RFS, CSS ve OS'de sınırlı LND'ye göre önemli bir avantaj gösteremedi (deneme, genişletilmiş LND ile 5 yıllık RFS'de %15'lik mutlak bir iyileşme gösterecek şekilde tasarlandı). LND kapsamının terapötik etkisi üzerine başka bir büyük RCT'den elde edilen sonuçlar kısa süre içinde beklenmektedir.

PFS'nin yanı sıra OS'nin ameliyat sırasında çıkarılan LN sayısı ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Çıkarılması gereken minimum LN sayısı hakkında RKÇ'lerden veri olmamasına rağmen, sağkalım oranları disseke edilen LN sayısı ile artmaktadır [350]. Geriye dönük çalışmalarda, en az 10 LN'nin çıkarılmasının, OS için faydalı olmasının yanı sıra LN durumunun değerlendirilmesi için yeterli olduğu varsayılmıştır [351]. En blok yerine ayrı düğüm paketleri göndermek, toplam LN veriminin önemli ölçüde arttığını gösterdi ancak pozitif LN'lerin sayısında artışa neden olmadı, bu da LN yoğunluğunu yanlış bir prognostik faktör haline getirdi [352]. Sonuç olarak, genişletilmiş LND, daha az kapsamlı LND'ye kıyasla terapötik bir faydaya sahip olabilir ancak çalışma yanlılığı nedeniyle kesin sonuçlara varılamaz [333, 353].

7.3.5 ***Laparoskopik/robotik yardımlı laparoskopik sistektomi***

Açık RS (ARS) ve robot asistans RS (RARS) karşılaştıran bir dizi son sistematik inceleme benzer sonuçlara varıyor; RARS, yaklaşık bir gün daha kısa hastanede kalış süresine (LOS) ve daha az kan kaybına, ancak daha uzun bir ameliyat süresine sahiptir. Her iki yaklaşım için de komplikasyon oranları benzer görünmektedir, ancak yayınlanan tüm incelemeler düşük kaliteli verilerden muzdariptir.

Artan yaşla birlikte minimal invaziv sistektomide LOS belirgin şekilde daha kısadır; 80 yaşın üzerindeki hastalarda 2,56 güne kadar [354].

Bu incelemelere dahil edilen çalışmaların düşük kanıt düzeyi önemli bir sınırlama olmaya devam etse de, yayınlanmış beş RKÇ'nin tümünden elde edilen verileri içeren yakın tarihli bir Cochrane incelemesi çoğu bulguyu desteklemektedir [355]. Nükse kadar geçen süre, pozitif cerrahi sınır oranları, grade 3-5 komplikasyonlar ve QoL, RARS ve ARS için karşılaştırılabilirken, transfüzyon oranı RARS'den sonra muhtemelen daha düşüktü. Diğer sonlanım noktaları için sonuçlar çalışma sınırlamaları nedeniyle belirsizdi.

Pasadena Uzlaşı Paneli (RS, LND ve üriner rekonstrüksiyon konusunda bir grup uzman) benzer sonuçlara ulaştı [356]. Ek olarak, laparoskopik RS (LRS) ile karşılaştırıldığında cerrah için ergonomik avantajlar olmasına rağmen RARS'nin artan maliyetlerle ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Her iki teknik için de cerrahların deneyimi ve kurumsal hacmi sonucu güçlü bir şekilde öngördü. Literatüre göre yeterliliğe 20-250 vakadan sonra ulaşılmaktadır. Bununla birlikte, istatistiksel modellemeden sonra Pasadena Uzlaşı Paneli 30 vaka önerdi ancak aynı zamanda zorlu hastaların (yüksek BMI, kemoterapi veya RT sonrası, pelvik cerrahi, T4 veya hacimli tümörler veya pozitif düğümler) yalnızca deneyimli robotik cerrahlar tarafından gerçekleştirilmesi gerektiği sonucuna vardılar. RT'den sonra RS'nin güvenliği küçük bir retrospektif çalışma ile doğrulanmıştır (n = 46) [357]. Deneyimli ellerde robotik sistektomi sonrası 90 günlük (majör) komplikasyonların yüzdesi önceki RT'den bağımsızdı [358].

Hem ARS hem de RARS için RS sonrası üretero-enterik darlık oranlarına ilişkin veriler yetersiz kalmaktadır. Sonuçlar esas olarak yüksek hacimli merkezler tarafından rapor edilir [358-363]. Cerrahi teknik perspektifinden bakıldığında, ARS ve RARS'yi karşılaştıran komplikasyonlar için ana risk faktörü tissue-handling olabilir; aynısı RARS hastalarındaki farklı diversiyon teknikleri için de geçerlidir, çünkü ekstrakorporeal diversiyon (RARC-ECUD) ile tedavi edilenler, intrakorporeal diversiyona (RARC-ICUD) kıyasla daha fazla darlığa sahip olma eğilimindedir [362]. Bu, RARC-ECUD'de üreterin daha kapsamlı diseksiyonuna, daha fazla gerilime ve bunun sonucunda kan akışının bozulmasına duyulan ihtiyaçla açıklanmaktadır [364, 365].

Onkolojik sonucun bir göstergesi olarak pozitif cerrahi sınırlar, düşük kesinlikte olsa da RARS ve ARS arasında karşılaştırılabilirdir [355]. Nükssüz sağkalım, CSS ve OS, en büyük RAZOR (Mesane kanserli hastalarda robot

yardımlı radikal sistektomiye karşı açık radikal sistektomi) denemesi (n = 302) dahil tüm RKÇ'lerde benzer olarak belgelenmiştir [366]. 70 yaş üstü, kötü PS ve majör komplikasyonlar 36 aylık PFS'nin önemli belirleyicileriyken, evre ve pozitif sınırlar rekürrens, PFS ve OS için önemli öngörücülerdi. Cerrahi yaklaşım herhangi bir sonucun önemli bir göstergesi değildi. Beş yıldan fazla medyan takibi olan daha büyük (n = 595) tek merkezli bir çalışmada, atipik nüksler de dahil olmak üzere karşılaştırılabilir nüks ve sağkalım verileri bulundu (aşağıdakilerden biri veya bir kombinasyonu olarak tanımlanır: portsite metastazı veya peritoneal karsinomatozis) [367]. 31 çalışma ve 6.720 değerlendirilebilir hasta temelinde 105 hastada (%1.63) atipik nüks tespit edildi, bunların 63'ü (%60) peritoneal karsinomatozis ve 11'i (%10.5) port bölgesi metastazıydı. Ancak yazarlar, bu sonuçların yayın yanlılığı ve dahil edilen çalışmaların retrospektif çalışma tasarımı ile bağlantılı olabileceğini kabul etmektedir. Wei ve diğerleri, pelvik yıkama örneklerinde, agresif varyant histoloji ve kanser nüksü ile ilişkili olan hastaların yaklaşık yarısında (9/17) RARS sırasında veya sonrasında, ancak öncesinde değil, kalıntı kanser hücreleri saptadı. Bu bulguların daha büyük çalışmalarda doğrulanması gerekir [369].

Bugüne kadarki en büyük RCT olan RAZOR çalışması, RARS'nin 2 yıllık PFS (%72.3'e karşı %71.6), AE'ler(advers effekt) (%67'ye karşı %69) ve QoL açısından ARS'den aşağı olmadığını gösteren yukarıdaki tüm bulguları desteklemektedir[370]. RAZOR çalışmasını içeren beş RKÇ'nin sistematik bir incelemesi, RARS'nin rekürrens süresi, majör komplikasyon oranları, yaşam kalitesi ve pozitif cerrahi sınır oranları (tümü düşük kesinlikte kanıtlar) açısından ARS'den daha düşük olmadığını gösteren yukarıdaki bulguların tümünü desteklemektedir [371].

RAZOR çalışması da dahil olmak üzere en çok incelenen seriler ekstrakorporeal rekonstrüksiyon sunar. Hussein ve diğerleri, retrospektif olarak ekstrakorporeal rekonstrüksiyonu (n = 1.031) intrakorporeal rekonstrüksiyon (n = 1.094) ile karşılaştırdı; ikincisi daha kısa ameliyat süresi ve daha az kan transfüzyonu ile ilişkiliydi, ancak yine zamanla azalan daha yüksek gradeli komplikasyonlarla ilişkiliydi [372]. Yüksek hacimli bir merkezden alınan retrospektif bir raporda intrakorporeal rekonstrüksiyon (n = 301) sonrasında ekstrakorporeal rekonstrüksiyon (n = 375) ve açık RS (n = 272) ile karşılaştırıldığında daha az (majör) komplikasyon bulundu [373]. Bir intrakorporeal yeni mesane çok karmaşık bir robotik prosedür olmasına rağmen [374], yeni mesane veya kutanöz diversiyon seçiminin cerrahi yaklaşıma bağlı olmaması gerektiğini belirtmek önemlidir.

ARS'nin (n = 27), intrakorporeal üriner diversiyonlu (n = 24) RARS'ye karşı küçük bir RKÇ'sinin bir ara analizi, sağlıkla ilgili yaşam kalitesi (HRQoL) alanlarının çoğu için ameliyattan bir yıl sonra karşılaştırılabilir sonuçlar bulmuştur. ARS alan hastaların, rol işleyişinde bir düşüş ve yüksek semptom ölçeği yaşama olasılığı daha yüksekken, RARS-intrakorporeal üriner diversiyon hastalarının üriner semptom ve problemlerde önemli artışlar bildirme olasılığı daha yüksekti [375]. Prospektif, randomize olmayan, çok merkezli bir karşılaştırmalı etkinlik çalışması, 12 ay sonra ARS (n = 154) ve RARS (n = 159) arasında komplikasyonlar (%67'ye karşı %64) ve HRQoL [376] açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermedi.

7.3.5.1 Laparoskopik radikal sistektomiye karşı robot yardımlı radikal sistektomi

LRS için, on altı çalışmayı içeren bir inceleme, RARS için tarif edilene benzer sonuçlara ulaştı [374]. ARS ile karşılaştırıldığında, LRS önemli ölçüde daha uzun bir operasyon süresine, daha az genel komplikasyona, daha az kan transfüzyonu ve analjezik kullanımına, daha az kan kaybına ve daha kısa bir LOS'a sahipti. Ancak derleme, dahil edilen çalışmaların doğal sınırlamaları nedeniyle sınırlıydı. Bu derleme ayrıca daha iyi onkolojik sonuçlar gösterse de bunlar büyük bir LRS çok merkezli çalışmada ARS serileriyle karşılaştırılabilir görünüyordu [377].

CORAL çalışması, açık (n = 20) ile robotik (n = 20) ve laparoskopik (n = 19) RS'yi karşılaştıran küçük, tek merkezli bir RCT idi [378, 379]. 30 günlük komplikasyon oranı açık kolda (%70) laparoskopik kola (%26) göre anlamlı derecede yüksekti. Üç çalışma kolunda 90 günlük Clavien komplikasyon oranları arasında fark yoktu. Bu çalışmanın sınırlamaları, küçük örneklem boyutunu, deneyimli olmasına rağmen üç farklı cerrahı ve kollar arasında çapraz geçişi içerir.

7.3.5.2 Laparoskopik/robotik yardımlı laparoskopik sistektomi için kanıt ve kılavuzların özeti

Kanıt özeti	**Kanıt düzeyi**
Robot destekli RS daha uzun ameliyat süresine (1-1,5 saat) ve büyük maliyetlere sahiptir, ancak hastanede kalış süresi (1-1,5 gün) daha kısadır ve ARS'ye kıyasla daha az kan kaybı vardır.	1
Robotik sistektomi ve açık sistektomi, benzer (majör) komplikasyon oranlarına neden olabilir.	2
Orta vadeli onkolojik sonuçlar ve QoL, RARS ve ARS arasında farklı değildir.	2
Cerrahların deneyimi ve kurumsal hacmi, hem RARS hem de ARS'nin sonucu için teknik değil, kilit faktör olarak kabul edilir.	2

Öneriler	Güç düzeyi
Hastayı açık radikal sistektominin (ARS) ve robot yardımlı radikal sistektominin (RARS) avantajları ve dezavantajları hakkında bilgilendirerek uygun prosedürün seçilmesini sağlayın.	Güçlü
Hem RARS hem de ARS için özel teknikler değil, deneyimli merkezleri seçin.	Güçlü

7.3.6 ***Radikal sistektomi sonrası üriner diversiyon***

Anatomik açıdan, sistektomiden sonra şu anda üç alternatif kullanılmaktadır:

- üretero-kütanostomi, ileal veya kolonik konduit ve çeşitli kontinental poş formları (nadiren kullanılır) gibi abdominal diversiyon;
- üretraya kontinan ortotopik üriner diversiyon (neobladder, ortotopik mesane replasmanı) olarak bağlanan GI keselerinin çeşitli biçimlerini içeren üretral diversiyon;
- üretero-(ileo-)rektostomi (nadiren kullanılır)

Mide, ileum, kolon ve apendiks dahil olmak üzere idrar yolunu yeniden yapılandırmak için bağırsak yolunun farklı türleri kullanılmıştır [380].

Birkaç çalışma, farklı tipte üriner diversiyonlu hasta kohortlarında cinsel işlev, üriner kontinans ve vücut imajı gibi HRQoL'nin belirli yönlerini karşılaştırmıştır [381]. Bununla birlikte, ameliyat öncesi tümör evresinin, fonksiyonel ve sosyo-ekonomik durumun ve primer cerrahiye kadar geçen zaman aralığının etkisini değerlendiren daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

7.3.6.1 Hasta seçimi ve ameliyat için hazırlıklar

Hasta ile konsültasyonda, rekonstrüktif cerrahinin hastayı aşırı riske maruz bırakması durumunda (komorbidite ve yaşa göre belirlendiği üzere) hem ortotopik yeni mesane hem de ileal konduit düşünülmelidir.

Hastaların üriner diversiyon tipi hakkında iyi bilgilendirilmiş bir karar vermelerini sağlamak, seçilen yöntemden bağımsız olarak ameliyat sonrası daha az karar pişmanlığı ile ilişkilidir [382].

Sistektomiden önce invaziv üretral tümörün teşhisi, yeni mesane rekonstrüksiyonu için bir kontrendikasyon olabilecek üretrektomiye yol açar. Belirtilmişse; erkeklerde, BDT ve prostat üretrasında tümörün yayılımı durumunda, sistoprostatektomi spesmeninde verumontanumun hemen altında ve mesane boynunun alt sınırlarında üretral frozen yapılması gerekir; kadınlarda mesane boynunun hemen altından üretral frozen alınmalıdır.

Prostatik üretra veya mesane boynu biyopsilerinde kasa invaziv olmayan mesane kanseri, hastaların düzenli takip sistoskopisi ve idrar sitolojisine tabi tutulması şartıyla, ortotopik yeni mesane ikamesini mutlaka engellemez [383].

Pozitif LN'lerin varlığında, yine de N1 tutulumu (gerçek pelviste tek bir düğümde metastaz) durumunda ortotopik yeni mesane düşünülebilir, ancak N2 veya N3 tümörlerde düşünülemez [384].

Ortotopik yeni mesane veya kondüit diversiyon sonrası onkolojik sonuçlar, lokal veya uzak metastaz nüksü açısından benzerdir, ancak sekonder üretral tümörler, yeni mesaneli hastalarda, konduit veya kontinent kutanöz diversiyonlu hastalara kıyasla daha az yaygın görünmektedir [385].

Sistektomi için, diğer herhangi bir majör pelvik ve abdominal cerrahide olduğu gibi genel hazırlıklar gereklidir. Eğer üriner diversiyon GI segmentlerinden yapılmışsa, ilgili segmentlerin uzunluğu veya boyutu ve bunların idrar depolama sırasındaki patofizyolojisi dikkate alınmalıdır [386]. Bağırsaktaki kesiye ve re-anastomoza rağmen, bağırsak hazırlığı gerekli olmayabilir [387]. Erken mobilizasyon ve erken oralizasyon, metoklopramid ile GI stimülasyonu ve sakız kullanımıyla bağırsak iyileşme süresi azaltılabilir [388]. 'Fast track'/ERAS (Ameliyat Sonrası Erken İyileşme) protokolüne göre tedavi edilen hastaların duygusal ve fiziksel işlevsellik puanlarında daha iyi puan aldıkları ve yara iyileşme bozuklukları, ateş ve trombozdan daha az muzdarip oldukları gösterilmiştir [389].

ERAS protokolünün temel taşlarından biri, opioid kullanımının önemli ölçüde azaltılmasını içeren ameliyat sonrası ağrı yönetimidir. Hasta kontrollü analjezi ve epidural opioidler yerine, çoğu hasta intraoperatif başlayarak yüksek doz asetaminofen ve/veya ketorolak verilir. ERAS'taki hastalar, geleneksel protokoldeki hastalara kıyasla daha fazla ağrı yaşarlar (Görsel Analog Skala 3.1'e karşı 1.1, $p < 0.001$), ancak ameliyat sonrası ileus %22'den %7.3'e düşmüştür ($p = 0.003$) [390].

Çok merkezli, randomize, plasebo kontrollü bir çalışma, periferik olarak etkili bir μ opioid reseptör antagonisti olan alvimopan alan hastaların, plasebo alan hastalara kıyasla bağırsak iyileşmesinin daha hızlı olduğunu gösterdi [391]. Ancak, bu ilaç henüz Avrupa'da onaylanmamıştır.

Venöz tromboembolizm (VTE) profilaksisi, ERAS protokolünün parçası olarak uygulanabilir. Randomize olmayan tek merkezli bir çalışma, 28 gün boyunca enoksaparin ile tedavi edilen hastalarda, profilaksi uygulanmayan hastalara kıyasla 30 günlük VTE insidansının anlamlı derecede daha düşük olduğunu göster-

miştir [392]. 1.084'ü NAC uygulanan 4.205 sistektomi hastasını içeren Ontario Kanser Kayıt Defterinden elde edilen veriler, NAC ile tedavi edilen hastalarda VTE oranlarının sadece sistektomi uygulanan hastalara kıyasla daha yüksek olduğunu göstermiştir (%12'ye karşı %8, p = 0,002) [393, 394].

Kontinan üriner diversiyon uygulanan hastalar, diversiyonları hakkında bilgi edinmek ve diversiyonlarını manipüle etmede manuel olarak becerikli olmak için motive edilmelidir. Daha karmaşık üriner diversiyon biçimlerine kontrendikasyonlar şunları içerir: • hastayı elden ayaktan kesen nörolojik ve psikiyatrik hastalıklar;

- sınırlı yaşam beklentisi;
- ciddi derecede bozulmuş karaciğer veya böbrek fonksiyonu;
- ürotelyal karsinom pozitif cerrahi sınırlar.

Ortotopik yeni mesaneye özgü relatif kontrendikasyonlar, ameliyat öncesi yüksek doz RT, kompleks üretral striktür hastalığı ve üretral sfinkter ile ilişkili ciddi inkontinanstır [395].

7.3.6.2 Farklı üriner diversiyon türleri

Radikal sistektomi ve üriner diversiyon, bir ameliyatın iki adımıdır. Bununla birlikte, literatür, çoğu komplikasyonun diversiyonla ilgili olduğu gerçeğini göz ardı ederken, RS komplikasyonlarını tek tip olarak bildirir [396]. Yaş tek başına kontinan diversiyon önermek için bir kriter değildir [395,397]. Komorbidite, kardiyak ve pulmoner fonksiyon ve bilişsel fonksiyon, hastanın sosyal desteği ve tercihi ile birlikte dikkate alınması gereken önemli faktörlerdir.

> 80 yaş, genellikle yeni mesane rekonstrüksiyonunun önerilmeyeceği bir eşik olarak kabul edilir. Bununla birlikte, kontrendikasyon için kesin bir yaş yoktur. Deneyimli merkezlerden alınan çoğu büyük seride, mesane tümörü için sistektomi sonrası ortotopik mesane oranı erkeklerde %80'e ve kadınlarda %50'ye kadardır [398-401]. Bununla birlikte, kontinent kutanöz diversiyon ile neobladder + konduit diversiyonu karşılaştıran hiçbir RKÇ yapılmamıştır.

1.383 hastayı içeren retrospektif bir çalışma, preoperatif evre 2(eGFR 60-89 mL/dk/1.73 m^2) veya 3a(eGFR 45-59 mL/dk/1.73 m2) kronik böbrek hastalığı olan hastalarda ileal konduit ve neo-mesaneden sonra tahmini glomerüler filtrasyon hızında (eGFR) düşüş riskinin önemli ölçüde farklılık göstermediğini göstermiştir.[402]. Sadece yaş ve anastomoz darlıklarının eGFR'deki düşüşle ilişkili olduğu bulundu.

7.3.6.2.1 Üretero-kütanostomi

Karın duvarına üreteral diversiyon, kutanöz diversiyonun en basit şeklidir. Üreterokütanostomi ile tedavi edilen hastalarda ameliyat süresi, komplikasyon oranı, kan kaybı, transfüzyon oranı, yoğun bakımda kalış ve hastanede kalış süresi ileal konduit ile karşılaştırıldığında daha düşüktür [403, 404]. Bu nedenle, çelimsiz hastalarda ve/veya supravezikal diversiyona ihtiyaç duyan soliter böbreği olan hastalarda,üretero-kütanostomi tercih edilen prosedürdür [405,406]. Mesane Kanseri İndeksi (BCI) kullanılarak değerlendirilen yaşam kalitesi, ileal loop ve üretero-kütanostomi ile tedavi edilen hastalarda eşit üriner rahatsızlık ve fonksiyon gösterdi [403]. Bununla birlikte, stoma açıklığı için tutulan kateterin süresinin uzaması, idrar yolu enfeksiyonlarının insidansının artmasıyla ilişkili olabilir ve bu nedenle QoL'yi bozabilir [407, 408]. Bununla birlikte, dikkatle seçilmiş yaşlı hastalarda, ortotopik mesane dahil olmak üzere diğer tüm ıslak ve kuru üriner diversiyon biçimleri mümkündür [409].

Teknik olarak hastaların her iki böbreği olması durumunda; ya bir üreter diğeri daha kısa olanın uç uca tutturulduğu deriye anastomoze edilir (trans-üretero-kütanostomi) ya da her iki üreter de doğrudan karın duvarına anastomoz yapılarak bir stoma oluşturulur. Üreterlerin daha küçük çaplı olması nedeniyle, bu teknikte stoma stenozu, barsaktan stoma oluşturmak için ince veya kalın bağırsağın kullanılmasına kıyasla daha sık gözlenmiştir [405].

Retrospektif çok merkezli bir çalışmada perioperatif morbidite, barsak kullanılarak yapılan üriner diversiyon ile üretero-kütanostomi arasında karşılaştırıldı. Üretero-kütanostomi için seçilen hastalar daha yaşlı ve daha yüksek ASA skoruna sahipken, ortalama Charlson skorları daha düşüktü (4.2'ye karşı 5.6, p < 0.001) [410].

Mevcut sınırlı karşılaştırmalı verilere rağmen, daha eski veriler ve klinik deneyimlerin deri seviyesinde üreter darlığı ve asendan İYE'nin, ileal konduite kıyasla üretero kutaneostomide daha sık görülen komplikasyonlar olduğu dikkate alınmalıdır. Çeşitli intestinal diversiyon biçimlerini karşılaştıran retrospektif bir çalışmada, ileal konduitlerin kontinent abdominal poşlar veya ortotopik yeni mesanelerden daha az geç komplikasyonu vardı [411].

7.3.6.2.2 İleal kondüit

İleal kondüit, iyi bilinen ve öngörülebilir sonuçları olan bir seçenektir. Bununla birlikte, hastaların %48'inde İYE, piyelonefrit, üreteroileal sızıntı ve stenoz gibi erken komplikasyonlar gelişir [411]. Uzun süreli takip çalışmalarında ana komplikasyonlar, hastaların %24'üne kadar stoma komplikasyonları ve %30'a kadar UUT'nin

fonksiyonel ve/veya morfolojik değişikliklerdir [411-413]. En az beş yıl (medyan takip süresi 98 ay) takip edilen 131 hastadan oluşan Bern serisinde daha uzun takip sonucunda komplikasyonlarda artış görüldü [414]; komplikasyon oranı beş yılda >15 yıl yaşayanlarda %45'ten %94'e yükseldi. İkinci grupta, hastaların %50'sinde UUT değişiklikleri ve %38'inde ürolitiyazis gelişti.

7.3.6.2.3 Ortotopik yapay mesane

Hollanda, Alman ve İspanyol mesane kanseri kayıt verilerine göre, hem erkek hem de kadın hastaların yaklaşık %10-20'sinde ortotopik mesane kullanılmaktadır. Çağdaş raporlar, bu prosedürün güvenliğini ve uzun vadeli güvenilirliğini belgelemektedir.[226, 286, 395]. Yaşlı hastalarda (> 80 yaş) yüksek hacimli uzman merkezlerde bile nadiren uygulanmaktadır [415, 416].

Terminal ileum, en sık kullanılan GI segmentidir. Çekum dahil çıkan kolon ve sigmoid ile ilgili daha az deneyim vardır [286]. Üretraya anastomoz yapan rezervuarın boşaltılması, abdominal ıkınma, intestinal peristaltizm ve sfinkter gevşemesi gerektirir. Hastaların %22'sine varan oranda erken ve geç morbidite bildirilmiştir [417,418]. 1.054 ve 1.300 hastayı içeren iki çalışmada [395, 419], uzun vadeli komplikasyonlar arasında diürnal (%8-10) ve gece (%20-30) inkontinans, üreterointestinal stenoz (%3-18), metabolik bozukluklar ve vitamin B12 eksikliği yer alır. Yapay mesane ve ileal konduitli hastalarda kanser kontrolü ve hastalık nüksü paternlerini karşılaştıran bir çalışma, patolojik evre için düzeltme yapıldığında iki grup arasında CSS'de hiçbir fark göstermedi [420]. Neo-bladder hastalarında üretral nüks nadir görünmektedir (hem erkek hem de kadın hastalarda %1,5-7) [395, 421]. Bu sonuçlar, erkek ve kadın hastalarda yapay mesanenin, sistektominin onkolojik sonucunu etkilemediğini göstermektedir. Hastanın yapay mesane için yaşam kalitesinin kontinan olmayan üriner diversiyona kıyasla daha iyi olup olmadığı tartışmalıdır [422, 423].

Kontinan kutanöz diversiyonunda stoma stenozu ve inkontinans, üretero-rektosigmoidostomi durumunda UUT enfeksiyonları ve taş oluşumu gibi yüksek komplikasyon oranları nedeniyle günümüzde nadiren kullanılan tekniklerdir. [424].

Basit bir izoperistaltik tünel, ileal intussepsiyon, subserozal olarak implante edilen ileal prolongasyon ve direkt (sub)mukozal veya subserozal üreter implantasyonu dahil olmak üzere çeşitli UUT reflü koruması biçimleri tarif edilmiştir [418, 425]. Uzun vadeli sonuçlara göre, UUT her iki yöntemle de yeterince korunmaktadır.

Ortotopik mesane planlanan kadınlar için RS öncesinde mesane boynunun ayrıntılı bir incelemesi önemlidir [426]. RS uygulanan kadınlarda, eşlik eden üretral malignite oranının %12-16 arasında değiştiği bildirilmiştir [427]. Primer tümörün mesane boynundaki lokalizasyonu, eşlik eden üretral malignite ile güçlü bir şekilde koreledir. Ek olarak, mesane boynunu ve üretrayı tutan tümör, daha yüksek ileri evre ve nodal tutulum riski ile ilişkili olma eğilimindeydi [428].

Şu anda, belirli bir tipte üriner diversiyon önermek mümkün değildir. Bununla birlikte, çoğu kurum klinik deneyime dayanarak ileal ortotopik yeni mesane ve ileal kondüitleri tercih etmektedir [429,430]. Tek böbrekli hastalar gibi seçilmiş hastalarda üretero-kütanostomi cerrahi olarak en az külfetli diversiyon türüdür. RS ve üriner diversiyonlarla ilgili öneriler Bölüm 7.3.10'da listelenmiştir.

7.3.7 ***Morbidite ve mortalite***

Üç uzun süreli çalışmada ve bir popülasyona dayalı kohort çalışmasında, perioperatif mortalite 30 günde %1.2-3.2 ve 90 günde %2.3-8.0 olarak bildirilmiştir [226, 396, 398, 431, 432]. Tek merkezli geniş bir seride erken komplikasyonlar (ameliyattan sonraki üç ay içinde) hastaların %58'inde görülmüştür [396]. Geç morbidite genellikle üriner diversiyon tipiyle bağlantılıydı (ayrıca yukarıya bakınız) [399, 433]. KİOMK için RS ile ilişkili erken morbidite (hastalığın ilerlemesi için yüksek risk altında) benzerdir ve kasa invaziv tümörlerle ilişkili olandan daha az değildir [434]. Genel olarak, daha düşük morbidite ve (peri-operatif) mortalite, cerrahlar tarafından ve daha yüksek vaka yüküne ve dolayısıyla daha fazla deneyime sahip hastanelerde gözlemlenmiştir [431, 435-439].

Tablo 7.1 Yapay mesane yönetimi (30-64%) [440]

Clavien Sistemi		Morbidite	Yönetim
Derece I	Farmakolojik tedavi veya cerrahi, endoskopik ve radyolojik müdahalelere gerek kalmadan normal postoperatif seyirden sapma. İzin verilen terapötik rejimler şunlardır: antiemetikler, ateş düşürücüler, analjezikler, diüretikler ve elektrolitler gibi ilaçlar ve fizyoterapi. Bu sınıf aynı zamanda yatak başında açılan yara enfeksiyonlarını da içerir.	**Acil komplikasyonlar:**	
		Postoperatif ileus	Nazogastrik entübasyon (genellikle 1. günde çıkarılır), Sakız çiğnemek, Sıvı fazlalığından ve hipovolemiden kaçının (splanknik hipoperfüzyonu tetikler)
		Post operatif bulantı ve kusma	Antiemetik ajanlar (opioidleri azaltın) Nazogastrik entübasyon
		Üriner enfeksiyon	Antibiyotikler, üreter kateterin çıkarılmaması, 3 drenajı kontrol edin (üreterler ve yeni mesane)
		Üreteral kateter obstrüksiyonu	Obstrüksiyonu açmak için üreteral kateterin içine 5cc salin enjekte edin, Diürezi arttırmak için infüzyon volümünü arttırın
		İntraabdominal ürin kaçağı (anastomoz kaçağı)	Drenleri kontrol edin ve bekle-gör
		İyi tolere edilmiş anemi	Demir takviyesi yapın
		Geç komplikasyonlar:	
		Komprese olmayan lenfosel	Bekle-gör
		Mukus tıkacı	Öksürme Tıkanıklığı gidermek için kalıcı kateter
		İnkontinans	İdrar analizi(infeksiyon), Ekografi (post miksiyonel rezidü) Fizyoterapi
		Retansiyon	Drenaj ve kendi kendine kateterizasyon eğitimi
Derece II	Derece I komplikasyonlar için izin verilenler dışındaki ilaçlarla farmakolojik tedavi gerektiren. Kan nakli ve total parenteral beslenme de dahildir	Tolere edilemeyen anemi veya miyokardiyal kardiyopati hikayesi	Transfüzyon[1,2]
		Pulmoner emboli	Heparin tedavisi[3]
		Piyelonefrit	Antibiyotik Böbrek drenajını kontrol edin (gerekli olursa nefrostomi)
		Konfüzyon ya da nörolojik rahatsızlıklar	Nöroleptikler Opioidlerden kaçının
Derece III	Cerrahi, endoskopik veya radyolojik müdahale gerektiren	Üreter kateterinin yanlışlıkla yerinden çıkması	Kılavuz kullanarak üreteral kateterin repozisyonu
		Anastomoz stenozu (%7)	Renal drenaj (üreteral kateter ya da nefrostomi)
		Üreteral reflü	Asemptomatik ise tedaviye gerek yok
III-a	Genel anestezi olmadan müdahale	Kompresif lenfosel	Transkutanöz drenaj veya intraoperatif marsupializasyon (cf grade III)
III-b	Genel anestezi altında müdahale	Kompresif lenfosel	En yakın zamanda ileostomi
		Eviserasyon	Acil cerrahi
		Kompresif lenfosel	Cerrahi (marsupializasyon)

Clavien Sistemi		Morbidite	Yönetim
Derece IV	Yoğun bakım/yoğun bakım ünitesi yönetimi gerektiren hayatı tehdit eden komplikasyon (merkezi sinir sistemi komplikasyonları dahil: beyin kanaması, iskemik inme, subaraknoid kanama, ancak geçici iskemik ataklar hariç).	Rektal nekroz	Kolostomi
		Yapay mesane rüptürü	Nefrostomi ve kateter yerleştirme/ yapay mesane tamiri için cerrahi
		Ağır sepsis	Antibiotik ve tüm üriner drenajı kontrol edin Acil BT taraması
IV-a	Tek organ disfonksiyonu (diyaliz dahil)	Non-obstrüktif renal yetmezlik	Bikarbonat/etyoloji tedavisi
IV-b	Multi-organ disfonksiyonu	Obstrüktif pyelonefrit ve septisemi	Nefrostomi ve antibiyotik
Derece V	Hastanın ölümü		
'd'son eki	*Hasta taburculuk sırasında bir komplikasyondan muzdarip ise, ilgili komplikasyon derecesine "d" ("sakatlık" için) eki eklenir. Bu etiket, komplikasyonu tam olarak değerlendirmek için bir takip ihtiyacını belirtir.*		

[1] Sistematik bir inceleme, RS uygulanan hastalarda perioperatif kan transfüzyonunun (PBT) artan genel mortalite, CSM ve kanser nüksü ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Yazarlar, bunun PBT'nin önerilen immünsupresif etkisinden kaynaklanabileceğini varsaydılar. Transfüze edilen kandaki yabancı antijenler, zaten immün sistemi baskılanmış kanser hastalarında tümör hücresinin yayılmasına, tümör büyümesine ve sağkalımın azalmasına neden olabilecek immün baskılanmaya neden olur. Bu bulgunun diğer olası nedenleri olarak artmış postoperatif enfeksiyonlar ve kan uyuşmazlığından söz edilmiştir [441]. Buchner ve iş arkadaşları, geriye dönük bir çalışmada benzer sonuçlar gösterdi. 5 yıllık CSS, intraoperatif kan transfüzyonu (CSS %67'den %48'e düştü) veya postoperatif kan transfüzyonu (CSS %63'den %48'e düştü) verildiği durumlarda azaldı [442].

[2] İntraoperatif tranexamin asit infüzyonu, perioperatif kan transfüzyon oranlarını %57.7'den %31.1'e düşürür. Peri-operatif VTE'de artış görülmedi [443].

[3] Hammond ve çalışma arkadaşları, majör cerrahi sonrası 20.762 VTE vakasını gözden geçirdiler ve incelenen tüm kanserler arasında en yüksek ikinci VTE oranına sahip olan sistektomi hastalarını buldular [444]. Bu hastalar 30 günlük düşük moleküler ağırlıklı heparin profilaksisinden yarar görürler. Daha sonra, BMI > 30 ve ürotelyal olmayan mesane kanserlerinin bağımsız olarak sistektomi sonrası VTE ile ilişkili olduğu gösterildi. Bu hastalarda uzatılmış (90 gün) heparin profilaksisi düşünülmelidir [445].

7.3.8 ***Sağkalım***

Mesane kanseri için RS uygulanan 888 ardışık hastadan oluşan multi-enstitüsel bir veri tabanına göre, 5 yıllık RFS oranı %58 ve CSS %66 idi [413]. Mesane kanserine özgü mortalite için ameliyat sonrası nomogramların harici doğrulaması, %62'lik mesane-CSS ile benzer sonuçlar gösterdi [446].

1.054 hastayı kapsayan geniş bir tek merkezli çalışmada nükssüz sağkalım ve OS, beş yılda sırasıyla %68 ve %66 ve on yılda %60 ve %43 idi [212]. Bununla birlikte, sistektomi yapılan nod pozitif hastalarda 5 yıllık RFS, %34-43 oranında önemli ölçüde daha azdı [447,448]. Yalnızca cerrahi bir çalışmada, pT1 tümörlü hastalarda 5 yıllık RFS %76, pT2 için %74, pT3 için %52 ve pT4 için %36 idi [225].

1973 ve 2009 yılları arasında SEER veri tabanında tanımlanan 148.315 BC hastasına dayanan bir eğilim analizi, metastatik hastalık hariç tüm evreler için evreye özgü 5 yıllık sağkalım oranlarının arttığını gösterdi [449].

7.3.9 ***Hastane ve cerrah hacminin tedavi sonuçları üzerindeki etkisi***

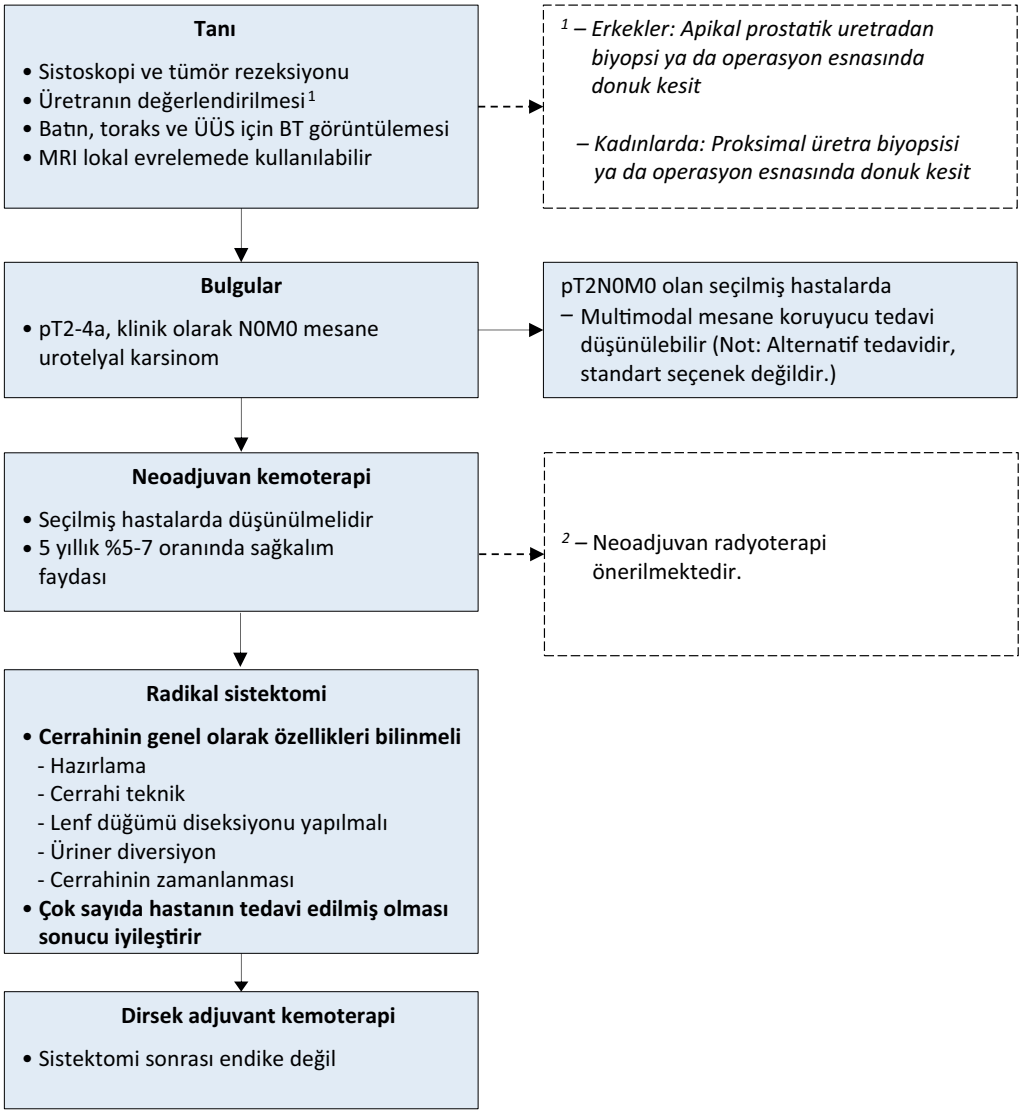
40 retrospektif çalışma ve 560,00 hastayı içeren sistematik bir derlemede, hastane ve/veya cerrah hacminin etkisi ve RS'nin perioperatif sonuçları değerlendirildi [450]. Daha yüksek hastane hacmi, daha düşük hastane içi, 30 günlük ve 90 günlük mortalite ile ilişkilendirildi. Ek olarak, daha yüksek hacimli hastanelerin daha düşük pozitif cerrahi sınırlara, daha yüksek LND ve neobaldder sayısına ve daha düşük komplikasyon oranlarına sahip olma olasılığı daha yüksekti. Cerrah hacmi için daha az kanıt mevcuttu. Bu çalışma, merkez başına yılda en az 10 RS ve tercihen 20'den fazla RS yapılmasını önerdi. Son zamanlarda, 2008 ve 2018 yılları arasında yaklaşık 9.500 hastayı içeren Hollanda Kanser Kayıt Veritabanı'nın ülke çapında bir analizi, yıllık >30 RS hacimli hastanelerde 30 ve 90 günlük ölüm oranlarının azaldığını bildirdi. Ayrıca bu çalışma, "daha fazlası daha iyidir" ilkesini destekleyen 30 RS'nin ötesinde 30 ve 90 günlük mortalite için gerçek bir plato eğrisi göstermedi [451, 452].

7.3.10 *Radikal sistektomi ve üriner diversiyon için kanıt ve kılavuzların özeti*

Kanıt özeti	Kanıt düzeyi
Karar vermeden önce hastaların çeşitli üriner diversiyon seçenekleri hakkında iyi bilgilendirilmelerini sağlamak, seçilen diversiyon yönteminden bağımsız olarak pişmanlığını önlemeye veya azaltmaya yardımcı olabilir.	3
Daha yüksek RS hastane hacmi, daha düşük ameliyat sonrası ölüm oranları ve daha yüksek bakım kalitesi ile ilişkilidir.	3
Radikal sistektomi, bölgesel LN'lerin çıkarılmasını içerir.	3
Genişletilmiş LND'nin (standart veya sınırlı LND'ye kıyasla) RS'den sonra sağkalımı iyileştirdiğini destekleyen veriler vardır.	3
Her iki cinsiyette de radikal sistektomi, tüm vakalarda üretranın tamamının çıkarılmasını içermemelidir, bu daha sonra ortotopik mesane için çıkım görevi görebilir. Terminal ileum ve kolon, üriner diversiyon için tercih edilen bağırsak segmentleridir.	3
Üriner diversiyonun şekli onkolojik sonuçları etkilemez.	3
Uzamış venöz tromboembolizm profilaksisi, RS sonrası VTE insidansını önemli ölçüde azaltır.	3
80 yaş üstü KİMK'li hastalarda, sistektomi bir seçenektir.	3
Cerrahi sonuç; komorbidite, yaş, mesane kanseri veya diğer pelvik hastalıklar için önceki tedavi, cerrahın ve hastanenin sistektomi hacimleri ve üriner diversiyon tipinden etkilenir.	2
Sistektomi ve üriner diversiyonun cerrahi komplikasyonları, tek tip bir derecelendirme sistemi kullanılarak bildirilmelidir. Şu anda sistektomi için en iyi uyarlanmış derecelendirme sistemi Clavien derecelendirme sistemidir.	2
LND'nin optimal kapsamına ilişkin kesin bir kanıt bulunmamaktadır.	2a

Öneriler	Güç derecesi
Hasta neoadjuvan kemoterapi almıyorsa, progresyon ve kansere özgü mortalite riskini artırdığından radikal sistektomiyi (RS) > 3 ay geciktirmeyin.	Güçlü
Hastane başına/yılda en az 10 ve tercihen > 20 RS gerçekleştirin.	Güçlü
RS'den önce, hastayı tüm olası alternatiflerin yararları ve potansiyel riskleri hakkında tam olarak bilgilendirin. Nihai karar, hasta ve cerrah arasındaki dengeli bir tartışmaya dayanmalıdır.	Güçlü
Üretrada veya üretral diseksiyon düzeyinde tümörü olan hastalara ortotopik mesane diversiyonu önermeyin.	Güçlü
Ameliyat öncesi bağırsak hazırlığı zorunlu değildir. 'Fast track' ölçümleri, bağırsakların iyileşme süresini hızlandırabilir.	Güçlü
Düşük moleküler ağırlıklı heparin gibi farmakolojik profilaksi, RS hastalarına ameliyattan sonraki ilk günden başlayarak 4 haftalık bir süre boyunca teklif edin.	Güçlü
T2–T4a, N0M0 hastalığı veya yüksek riskli kasa invaze olmayan mesane kanseri olan hastalara RS önerin.	Güçlü
RS'nin ayrılmaz bir parçası olarak lenf nodu diseksiyonu gerçekleştirin.	Güçlü
Marjinler pozitifse üretrayı korumayın.	Güçlü

Şekil 7.1: T2–T4a N0M0 ürotelyal mesane kanseri tedavisi için akış şeması



7.4 Rezeke Edilemeyen Tümörler

7.4.1 Palyatif Sistektomi

Rezeke edilemeyen lokal ilerlemiş tümörler (T4b, pelvik veya karın duvarını invaze eden) kanama, ağrı, dizüri ve üriner obstrüksiyon gibi çeşitli zayıflatıcı semptomlara eşlik edebilir. Bu hastalar, palyatif RT gibi palyatif tedavilere adaydır. Daha az invaziv yöntemlerle semptomların kontrolü mümkün değilse, hastalara üriner diversiyon veya sadece üriner diversiyon ile palyatif sistektomi önerilebilir. Palyatif sistektomi, özellikle kötü performans durumu olan hastalarda en büyük morbiditeyi taşır. Palyatif sistektomi yapılan 74 hastadan oluşan bir seride, %30'unda ciddi komplikasyonlar (Clavien-Dindo derecesi > 3) meydana geldi. 30 günlük mortalite oranı %9 idi ve sekiz aylık takipte %70'i öldü [453].

7.4.1.1 Rezeke edilemeyen tümörler için kılavuzlar

Öneriler	Güç Derecesi
Lokal olarak ilerlemiş tümörleri olan hastalara palyatif bir tedavi olarak radikal sistektomi önerin (T4b)	Zayıf
Daha az invaziv bir yöntemle kontrol mümkün değilse, semptomları olan hastalara palyatif sistektomi önerin.	Zayıf

*7.4.1.2 İlerlemiş ve varyant mesane kanserinin yönetimine ilişkin EAU-ESMO konsensus açıklamaları [8, 9]**

Konsensus Beyanı
Klinik T4 veya klinik N+ hastalığı (bölgesel) olan hastalarda, bunun sonuçta küratif olmaktan çok palyatif olabileceği kabul edilerek radikal kemoradyoterapi önerilebilir.
İnoperabl lokal ileri tümörlerde lokal kontrolü iyileştirmek için kemoradyoterapi verilmelidir.

**Yalnızca üç paydaş grubunun tamamında öncelikli konsensus eşiğini karşılayan beyanlar listelenmiştir. (> %70 uyum ve < %15 anlaşmazlık veya tam tersi olarak tanımlanır).*

7.4.2 ***Destekleyici bakım***

7.4.2.1 Üst üriner sistem obstrüksiyonu

Tek taraflı (en iyi böbrek) veya iki taraflı nefrostomi tüpleri UUT obstrüksiyonu için en kolay çözümü sağlar, ancak hastalar nefrostomi tüplerini uygun bulmamakta ve üreteral stent takılmasını tercih etmektedir. Ancak stent takmak zor olabilir. Stentler düzenli olarak değiştirilmelidir; stent tıkanması veya yer değiştirme riski vardır. Başka bir olası çözüm, palyatif sistektomi olsun veya olmasın üriner diversiyondur.

7.4.2.2 Kanama ve ağrı

Kanama durumunda öncelikle hasta pıhtılaşma bozuklukları açısından taranmalı veya hastanın antikoagülan ilaç kullanımı gözden geçirilmelidir. Transüretral (lazer) pıhtılaşma, tümörle dolu bir mesanede veya kanayan bir tümörde zor olabilir. Mesanenin %1 gümüş nitrat veya %1-2 alum ile intravezikal olarak yıkanması etkili olabilir [454]. Bu genellikle herhangi bir anestezi olmadan yapılabilir. Formalinin damlatılması (30 dakika boyunca %2.5-4), anestezi gerektiren daha agresif ve ağrılı bir işlemdir. Formalin damlatılmasının, örneğin mesane fibrozu gibi yan etki riski daha yüksektir, ancak kanamayı kontrol etme olasılığı daha yüksektir [454]. Renal komplikasyonları önlemek için vezikoüreteral reflü dışlanmalıdır.

Radyasyon tedavisi, kanamayı kontrol etmek için başka bir yaygın stratejidir ve ağrıyı kontrol etmek için de kullanılır. Daha eski bir çalışma, hastaların %59'unda hematürinin kontrol edildiğini ve %73'ünde ağrı kontrolünün olduğunu bildirdi [455]. İrritatif mesane ve ışınlamaya bağlı bağırsak şikayetleri mümkündür, ancak genellikle hafiftir. Konservatif olmayan seçenek, %90'a varan başarı oranlarıyla küçük pelviste belirli arterlerin embolizasyonudur [454]. Radikal cerrahi son çaredir, sistektomi ve diversiyonu içerir (yukarıya bakın, Bölüm 7.4.1).

7.5 Lokalize hastalık için mesane koruyucu tedaviler

7.5.1 ***Mesane tümörünün transüretral rezeksiyonu***

KİMK hastalarında tek başına mesane tümörünün transüretral rezeksiyonu, tümör büyümesi yalnızca yüzeyel kas tabakasıyla sınırlıysa ve rezidüel (invaziv) tümör için yeniden evreleme biyopsileri negatifse bir terapötik seçenek olarak mümkündür [456]. Genel olarak, bu grupta %47'ye varan hastalığa özgü mortalite oranıyla tekrarlayan KİMK için hastaların yaklaşık %50'sinin yine de radikal sistektomiye tabi tutulması gerekecektir [457]. TURM'yi yeniden evrelemede hastalıksız bir durum, radikal sistektomi uygulamama kararının verilmesinde çok önemli görünmektedir [458, 459]. Solsona ve arkadaşlarının radikal TURM'si olan ve negatif biyopsileri yeniden evreleyen 133 hastayı içeren prospektif bir çalışması, 15 yıllık bir takip bildirdi [459]. Hastaların %30'unda tekrarlayan kasa invaze olmayan mesane kanseri vardı ve intravezikal tedaviye gitti ve %30'u (n = 40) ilerledi ve 27'si mesane kanserinden öldü. Beş, on ve on beş yıl sonra, sonuçlar sırasıyla %81.9, %79.5 ve %76.7 kanser spesifik sağkalım oranlarını ve intakt mesane ile sırasıyla %75.5, %64.9 ve %57.8 progresyonsuz sağ kalım oranlarını gösterdi.

Sonuç olarak, tek başına TURM; sadece radikal TURM sonrası kasa invaze mesane kanseri saptanan hastalarda, hasta sistektomi için uygun olmadığında veya açık cerrahiyi reddettiğinde veya üç modalite (TMT) mesane koruyucu yaklaşımın parçası olarak terapötik bir seçenek olarak düşünülmelidir.

7.5.1.1 Mesane tümörünün transüretral rezeksiyonu için kılavuz

Öneri	Güç Derecesi
Küratif bir tedavi seçeneği olarak tek başına mesane tümörünün transüretral rezeksiyonu önermeyin çünkü çoğu hasta fayda görmeyecektir.	Güçlü

7.5.2 ***Eksternal beam radyoterapi***

Yumuşak doku eşleştirme ve görüntü kılavuzluğuna sahip mevcut RT teknikleri, mesanenin daha iyi kaplanması ve çevre dokulara azaltılmış bir bütünsel doz sağlar. BC'de küratif EBRT için hedef toplam doz (mesane ve/veya mesane tümörüne) 64-66 Gy'dir [460, 461]. Makul bir alternatif, orta derecede hipofraksiyone EBRT'den 20 fraksiyonda 55 Gy'dir ve bunun invaziv bölgesel kontrol, OS, ve geç toksisite açısından 32 frak-

siyonda 64 Gy'den az olmaması önerilmiştir. Bir faz II çalışmasında, sistektomi ve hatta günlük RT için uygun olmayan mesane kanserli 55 hasta (medyan yaş 86), 6 haftalık 6 Gy dozları ile tedavi edildi [462]. 48 hasta EBRT'yi kabul edilebilir toksisite ile tamamladı ve %17'si iki yıl sonra bu daha ultra hipofraksiyone programla iyi lokal kontrol gösteren lokal progresyon gösterdi.

LN'lere yönelik elektif tedavi isteğe bağlıdır ve hasta komorbiditelerini ve bitişik kritik yapılara yönelik toksisite risklerini hesaba katmalıdır. Lenf nodu pozitif hastalık için, klinik senaryoya göre normal doku sınırlarını ihlal etmeyen, büyük ölçüde nodları dahil eden mümkün olan en yüksek doza yükseltmeyi düşünün.

Modern standart EBRT tekniklerinin kullanımı, hastaların %5'inden azında mesane veya bağırsakta majör ilişkili geç morbidite ile sonuçlanır [463]. Akut diyare, yoğunluk ayarlı RT ile daha da azalır [464]. Sonuç için önemli prognostik faktörler, EBRT'ye yanıt, tümör boyutu, hidronefroz, CIS varlığı ve ilk TURM'nin eksiksizliğini içerir. Bildirilen ek prognostik faktörler yaş ve evredir [465]

Modern EBRT tekniklerinin kullanılması ile etkinlik ve güvenli sonuçlar zamanla gelişmiş gibi görünmektedir. Bir 2002 Cochrane analizi, radikal sistektominin RT'ye kıyasla bir genel sağkalım yararına sahip olduğunu göstermiştir [466], ancak, bir eğilim skoru analizi kullanan 2014'te yapılmış retrospektif incelemesinde durum böyle değildi [467]. ABD Ulusal Kanser Veri Tabanı verilerinin 2017 tarihli bir retrospektif kohort çalışmasında, küratif EBRT (60-70 Gy, n = 739) veya eşzamanlı kemoradyoterapi ile tedavi edilen 80'in üzerindeki hasta cT2–4, N0–3, M0 mesane kanseri olarak tanımlandı. (n = 630) 2004 ile 2013 arasında [468]. 2 yıllık genel sağkalım, EBRT için %42'ye karşılık kemoradyoterapi için %56 idi (p < 0,001). EBRT için daha yüksek bir RT dozu ve düşük bir aşama, gelişmiş genel sağkalım ile ilişkilendirildi.

Sonuç olarak, EBRT sonuçları zamanla düzeliyor gibi görünse de, tek başına EBRT cerrahi veya TMT tedavisi kadar etkili gibi görünmüyor (bkz. Bölüm 7.5.4). Sonucu etkileyen faktörler olduğu düşünülmelidir. Ancak EBRT, radikal cerrahiye uygun olmayan hastalarda alternatif tedavi olabilir veya eşzamanlı olarak kemoterapi uygulanan hastalarda kanamayı kontrol etmede oldukça etkili olabilir.

7.5.2.1 Eksternal beam radyoterapi için kanıt ve kılavuz özeti

Kanıt özeti	**Kanıt düzeyi**
Tek başına EBRT, yalnızca hasta sistektomi için uygun olmadığında tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir.	3
Radyoterapi, geniş lokal tümör büyümesi nedeniyle transüretral manipülasyon ile lokal kontrolün elde edilemediği durumlarda tümör kanamasının durdurulması için de kullanılabilir.	3

Öneri	**Güç Derecesi**
Lokalize mesane kanseri için birincil tedavi olarak tek başına radyoterapi önermeyin.	Güçlü

*7.5.2.2 İlerlemiş ve varyant mesane kanserinin yönetimine ilişkin EAU-ESMO fikir birliği açıklamaları [8, 9]**

Konsensus Beyanı
Tek başına radyoterapi (tek blok) tercih edilen radyoterapi programı değildir.
Yan etkileri azaltmak için IMRT ve IGRT ile mesane koruyucu radyoterapi uygulanmalıdır.
Mesanenin korunması durumunda, IMRT veya brakiterapi ile birincil bölgeye standart radikal dozların üzerine dozun yükseltilmesi önerilmez.

**Yalnızca üç paydaş grubunun tamamında öncelikli fikir birliği eşiğini karşılayan beyanlar listelenir (>%70 anlaşma ve <%15 anlaşmazlık veya tam tersi olarak tanımlanır). IGRT = görüntü kılavuzluğunda radyoterapi; IMRT = yoğunluk ayarlı radyoterapi.*

*7.5.3 **Kemoterapi***

Kemoterapi tek başına nadiren kalıcı tam remisyon sağlar. Genel olarak, bazı serilerde > %60'lık bir evreleme hatasına karşı tartılması gereken %56'ya varan bir klinik tam yanıt oranı bildirilmektedir [469,470]. Kemoterapiye yanıt, hasta seçimi ile karıştırılabilse de, tedavi sonucu ve nihai sağkalım için prognostik bir faktördür [471].

Birkaç grup kemoterapinin rezeke edilebilir tümörler (neoadjuvan yaklaşım) ve ayrıca rezeke edilemeyen primer tümörler üzerindeki etkisini bildirmiştir [237, 254, 472, 473].İki ile üç MVAC veya CMV sikluslu neoadjuvan

kemoterapi, çeşitli prospektif serilerde primer tümörün aşağı evrelenmesine yol açmıştır [237, 254, 472].

Birkaç yıl önce TURM ve sistemik sisplatin bazlı kemoterapi ile mesane koruyucu bir strateji bildirilmiştir ve oldukça seçilmiş bir hasta popülasyonunda sağlam mesane ile uzun süreli sağkalıma yol açabilir [471].

Bir Ulusal Kanser Veri Tabanı kohortunun yakın tarihli geniş bir retrospektif analizi, TURM ve çok ajanlı kemoterapi ile tedavi edilen 1.538 hastayı rapor etmiştir [474]. Tüm hastalar için iki ve 5 yıllık genel sağkalım sırasıyla %49 ve %32.9 ve cT2 hastaları için sırasıyla %52.6 ve %36.2 idi. Bu veriler, sağlam mesane ile uzun süreli sağkalımın bir hasta alt grubunda elde edilebileceğini gösterse de rutin kullanım için önerilmemektedir.

7.5.3.1 Kemoterapi için kanıt ve kılavuz özeti

Kanıt özeti	Kanıt düzeyi
Çok seçilmiş hastalarda lokal olarak ilerlemiş tümörler için birincil tedavi olarak sisplatin bazlı kemoterapi ile tam ve kısmi lokal yanıtlar bildirilmiştir.	2b

Öneri	Güç Derecesi
Lokalize mesane kanseri için birincil tedavi olarak tek başına kemoterapi önermeyin.	Güçlü

7.5.4 ***Trimodaliteli mesane koruyucu tedavi***

Trimodaliteli tedavi TURM, kemoterapi ve RT'yi birleştirir. TURM'yi RT ile birleştirmenin mantığı, mesane ve komşu lenf nodlarında maksimum lokal tümör kontrolünü sağlamaktır. Radyoduyarlaştırıcı kemoterapi veya diğer radyoduyarlılaştırıcıların (aşağıda bahsedilmiştir) eklenmesi, RT'nin güçlendirilmesini amaçlar. Mikrometastazlar platin bazlı kombinasyon kemoterapisi ile hedeflenir (ayrıntılar için bkz. Bölüm 7.1). TMT'nin amacı, onkolojik sonuçtan ödün vermeden mesaneyi ve yaşam kalitesini korumaktır.

TMT'nin sonucunu radikal sistektomi ile karşılaştıran başarıyla tamamlanmış hiçbir randomize kontrollü çalışma yoktur, ancak kemoradyasyon kullanan TMT'nin tek başına RT'den üstün olduğu gösterilmiştir [475-477]. Bildirilen serilerin çoğu, bazı büyük RT serileri için 70'lerin ortalarına kıyasla tipik olarak 60'ların ortalarından sonlarına doğru medyan yaşlara sahip olan daha büyük cerrahi serilere kıyasla farklı özelliklere sahiptir (James ve ark. tarafından gözden geçirilmiştir [475]).). RT (n = 66) ve kemoradyasyonu (n = 208) karşılaştıran, bazı metodolojik uyarılar içeren retrospektif bir seriden elde edilen veriler, RT'ye karşı kemoradyasyonun daha iyi bir tam yanıtını gösterdi (OR: 2.32; %95 GA: 1.05-5.12; p = 0.037), kemoradyasyon için 5 yıllık işletim sistemi %64'e karşılık RT için %45 (HR: 0.7; %95 GA: 0.50–0.99; p = 0.045) [477].

TMT durumunda, iki farklı bakım modeli ortaya çıkar; tedavi, TMT'yi seçen veya sistektomiyi reddeden sistektomiye uygun hastalara yönelik tedavi ve daha yaşlı, sistektomiye daha az uygun olan hastalara yönelik tedavi. İlk kategori için, TMT seçici mesane koruması sunar ve bu durumda ilk adım, mümkün olduğu kadar çok tümörün çıkarılması gereken radikal bir TURM'dir. Bu durumda uygun hasta seçimi (örneğin, T2 tümörleri, CIS yok) kritiktir [478,479]. Başlangıçta varsayılan tam rezeksiyon durumunda bile, hastaların >%50'sinde tümörü ortaya çıkarmak için ikinci bir TUR önerilmiştir ve daha sonra TMT durumunda 5 yıllık genel sağkalımı iyileştirmektedir [480]. Sistektomi için aday olmayan hastalar için daha az katı kriterler uygulanabilir, ancak geniş CIS ve zayıf mesane fonksiyonunun her ikisi de göreceli kontrendikasyonlar olarak kabul edilmelidir.

Ortak bir inceleme, TMT'nin ilkelerini tanımlamıştır [481]. Radyasyon için yaygın olarak iki program kullanılır; tarihsel olarak RTOG içinde bölünmüş kurslar halinde aralıklı sistoskopi [476] ve şimdilerde daha çok kullanılan tek fazlı tedavi [475]. Konvansiyonel bir radyasyon programı, mesaneye EBRT'yi ve başlangıç dozu 40-45 Gy olan sınırlı pelvik LN'leri, tüm mesaneye 50-54 Gy'lik bir artış ve toplam 60-66 Gy'lik bir dozda ilave bir tümör artışı içerir. Tümörü desteklemiyorsa, tüm mesanenin 59.4-66 Gy'ye kadar tedavi edilmesi de mantıklıdır. LN pozitif hastalık için, normal doku kısıtlamalarını ihlal etmeyen, büyük ölçüde dahil olan düğümleri ulaşılabilir en yüksek doza yükseltmeyi düşünün. Bu nedenle, LN'lere (LN negatif olduğunda) elektif tedavi isteğe bağlıdır ve hasta komorbiditelerini ve komşu kritik yapılara yönelik toksisite risklerini hesaba katmalıdır.

Özetle, makul radyasyon alanları arasında pelvis (mesane ve/veya mesane tümörü artışı ile), yalnızca mesane veya yalnızca kısmi mesane (tümör) bulunur [475]. Yalnızca mesane alanlarını tedavi ederken geleneksel fraksiyonlamaya kıyasla makul bir radyasyon dozu alternatifi, invaziv lokal-bölgesel kontrol, genel sağkalım ve geç toksisite açısından 32 fraksiyonda (fx) 64 Gy'den az olmadığı öne sürülen 20 fraksiyonda 55 Gy'ye orta derecede hipofraksiyone EBRT'dir. [460, 482].

Farklı kemoterapi rejimleri kullanılmıştır, ancak çoğu kanıt sisplatin [483] ve mitomisin C ve 5-FU [475] için mevcuttur. Bu ajanlara ek olarak, spesifik bir radyosensitizör için net bir tercih olmaksızın gemsitabin ve nikotinamid ve karbojen ile hipoksik hücre sensitizasyonu gibi başka rejimler de kullanılmıştır [8, 9]. Yakın zamanda yayınlanan bir faz II randomize kontrollü çalışmada, günde iki kez radyasyon artı florourasil/sisplatin, günde bir kez radyasyon artı gemsitabin ile karşılaştırılmıştır [484]. Her iki kolun da 3 yılda > %75 uzak metastaz özgürlüğü ile sonuçlandığı bulundu (sırasıyla %78 ve %84). Bu nedenle, 5-FU/mitomisin C veya düşük doz gemsitabin gibi sisplatin olmayan adaylar için seçenekler mevcuttur.

Kurtarma sistektomisi önerilmesi gereken yanıt vermeyenleri tespit etmek için TMT'den sonra mesane biyopsileri yapılmalıdır[477].

Beş yıllık KSS ve OS oranları sırasıyla %50-%84 ve %36-74 arasında değişirken, kurtarma sistektomi oranları %10-30'dur [475, 478, 481, 483, 485, 486]. Boston grubu, TMT ile tedavi edilen mikst varyant histolojileri olan 66 hastadaki deneyimlerini bildirdi ve UC'dekine benzer tam yanıt, OS, DSS ve kurtarma sistektomi oranları buldu [487]. TMT sonrası nükslerin çoğu invaziv değildir ve konservatif olarak yönetilebilir [475]. Güncel deneyimlerde, TMT ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %10-15'inde kurtarma sistektomisi gereklidir ve küratif olabilir [475, 478, 486]. Mevcut veriler, majör geç oranların biraz daha yüksek olduğunu, ancak kurtarmaya karşı primer sistektomi için kabul edilebilir olmaya devam ettiğini göstermektedir [488, 489].

İki RTOG çalışmasının bir alt analizi, TMT'den sonra tam yanıta (T0) ve tama yakın yanıta (Ta veya Tis) baktı [490]. Ortalama 5,9 yıllık takipten sonra 41/119 (%35) hastalarda mesane nüksü görüldü ve on dördünde kurtarma sistektomisi gerekti. Tam ve tama yakın yanıt verenler arasında fark yoktu. TMT'ye tam yanıttan sonra kasa invaze olmayan BC nüksleri, Boston grubu tarafından hastaların %25'inde, bazen ilk tedaviden sonra on yıldan fazla bir süre içinde bildirilmiştir [491]. Uygun şekilde seçilmiş hastalarda intravezikal BCG, acil kurtarma sistektomisinden kaçınabilmesine rağmen, bir NMIBC nüksü bir DSS ile ilişkilendirilmiştir. RS ve TMT'nin uzun vadeli işletim sistemi üzerindeki farklı etkisi, randomize bir karşılaştırmadan ve titiz ileriye dönük verilerden yoksundur. Bir eğilim skoru ile eşleşen kurumsal analiz, TMT ve RS arasında benzer DSS ve OS önermiştir [486]. 2004-2013 yılları arasında Ulusal Kanser Veritabanının eğilim skoru eşleşmesi ile RS ile TMT'yi karşılaştıran iki retrospektif analizi. Ritch ve arkadaşları, 6.606 RC ve 1.773 TMT hastasını tanımladı [492]. Daha kötü sağkalım, daha yüksek yaş, komorbidite ve tümör evresi ile bağlantılıydı. Modellemeden sonra, TMT bir yılda daha düşük bir ölüm oranıyla sonuçlandı (HR: 0,84, %95 GA: 0,74-0,96, p = 0.01). Ancak, 2. yıl ve sonrasında, TMT'den sonra önemli ve kalıcı bir yüksek ölüm oranı vardı (2. yıl: HR: 1.4, %95 GA: 1.2-1.6, p < 0.001; ve 3. yıldan itibaren: HR: 1.5, %95 GA : 1.2–1.8, p < 0.001). İkinci analiz, RS uygulanan 22.680 hasta ile daha büyük bir kohorta dayanıyordu; 2.540 hasta kesin EBRT ve 1.489 TMT aldı [493]. Modelleme sonrası hayatta kalma, herhangi bir zaman noktasında herhangi bir EBRT, kesin EBRT ve TMT'ye (HR: 1.4, %95 GA: 1.2-1.6) kıyasla RS için önemli ölçüde daha iyiydi. Radikal cerrahi için potansiyel olarak daha az ideal adaylar olan daha yaşlı hastalarda, Williams ve arkadaşları, TMT için cerrahi ve yanı sıra cerrahi ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha düşük OS (HR :1.49, 1.31-1.69) ve CSS (1.55, 1.32-1.83) buldular [494]. Bu, her kolda eğilim uyumlu 687 hastayı içeren retrospektif bir SEER veri tabanı çalışmasıydı, ancak medyan radyasyon fraksiyonları sayısı, kesin tedavi için yeterli kabul edilenin çok altındaydı ve bu nedenle radyasyon hastaları yetersiz veya palyatif olarak tedavi edilmiş olabilir. Genel olarak, bu tür popülasyon temelli çalışmalar, kafa karıştırıcı, yanlış sınıflandırma ve seçim yanlılığı ile sınırlıdır. 57 çalışmayı ve RS ve TMT'yi karşılaştıran 30.000'den fazla hastayı içeren sistematik bir derleme, TMT için 10 yıllık OS ve DSS'de iyileşme buldu, ancak tüm kohort OS ve DSS için RS ve TMT arasında anlamlı farklılık yoktu [495]. TMT sonrası tam yanıt, RC durumunda TURB veya NAC'den sonra aşağı evrelemede olduğu gibi, önemli ölçüde daha iyi sağkalım ile sonuçlandı.

TMT sonrası genel olarak önemli geç pelvik (GI/genitoüriner [GU]) toksisite oranları düşüktür ve QoL iyidir [475, 496, 497]. Medyan takip süresi 5,4 yıl olan dört RTOG çalışmasından sağ kalanların birleşik analizi, kombine modalite tedavisinin düşük geç derece 3 toksisite oranlarıyla (%5.7 GU ve %1.9 GI) ilişkili olduğunu göstermiştir. Hiçbir geç derece 4 toksisite veya tedaviye bağlı ölüm kaydedilmemiştir [496]. Geriye dönük bir çalışma, QoL'nin TMT'den sonra iyi olduğunu ve çoğu alanda sistektomiden daha iyi olduğunu gösterdi, ancak prospektif doğrulamalar gerekli [498]. TMT sonrası yan etkileri azaltmak için bir seçenek, IMRT ve görüntü kılavuzluğunda radyoterapi (IGRT) kullanımıdır [8, 9, 499].

Ortak çalışmaya dayalı bir inceleme, verilerin biriktiği sonucuna vararak mesanenin korunmasının TMT ile kabul edilebilir sonuçlara yol açar ve bu nedenle TMT RS'ye kıyasla iyi seçilmiş hastalarda makul bir tedavi seçeneği olarak kabul edilebilir. [481]. RS'ye alternatif olarak mesanenin korunması genellikle daha küçük soliter tümörleri, negatif lenf nodlarını, yaygın veya çok odaklı CIS'si olmayan, tümörle ilişkili hidronefrozu olmayan ve tedavi öncesi iyi mesane fonksiyonu olan hastalar için ayrılmıştır. Cerrahi ve kemoradyoterapi

için uygunluğu belirleyen faktörler farklı olduğundan, cerrahi kontrendikasyonu olan tüm hastalarda, rölatif veya mutlak kontrendikasyonu olan tüm hastalarda trimodalite mesane koruyucu tedavi düşünülmelidir. Kemoradyasyonla birlikte neoadjuvan veya adjuvan kemoterapi kullanmanın yararını destekleyen kesin güncel veriler yoktur. İyi sonuçlara ulaşmak için hasta seçimi kritik öneme sahiptir [481]. RS'de olduğu gibi TMT'den önce bir düğüm diseksiyonu yapılıp yapılmaması gerektiği belirsizliğini koruyor [8, 9].

Mesaneyi koruyan bir üç modalite stratejisi, çok yakın multidisipliner işbirliği gerektirir [8, 9]. Bu aynı zamanda Kanadalı bir grup tarafından vurgulanmıştır [500]. Ontario'da 1994 ile 2008 arasında hastaların sadece %10'u (370/3,759) sistektomi ile yüksek coğrafi varyasyonlar ile ameliyat öncesi radyasyon onkolojisi konsültasyonu vardı. Bu konsültasyonla ilişkili bağımsız faktörler: ileri yaş ($p < 0,001$), daha fazla komorbidite vardı ($p < 0,001$) ve daha erken tanı yılı ($p < 0,001$). Mesaneyi koruyan bir üç modalite stratejisi ayrıca yüksek düzeyde hasta uyumu gerektirir. Bir hasta üç modaliteli mesaneye klinik yanıt gösterse bile stratejiyi koruyarak, mesane potansiyel bir nüks kaynağı olmaya devam eder, bu nedenle uzun süreli yaşam boyu mesane izlemesi esastır ve hastalara bunun gerekli olacağı konusunda danışmanlık verilmelidir.

7.5.4.1 Üç modaliteli mesane koruyucu tedavi için kanıt ve kılavuzların özeti

Kanıt özeti	**Kanıt düzeyi**
Seçilmiş bir hasta popülasyonunda, üç modaliteli mesane koruyucu tedavinin uzun vadeli sağkalım oranları erken sistektomi ile karşılaştırılabilir.	2b

Öneri	**Güç Derecesi**
Tek başına radyoterapiden daha etkili olduklarından, birincil küratif terapötik yaklaşımlar olarak uygun adaylara cerrahi müdahale veya üç modaliteli mesane koruyucu tedaviler (TMT) önerin.	Güçlü
Özellikle radikal sistektominin bir seçenek olmadığı veya kabul edilmediği seçilmiş, bilgili ve uyumlu hastalara alternatif olarak TMT'yi sunun.	Güçlü

*7.5.4.2 İlerlemiş ve varyant mesane kanserinin yönetimine ilişkin EAU-ESMO fikir birliği açıklamaları [8, 9]**

Konsensus beyanı
Sistektomi veya mesanenin korunması gibi küratif tedavi adayları, en az bir onkolog, bir ürolog, bir radyasyon onkoloğu (adjuvan radyoterapi veya mesane korumasının düşünülmesi durumunda) ve uzman hemşire gibi nötr bir HCP tarafından klinik olarak değerlendirilmelidir.
Mesane koruyucu tedavi durumunda hasta uygunluğunun önemli bir belirleyicisi karsinoma in situ olmamasıdır.
Mesane koruyucu tedavi durumunda hasta uygunluğunun önemli bir belirleyicisi hidronefrozun yokluğu veya varlığıdır.
Hastanın mesane koruması için uygunluğunu değerlendirirken, başarılı debulking cerrahisi olasılığı dikkate alınmalıdır (optimal debulking).
Radyoterapi ile mesanenin korunması durumunda, sisplatin, 5FU/TMC, karbojen/nikotinamid veya gemsitabin gibi klinik sonuçları iyileştirmek için her zaman bir radyoduyarlaştırıcı ile kombinasyon önerilir. Yan etkileri azaltmak için IMRT ve IGRT ile mesane koruyucu radyoterapi uygulanmalıdır.
Mesanenin korunması durumunda, IMRT veya brakiterapi ile birincil bölgeye standart radikal dozların üzerine dozun yükseltilmesi önerilmez.

**Yalnızca üç paydaş grubunun tamamında öncelikli fikir birliği eşiğini karşılayan beyanlar listelenir (>%70 anlaşma ve <%15 anlaşmazlık veya tam tersi olarak tanımlanır). HCP = sağlık uzmanı; IGRT = görüntü kılavuzluğunda radyoterapi; IMRT = yoğunluk ayarlı radyoterapi; 5FU = 5-florourasil; MMC = mitomisin-C.*

7.6 Adjuvan tedavi

7.6.1 Adjuvan platin bazlı kemoterapinin rolü

Klinik olarak saptanabilir metastazı (M0) olmayan pT3/4 ve/veya LN pozitif (N+) hastalığı olan hastalar için RC sonrası adjuvan kemoterapi halen tartışılmaktadır [488,501]. Adjuvan kemoterapinin genel faydaları şunları içerir:

- Kemoterapi doğru patolojik evrelemeden sonra uygulanır, bu nedenle mikrometastaz riski düşük hastalarda tedaviden kaçınılır;
- Kesin cerrahi tedavide gecikme olmaz.

Adjuvan kemoterapinin dezavantajları şunlardır:

- tümörün in vivo kemosensitivitesinin değerlendirilmesi mümkün değildir ve aşırı tedavi kaçınılmaz bir problemdir;
- postoperatif morbidite nedeniyle kemoterapiye gecikme veya tahammülsüzlük [502].

Adjuvan kemoterapinin rutin kullanımı lehine yeterli şekilde yürütülen ve tahakkuk eden faz III randomize kontrollü çalışmalarda sınırlı kanıt vardır [501, 503-508]. Adjuvan kemoterapinin altı randomize kontrollü çalışmasından [485, 509-512] sağkalım verilerinin bireysel hasta verileri meta-analizi [503] 491 hastayı içermiştir (Otto ve ark.'ndan yayınlanmamış veriler analize dahil edilmiştir). Dahil edilen tüm araştırmalar, küçük örneklem boyutu (güçsüz), eksik tahakkuk, yetersiz istatistiksel yöntemlerin kullanımı ve tasarım kusurları (ilgisiz son noktalar ve nüks veya metastaz durumunda kurtarma kemoterapisini ele almama) dahil olmak üzere önemli metodolojik kusurlardan muzdaripti [501]. Bu denemelerde, üç veya dört döngü CMV, sisplatin, siklofosfamid ve adriamisin (CISCA), metotreksat, vinblastin, adriamisin veya epirubisin ve sisplatin (MVA(E)C) ve sisplatin ve metotreksat (CM) kullanıldı [513] ve bir çalışmada sisplatin monoterapisi kullanıldı [511]. Veriler, adjuvan kemoterapi kullanımı için kesin bir öneriyi desteklemek için ikna edici değildi. 2014 yılında, bu meta-analiz ek üç çalışma [505-507] ile güncellendi ve dokuz çalışmadan 945 hastanın dahil edilmesiyle sonuçlandı [504]. Denemelerin hiçbiri tam olarak tahakkuk etmemiştir ve analizde bireysel hasta verileri kullanılmamıştır [504]. Bir deneme için meta-analiz sırasında yalnızca bir özet mevcuttu [506] ve dahil edilen bireysel çalışmaların hiçbiri, adjuvan kemoterapi lehine OS için anlamlı derecede pozitif değildi. Denemelerin ikisinde daha modern kemoterapi rejimleri kullanıldı (gemsitabin/sisplatin ve paklitaksel/gemsitabin/cisplatin) [505, 506]. OS için HR 0,77 (%95 GA: 0,59-0,99, p = 0,049) ve DFS için 0,66 (%95 GA: 0,45-0,91, p = 0,014) idi ve lenf nodu pozitifliği durumunda DFS üzerinde daha güçlü bir etkiye sahipti.

Sistektomi ve LND sonrası 3.974 hastayı içeren retrospektif bir kohort analizi, yüksek riskli alt gruplarda (ekstravezikal yayılım ve nodal tutulum) bir OS yararı gösterdi (HR: 0.75, CI: 0.62-0.90) [514]. En büyük RCT'nin (Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Kurumu [EORTC] 30994) yakın tarihli bir yayını, tam olarak tahakkuk ettirilmemesine rağmen, ertelenmiş, sisplatin bazlı kemoterapiye kıyasla hemen yapılan kemoterapi için PFS'de önemli bir gelişme olduğunu gösterdi (HR: 0,54, 95 % GA: 0,4-0,73, p < 0,0001), ancak hemen yapılan kemoterapinin önemli bir OS yararı yoktu [515].

Ayrıca, 2003 ve 2006 yılları arasında tedavi edilen patolojik T3-4 ve/veya patolojik lenf nodu pozitif BC'si olan 5.653 hastayı içeren büyük bir gözlemsel çalışma, adjuvan kemoterapinin etkinliğini gözlemle karşılaştırdı. Hastaların %23'ünün adjuvan kemoterapi aldığı çalışmanın 5 yıllık OS'si adjuvan kol için %37 iken gözlem grubunda %29,1'di (HR: 0,70, %95 GA: 0,64- 0,76) [516].

Lokal ileri (pT3/4) veya LN-pozitif hastalığı olan 15.397 hastayı içeren Ulusal Kanser Veri Tabanına dayanan bir başka büyük retrospektif analiz de UC histolojisi olan hastalarda bir OS yararı gösterdi [517]. Bununla birlikte, eşlik eden varyant veya saf varyant histolojisi olan hastalarda herhangi bir fayda bulunmadı.

Halihazırda mevcut olan kanıtlara göre, nüks anında verilen kemoterapinin mi yoksa hemen verilen adjuvan kemoterapinin mi daha üstün olduğu veya iki yaklaşımın OS'nin son noktasına göre eşdeğer olup olmadığı hala belirsizdir. 2014'teki en son meta-analiz, adjuvan kemoterapinin terapötik bir faydasını gösterdi, ancak bu derlemenin kanıt düzeyi, dahil edilen sadece dokuz çalışmada önemli heterojenite ve metodolojik kusurlar ile hala çok düşüktür [504]. Hastalar, neoadjuvan ve adjuvan kemoterapi dahil olmak üzere potansiyel kemoterapi seçenekleri ve adjuvan kemoterapi için sınırlı kanıtlar hakkında RC'den önce bilgilendirilmelidir.

7.6.2 Adjuvan immünoterapinin rolü

PD-1/PD-L1 kontrol noktası inhibitörlerinin yararını belirlemek için, üç faz III RKÇ, kasa invaziv ÜK'li hastalarda atezolizumab, nivolumab veya pembrolizumab ile yapılan kontrol noktası inhibitörü monoterapisini değerlendirmiştir. CheckMate 274 faz III çok merkezli, çift kör, randomize, kontrollü adjuvan nivolumab ve plasebo çalışması, kasa invaziv UC'li 709 hastada 1 yıla kadar (deneme girişinden önce neoadjuvan sisplatin bazlı kemoterapiye izin verildi) medyan DFS'de anlamlı iyileşme (nivolumab ile 20,8 ay (%95 GA:16.5–27.6) ve plasebo ile 10,8 ay (%95 GA: 8.3-13.9)). 6 ayda canlı ve hastalıksız olan hastaların yüzdesi nivolumab ile %74.9, plasebo ile %60.3 idi (hastalığın tekrarlaması veya ölümü için HR, 0.70; %98.22 GA: 0.55-0.90; p < 0.001). Bu yüzdeler

PD-L1 ekspresyon düzeyi > %1 olan hastalar arasında, sırasıyla %74.5 ve %55.7 idi (HR: 0.55; %98.72 GA: 0.35-0.85; p < 0.001) [518]. Adjuvan atezolizumab ile gözlemin karşılaştırıldığı çok merkezli bir RKÇ'de (IMvigor010) DFS'nin primer sonlanım noktasına ulaşılamadı. Medyan DFS, atezolizumab ile 19,4 ay (%95 GA: 15.9–24.8) ve gözlem ile 16.6 ay (11.2–24.8) idi (katmanlı HR: 0.89, %95 GA: 0.74-1.08, p = 0.24) [519]. Adjuvan ortamında benzer şekilde tasarlanmış bir pembrolizumab denemesi, beklenen sonuçlarla tahakkuk işlemini tamamladı. FDA, ameliyattan sonra nüks riski yüksek olan UC'li hastaların adjuvan tedavisi için nivolumabı onayladı [520]. UC için adjuvan immünoterapi (IO) kullanımına rehberlik etmede ctDNA'nın potansiyel rolü için umut verici bir rapor (bkz. İşaretleyici bölümü) önerilmiştir [223].

7.6.3 ***Adjuvan tedavi için kanıt ve kılavuzların özeti***

Kanıt özeti	Kanıt düzeyi
Neoadjuvan tedavisi olmayan yüksek riskli hastalar (pT3, 4 ve/veya N+ M0) için adjuvan sisplatin bazlı kemoterapi, DFS ve OS'de iyileşme ile ilişkilendirilebilir, ancak çalışmalar bu soruyu yeterince yanıtlamak için yetersizdir.	2a
Bugüne kadar, neoadjuvan kemoterapi almış ve almamış yüksek riskli MIBC'li hastalarda adjuvan immün kontrol noktası inhibitörlerine ilişkin; adjuvan nivolumab ile DFS'de bir iyileşme gösteren CheckMate 274 çalışması ve adjuvan atezolizumab ile DFS'de bir iyileşme gösteremeyen IMvigor 010 çalışması gibi çalışmalarda çelişkili sonuçlar izlenmiştir.	1b
Yüksek riskli MIBC'de immün kontrol noktası inhibitörleri ile adjuvan tedavi sonuçları çelişkilidir: nivolumab DFS'yi iyileştirirken (Checkmate 274) atezolizumab iyileştirmedi (IMvigor 010).	1b
Dolaşımdaki tümör DNA'sı, nüks riski yüksek olan ve adjuvan atezolizumab ile tedavi edilen ctDNA için pozitif olan hastalarda UC için adjuvan IO'nun kullanımına rehberlik edecek hem prognostik hem de öngörücü bir biyobelirteç olarak umut vaat etmektedir.	2b

Öneriler	Güç düzeyi
Neoadjuvan kemoterapi verilmemişse, pT3/4 ve/veya pN+ hastalığı olan hastalara adjuvan sisplatin bazlı kombinasyon kemoterapisi önerin.	Güçlü
Adjuvan sisplatin bazlı kemoterapi için uygun olmayan veya bunu reddeden pT3/4 ve/veya pN+ hastalığı olan seçilmiş hastalarla nivolumab ile immünoterapiyi tartışın.	Zayıf

7.7 Metastatik hastalık

7.7.1 ***Giriş***

Metastatik UC'nin tedavisinde, "sisplatin bazlı kombinasyonlar", OS yararı gösterilen, 20 yılı aşkın bir süre önce yayınlanan önemli araştırmalar sonucu birinci basamak tedavi olarak belirlendiğinden, büyük ölçüde değişmeden kalmıştır. Geçtiğimiz birkaç yılda, bu uzun süredir devam eden paradigma, kontrol noktası inhibitörleri kullanılarak immünoterapinin faydasını araştıran birkaç büyük çalışma tarafından sorgulandı. Ayrıca, hem hedefe yönelik terapi hem de antikor-ilaç konjugatlarını içeren yeni bileşikler, sonraki tedavi aşamalarında başarıyla test edilmiş ve onaylanmıştır.

7.7.2 ***Metastatik hastalık için birinci basamak sistemik tedavi***

Genel olarak, tedavi edilmemiş metastatik UC'li hastalar üç geniş kategoriye ayrılabilir: sisplatin bazlı kemoterapiye uygun, karboplatin bazlı kemoterapiye uygun (ancak sisplatin için uygun olmayan) ve platin bazlı kemoterapiye uygun olmayan.

Tanımlar: 'Sisplatin için uygun, karboplatin için uygun, herhangi bir platin bazlı kemoterapi için uygun değil' BC uzmanları arasında yapılan uluslararası bir anket [521], sisplatin bazlı kemoterapi için uygun olmayan hastaların nasıl sınıflandırılacağına dair bir fikir birliği beyanının temelini oluşturdu. Aşağıdaki kriterlerden en az biri mevcut olmalıdır: -PS > 1; -GFR < 60 mL/dak; -Grade 2 ve üzeri odyometrik işitme kaybı; -Grade 2 ve üzeri periferik nöropati veya New York Kalp Derneği (NYHA) sınıf III kalp yetmezliği [522]. BC'li hastaların yaklaşık %50'si sisplatin bazlı kemoterapi için uygun değildir [522]. Tedavi seçimi için böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi son derece önemlidir. Şüpheli durumlarda GFR'nin radyoizotoplarla (99mTc DTPA veya 51Cr-EDTA) ölçülmesi önerilir.

Sisplatin, GFR'si daha düşük (40-60 mL/dk) olan hastalarda da farklı bölünmüş doz programları kullanılarak uygulanmıştır. İlgili çalışmalar, farklı düzenlerde (neoadjuvan ve ilerlemiş hastalık) bölünmüş doz sisplatin kullanımının mümkün olduğu ve etkililiği konusunda cerasetlendirici sonuçlar gösterilen çoğun-

lukla küçük faz I ve II çalışmalardı [523-525]. Bununla birlikte, hiçbir prospektif RKÇ, bölünmüş doz sisplatini geleneksel dozlama ile karşılaştırmamıştır.

Sisplatin için uygun olmadığı düşünülen hastaların çoğu, karboplatin bazlı kemoterapi alabilir. Bununla birlikte, bazı hastalar platin bazlı herhangi bir kemoterapi, yani hem sisplatin hem de karboplatin için uygun değildir. PS > 2, GFR < 30 mL/dk veya PS 2 ve GFR < 60 mL/dk kombinasyonu durumunda, platin bazlı tedaviden bağımsız olarak bu hasta popülasyonundaki sonuç kötü olduğundan, hasta platin bazlı herhangi bir kemoterapi için uygun değildir.[526]. Birden fazla komorbiditesi olan hastalar da platin bazlı kemoterapi için zayıf adaylar olabilir. Metastatik UC'nin birinci basamak tedavisi için platin uygunluğunun tanımları Tablo 7.2'de özetlenmiştir.

Tablo 7.2: Metastatik ürotelyal karsinomun birinci basamak tedavisi için platin uygunluğunun tanımları

Platin için uygun		Platin için uygun değil
Sisplatin uygun	**Karboplatin uygun**	
ECOG PS 0-1 *ve*	ECOG PS 2 veya GFR 30–60 mL/dk	Aşağıdakilerden herhangi biri:
GFR > 50–60 mL/dk *ve*	veya diğer sisplatin uygunluk kriterlerini karşılamayan	GFR < 30mL/dk
Odyometrik işitme kaybı derecesi < 2 *ve*		ECOG PS > 2
Periferik nöropati derecesi < 2 ve		ECOG PS 2 ve GFR < 60 mL/dk
Kardiyak yetmezlik NYHA sınıfı < III		Komorbiditeler > 2. Derece

ECOG = Doğu Kooperatifi Onkoloji Grubu; GFR = glomerüler filtrasyon hızı; NYHA = New York Kalp Derneği; PS = performans durumu.

7.7.2.1 Sisplatin için uygun hastalarda birinci basamak kemoterapi

Sisplatin içeren kombinasyon kemoterapisi, farklı serilerde 12 ila 14 aylık bir OS gösterildiği 1980'lerin sonlarından beri standart tedavi olmuştur (inceleme için bakınız [527]). Metotreksat, vinblastin, adriamisin artı sisplatin (MVAC) ve GC sırasıyla 14.8 ve 13.8 aylık sağkalım elde edildi[528]. Genel yanıt oranları MVAC için %46 ve GC için %49 idi. GC'nin [183] standart MVAC ile karşılaştırıldığında daha düşük toksisitesi, GC'nin standart rejim haline gelmesine neden olmuştur.

Granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) ile birleştirilmiş yoğun doz MVAC, tam yanıt (CR) ve 2 yıllık OS açısından standart MVAC'den daha az toksik ve daha etkilidir. Bununla birlikte, iki rejim arasında medyan sağkalım açısından anlamlı bir fark yoktur [529, 530]. Paklitaksel, sisplatin ve gemsitabin (PCG) üçlü rejimi kullanılarak tedavinin daha da yoğunlaştırılması, PCG ile GC'yi karşılaştıran bir faz III RKÇ'nin tedavi amaçlı (ITT) popülasyonunda OS'de önemli bir iyileşme ile sonuçlanmadı [531]. Benzer şekilde, anjiyogenez inhibitörü bevacizumabın GC'ye eklenmesi OS iyileşmesi ile sonuçlanmadı [532].

Hastalık bölgelerinin uzun süreli sağkalım üzerinde etkisi vardır. Sadece LN tutulumu olanlarda 5. yılda hastaların %20.9'u hayattayken, viseral metastazlı hastalarda bu oran %6.8 idi[528]. Uzun süreli takipli çalışmalarda, metastatik UC'li hastaların yaklaşık %10-15'i 5 yıl ve daha uzun süre hayattadır, bu da hastaların küçük bir kısmında sisplatin bazlı kemoterapinin sürekli bir faydası olduğunu düşündürmektedir [528, 530].

Karboplatin içeren kemoterapi, sisplatin bazlı kombinasyonlara eşdeğer olarak kabul edilmez ve sisplatin için uygun hastalarda, standart tedavi veya tedavi rejimi değişimine uygun olarak kabul edilmemelidir. Karboplatin ve sisplatin kombinasyon kemoterapisinin dört randomize faz II çalışmasının karşılaştırmalı bir analizi, karboplatin kolları için daha düşük CR oranları ve daha kısa OS gösterdi [533]. Yakın zamanda, geriye dönük bir çalışma, faydayı sürdürmek için sisplatine uygun hastalarda sisplatin uygulamasının önemini vurguladı [534].

7.7.2.2 Karboplatin için uygun (ancak sisplatin için uygun olmayan) hastalarda birinci basamak kemoterapi

Hastaların %50'ye kadarı sisplatin içeren kemoterapiye uygun değildir ancak çoğu karboplatin adayı olabilir [522]. Bu ortamda ilk randomize faz II/III denemesi EORTC tarafından yürütüldü ve sisplatin için uygun olmayan hastalarda iki karboplatin içeren rejim (metotreksat/karboplatin/vinblastin [M-CAVI] ve gemsitabin/karboplatin [GemCarbo]) karşılaştırıldı. Uygunluk için EORTC tanımları GFR < 60 mL/dk ve/veya PS 2'dir. Şiddetli akut toksisite, GemCarbo ile %13.6 ve M-CAVI ile %23 iken, ORR, GemCarbo için %42 ve M-CAVI için %30 olmuştur [526]. Bu sonuçlara dayanarak, bu hasta grubunda karboplatin ve gemsitabin kombinasyonu standart tedavi olarak düşünülmelidir.

Gemsitabin ve paklitaksel kombinasyonları birinci basamak tedavi olarak incelenmiş ve %38 ile %60 arasında yanıt oranları görülmüştür, ancak RKÇ'lerde hiçbir zaman test edilmemiştir [535-537]. Randomize bir faz II denemesi, iki vinflunin bazlı rejimin (vinflunin/gemsitabin ve vinflunin/karboplatin) etkililik ve tolere edilebilirlik profilini değerlendirdi. Her iki rejim de vinflunin/gemsitabin kombinasyonu için daha az hematolojik toksisite ile eşit ORR ve OS gösterdi [538]. Platin olmayan kombinasyon kemoterapisi yine de platine uygun hastalarda birinci basamak kullanım için önerilmez.

Tek ajanlı kemoterapinin kullanımı, değişen yanıt oranları ile ilişkilendirilmiştir. Tek ajanlı yanıtlar genellikle kısadır, tam yanıtlar nadirdir ve uzun vadeli DFS/OS bildirilmemiştir. Metastatik UC'nin birinci basamak tedavisi için önerilmez.

7.7.2.3 Platin için uygun hastaların birinci basamak kemoterapi tedavisine immünoterapinin entegrasyonu (sisplatin veya karboplatin)

7.7.2.3.1 İmmünoterapi kombinasyon yaklaşımları

2020'de platine uygun hastalar için birinci basamakta immünoterapi kullanımını araştıran üç faz III çalışmasının sonuçları yayınlandı. Bildirilen ilk çalışma, PD-L1 inhibitörü atezolizumab artı platin-gemsitabin kemoterapisi ile kemoterapi artı plasebo ile tek başına atezolizumab kombinasyonunu araştıran IMvigor130'du [539]. ITT grubunda tek başına kemoterapiye karşı kombinasyon için PFS yararının birincil son noktasına ulaşılırken (8,2 ay ile 6,3 ay [HR: 0,82, %95 GA: 0,70–0,96; tek taraflı, p = 0,007]) OS 11.8 aylık medyan takipten sonra ara analizde anlamlı değildi. Bir OS faydasının olmadığı durumdaki küçük PFS faydası, klinik önemine dair soruları gündeme getirdi. Sıralı test tasarımı nedeniyle, kemoterapi ile tek başına atezolizumab karşılaştırması henüz resmi olarak yapılmamıştır.

KEYNOTE 361 çalışması, PD-1 inhibitörü pembrolizumab artı platin-gemsitabin ve kemoterapi artı plasebo ve tek başına pembrolizumab kullanılarak çok benzer bir tasarıma sahipti. ITT popülasyonunda pembrolizumab artı kemoterapi ile kemoterapi artı plasebo karşılaştırması için PFS ve OS'nin birincil sonlanım noktalarının sonuçları, kombinasyon için hiçbir fayda göstermedi [540].

DANUBE, CTLA-4 inhibitörü tremelimumab ve PD-L1 inhibitörü durvalumabın immünoterapi kombinasyonunu (IO-IO) tek başına kemoterapi veya tek başına durvalumab ile karşılaştırdı [541]. IO-IO kombinasyonu için kemoterapiye karşı geliştirilmiş OS'nin eş-birincil son noktasına ITT grubunda ulaşılmadı ve PD-L1-pozitif popülasyonda durvalumab monoterapisine karşı kemoterapi için OS gelişmedi.

Sonuç olarak, bu üç çalışma birinci basamak tedavi olarak PD-1/L1 kontrol noktası inhibitörleri ile kemoterapi kombinasyonunun veya IO-IO kombinasyonunun kullanımını desteklememektedir.

7.7.2.3.2 Sisplatin bazlı kemoterapi için uygun olmayan hastalarda birinci basamak tek ajan immünoterapinin kullanımı

İki tek kollu faz II çalışmasının [542, 543] sonuçlarına dayanarak, kontrol noktası inhibitörleri pembrolizumab ve atezolizumab, ABD FDA ve Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından cisplatin uygun olmayan hastalarda pozitif PD-L1 durumunda, birinci basamak tedavi için onaylanmıştır.. Pembrolizumab kullanımı için PD-L1 pozitifliği, immünohistokimya tarafından Dako 22C33 platformu kullanılarak > 10'luk bir CPS ve Ventana SP142 kullanılarak atezolizumab için > %5 tümör infiltre edici bağışıklık hücrelerinin pozitifliği olarak tanımlanır.

Pembrolizumab, sisplatin için uygun olmayan ileri veya metastatik UC'li 370 hastada test edilmiş olup, hastaların %7'sinde %29'luk bir ORR ve CR göstermiştir [542]. Atezolizumab, aynı hasta popülasyonunda, hastaların %9'unun CR elde ettiği %23'lük bir ORR gösteren bir faz II çalışmasında (n = 119) değerlendirilmiştir [543].

IMvigor 130, Keynote 361 ve DANUBE denemelerinin tümü, sırasıyla atezolizumab, pembrolizumab ve durvalumab kullanan tek başına immünoterapili bir deneysel kolu içeriyordu [539-541]. Platin bazlı kemoterapiye kıyasla tek ajan immünoterapinin kullanımı için PFS veya OS açısından hiçbir fayda bulunmadı. Bu nedenle karboplatin/gemsitabin kombinasyonu, sisplatin için uygun olmayan ancak karboplatin için uygun olan hastalar için tercih edilen birinci basamak tedavi seçeneği olarak kabul edilir.

7.7.2.3.3 Platin bazlı kemoterapiden sonra immünoterapi ile idame geçişi

Randomize bir faz II denemesi, platin bazlı birinci basamak kemoterapide en azından stabil hastalık elde eden hastalarda pembrolizumab ile idame değiştirme tedavisini değerlendirdi. PFS'nin birincil sonlanım noktası karşılandı (5,4 ay ve 3,0 ay, HR: 0,65, p = 0,04), ancak OS'nin ikincil sonlanım noktası karşılanmadı (22 ay ve 18,7 ay, HR: 0,91, %95 GA: 0,52–1,59) [544].

JAVELIN Bladder 100 çalışması, platin-gemsitabin kemoterapisi ile ilk tedaviden sonra PD-L1 inhibitörü avelumab ile geçişin sürdürülmesinin etkisini araştırdı. 4-6 platin-gemsitabin siklusundan sonra en azından stabil hastalığa veya daha iyisine ulaşan hastalar, avelumab veya en iyi destekleyici bakıma (BSC) randomize edildi. Genel sağkalım, BSC ile 14.3 aya kıyasla avelumab ile 21.4 aya yükselen birincil sonlanım noktasıydı (HR: 0.69, %95 GA: 0.56-0.86; p < 0.001). BSC'yi bırakan ve ardından tedavi alan hastaların %53'ü

immünoterapi almıştır. Bağışıklık ile ilgili yan etkiler tüm hastaların %29'unda meydana geldi ve %7'sinde derece 3 komplikasyonlar yaşandı [545].

Sonuç olarak, avelumab ile idame IO, birinci basamak platin bazlı kemoterapide hastalık stabilizasyonu olan tüm hastalar için standart tedavidir.

7.7.2.4 Platin bazlı kemoterapi için uygun olmayan hastaların tedavisi

Ciddi derecede bozulmuş PS (PS > 2) ve/veya ciddi derecede bozulmuş böbrek fonksiyonu (GFR < 30 mL/dak) ile karakterize edilen bu hasta popülasyonu için optimal tedaviye ilişkin çok sınırlı veri mevcuttur. Tarihsel olarak, bu hasta grubundaki sonuç kötü olmuştur. Sistemik tedavi yerine genellikle en iyi destekleyici bakım seçilmiştir. Sisplatin bazlı kemoterapiye alternatif tedavi seçeneklerini değerlendiren çoğu çalışma, spesifik olarak bu hasta popülasyonuna odaklanmadı ve bu nedenle verilerin yorumlanmasını zorlaştırdı. FDA (ama EMA değil), iki tek kollu faz II çalışmasının sonuçlarına dayanarak, PD-L1 durumundan bağımsız olarak platin bazlı kemoterapi almaya uygun olmayan hastalar için pembrolizumab ve atezolizumab'ı birinci basamak tedavi olarak onayladı [542, 543]]. Bu denemeler, kaç hastanın platin bazlı kemoterapiye uygun olmadığını bildirmedi.

7.7.3 ***Metastatik hastalık için ikinci basamak sistemik tedavi***

7.7.3.1 İkinci basamak kemoterapi

İkinci basamak kemoterapi verileri oldukça değişkendir ve esas olarak tek faz III randomize kontrollü çalışmadan ayrı olarak küçük tek kollu faz II denemelerinden elde edilir. Birinci basamak platin bazlı kombinasyon kemoterapisinden en az altı ila on iki ay sonra progresyon meydana gelirse, eski platine duyarlı hastalara yeniden meydan okumak makul bir strateji olmuştur. Paklitaksel (haftalık), dosetaksel, gemsitabin, nab-paklitaksel, oksaliplatin, ifosfamid, topotekan, pemetrekset, lapatinib, gefitinib ve bortezomib ile tek ajan tedavisinin ikinci basamak yanıt oranları küçük faz II denemelerinde %0 ile %28 arasında değişmiştir. [546, 547].

Paklitaksel/gemsitabin kombinasyonu, küçük tek kollu çalışmalarda iyi yanıt oranları göstermiştir, ancak yeterli faz III randomize kontrollü çalışma yürütülmemiştir [548, 549].

Vinflunin, bir faz III RKÇ'de test edilmiş ve platin bazlı kemoterapi ile birinci basamak tedaviden sonra progresyon gösteren hastalarda BSC ile karşılaştırılmıştır [550]. Sonuçlar çok mütevazı bir ORR (%8,6), olumlu bir güvenlik profiline sahip bir klinik fayda ve hayatta kalma faydası gösterdi, ancak bu sadece uygun hasta popülasyonunda (ITT popülasyonunda değil) istatistiksel olarak anlamlıydı.

Randomize bir faz III denemesi, anjiyogenez inhibitörü ramucirumabın tek başına dosetaksel kemoterapisine eklenmesini değerlendirdi, bu da PFS'de iyileşme (4.1'e karşı 2.8 ay) ve daha yüksek yanıt oranları (%24.5'e karşı %14) ile sonuçlandı, ancak hiçbir OS yararı olmadı [551, 552].

7.7.3.2 Platin ile önceden tedavi edilmiş hastalar için ikinci basamak immünoterapi

Bağışıklık kontrol noktası inhibitörleri pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, avelumab ve durvalumab, faz I, II ve III çalışmalarında önceki platin bazlı kemoterapi sırasında veya sonrasında ilerleyen hastalarda benzer etkinlik ve güvenlik göstermiştir.

Pembrolizumab, EMA ve FDA onayına yol açan bir faz III RKÇ'de ikinci basamak tedavi olarak önemli bir OS iyileştirmesi göstermiştir. Hastalar (n = 542) pembrolizumab monoterapisi veya kemoterapi (paklitaksel, dosetaksel veya vinflunin) almak üzere randomize edilmiştir. Pembrolizumab ile medyan OS 10,3 aydı (%95 GA: 8,0-11,8) ve kemoterapi ile 7,4 aydı (%95 GA: 6,1-8,3) (HR 0,73, %95 GA: 0,59-0,91, p = 0,002) [553].

Atezolizumab, faz I ve II çalışmalarının sonuçlarına dayalı olarak metastatik UC için FDA tarafından onaylanan ilk kontrol noktası inhibitörüydü [215, 554] Faz III RCT (IMvigor211), atezolizumabı ikinci basamak kemoterapi (paklitaksel, dosetaksel veya vinflunine) ile karşılaştıran 931 hastayı içeriyordu, 11.1 ay (atezolizumab)'a 10.6 ay (kemoterapi) ile yüksek PD-L1 ekspresyonu olan hastalar için geliştirilmiş OS birincil sonlanım noktasını karşılamadı (katmanlı HR: 0.87, %95 CI: 0.63-1.21, p = 0.41) [555].

PD-1 inhibitörü nivolumab, önceden platinle tedavi edilmiş 270 hastayı kapsayan tek kollu bir faz II çalışmasının (CheckMate 275) sonuçlarına dayanarak FDA tarafından onaylandı. Tüm grup için ORR'nin birincil sonlanım noktası %19.6 ve OS 8.74 aydı [556].

Bir RCT'den elde edilen 1. düzey kanıtlara dayalı olarak, pembrolizumab klinikte ikinci basamakta tercih edilen bakım immünoterapi standardı olarak ortaya çıkmıştır.

7.7.3.3 İmmünoterapinin yan etki profili

PD-1 veya PD-L1 antikorları ve CTLA-4 antikorları dahil olmak üzere kontrol noktası inhibitörleri, gelişmiş bağışıklık sistemi aktivitesine yol açan etki mekanizmalarıyla bağlantılı farklı bir yan etki profiline sahiptir. Bu

AE'ler vücuttaki herhangi bir organı etkileyebilir ve hafif, orta veya şiddetli yan etkilere neden olabilir. En sık etkilenen organlar deri, gastrointestinal sistem, karaciğer, akciğer, tiroid, adrenal ve hipofiz bezidir. Etkilenebilecek diğer sistemler arasında kas-iskelet sistemi, böbrek, sinir, hematolojik, oküler ve kardiyovasküler sistem bulunur. İmmünoterapi tedavisi sırasında herhangi bir değişiklik, tedaviyle olası bir ilişki hakkında şüphe uyandırmalıdır. Bağışıklık ile ilgili AE'lerin doğası çok iyi karakterize edilmiş ve yayınlanmıştır [557]. Bağışıklık ile ilgili yan etkilerin zamanında ve uygun tedavisi, güvenliği korurken tedaviden optimum fayda elde etmek için çok önemlidir. Yan etki yönetimi için açık kılavuzlar yayınlanmıştır [558]. İmmünoterapi tedavisi, yan etkilerin erken tanınmasını ve tedavisini sağlamak için yalnızca eğitimli klinisyenler tarafından uygulanmalı ve denetlenmelidir. İmmünoterapinin kesilmesi durumu, yeniden meydan okuma, AE'ler için yakın izlemeyi gerektirecektir [559].

7.7.4 ***Yeni ajanların entegrasyonu***

7.7.4.1 Antikor ilaç konjugatları

Cesaret verici verileri rapor eden ilk antikor ilaç konjugatı, monometil auristatin E'ye (MMAE) konjuge UC'de yüksek oranda eksprese edilen bir hücre yapışma molekülü olan Nektin-4'ü hedefleyen bir antikor-ilaç konjugatı olan enfortumab vedotin'di. Daha önce platin kemoterapisi ve kontrol noktası inhibisyonu ile tedavi edilen 125 hastada yapılan bir faz-II tek kollu çalışma (EV-201), %12 tam yanıt dahil olmak üzere %44'lük bir doğrulanmış objektif yanıt oranı gösterdi [560]. Bu veriler, daha önce bir PD-1 veya PD-L1 inhibitörü ve platin içeren kemoterapi almış lokal ileri veya metastatik ÜK hastalarında enfortumab vedotin için FDA ve EMA onayının hızlandırılmasına yol açmıştır [561, 562]. Aynı EV-201 çalışmasının başka bir kohortu, sisplatin için uygun olmayan ve önceden IO almış 91 hastadan oluşan bir kohortta benzer umut verici sonuçlar göstermiştir [563]. Önceki platin kemoterapisi ve kontrol noktası inhibitör immünoterapisinden sonra enfortumab vedotin ile tek ajanlı kemoterapiyi karşılaştıran bir faz III RCT (n = 608), yaklaşık 4 aylık (12.88 ay ve 8.97 ay; HR 0.7, %95 GA: 0.56–) anlamlı sağkalım faydası gösterdi. 0.89) [564]. Tedaviyle ilgili en yaygın AE'ler arasında alopesi (%45), periferik nöropati (%34), yorgunluk (%31, %7,4 > derece 3), iştah azalması (%31), ishal (%24), bulantı (%23) ve deri döküntüsü (%16, %7.4 > derece 3) yer aldı.

Lokal olarak ilerlemiş/metastatik UC'li sisplatin uygun olmayan hastalarda birinci basamak tedavi olarak enfortumab vedotin ve pembrolizumab kombinasyonunun ön sonuçları, %15,6 tam yanıtla %73.3 ORR ile sonuçlanmıştır [565]. Tedaviyle ilgili AE'ler arasında herhangi bir döküntü (tüm derecelerde %48, %11 > derece 3) ve herhangi bir periferik nöropati (%50 tüm derecelerde, %3 > derece 3) bulunur. Bu kombinasyon şu anda platine uygun hastalar (EV-302) için birinci basamak ayarında bir faz III çalışmasında araştırılmaktadır.

Bu sonuçlara dayanarak, enfortumab vedotin, daha önce platin içeren kemoterapi almış ve daha önce PD-1 veya PD-L1 inhibitörü ile IO almış hastalar ve ayrıca bir veya daha fazla tedavi hattı almış sisplatine uygun olmayan hastalar için FDA tarafından onaylanmıştır.

Bir başka yeni ve umut verici antikor ilaç konjugatı, irinotekanın aktif metaboliti olan SN-38'e konjuge edilmiş trofoblast hücre yüzey antijeni 2'yi (Trop-2) hedefleyen hümanize bir monoklonal antikordan oluşan sacituzumab govitekan'dır. Sacituzumab govitecan 113 platin ve IO ile önceden tedavi edilmiş metastatik UC (mUC) hastasında [560] test edildi ve %27'lik bir ORR elde edildi ve toplamda %77'lik bir ölçülebilir hastalık düşüşü, medyan PFS 5.4 ay ve medyan OS 10.9 ay idi[566]. Yan etkiler hematolojik toksisiteler (nötropeni %34 > derece 3; febril nötropeni %10 >derece 3), yorgunluk (%52), saç dökülmesi (%47), bulantı (%60), ishal (%65, %10 > derece 3) ve iştah azalması (%36) idi.[566]. Sacituzumab govitecan, önceden platin ve IO ön işleme tabi tutulmuş metastatik UC için hızlandırılmış FDA onayı almıştır. Sacituzumab govitekan'ın monoterapi veya kombinasyonlar halinde kullanıldığı birkaç çalışma devam etmektedir.

7.7.4.2 FGFR inhibisyonu

UC'nin genomik profili, FGFR'deki değişiklikleri içeren, potansiyel olarak eyleme geçirilebilir ortak genomik değişiklikleri ortaya çıkarmıştır [567]. Erdafitinib, bir pan-FGFR tirozin kinaz inhibitörüdür ve platin içeren kemoterapiyi takiben duyarlı FGFR2/3 değişiklikleriyle mUC için ilk FDA onaylı hedefli tedavidir. Erdafitinibin faz II çalışmasına, tümörü bir FGFR3 mutasyonu veya FGFR2/3 füzyonu barındıran ve kemoterapiyi takiben hastalık progresyonu olan 99 hasta dahil edilmiştir [213]. Doğrulanmış ORR %40 idi ve hastaların ek %39'unda stabil hastalık vardı. Toplam 22 hasta daha önce immünoterapi almış ve yalnızca bir hasta yanıt elde etmişti, ancak bu alt grup için erdafitinib için yanıt oranı %59'du. 24 aylık medyan takipte, medyan PFS 5,5 ay (%95 GA: 4,0–6,0) ve medyan OS 11,3 aydı (%95 GA: 9,7–15,2) [213]. Tedaviyle ilgili > derece 3 AE'ler hastaların %46'sında meydana geldi. Yaygın > Derece 3 AE'ler; hiponatremi (%11), stomatit (%10) ve asteni (%7) idi ve 13 hasta, retina pigment epitel dekolmanı, el-ayak sendromu, ağız kuruluğu ve cilt ve tırnak problemleri dahil AE'ler nedeniyle erdafitinib'i bırakmıştır. Erdafitinibe ek olarak, umut verici aktivite sergileyen infigratinib dahil olmak üzere birkaç başka FGFR inhibitörü değerlendirilmektedir [214]. FGFR3 mutasyonlarının/füzyo-

nunun artan tanımlaması, farklı hastalık ortamlarında farklı ajanlar ve kombinasyonlarla devam eden birkaç denemeye yol açmıştır.

7.7.5 ***Tahmine dayalı biyobelirteçlerin mevcut durumu***

Son yıllardaki en önemli ilerleme, FGFR inhibitörlerine yanıt için öngörücü bir belirteç olarak mutasyonlar ve gen füzyonları dahil olmak üzere FGFR3'teki değişikliklerin tanınması olmuştur [213]. Denemeler dahil optimal tedaviyi planlamak için FGFR3 değişiklikleri için ideal olarak metastatik hastalık tanısında mUC hastalarının taranması önerilir.

Birçok çaba, immün kontrol noktası inhibisyonuna yanıtı tahmin etmek için belirteçlere odaklanmıştır. İmmünohistokimya ile programlanmış ölüm-ligand 1(PD-L1) ekspresyonu, birçok çalışmada karışık ve şimdiye kadar sonuçsuz sonuçlarla değerlendirilmiştir. Bu, kısmen farklı antikorların ve farklı kompartmanları, yani tümör hücrelerini, bağışıklık hücrelerini veya her ikisini değerlendiren çeşitli skorlama sistemlerinin kullanımıyla ilgili olabilir. PD-L1 boyamasının önemli bir sınırlaması, immün kontrol noktası blokajına yanıt veren PD-L1-negatif hastaların önemli oranıyla ilgilidir. PD-L1'in öngörücü değeri, mUC için birinci basamak ayarında immünoterapinin entegrasyonunu değerlendiren büyük faz III denemelerinde doğrulanmadı [539-541]. Şu anda, mUC'de PD-L1 testi için tek endikasyon, mevcut FDA ve EMA onayları tarafından belirlenir ve sisplatin içeren kemoterapiye uygun olmayan hastalarda birinci basamak monoterapi olarak immün kontrol noktası inhibitörlerinin potansiyel kullanımı ile ilgilidir.

İmmünoterapiye yanıtı tahmin etmek için değerlendirilen başka bir biyobelirteç, yüksek TMB'dir [217]. Neoantijen yükü ve TMB, çeşitli malignitelerde immün kontrol noktası blokajına yanıt ile ilişkilendirilmiştir. Yüksek TMB, küçük tek kollu çalışmalarda [215, 218] metastatik UC'de immün kontrol noktası inhibitörlerine yanıt ile ilişkilendirilmiştir, ancak şimdiye kadar RCT'lerde doğrulanmamıştır. İmmün kontrol noktası inhibitörlerine yanıtı tahmin etmede değerlendirilen diğer belirteçler arasında moleküler alt tipler, immünohistokimya ile CD8 ekspresyonu ve diğer immün gen hücre işaretleri yer alır. Son zamanlardaki çalışmalar, immün kontrol noktası blokajına yanıtı tahmin etmede TGF'lerin rolü de dahil olmak üzere stromanın önemine odaklanmıştır [221, 222].

Sonuç olarak, FGFR3 değişikliklerinden ayrı olarak, şu anda klinik uygulamada rutin olarak kullanılan başka doğrulanmış prediktif moleküler belirteç yoktur.

7.7.6 ***Özel durumlar***

7.7.6.1 Önceki neoadjuvan/adjuvan tedavinin tedavi sırası üzerindeki etkisi

Perioperatif sistemik tedavi, BC için neoadjuvan ortamda sisplatin bazlı kemoterapi ve üst kanal UC için adjuvan platin bazlı kemoterapi dahil olmak üzere UC'de giderek daha fazla kullanılmaktadır [568]. Devam eden birçok faz III çalışması, bu ortamda da immünoterapinin kullanımını araştırıyor. Şimdiye kadar, bir deneme, nivolumab ile adjuvan tedavi için plaseboya kıyasla önemli bir DFS yararı bildirirken, bir deneme, aynı ortamda plaseboya karşı atezolizumab kullanmanın anlamlı bir yararı olmadığını bildirirken, başka bir deneme olumsuz bulgular bildirdi [518, 519]. Artan sayıda metastatik UC'li hastanın platin ve/veya immünoterapi ajanları ile ön tedavi almış olması beklenmektedir. Bu tür hastaların tedavisini araştıran hiçbir prospektif çalışma yoktur. Bu hastalarda tedavi seçimi, uygulanan perioperatif tedaviye ve relapsa kadar geçen süreye bağlıdır. Perioperatif tedavinin bitiminden bu yana en az 12 ay geçmişse, daha önce tedavi görmemiş hastalarla aynı sistemik tedavi önerilir. 12 ay içinde erken relapsı önlemeye yardımcı olmak için, daha ileri tedavi planlanırken peri-operatif sistemik tedavi dikkate alınmalıdır.

7.7.6.2 Saf ürotelyal karsinom dışındaki histoloji ile metastatik hastalığın sistemik tedavisi

Saf ürotelyal karsinom (PUC), mUC'li hastaların %90'ından fazlasında baskın histolojiyi temsil eder. Hastaların yaklaşık %33'ünde PUC'ye ek olarak varyant histolojiler (örn. mikropapiller, yuvalanmış, sarkomatoid) ve farklı farklılaşma (örn. SCC, adenokarsinom) bulunabilir. Bu tür hastalar genellikle büyük faz II ve faz III denemelerinin dışında tutulmuştur ve bu nedenle bu tür hastaların en iyi yönetimine ilişkin bilgiler sınırlıdır. İlgili literatür yakın zamanda gözden geçirildi [68] ve uzman bir Delphi araştırması ve fikir birliği konferansı rehberlik sağladı [9]. Baskın PUC durumunda, karışık histolojiye sahip hastaların PUC histolojisine sahip hastalarla aynı şekilde tedavi edilmesi önerilir. Küçük hücreli nöroendokrin karsinom, urakal adenokarsinom, SCC ve adenokarsinom gibi baskın ürotelyal olmayan farklılaşma olan hastalar ayrı ayrı tedavi edilmelidir.

7.7.7 ***Kemik metastazı olan hastaların tedavisi***

İlerlemiş/metastatik UC'li hastalarda metastatik kemik hastalığı (MBD) prevalansı %30-40'tır [569]. MBD'ye bağlı iskelet komplikasyonları, ağrı ve yaşam kalitesi üzerinde zararlı bir etkiye sahiptir ve ayrıca artan mortalite ile ilişkilidir [570]. Zoledronik asit gibi bifosfonatlar, küçük bir pilot çalışmada gösterildiği gibi [571] kemik emilimini inhibe ederek kemik metastazlarına bağlı iskeletle ilgili olayları (SRE'ler) azaltır ve geciktirir.

RANKL'a (nükleer faktör κB ligandının reseptör aktivatörü) bağlanan ve onu nötralize eden tamamen insan monoklonal bir antikor olan denosumab'ın, solid tümörlü ve ilerlemiş MBD'li hastalarda SRE'leri önlemede veya geciktirmede zoledronik asitten aşağı olmadığı gösterilmiştir. [572]. MBD'li hastalar, kanser türü ne olursa olsun, kemik hedefli tedavi için düşünülmelidir [570].

Zoledronik asit veya denosumab ile tedavi edilen hastalar, çene osteonekrozu ve hipokalsemi gibi olası yan etkiler hakkında bilgilendirilmelidir. Kalsiyum ve D vitamini takviyesi zorunludur. Zoledronik asit doz rejimleri, düzenleyici tavsiyelere uymalı ve önceden var olan tıbbi koşullara, özellikle böbrek fonksiyonuna göre ayarlanmalıdır [573]. Denosumab için böbrek fonksiyonundaki değişiklikler için doz ayarlaması gerekli değildir.

7.7.8 Özet: metastatik ürotelyal kanser güncellemesi 2021 için tedavi algoritması

Şekil 7.2, yukarıdaki metinde tartışılan kanıtlara dayalı olarak metastatik BC için tedavi algoritmasını özetlemektedir.

Daha önce tedavi görmemiş mUC'si olan hastalar, net tanımlara dayalı olarak platin uygunluğuna göre gruplandırılmıştır. Genel olarak, birinci basamak tedavi, sisplatinin karboplatine tercih edileceği platin bazlı kemoterapiden oluşur. Sisplatin için uygun olmayan ancak karboplatin için uygun olan hastalar, karboplatin-gemsitabin kombinasyon kemoterapisi almalıdır. Pozitif PD-L1 durumunda, kontrol noktası inhibitörleri (atezolizumab veya pembrolizumab) ile tedavi alternatif bir seçenek olabilir.

Hem sisplatin hem de karboplatin (platin-uygun değil) için uygun olmayan hastalar immünoterapi için düşünülebilir (PD-L1 durumundan bağımsız olarak FDA onaylıdır, yalnızca PD-L1 pozitif hastalar için EMA onaylıdır) veya BSC alabilir.

Platin bazlı kemoterapi geçişinde hastalık stabilizasyonu durumlarında, IO (avelumab) ile idame tedavisi önerilir. Alternatif olarak, hastalar yakından takip edilebilir ve progresyon sırasında ikinci basamak immünoterapi (pembrolizumab) alabilir.

İkinci basamak tedaviye karar vermeden önce FGFR mutasyon durumunun belirlenmesi önerilir. FGFR3 mutasyonları olan hastalar, FGFR inhibitör tedavisi için adaylardır. Enfortumab vedotin tedavisi, platin kemoterapisi ve IO sonrası progresyon durumunda yeni standarttır ancak henüz Avrupa'da onaylanmamıştır. Yeni ajanların ve potansiyel kombinasyonların optimal dizisi, devam eden birçok denemenin konusudur. Genellikle devam eden klinik çalışmalarda hastaların tedavi edilmesi önerilir.

7.7.9 Metastatik hastalık için kanıt ve kılavuzların özeti

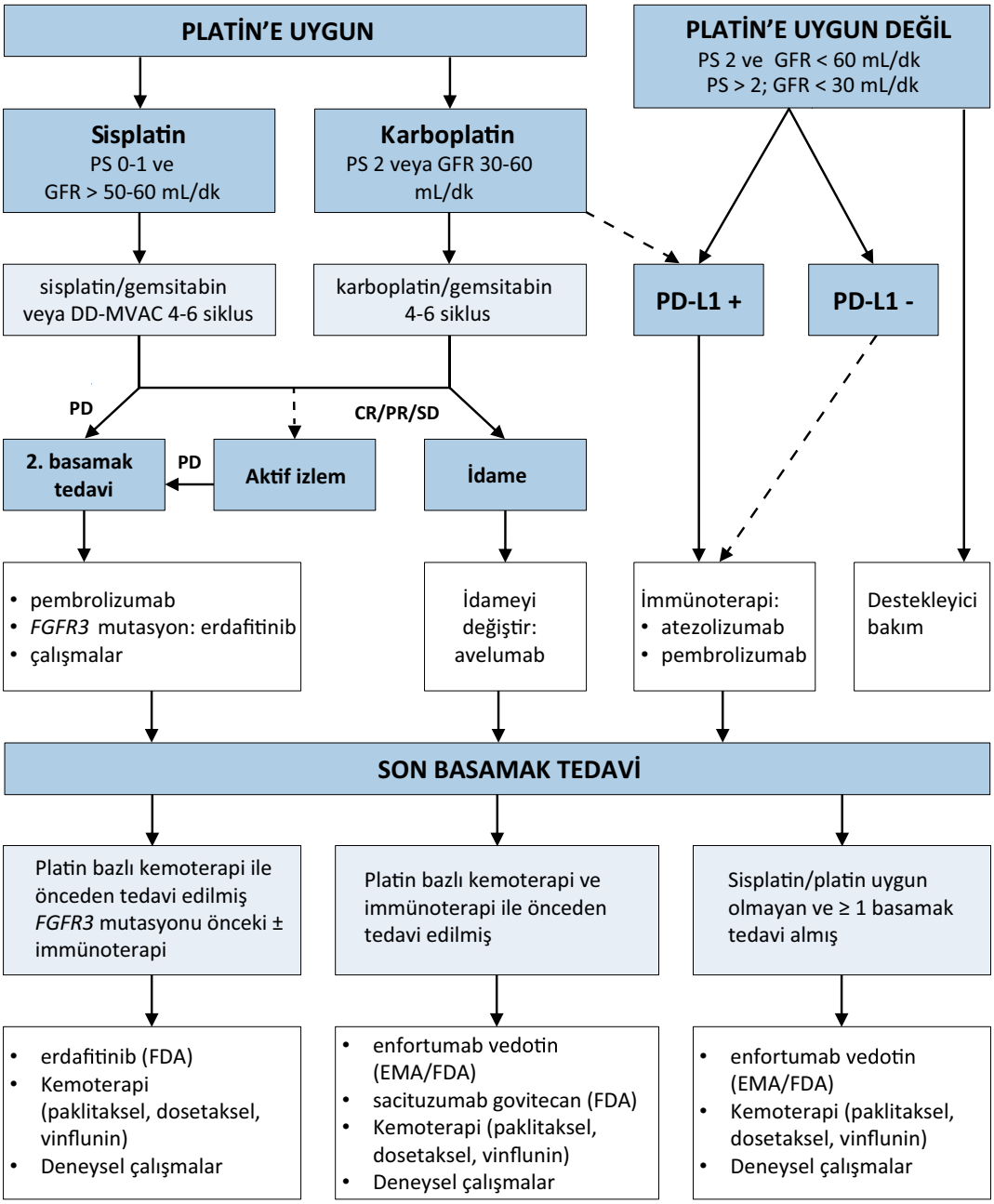
Kanıt özeti	Kanıt düzeyi
Birinci basamakta, PS ve viseral metastazların varlığı veya yokluğu, sağkalım için bağımsız prognostik faktörlerdir.	1b
İkinci basamakta, negatif prognostik faktörler şunlardır: karaciğer metastazı, PS > 1 ve düşük hemoglobin (< 10 g/dL).	1b
Sisplatin içeren kombinasyon kemoterapisi, nodal hastalığı ve iyi PS'si olan hastaların ~%15'inde bildirilen uzun vadeli DFS ile 14 aya kadar medyan sağkalım sağlayabilir.	1b
Tek ajanlı kemoterapi genellikle kısa süreli düşük yanıt oranları sağlar.	2a
Karboplatin kombinasyon kemoterapisi, tam yanıt ve sağkalım açısından sisplatin bazlı kemoterapiden daha az etkilidir.	2a
İlerlemiş veya metastatik UC'li platin kemoterapisi uygun olmayan hastalar için tanımlanmış standart bir tedavi yoktur.	2b
Kısmi veya tam yanıttan sonra kemoterapi sonrası cerrahi, yüksek oranda seçilmiş hastalarda uzun vadeli DFS'ye katkıda bulunabilir.	3
Zoledronik asit ve denosumab, iskeletle ilgili olayları azalttığı ve geciktirdiği için UC dahil tüm kanser türlerinin kemik metastazları durumunda destekleyici tedavi için onaylanmıştır.	1b
PD-1 inhibitörü pembrolizumab, bir faz III çalışmasının sonuçlarına göre önceki platin bazlı kemoterapi sırasında veya sonrasında ilerleme gösteren hastalar için onaylanmıştır.	1b
Enfortumab vedotin, önceki platin kemoterapisi ve kontrol noktası inhibitörü immünoterapisinden sonra kemoterapiye kıyasla önemli bir sağkalım avantajı göstermiştir.	1b
PD-L1 inhibitörü atezolizumab, SP142 testi kullanılarak tümör alanının > %5'ini kaplayan tümör infiltre edici bağışıklık hücreleri olarak tanımlanan yüksek PD-1 ekspresyonu durumunda sisplatin bazlı kemoterapi için uygun olmayan ileri veya metastatik UC'li hastalar için onaylanmıştır.	1b

Kanıt özeti	Kanıt düzeyi
PD-1 inhibitörü pembrolizumab, Dako 22C33 platformu (EMA; PD-1'den bağımsız FDA onayı) kullanılarak CPS > 10 olarak tanımlanan yüksek PD-1 ekspresyonu durumunda platin bazlı kemoterapiye uygun olmayan ileri veya metastatik UC'li hastalar için onaylanmıştır.	1b
Kemoterapi artı pembrolizumab veya atezolizumab kombinasyonu ve durvalumab ve tremelimumab kombinasyonu, tek başına platin bazlı kemoterapiye kıyasla OS sağkalım yararı göstermedi.	1b
PD-L1 inhibitörü avelumab ile geçiş bakımı, birinci basamak platin bazlı kemoterapide en azından stabil hastalığa ulaşan hastalarda önemli OS yararı olduğunu göstermiştir.	1b

Öneriler	Güç düzeyi
Platin bazlı kemoterapiye uygun hastalar için birinci basamak tedavi	
GC veya HD-MVAC ile sisplatin içeren kombinasyon kemoterapisi kullanın.	Güçlü
Sisplatin için uygun olmayan ancak karboplatin için uygun hastalarda karboplatin ve gemsitabin kombinasyonunu kullanın.	Güçlü
Birinci basamak platin bazlı kemoterapiden sonra stabil hastalığa veya daha iyisine ulaşan hastalarda, PD-L1 inhibitörü avelumab ile idame tedavisi kullanın.	Güçlü
Platin bazlı kemoterapiye uygun olmayan hastalarda birinci basamak tedavi	
Yüksek PD-1 ekspresyonu durumunda pembrolizumab veya atezolizumab kontrol noktası inhibitörlerini düşünün (tanımlar için metne bakın).	Zayıf
İkinci basamak tedavi	
Metastatik hastalık için platin bazlı kombinasyon kemoterapisi sırasında veya sonrasında ilerleyen hastalara kontrol noktası inhibitörü pembrolizumab önerin.	Güçlü
Platin ve immünoterapi sonrası ileri tedavi	
Platin ve immünoterapi ile önceden tedavi edilmiş ileri veya metastatik UC'li hastalara monoterapi olarak antikor ilaç konjugatı enfortumab vedotin önerin.	Güçlü
Yeni ilaçları test eden klinik deneylerde tedavi önerin (örn. sacituzumab govitecan); veya FGFR3 değişiklikleri olan hastalarda, FGFR tirozin kinaz inhibitörleri.	Güçlü
Platin içeren kemoterapiyi takiben (neoadjuvan veya adjuvan platin içeren kemoterapiden sonraki 12 ay içinde dahil) lokal olarak ilerlemiş veya metastatik ürotelyal karsinomu olan hastalarda erdafitinibin potansiyel kullanımı için FGFR2/3 genetik değişiklikleri değerlendirin.	Zayıf

GC = gemsitabin artı sisplatin; FGFR = fibroblast büyüme faktörü reseptörü; HD-MVAC = yüksek doz yoğunluklu metotreksat, vinblastin, adriamisin artı sisplatin.

Şekil 7.2: Metastatik ürotelyal kanser tedavisi için akış şeması*



**Klinik deneyler dahilinde tedavi son derece teşvik edilmektedir.*
BSC = en iyi destekleyici bakım; CR = tam yanıt; DD-MVAC = doz yoğun metotreksat vinblastin doksorubisin sisplatin; EMA = Avrupa İlaç Ajansı; EV = enfortumab vedotin; FDA = ABD Gıda ve İlaç İdaresi; FGFR = fibroblast büyüme faktörü reseptörü; GFR = glomerüler filtrasyon hızı; IO = immünoterapi; PR = kısmi yanıt; PS = performans durumu; SD = stabil hastalık.

7.8 Yaşam kalitesi

7.8.1 Giriş

HRQoL'nin değerlendirilmesi fiziksel, psikolojik, duygusal ve sosyal işlevselliği dikkate alır. FACT-G [574], EORTC QLQ-C30 [575], EORTC QLQ-BLM30 [575], SF-36 [576] ve yakın zamanda BCI anketi [577 dahil olmak üzere BC hastalarında HRQoL'yi değerlendirmek için birkaç anket doğrulanmıştır.]. Bu onaylanmış anketlere rağmen, cinsel sağlığı değerlendirmek için kullanılan ölçümlerde heterojenlik vardır. Mesane kanseri hastalarında tüm cinsel sağlığı kapsayan bir sağlık anketi şu anda eksiktir [578]. Mesane kanserli hastalarda, alınan tedaviden ve hastalık evresinden bağımsız olarak genel HRQoL, genel popülasyona ve diğer yaygın pelvik kanserli hastalara kıyasla daha düşüktür [579].

MIBC'li hastalarda, özellikle fiziksel ve sosyal işlevsellik alanlarında HRQoL'nin azaldığı görülmektedir [580]. FACT (Kanser Tedavisinin İşlevsel Değerlendirmesi)-G [574], EORTC QLQ-C30 [575], EORTC QLQ-

BLM (MIBC modülü) [575] ve SF dahil olmak üzere BC'li hastalarda HRQoL'yi değerlendirmek için birkaç anket doğrulanmıştır. (Kısa Form)-36 [576, 581] ve yakın zamanda BC hastaları için özel olarak tasarlanmış ve doğrulanmış BCI anketi [577].

7.8.2 ***Neoadjuvan kemoterapi***

Feuerstein ve ark. NAC'nin hasta tarafından bildirilen sonuçlar üzerindeki etkisi (EORTC QLQ anketleri kullanılarak) [582], NAC'yi tamamlayan 101 hastanın ve NAC'ye girmeyen 54 hastanın eğilim uyumlu analizi, RC'den önce NAC'nin hasta tarafından bildirilen sonuçlar üzerinde olumsuz bir etkisi olmadığını gösterdi. Son zamanlarda, iki RCT'den elde edilen HRQoL verileri yayınlanmıştır [497, 583]. Huddart ve diğerleri, BC2001 çalışmasında (kemo) radyoterapiden önce NAC uygulanan hastaların alt grubunu analiz ettiler. FACT-BL anketi kullanılarak, NAC'nin HRQoL üzerinde hiçbir zararlı etkisi gözlenmedi [497]. Kitamura ve arkadaşları, JCOG0209 çalışmasına dahil edilen ve NAC (MVAC'ye karşı MVAC ve RC) uygulanan 64 hasta hakkında rapor verdi. HRQoL'de genel bir düşüş, FACT-BL anketi kullanılarak doğrudan NAC'nin ardından rapor edildi. Bununla birlikte, konsolidasyon RC'den sonra HRQoL'de hiçbir fark gözlenmedi.

7.8.3 ***Radikal sistektomi ve üriner diversiyon***

RS ve üriner diversiyon sonrası HRQoL'ye odaklanan iki sistematik derleme ve meta-analiz [381, 584].

Yang ve ark., 9'u prospektif olan (biri randomize) 29 çalışma (n = 3,754) dahil olmak üzere inkontinans ve kontinental üriner diversiyonların (tüm tipler) HRQoL'sini karşılaştırdı [381]. Sadece üç çalışma hem ameliyat öncesi hem de ameliyat sonrası HRQoL verilerini bildirdi. Bu üç çalışmada, genel HRQoL'de başlangıçta bir bozulma rapor edildi, ancak genel sağlık, fonksiyonel ve duygusal alanlar ameliyattan 12 ay sonra başlangıca eşit veya daha iyiydi. 12 ay sonra, HRQoL faydaları tüm alanlarda azaldı. Genel olarak, bir ileal kondüit daha az bir fiziksel sağlık yararı sağlayabilmesine rağmen, kontinan ve inkontinan üriner diversiyon arasında HRQoL'de hiçbir fark bildirilmemiştir [584].

Cerruto ve arkadaşları, ortotopik yeni mesane rekonstrüksiyonu ile ileal konduiti karşılaştıran HRQoL bildirmiştir [584]. Büyük çoğunluğu retrospektif çalışmalar olan 18 çalışmayı (n = 1.553) içeren bir derleme yapıldı. Analiz, genel HRQoL'de istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermedi, ancak metodolojik sınırlamaların dikkate alınması gerekiyor. Clifford ve arkadaşları, ortotopik yeni mesane diversiyonu uygulanan erkek hastalarda kontinans sonuçlarını prospektif olarak değerlendirdi [585]. Gündüz kontinans, ameliyat sonrası üç aydan daha kısa bir sürede %59'dan 12 ila 18 ay sonra %92'ye yükseldi. Gece kontinans, ameliyat sonrası üç aydan kısa sürede %28'den 18 ila 36 ay sonra %51'e yükseldi. Ayrıca ilgi çekici olan, ortotopik yeni mesaneli kadınlarda idrar sıkıntısıdır. Bartsch ve arkadaşları, 56 kadın yeni mesane hastasında gündüz ve gece kontinans oranlarını sırasıyla %70.4 ve %64,8 bildirdiler. Otuz beş hasta (%62.5) temiz aralıklı kateterizasyon yaptı ve bu, erkek yeni mesane hastalarına kıyasla çok daha fazlaydı. Ayrıca, organa sınırlı olmayan hastalığı olan hastalar (p = 0.04) ve üniversite diplomasına sahip hastalar (p = 0.001) HRQoL skorlarında daha kötü sonuçlar gösterdi [586].

Toplamda, genel HRQoL açısından üstün bir tipte üriner diversiyon yoktur, ancak bu daha çok uygun hasta seçiminin bir sonucudur. Daha yaşlı ve izole bir hastaya muhtemelen ileal konduit uygulaması daha iyi memnun edici sonuçlar verirken, vücut imajı ve cinselliğe daha fazla ilgi duyan daha genç bir hasta ortotopik diversiyon ile daha fazla memnun olmaktadır. Hastanın seçimi, rekonstrüksiyon yönteminin seçiminde anahtardır [381].

ORC'yi RARC ile karşılaştıran bir dizi RKÇ (intrakorporeal veya ekstrakorporeal üriner diversiyonlu) HRQoL verilerini bildirmiştir [375, 376, 587, 588]. Tüm çalışmalar, cerrahi teknikler arasında HRQoL sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını bildirdi.

7.8.4 ***Mesane koruyucu tri-modal tedavi***

Bir RKÇ ortamında toplanan mesane koruyucu tedavideki tek HRQoL verileri Huddart ve ark. [497]. Birincil önemli nokta tedaviden bir yıl sonra FACT-BL anketinin bir parçası olarak Mesane Kanseri Alt Ölçeğindeki (BLCS) değişiklikti. Anket geri dönüş oranı bir ve beş yılda sırasıyla %70 ve %60 idi. Kalan hastalar çoğunlukla nüks veya RC sonucu yanıt vermedi. RT'den hemen sonra alanların çoğunda HRQoL'de bir azalma görüldü, ancak çoğu hastada HRQoL skorları RT'den 6 ay sonra başlangıca döndü ve beş yıl boyunca bu seviyede kaldı. Hastaların yaklaşık %33'ü beş yıl sonra kalıcı düşük Mesane Kanseri Alt Ölçeği puanları bildirdi. Kemoterapi eklenmesi HRQoL sonuçlarını etkilemedi.

7.8.5 *Tedavi edici olmayan veya metastatik mesane kanseri*

İyileştirici olmayan veya metastatik BC'de, ilişkili işeme disfonksiyonlar, kanama, ağrı ve dolayısıyla sosyal ve cinsel yaşamdaki rahatsızlık nedeniyle HRQoL azalır [589]. Palyatif cerrahinin [590], RT'nin [591] ve/veya kemoterapinin mesane ile ilgili semptomlar üzerindeki faydalı etkisi belirtilmiştir. [592].

Pembrolizumab'a karşı başka bir kemoterapi rejimine (KEYNOTE-45 denemesi) randomize edilen platine dirençli hastalarda bir HRQoL analizi yapıldı [593]. Pembrolizumab ile tedavi edilen hastaların stabil veya iyileştirilmiş global sağlık durumuna/QoL'ye sahip olduğu, buna karşın araştırmacıların kemoterapi tercihi ile tedavi edilenlerin global sağlık durumunda düşüş yaşadığı bildirilmiştir [593].

7.8.6 *Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi için kanıtların ve tavsiyelerin özeti*

Kanıt özeti	Kanıt düzeyi
Kanser olmayan kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, BC'nin tanı ve tedavisi HRQoL üzerinde olumsuz bir etkiye sahiptir.	2a
Kontinan veya inkontinans diversiyonu olan hastalar arasında genel QoL'de belirgin bir fark yoktur.	2a
RC ile tedavi edilen MIBC'li hastalarda, genel HRQoL tedaviden hemen sonra düşer ve ameliyattan 12 ay sonra başlangıç düzeyine döner.	1a
HRQoL verileri RARC (intrakorporeal veya ekstrakorporeal üriner diversiyon ile) ve ORC için karşılaştırılabilir.	1b
RT ile tedavi edilen MIBC'li hastalarda, genel HRQoL tedaviden hemen sonra düşer. Çoğu hastada, genel HRQoL 6 ayda başlangıç seviyesine döner ve bu seviyede 5 yıla kadar devam eder.	1b
Radyoterapi ile tedavi edilen MIBC hastalarında, eşzamanlı kemoterapi veya neoadjuvan kemoterapi HRQoL üzerinde önemli bir etkiye sahip değildir.	1b
Platin dirençli ilerlemiş ÜK'li hastalarda pembrolizumab, başka bir kemoterapi hattına kıyasla HRQoL açısından daha üstün olabilir.	1b

Öneriler	Güç düzeyi
Kasa invaziv mesane kanserli hastalarda sağlıkla ilgili yaşam kalitesini değerlendirmek için doğrulanmış anketleri kullanın.	Güçlü
Hasta tercihini, mevcut komorbiditeleri, tümör değişkenlerini ve başa çıkma yeteneklerini dikkate alarak üriner diversiyon tipini tartışın.	Güçlü

8. TAKİP

8.1 Kas invaziv mesane kanserinde takip

Hastalık izleme için uygun bir program, rekürrensin doğal zamanlamasını temel almalıdır, bunlar; tekrarlama olasılığı ve yeri; üriner diversiyondan sonra fonksiyonel açıdan izlem ve olası mevcut yönetim seçenekleridir [594].

RS'yi takiben CSS üzerindeki nomogramlar geliştirilmiş ve harici olarak doğrulanmıştır, ancak daha fazla veri elde edilene kadar daha geniş kullanımları önerilemez [595, 596].

Mevcut sürveyans protokolleri, yalnızca retrospektif serilerden alınan nüks modellerine dayanmaktadır. Çoğu retrospektif çalışmada farklı takip protokolleri ve görüntüleme teknikleri kullanıldığı için bu verileri birleştirmek mümkün değildir. Ek olarak, rutin onkolojik takip sırasında teşhis edilen asemptomatik nüks raporları ve retrospektif çalışmaların sonuçları çelişkilidir [597-599]. Volkmer B, ve ark., 1.270 RC hasta serisinden, asemptomatik ve semptomatik nüksler arasında OS'de hiçbir fark gözlenmedi [598]. Tersine, Giannarini ve diğerleri, 479 hastalık seride; Rutin takip sırasında (özellikle akciğerlerde) nüks saptanan ve nüks yeri olarak sekonder ürotelyal tümörleri olanlarda sağ kalım biraz daha yüksekti [597]. Boorjian ve diğerleri, serilerine %77 semptomatik nüks ile 1.599 RS hastasını dahil ettiler. Çok değişkenli analizde, nükste semptomatik olan hastalarda, asemptomatik hastalara kıyasla %60 daha yüksek ölüm riski vardı [599].

Bununla birlikte, şu anda, rekürren hastalığın erken tespitinin potansiyel faydasını ve bunun OS üzerindeki etkisini gösteren prospektif çalışmalardan hiçbir veri mevcut değildir [600].

8.2 Rekürrens yeri

8.2.1 ***Lokal Rekürrens***

Lokal nüks primer cerrahi bölgenin yumuşak dokularında veya LN'lerde gerçekleşir. Modern sistektomi, genellikle ilk 24 ay içinde, çoğunlukla ameliyattan sonraki 6 ila 18 ay içinde ortaya çıkan pelvik nüksün %5-15'lik bir olasılığına sahiptir. Ancak, RC'den beş yıl sonrasına kadar geç nüksler meydana gelebilir. Tanımlanan risk faktörleri patolojik evre, LN'ler, pozitif sınırlar, LND'nin kapsamı ve perioperatif kemoterapidir [601].

Pelvik nüks sonrası hastalar genellikle kötü prognoza sahiptir. Tedaviyle bile, medyan sağkalım, tanıyı takiben dört ila sekiz ay arasında değişmektedir. Kesin tedavi sağkalımı uzatabilir, ancak çoğunlukla semptomların önemli ölçüde hafifletilmesini sağlar. Üç modalite yönetimi genellikle kemoterapi, radyasyon ve cerrahinin bir kombinasyonunu içerir [600].

8.2.2 ***Uzak Rekürrens***

KİMK için RS ile tedavi edilen hastaların %50 kadarında uzak nüks görülür. Lokal nüksde olduğu gibi, patolojik evre ve nodal tutulum risk faktörleridir [602]. Sistemik rekürrens, lokal ileri hastalıkta (pT3/4), %32 ila %62 arasında ve LN tutulumu olan hastalarda (%52-70 aralığında) daha sık görülür [603].

Uzak nüks için en olası yerler LN'ler, akciğerler, karaciğer ve kemiktir. Uzak nükslerin yaklaşık %90'ı, RC'den sonraki ilk üç yıl içinde, esas olarak ilk iki yılda ortaya çıkar, ancak 10 yıldan fazla bir süre sonra geç nüks tarif edilmiştir. Platin bazlı kemoterapi ile tedavi edilen ilerleyici hastalığı olan hastaların medyan sağkalımı 9-26 aydır [604-606]. Bununla birlikte, metastazektomi dahil olmak üzere üç modalite yönetimi uygulanan minimal metastatik hastalığı olan hastalarda daha uzun sağkalım (5 yılda %28-33) bildirilmiştir [607, 608].

8.2.3 ***Ürotelyal nüksler***

RS'den sonra yeni üretral tümörlerin insidansı %4.4 (%1.3-13.7) idi. Sekonder üretral tümörler için risk faktörleri, prostat üretra/prostatta (erkeklerde) ve mesane boynunda (kadınlarda) üretral malignitedir. Ortotopik yeni mesane, RS'den sonra anlamlı bir düşük üretral tümör riski ile ilişkilendirildi (OR: 0.44) [609].

Bazı yazarlar üretral yıkama ve idrar sitolojisi ile rutin sürveyansı tavsiye ederken, diğer bazı yazalar arasında rutin üretral sürveyans ihtiyacından şüphe duyarak üretral izlem hakkında sınırlı veri ve fikir birliği vardır. Bununla birlikte, semptomatik olarak değil asemptomatik olarak teşhis edilen üretral nüksü olan erkeklerde önemli bir sağkalım avantajı vardır, bu nedenle üretral nüks riski taşıyan hastalarda erkek üretranın takibi endikedir [600]. Tedavi, lokal evre ve üretral oluşum derecesinden etkilenir. Üretral CIS'de BCG uygulamalarının başarı oranları %83'tür [610]. İnvaziv hastalıkta, eğer üretra hastalığın tek yeri ise üretrektomi yapılmalıdır; uzak hastalık durumunda, sistemik kemoterapi endikedir [3].

Üst üriner sistem ÜK'leri vakaların %4-10'unda meydana gelir ve en yaygın geç nüks bölgeleridir (RS'yi takiben 3 yıllık DFS) [611]. Medyan OS 10-55 aydır ve hastaların %60-67'si metastatik hastalıktan dolayı yaşamını kaybetmekteid. [600]. Bir meta-analiz, UTUC nüksünün %38'inin takip incelemeleri ile teşhis edildiğini, kalan %62'sinde ise teşhisin semptomlara dayandığını buldu. Sürveyans sırasında idrar sitolojisi kullanıldığında, primer saptama oranı UUT görüntüleme ile %7'ye karşı %29.6'dır. Bir meta-analizde, invaziv olmayan kanserli hastaların UTUC'ye sahip olma olasılığının invaziv hastalığı olan hastalardan iki kat daha fazla olduğu sonucuna varılmıştır [612]. Pozitif üreter veya üretral cerrahi sınırlar riski yedi kat artırırken, multifokalite nüks riskini üç kat artırır. Radikal nefroüreterektomi sağkalımı uzatabilir [613].

8.3 Takip için zaman çizelgesi

Her ne kadar sadece düşük seviyeli kanıtlara dayalı olsa da, ilk tedaviyi takip eden ilk yıllarda nükslerin meydana gelme eğiliminde olduğu ilkesine dayanan bazı takip programları önerilmiştir. EAU Kılavuz Paneli tarafından önerilen bir program, üçüncü yıla kadar bir BT taraması (6 ayda bir) ve ardından yıllık görüntüleme yapılmasını önerir. Multifokal hastalığı, CIS'li NMIBC veya pozitif üreter cerrahi sınırları olan hastalarda, geç (> 3 yıl) ortaya çıkan UTUC meydana gelme riski daha yüksektir. Bu durumlarda, takip sırasında UUT'nin görüntülenmesi zorunludur. UUT'nin görüntülenmesi için bilgisayarlı tomografi kullanılmalıdır [612].

Takibi sonlandırmak için kesin zaman net bilinmemektedir ve son zamanlarda, hastaya özgü nüks riski ile bireyselleştirilmiş öneriler sağlayan ve nüks tespitini artırabilecek sağlık faktörleri arasındaki etkileşime dayalı olarak riske uyarlanmış bir program önerilmiştir. Yaşlı ve çok düşük riskli hastalar (son sistektomi raporunda NMIBC veya pT0 hastalığı olanlar), BC rekürrens risk seviyeleri ile karşılaştırıldığında, BC dışı sebeplere bağlı mortalite açısından daha riskli görüldüler Öte yandan, lokal olarak ilerlemiş hastalığı veya LN tutulumu olan hastalar, 20 yıldan fazla bir süredir daha yüksek nüks riski altındadır [614].Bununla birlikte, bu model doğrulanmamıştır, saf UC veya varyant histolojiler arasında ayrım yapmaz ve BC olmayan mortalite ile ilgili çeşitli risk faktörlerini içermez. Varyant histolojik tümörler (ürotelyal varyantlar, ürotelyal olmayan varyantlar ve karışık varyantlar dahil), PUC'den daha büyük bir nüks riski ile ilişkili olabilir. Son zamanlarda, varyant histolojik

tümörleri olan hastalar için farklı bir takip şeması önerilmiştir [615]. TURB'de önceden varyant histolojisi olan veya 60-79 yaş aralığında olan pT0 hastalarında, nüks riski zamanla devam ettiğinden takip süresi PUC'den daha uzun olmalıdır. PUC'ye benzer şekilde, nüks riskine kıyasla BC dışı ölüm riskinin daha yüksek olması nedeniyle varyant histolojik tümörleri olan 80 yaşından büyük hastaların onkolojik izleme ihtiyacı olmayabilirken, 60 yaşından küçük hastalara bu tarihten itibaren daha uzun süreli izlem (> 10 yıl) önerilmelidir. Çünkü bu hastalarda, nüks riski, BC dışı mortalite riskini zamanla aşacaktır [615]. Varyant histolojiler için daha yoğun bir takibin düşünülmesi gerekip gerekmediği sorusunu yanıtlamak için gelecekteki prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ayrıca, farklı nüks bölgelerinin prognostik etkileri de dikkate alınmalıdır. Lokal ve sistemik nükslerin prognozu kötüdür ve hastalığın erken tespiti sağkalımı etkilemeyecektir [616]. Buna rağmen, BC sürveyansı için riske uyarlanmış bir program uygulaması gerektiği umut verici görünmektedir ve daha fazla araştırmayı hak etmektedir.

Takip stratejilerine ilişkin veriler az olduğundan, yakın zamanda düzenlenen bir fikir birliği projesine bir dizi kilit soru dahil edilmiştir [8, 9]. Uzlaşılan tüm ifadelerin sonuçları Bölüm 8.6'da listelenmiştir.

8.4 Fonksiyonel sonuçların ve komplikasyonların takibi

Onkolojik sürveyans dışında, üriner diversiyonlu hastaların fonksiyonel takibe ihtiyacı vardır. İzlemin ilk beş yılında hastaların %45'inde üriner diversiyona bağlı komplikasyonlar saptanır. Bu oran zamanla artmakta ve 15 yıllık takipten sonra %54'ü aşmaktadır. 259 erkek hastadan oluşan tek merkezli bir seride, ortotopik mesane substitüsyonu sonrası uzun süreli takip (medyan 121 ay [aralık 60–267]), yüksek volümlü merkezlerde mükemmel uzun vadeli fonksiyonel sonuçların elde edilebileceğini göstermiştir [617]. Sadece kadınları içeren daha küçük bir çok merkezli seri (n = 102) ortotopik yeni mesaneden sonra) üriner diversiyona bağlı hem erken (%5) hem de geç (%12) komplikasyonlar [618] olmak üzere %5-12 arasında komplikasyon oranları gösterdi (ortalama 24 aylık takip [aralık 1.5-100 ay]

Fonksiyonel komplikasyonlar çeşitlidir ve şunları içerir: B12 vitamini eksikliği, metabolik asidoz, böbrek fonksiyon bozukluğu, üriner enfeksiyonlar, ürolitiyazis, üreteroenterik darlık [619], ileal konduitli hastalarda stoma komplikasyonları, yeni mesane kontinans sorunları ve boşalma disfonksiyonu [600]. Benign üreteroenterik darlıklar, hastaların %20'sine kadar ortaya çıkabilir [619]. Fonksiyonel komplikasyonlar özellikle kadınlarda yaygındır: yaklaşık üçte ikisinin yeni mesanesini kateterize etmesi gerekirken, yaklaşık %45'i kendiliğinden hiç boşalmaz [586]. İşeme paternleri ile sinirin korunması arasında bir ilişki var gibi görünmekte ; 66 kadında otonom sinirlerin iki taraflı korunması, kateterizasyon ihtiyacını %3.4-18.7 (GA: %95) arasına düşürmektedir.[618].

SEER verilerine dayanarak, sistektominin kronik metabolik asidoz ve müteakip uzun vadeli kemik kaybı nedeniyle RC olmamasına kıyasla %21 artmış kırık riski ile ilişkili olduğu bulundu [616].

Bağırsak diversiyonu olan hastaların %17'sinde düşük vitamin B12 seviyeleri bildirildiğinden, sistektomi ve barsak diversiyonu durumunda B12 vitamini seviyeleri yıllık olarak ölçülmelidir [8, 9, 411].

8.5 Spesifik tekrarlama bölgeleri için kanıt ve tavsiyelerin özeti

Tekrarlama yeri	Kanıt özeti	Öneri	Güç düzeyi
Lokal rekürrens	Kötü prognoz. Tedavi, tümörün lokal yaygınlığına bağlı olarak hastaya özgü yapılmalıdır.	Tedavi seçenekleri olarak tek başına veya kombinasyon halinde radyoterapi, kemoterapi ve muhtemelen cerrahi önerin.	Güçlü
Uzak rekürrens	Kötü prognoz	Kemoterapiyi ilk seçenek olarak önerin ve anormal metastaz bölgesi olması durumunda metastazektomi veya radyoterapiyi düşünün	Güçlü
Üst üriner sisteme rekürrens	Risk faktörleri multifokal hastalık, NMIBC/CIS veya pozitif üreter sınırlarıdır	Bkz. Üst İdrar Yolu Ürotelyal Karsinomları ile ilgili EAU Kılavuzları.	Güçlü
Sekonder üretral tümör	Evreleme ve tedavi primer üretral tümörde olduğu gibi yapılmalıdır	Primer Üretral Karsinoma ile ilgili EAU Kılavuzlarına bakın.	Güçlü

8.6 İlerlemiş ve varyant mesane kanserinin yönetimine ilişkin EAU-ESMO fikir birliği açıklamaları [8, 9]*

Konsensus beyanı
Küratif amaçlı radikal sistektomi sonrası düzenli takip gereklidir.
Küratif amaçlı radikal sistektomi sonrası ürotelyumda ikinci kanserlerin tespiti için takip önerilir.
Küratif amaçlı radikal sistektomiden sonra, seçilmiş hastalarda üretranın sitoloji ve/veya sistoskopi ile takibi önerilir (örn. multifokalite, karsinoma in situ ve prostatik üretrada tümör)
Küratif amaçlı trimodalite tedavisinden sonra, başlangıçta her 3-4 ayda bir nüks tespiti için takip önerilir; 3 yıl sonra, hastaların çoğunda 6 ayda bir takip yeterlidir.
Küratif amaçlı trimodalite tedavisinden sonra, hastaların çoğunda nüksün saptanması için düzenli takip gereklidir.
Küratif amaçlı trimodalite tedavisinden sonra, uzak nüksü veya mesane dışında nüksü değerlendirmek için takip görüntülemesi gereklidir.
Küratif amaçlı trimodalite tedavisinden sonra, hastaların çoğunda nüksün saptanması için ürotelyumun her 6 ayda bir değerlendirilmesi önerilir.
Küratif amaçlı trimodalite tedavisinden sonra, BT taramasına ek olarak mesaneye yönelik diğer görüntüleme yöntemleri uygulanması (MR,Sistoskopi) önerilir.
Metastatik ürotelyal kanser için kemoterapi sonrası kısmi veya tam yanıt alınan hastalarda düzenli takip gereklidir. Belirti/semptomlara göre görüntüleme çalışmaları yapılabilir.
Küratif amaçlı trimodalite tedavisinden sonra nüksü (mesane dışında) saptamak için hastaların çoğunda takip için görüntüleme yöntemi olarak toraks ve karın BT'si önerilir.
Küratif amaçlı trimodalite tedavisinden sonra (mesane dışında) nüksü saptamak için, hastaların çoğunda toraks ve karın BT ile rutin görüntüleme 5 yıl sonra durdurulmalıdır.
Küratif amaçlı radikal sistektomi ile tedavi edilen ve yeni mesanesi olan hastalarda, evde asit bazlarının yönetimi, pH'ın düzenli ölçümlerini ve ölçülen değere göre sodyum bikarbonat ikamesini içerir.
Küratif amaçlı radikal sistektomi sonrası nüksü saptamak için, hastaların çoğunda 5 yıl sonra toraks ve karın BT ile rutin görüntüleme durdurulmalıdır.
Küratif amaçlı radikal sistektomi sonrası nüksü saptamak için, hastaların çoğunda takip için görüntüleme yöntemi olarak göğüs ve karın BT'si önerilir.
Ürotelyal kanserli hastaların takibinde nüks saptamak için LDH ve CEA seviyeleri gerekli değildir.
Radikal sistektomi ve küratif amaçlı bağırsak diversiyonu ile tedavi edilen hastaların takibinde B12 vitamini düzeyleri yıllık olarak ölçülmelidir.

**Yalnızca üç paydaş grubunun tamamında öncül fikir birliği eşiğini karşılayan beyanlar listelenir (>%70 anlaşma ve <%15 anlaşmazlık veya tam tersi olarak tanımlanır). CEA = karsinoembriyonik antijen; BT = bilgisayarlı tomografi; LDH = laktat dehidrojenaz.*

9. REFERANSLAR

1. Rouprêt, M., *et al.* Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Cell Carcinoma. EAU Guidelines Office, 2022. European Association of Urology Guidelines Office Arnhem, Arnhem, The Netherlands. https://uroweb.org/guideline/upper-urinary-tract-urothelial-cell-carcinoma/
2. Babjuk, M., *et al.* Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1 and CIS). EAU Guidelines Office, 2022. European Association of Urology Guidelines Office Arnhem, The Netherlands. https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/
3. Gakis, G., *et al.* Guidelines on Primary Urethral Carcinoma. EAU Guidelines Office, 2022. European Association of Urology Guidelines Office Arnhem,The Netherlands. https://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/
4. Witjes, J.A., *et al.* European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2020 Guidelines. Eur Urol, 2021. 79: 82. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32360052/

5. Guyatt, G.H., *et al.* What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? BMJ, 2008. 336: 995.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18456631/
6. Guyatt, G.H., *et al.* GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ, 2008. 336: 924.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18436948/
7. Phillips, B., *et al.* Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick March 2009. [Access date March 2022].
https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009
8. Horwich, A., *et al.* EAU-ESMO consensus statements on the management of advanced and variant bladder cancer-an international collaborative multi-stakeholder effort: under the auspices of the EAU and ESMO Guidelines Committees†. Ann Oncol, 2019. 30: 1697.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31740927/
9. Witjes, J.A., *et al.* EAU-ESMO Consensus Statements on the Management of Advanced and Variant Bladder Cancer-An International Collaborative Multistakeholder Effort(†): Under the Auspices of the EAU-ESMO Guidelines Committees. Eur Urol, 2020. 77: 223.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31753752/
10. IARC, Estimated number of new cases in 2020, worldwide, both sexes, all ages. [Access date March 2020].
https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf
11. Burger, M., *et al.* Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. Eur Urol, 2013. 63: 234.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22877502/
12. Bosetti, C., *et al.* Trends in mortality from urologic cancers in Europe, 1970-2008. Eur Urol, 2011. 60: 1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21497988/
13. Teoh, J.Y., *et al.* Global Trends of Bladder Cancer Incidence and Mortality, and Their Associations with Tobacco Use and Gross Domestic Product Per Capita. Eur Urol, 2020. 78: 893.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32972792/
14. Chavan, S., *et al.* International variations in bladder cancer incidence and mortality. Eur Urol, 2014. 66: 59.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24451595/
15. Comperat, E., *et al.* Clinicopathological characteristics of urothelial bladder cancer in patients less than 40 years old. Virchows Arch, 2015. 466: 589.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25697540/
16. Freedman, N.D., *et al.* Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. JAMA, 2011. 306: 737.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21846855/
17. van Osch, F.H., *et al.* Quantified relations between exposure to tobacco smoking and bladder cancer risk: a meta-analysis of 89 observational studies. Int J Epidemiol, 2016. 45: 857.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27097748/
18. Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum, 2004. 83: 1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15285078/
19. Brennan, P., *et al.* Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. Int J Cancer, 2000. 86: 289.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10738259/
20. Gandini, S., *et al.* Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. Int J Cancer, 2008. 122: 155.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17893872/
21. Al Hussein Al Awamlh, B., *et al.* Association of Smoking and Death from Genitourinary Malignancies: Analysis of the National Longitudinal Mortality Study. J Urol, 2019. 202: 1248.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31290707/
22. Zhang, Y., *et al.* Personal use of permanent hair dyes and cancer risk and mortality in US women: prospective cohort study. Bmj, 2020. 370: m2942.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32878860/
23. Pashos, C.L., *et al.* Bladder cancer: epidemiology, diagnosis, and management. Cancer Pract, 2002. 10: 311.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12406054/
24. Chrouser, K., *et al.* Bladder cancer risk following primary and adjuvant external beam radiation for prostate cancer. J Urol, 2005. 174: 107.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15947588/

25. Harling, M., *et al.* Bladder cancer among hairdressers: a meta-analysis. Occup Environ Med, 2010. 67: 351.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20447989/
26. Weistenhofer, W., *et al.* N-acetyltransferase-2 and medical history in bladder cancer cases with a suspected occupational disease (BK 1301) in Germany. J Toxicol Environ Health A, 2008. 71: 906.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18569594/
27. Rushton, L., *et al.* Occupation and cancer in Britain. Br J Cancer, 2010. 102: 1428.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20424618/
28. Nieder, A.M., *et al.* Radiation therapy for prostate cancer increases subsequent risk of bladder and rectal cancer: a population based cohort study. J Urol, 2008. 180: 2005.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18801517/
29. Zelefsky, M.J., *et al.* Incidence of secondary cancer development after high-dose intensity-modulated radiotherapy and image-guided brachytherapy for the treatment of localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. 83: 953.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22172904/
30. Zamora-Ros, R., *et al.* Flavonoid and lignan intake in relation to bladder cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. Br J Cancer, 2014. 111: 1870.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25121955/
31. Teleka, S., *et al.* Risk of bladder cancer by disease severity in relation to metabolic factors and smoking: A prospective pooled cohort study of 800,000 men and women. Int J Cancer, 2018. 143: 3071.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29756343/
32. Xu, Y. Diabetes mellitus and the risk of bladder cancer: A PRISMA-compliant meta-analysis of cohort studies. Medicine (Baltimore). 2017. 96: e8588.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29145273/
33. Adil, M., *et al.* Pioglitazone and risk of bladder cancer in type 2 diabetes mellitus patients: A systematic literature review and meta-analysis of observational studies using real-world data. Clin Epidemiol Global Health, 2018. 6: 61.
https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2213398417300544
34. U.S. Food & Drug Adminstration. FDA Drug Safety Podcast: Updated FDA review concludes that use of pioglitazone may be linked to an increased risk of bladder cancer. 2016. [Access date March 2022].
https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-updated-fda-review-concludes-use-type-2-diabetes-medicine-pioglitazone
35. Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum, 1994. 61: 1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7715068/
36. Gouda, I., *et al.* Bilharziasis and bladder cancer: a time trend analysis of 9843 patients. J Egypt Natl Canc Inst, 2007. 19: 158.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19034337/
37. Salem, H.K., *et al.* Changing patterns (age, incidence, and pathologic types) of schistosoma-associated bladder cancer in Egypt in the past decade. Urology, 2012. 79: 379.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22112287/
38. Pelucchi, C., *et al.* Mechanisms of disease: The epidemiology of bladder cancer. Nat Clin Pract Urol, 2006. 3: 327.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16763645/
39. Bayne, C.E., *et al.* Role of urinary tract infection in bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. World J Urol, 2018. 36: 1181.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29520590/
40. Yu, Z., *et al.* The risk of bladder cancer in patients with urinary calculi: a meta-analysis. Urolithiasis, 2018. 46: 573.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29305631/
41. Liu, S., *et al.* The impact of female gender on bladder cancer-specific death risk after radical cystectomy: a meta-analysis of 27,912 patients. Int Urol Nephrol, 2015. 47: 951.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25894962/
42. Waldhoer, T., *et al.* Sex Differences of ≥ pT1 Bladder Cancer Survival in Austria: A Descriptive, Long-Term, Nation-Wide Analysis Based on 27,773 Patients. Urol Int, 2015. 94: 383.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25833466/

43. Krimphove, M.J., *et al.* Sex-specific Differences in the Quality of Treatment of Muscle-invasive Bladder Cancer Do Not Explain the Overall Survival Discrepancy. Eur Urol Focus, 2021. 7: 124.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31227463/
44. Patafio, F.M., *et al.* Is there a gender effect in bladder cancer? A population-based study of practice and outcomes. Can Urol Assoc J, 2015. 9: 269.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26316913/
45. Andreassen, B.K., *et al.* Bladder cancer survival: Women better off in the long run. Eur J Cancer, 2018. 95: 52.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29635144/
46. Cohn, J.A., *et al.* Sex disparities in diagnosis of bladder cancer after initial presentation with hematuria: a nationwide claims-based investigation. Cancer, 2014. 120: 555.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24496869/
47. Dietrich, K., *et al.* Parity, early menopause and the incidence of bladder cancer in women: a case-control study and meta-analysis. Eur J Cancer, 2011. 47: 592.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21067913/
48. Scosyrev, E., *et al.* Sex and racial differences in bladder cancer presentation and mortality in the US. Cancer, 2009. 115: 68.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19072984/
49. Stenzl, A. Words of wisdom. Re: sex and racial differences in bladder cancer presentation and mortality in the US. Eur Urol, 2010. 57: 729.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20965044/
50. Abufaraj, M., *et al.* The impact of hormones and reproductive factors on the risk of bladder cancer in women: results from the Nurses' Health Study and Nurses' Health Study II. Int J Epidemiol, 2020. 49: 599.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31965144/
51. Martin, C., *et al.* Familial Cancer Clustering in Urothelial Cancer: A Population-Based Case-Control Study. J Natl Cancer Inst, 2018. 110: 527.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29228305/
52. Murta-Nascimento, C., *et al.* Risk of bladder cancer associated with family history of cancer: do low-penetrance polymorphisms account for the increase in risk? Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2007. 16: 1595.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17684133/
53. Figueroa, J.D., *et al.* Genome-wide association study identifies multiple loci associated with bladder cancer risk. Hum Mol Genet, 2014. 23: 1387.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24163127/
54. Rothman, N., *et al.* A multi-stage genome-wide association study of bladder cancer identifies multiple susceptibility loci. Nat Genet, 2010. 42: 978.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20972438/
55. Kiemeney, L.A., *et al.* Sequence variant on 8q24 confers susceptibility to urinary bladder cancer. Nat Genet, 2008. 40: 1307.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18794855/
56. Varma, M., *et al.* Dataset for the reporting of urinary tract carcinoma-biopsy and transurethral resection specimen: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). Mod Pathol, 2020. 33: 700.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31685965/
57. Paner, G.P., *et al.* Further characterization of the muscle layers and lamina propria of the urinary bladder by systematic histologic mapping: implications for pathologic staging of invasive urothelial carcinoma. Am J Surg Pathol, 2007. 31: 1420.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17721199/
58. Weiner, A.B., *et al.* Tumor Location May Predict Adverse Pathology and Survival Following Definitive Treatment for Bladder Cancer: A National Cohort Study. Eur Urol Oncol, 2019. 2: 304.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31200845/
59. Stenzl, A. Current concepts for urinary diversion in women. Eur Urol (EAU Update series 1), 2003: 91.
https://www.infona.pl/resource/bwmeta1.element.elsevier-76dc31cc-6155-35b6-9e7a-9d277d5e662a
60. Varinot, J., *et al.* Full analysis of the prostatic urethra at the time of radical cystoprostatectomy for bladder cancer: impact on final disease stage. Virchows Arch, 2009. 455: 449.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19841937/
61. Hansel, D.E., *et al.* A contemporary update on pathology standards for bladder cancer: transurethral resection and radical cystectomy specimens. Eur Urol, 2013. 63: 321.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23088996/

62. Herr, H.W. Pathologic evaluation of radical cystectomy specimens. Cancer, 2002. 95: 668.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12209761/
63. Fajkovic, H., *et al.* Extranodal extension is a powerful prognostic factor in bladder cancer patients with lymph node metastasis. Eur Urol, 2013. 64: 837.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22877503/
64. Fritsche, H.M., *et al.* Prognostic value of perinodal lymphovascular invasion following radical cystectomy for lymph node-positive urothelial carcinoma. Eur Urol, 2013. 63: 739.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23079053/
65. Neuzillet, Y., *et al.* Positive surgical margins and their locations in specimens are adverse prognosis features after radical cystectomy in non-metastatic carcinoma invading bladder muscle: results from a nationwide case-control study. BJU Int, 2013. 111: 1253.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23331375/
66. Baltaci, S., *et al.* Reliability of frozen section examination of obturator lymph nodes and impact on lymph node dissection borders during radical cystectomy: results of a prospective multicentre study by the Turkish Society of Urooncology. BJU Int, 2011. 107: 547.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20633004/
67. Jimenez, R.E., *et al.* Grading the invasive component of urothelial carcinoma of the bladder and its relationship with progression-free survival. Am J Surg Pathol, 2000. 24: 980.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10895820/
68. Veskimae, E., *et al.* What Is the Prognostic and Clinical Importance of Urothelial and Nonurothelial Histological Variants of Bladder Cancer in Predicting Oncological Outcomes in Patients with Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer? A European Association of Urology Muscle Invasive and Metastatic Bladder Cancer Guidelines Panel Systematic Review. Eur Urol Oncol, 2019. 2: 625.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31601522/
69. Sjodahl, G., *et al.* A molecular taxonomy for urothelial carcinoma. Clin Cancer Res, 2012. 18: 3377.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22553347/
70. Choi, W., *et al.* Identification of distinct basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer with different sensitivities to frontline chemotherapy. Cancer Cell, 2014. 25: 152.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24525232/
71. Sauter G, *et al.* Tumours of the urinary system: non-invasive urothelial neoplasias., In: WHO classification of tumors of the urinary system and male genital organs. 2004, IARCC Press: Lyon.
https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-The-Urinary-System-And-Male-Genital-Organs-2016
72. Richard, P.O., *et al.* Active Surveillance for Renal Neoplasms with Oncocytic Features is Safe. J Urol, 2016. 195: 581.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26388501/
73. Comperat, E.M., *et al.* Grading of Urothelial Carcinoma and The New "World Health Organisation Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs 2016". Eur Urol Focus, 2019. 5: 457.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29366854/
74. Compérat, E., *et al.* Dataset for the reporting of carcinoma of the bladder-cystectomy, cystoprostatectomy and diverticulectomy specimens: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). Virchows Arch, 2020. 476: 521.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31915958/
75. Brierley JD, *et al.* TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 8th edn. 2016, Oxford.
https://www.uicc.org/search/site?f%5B0%5D=sm_index_page_type%3AResources#search-guides
76. Jensen, J.B., *et al.* Incidence of occult lymph-node metastasis missed by standard pathological examination in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy. Scand J Urol Nephrol, 2011. 45: 419.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21767245/
77. Mariappan, P., *et al.* Good quality white-light transurethral resection of bladder tumours (GQ-WLTURBT) with experienced surgeons performing complete resections and obtaining detrusor muscle reduces early recurrence in new non-muscle-invasive bladder cancer: validation across time and place and recommendation for benchmarking. BJU Int, 2012. 109: 1666.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22044434/
78. Magers, M.J., *et al.* Clinicopathological characteristics of ypT0N0 urothelial carcinoma following neoadjuvant chemotherapy and cystectomy. J Clin Pathol, 2019. 72: 550.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31164444/

79. Martini, A., *et al.* Tumor downstaging as an intermediate endpoint to assess the activity of neoadjuvant systemic therapy in patients with muscle-invasive bladder cancer. Cancer, 2019. 125: 3155.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31150110/
80. Fossa, S.D., *et al.* Clinical significance of the "palpable mass" in patients with muscle-infiltrating bladder cancer undergoing cystectomy after pre-operative radiotherapy. Br J Urol, 1991. 67: 54.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1993277/
81. Wijkstrom, H., *et al.* Evaluation of clinical staging before cystectomy in transitional cell bladder carcinoma: a long-term follow-up of 276 consecutive patients. Br J Urol, 1998. 81: 686.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9634042/
82. Ploeg, M., *et al.* Discrepancy between clinical staging through bimanual palpation and pathological staging after cystectomy. Urol Oncol, 2012. 30: 247.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20451418/
83. Blick, C.G., *et al.* Evaluation of diagnostic strategies for bladder cancer using computed tomography (CT) urography, flexible cystoscopy and voided urine cytology: results for 778 patients from a hospital haematuria clinic. BJU Int, 2012. 110: 84.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22122739/
84. Wong, V.K., *et al.* Imaging and Management of Bladder Cancer. Cancers, 2021. 13: 1396.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/doi:10.3390/cancers13061396/
85. Lokeshwar, V.B., *et al.* Bladder tumor markers beyond cytology: International Consensus Panel on bladder tumor markers. Urology, 2005. 66: 35.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16399415/
86. Raitanen, M.P., *et al.* Differences between local and review urinary cytology in diagnosis of bladder cancer. An interobserver multicenter analysis. Eur Urol, 2002. 41: 284.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12180229/
87. van Rhijn, B.W., *et al.* Urine markers for bladder cancer surveillance: a systematic review. Eur Urol, 2005. 47: 736.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15925067/
88. Barkan, G.A., *et al.* The Paris System for Reporting Urinary Cytology: The Quest to Develop a Standardized Terminology. Adv Anat Pathol, 2016. 23: 193.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27233050/
89. Mariappan, P., *et al.* Detrusor muscle in the first, apparently complete transurethral resection of bladder tumour specimen is a surrogate marker of resection quality, predicts risk of early recurrence, and is dependent on operator experience. Eur Urol, 2010. 57: 843.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19524354/
90. Stenzl, A., *et al.* Hexaminolevulinate guided fluorescence cystoscopy reduces recurrence in patients with nonmuscle invasive bladder cancer. J Urol, 2010. 184: 1907.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20850152/
91. Burger, M., *et al.* Photodynamic diagnosis of non-muscle-invasive bladder cancer with hexaminolevulinate cystoscopy: a meta-analysis of detection and recurrence based on raw data. Eur Urol, 2013. 64: 846.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23602406/
92. Matzkin, H., *et al.* Transitional cell carcinoma of the prostate. J Urol, 1991. 146: 1207.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1942262/
93. Mungan, M.U., *et al.* Risk factors for mucosal prostatic urethral involvement in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. Eur Urol, 2005. 48: 760.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16005563/
94. Kassouf, W., *et al.* Prostatic urethral biopsy has limited usefulness in counseling patients regarding final urethral margin status during orthotopic neobladder reconstruction. J Urol, 2008. 180: 164.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18485384/
95. Walsh, D.L., *et al.* Dilemmas in the treatment of urothelial cancers of the prostate. Urol Oncol, 2009. 27: 352.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18439852/
96. Lebret, T., *et al.* Urethral recurrence of transitional cell carcinoma of the bladder. Predictive value of preoperative latero-montanal biopsies and urethral frozen sections during prostatocystectomy. Eur Urol, 1998. 33: 170.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9519359/
97. Donat, S.M., *et al.* The efficacy of transurethral biopsy for predicting the long-term clinical impact of prostatic invasive bladder cancer. J Urol, 2001. 165: 1580.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11342921/

98. von Rundstedt, F.C., *et al.* Transurethral biopsy of the prostatic urethra is associated with final apical margin status at radical cystoprostatectomy. J Clin Urol, 2016. 9: 404.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27818773/
99. Kates, M., *et al.* Accuracy of urethral frozen section during radical cystectomy for bladder cancer. Urol Oncol, 2016. 34: 532.e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27432433/
100. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. 2017, Cham, Switzerland.
https://link.springer.com/book/9783319406176
101. Amin, M.B., *et al.* The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. CA Cancer J Clin, 2017. 67: 93.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28094848/
102. Mallampati, G.K., *et al.* MR imaging of the bladder. Magn Reson Imaging Clin N Am, 2004. 12: 545.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15271370/
103. Rajesh, A., *et al.* Bladder cancer: evaluation of staging accuracy using dynamic MRI. Clin Radiol, 2011. 66: 1140.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21924408/
104. Huang, L., *et al.* The Diagnostic Value of MR Imaging ESUR Guidelines on Contrast Agents 10.0. 2018. 2021.in Differentiating T Staging of Bladder Cancer: A Meta-Analysis. Radiology, 2018. 286: 502.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29206594/
105. Cornelissen, S.W.E., *et al.* Diagnostic Accuracy of Multiparametric MRI for Local Staging of Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Urology, 2020. 145: 22.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32721515/
106. Thomsen, H.S., *et al.* ESUR Guidelines on Contrast Agents 10.0. 2018. [Access date March 2022].
https://www.esur.org/fileadmin/content/2019/ESUR_Guidelines_10.0_Final_Version.pdf
107. Panebianco, V., *et al.* Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Bladder Cancer: Development of VI-RADS (Vesical Imaging-Reporting And Data System). Eur Urol, 2018. 74: 294.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29755006/
108. Del Giudice, F., *et al.* Prospective Assessment of Vesical Imaging Reporting and Data System (VI-RADS) and Its Clinical Impact on the Management of High-risk Non-muscle-invasive Bladder Cancer Patients Candidate for Repeated Transurethral Resection. Eur Urol, 2020. 77: 101.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31699526/
109. Metwally, M.I., *et al.* The validity, reliability, and reviewer acceptance of VI-RADS in assessing muscle invasion by bladder cancer: a multicenter prospective study. Eur Radiol, 2021. 31: 6949.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33606105/
110. Woo, S., *et al.* Diagnostic Performance of Vesical Imaging Reporting and Data System for the Prediction of Muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol Oncol, 2020. 3: 306.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32199915/
111. Del Giudice, F., *et al.* Systematic Review and Meta-Analysis of Vesical Imaging-Reporting and Data System (VI-RADS) Inter-Observer Reliability: An Added Value for Muscle Invasive Bladder Cancer Detection. Cancers (Basel), 2020. 12.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33076505/
112. Kundra, V., *et al.* Imaging in oncology from the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center. Imaging in the diagnosis, staging, and follow-up of cancer of the urinary bladder. AJR Am J Roentgenol, 2003. 180: 1045.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12646453/
113. Kim, B., *et al.* Bladder tumor staging: comparison of contrast-enhanced CT, T1- and T2-weighted MR imaging, dynamic gadolinium-enhanced imaging, and late gadolinium-enhanced imaging. Radiology, 1994. 193: 239.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8090898/
114. Paik, M.L., *et al.* Limitations of computerized tomography in staging invasive bladder cancer before radical cystectomy. J Urol, 2000. 163: 1693.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10799162/
115. Thomsen, H.S. Nephrogenic systemic fibrosis: history and epidemiology. Radiol Clin North Am, 2009. 47: 827.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19744597/
116. Kim, J.K., *et al.* Bladder cancer: analysis of multi-detector row helical CT enhancement pattern and accuracy in tumor detection and perivesical staging. Radiology, 2004. 231: 725.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15118111/

117. Yang, W.T., *et al.* Comparison of dynamic helical CT and dynamic MR imaging in the evaluation of pelvic lymph nodes in cervical carcinoma. AJR Am J Roentgenol, 2000. 175: 759.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10954463/
118. Kim, S.H., *et al.* Uterine cervical carcinoma: comparison of CT and MR findings. Radiology, 1990. 175: 45.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2315503/
119. Kim, S.H., *et al.* Uterine cervical carcinoma: evaluation of pelvic lymph node metastasis with MR imaging. Radiology, 1994. 190: 807.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8115631/
120. Oyen, R.H., *et al.* Lymph node staging of localized prostatic carcinoma with CT and CT-guided fine-needle aspiration biopsy: prospective study of 285 patients. Radiology, 1994. 190: 315.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8284375/
121. Barentsz, J.O., *et al.* MR imaging of the male pelvis. Eur Radiol, 1999. 9: 1722.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10602944/
122. Dorfman, R.E., *et al.* Upper abdominal lymph nodes: criteria for normal size determined with CT. Radiology, 1991. 180: 319.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2068292/
123. Vind-Kezunovic, S., *et al.* Detection of Lymph Node Metastasis in Patients with Bladder Cancer using Maximum Standardised Uptake Value and (18)F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography: Results from a High-volume Centre Including Long-term Follow-up. Eur Urol Focus, 2019. 5: 90.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28753817/
124. Ito, Y., *et al.* Preoperative hydronephrosis grade independently predicts worse pathological outcomes in patients undergoing nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. J Urol, 2011. 185: 1621.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21419429/
125. Cowan, N.C., *et al.* Multidetector computed tomography urography for diagnosing upper urinary tract urothelial tumour. BJU Int, 2007. 99: 1363.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17428251/
126. Messer, J.C., *et al.* Multi-institutional validation of the ability of preoperative hydronephrosis to predict advanced pathologic tumor stage in upper-tract urothelial carcinoma. Urol Oncol, 2013. 31: 904.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21906967/
127. Hurel, S., *et al.* Influence of preoperative factors on the oncologic outcome for upper urinary tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy. World J Urol, 2015. 33: 335.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24810657/
128. Verhoest, G., *et al.* Predictive factors of recurrence and survival of upper tract urothelial carcinomas. World J Urol, 2011. 29: 495.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21681525/
129. Takahashi, N., *et al.* Gadolinium enhanced magnetic resonance urography for upper urinary tract malignancy. J Urol, 2010. 183: 1330.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20171676/
130. Girvin, F., *et al.* Pulmonary nodules: detection, assessment, and CAD. AJR Am J Roentgenol, 2008. 191: 1057.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18806142/
131. Heidenreich, A., *et al.* Imaging studies in metastatic urogenital cancer patients undergoing systemic therapy: recommendations of a multidisciplinary consensus meeting of the Association of Urological Oncology of the German Cancer Society. Urol Int, 2010. 85: 1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20693823/
132. Braendengen, M., *et al.* Clinical significance of routine pre-cystectomy bone scans in patients with muscle-invasive bladder cancer. Br J Urol, 1996. 77: 36.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8653315/
133. Brismar, J., *et al.* Bone scintigraphy in staging of bladder carcinoma. Acta Radiol, 1988. 29: 251.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2965914/
134. Lauenstein, T.C., *et al.* Whole-body MR imaging: evaluation of patients for metastases. Radiology, 2004. 233: 139.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15317952/
135. Schmidt, G.P., *et al.* Whole-body MR imaging of bone marrow. Eur J Radiol, 2005. 55: 33.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15950099/

136. Yang, Z., *et al.* Is whole-body fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET/CT plus additional pelvic images (oral hydration-voiding-refilling) useful for detecting recurrent bladder cancer? Ann Nucl Med, 2012. 26: 571.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22763630/
137. Maurer, T., *et al.* Diagnostic efficacy of [11C]choline positron emission tomography/computed tomography compared with conventional computed tomography in lymph node staging of patients with bladder cancer prior to radical cystectomy. Eur Urol, 2012. 61: 1031.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22196847/
138. Bryan, R.T., *et al.* Comparing an Imaging-guided Pathway with the Standard Pathway for Staging Muscle-invasive Bladder Cancer: Preliminary Data from the BladderPath Study. Eur Urol, 2021. 80: 12.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33653635/
139. Kozikowski, M., *et al.* Role of Radiomics in the Prediction of Muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol Focus, 2021.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34099417/
140. Marandino, L., *et al.* [18F]Fluoro-Deoxy-Glucose positron emission tomography to evaluate lymph node involvement in patients with muscle-invasive bladder cancer receiving neoadjuvant pembrolizumab. Urol Oncol, 2021. 39: 235.e15.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33071107/
141. Yoshida, S., *et al.* Role of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in predicting sensitivity to chemoradiotherapy in muscle-invasive bladder cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. 83: e21.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22414281/
142. Necchi, A., *et al.* Multiparametric Magnetic Resonance Imaging as a Noninvasive Assessment of Tumor Response to Neoadjuvant Pembrolizumab in Muscle-invasive Bladder Cancer: Preliminary Findings from the PURE-01 Study. Eur Urol, 2020. 77: 636.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31882281/
143. Game, X., *et al.* Radical cystectomy in patients older than 75 years: assessment of morbidity and mortality. Eur Urol, 2001. 39: 525.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11464032/
144. Clark, P.E., *et al.* Radical cystectomy in the elderly: comparison of clinical outcomes between younger and older patients. Cancer, 2005. 104: 36.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15912515/
145. May, M., *et al.* Results from three municipal hospitals regarding radical cystectomy on elderly patients. Int Braz J Urol, 2007. 33: 764.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18199344/
146. Ethun, C.G., *et al.* Frailty and cancer: Implications for oncology surgery, medical oncology, and radiation oncology. CA Cancer J Clin, 2017. 67: 362.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28731537/
147. Miller, D.C., *et al.* The impact of co-morbid disease on cancer control and survival following radical cystectomy. J Urol, 2003. 169: 105.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12478114/
148. Haden, T.D., *et al.* Comparative Perioperative Outcomes in Septuagenarians and Octogenarians Undergoing Radical Cystectomy for Bladder Cancer-Do Outcomes Differ? Eur Urol Focus, 2018. 4: 895.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28865996/
149. Brown, A.S., *et al.* National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Geriatric Assessment Methods for Clinical Decision-making. J Am Geriatr Soc, 1988. 36: 342.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3280648/
150. Mayr, R., *et al.* Sarcopenia as a comorbidity-independent predictor of survival following radical cystectomy for bladder cancer. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2018. 9: 505.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29479839/
151. Lyon, T.D., *et al.* Sarcopenia and Response to Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer. Clin Genitourin Cancer, 2019. 17: 216.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31060857/
152. Lawrentschuk, N., *et al.* Prevention and management of complications following radical cystectomy for bladder cancer. Eur Urol, 2010. 57: 983.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20227172/
153. Donahue, T.F., *et al.* Risk factors for the development of parastomal hernia after radical cystectomy. J Urol, 2014. 191: 1708.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24384155/

154. Djaladat, H., *et al.* The association of preoperative serum albumin level and American Society of Anesthesiologists (ASA) score on early complications and survival of patients undergoing radical cystectomy for urothelial bladder cancer. BJU Int, 2014. 113: 887.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23906037/
155. Garg, T., *et al.* Preoperative serum albumin is associated with mortality and complications after radical cystectomy. BJU Int, 2014. 113: 918.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24053616/
156. Rochon, P.A., *et al.* Comorbid illness is associated with survival and length of hospital stay in patients with chronic disability. A prospective comparison of three comorbidity indices. Med Care, 1996. 34: 1093.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8911426/
157. Williams, S.B., *et al.* Systematic Review of Comorbidity and Competing-risks Assessments for Bladder Cancer Patients. Eur Urol Oncol, 2018. 1: 91.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30345422/
158. Zietman, A.L., *et al.* Organ-conserving approaches to muscle-invasive bladder cancer: future alternatives to radical cystectomy. Ann Med, 2000. 32: 34.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10711576/
159. Lughezzani, G., *et al.* A population-based competing-risks analysis of the survival of patients treated with radical cystectomy for bladder cancer. Cancer, 2011. 117: 103.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20803606/
160. Froehner, M., *et al.* Complications following radical cystectomy for bladder cancer in the elderly. Eur Urol, 2009. 56: 443.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19481861/
161. Korc-Grodzicki, B., *et al.* Prevention of post-operative delirium in older patients with cancer undergoing surgery. J Geriatr Oncol, 2015. 6: 60.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25454768/
162. Soubeyran, P., *et al.* Screening for vulnerability in older cancer patients: the ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. PLoS One, 2014. 9: e115060.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25503576/
163. Rockwood, K., *et al.* A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. Cmaj, 2005. 173: 489.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16129869/
164. de Groot, V., *et al.* How to measure comorbidity. a critical review of available methods. J Clin Epidemiol, 2003. 56: 221.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12725876/
165. Linn, B.S., *et al.* Cumulative illness rating scale. J Am Geriatr Soc, 1968. 16: 622.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5646906/
166. Charlson, M.E., *et al.* A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis, 1987. 40: 373.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3558716/
167. Litwin, M.S., *et al.* Assessment of prognosis with the total illness burden index for prostate cancer: aiding clinicians in treatment choice. Cancer, 2007. 109: 1777.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17354226/
168. Paleri, V., *et al.* Applicability of the adult comorbidity evaluation - 27 and the Charlson indexes to assess comorbidity by notes extraction in a cohort of United Kingdom patients with head and neck cancer: a retrospective study. J Laryngol Otol, 2002. 116: 200.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11893262/
169. Greenfield, S., *et al.* The importance of co-existent disease in the occurrence of postoperative complications and one-year recovery in patients undergoing total hip replacement. Comorbidity and outcomes after hip replacement. Med Care, 1993. 31: 141.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8433577/
170. Kaplan, M.H., *et al.* The importance of classifying initial co-morbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus. J Chronic Dis, 1974. 27: 387.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4436428/
171. Farhat, J.S., *et al.* Are the frail destined to fail? Frailty index as predictor of surgical morbidity and mortality in the elderly. J Trauma Acute Care Surg, 2012. 72: 1526.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22695416/
172. Mayr, R., *et al.* Predictive capacity of four comorbidity indices estimating perioperative mortality after radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder. BJU Int, 2012. 110: E222.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22314129/

173. Morgan, T.M., *et al.* Predicting the probability of 90-day survival of elderly patients with bladder cancer treated with radical cystectomy. J Urol, 2011. 186: 829.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21788035/
174. Abdollah, F., *et al.* Development and validation of a reference table for prediction of postoperative mortality rate in patients treated with radical cystectomy: a population-based study. Ann Surg Oncol, 2012. 19: 309.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21701925/
175. Koppie, T.M., *et al.* Age-adjusted Charlson comorbidity score is associated with treatment decisions and clinical outcomes for patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. Cancer, 2008. 112: 2384.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18404699/
176. Bolenz, C., *et al.* Management of elderly patients with urothelial carcinoma of the bladder: guideline concordance and predictors of overall survival. BJU Int, 2010. 106: 1324.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20500510/
177. Yoo, S., *et al.* Does radical cystectomy improve overall survival in octogenarians with muscle-invasive bladder cancer? Korean J Urol, 2011. 52: 446.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21860763/
178. Mayr, R., *et al.* Comorbidity and performance indices as predictors of cancer-independent mortality but not of cancer-specific mortality after radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder. Eur Urol, 2012. 62: 662.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22534059/
179. Hall, W.H., *et al.* An electronic application for rapidly calculating Charlson comorbidity score. BMC Cancer, 2004. 4: 94.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15610554/
180. Extermann, M., *et al.* Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. J Clin Oncol, 1998. 16: 1582.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9552069/
181. Blagden, S.P., *et al.* Performance status score: do patients and their oncologists agree? Br J Cancer, 2003. 89: 1022.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12966419/
182. Logothetis, C.J., *et al.* Escalated MVAC with or without recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for the initial treatment of advanced malignant urothelial tumors: results of a randomized trial. J Clin Oncol, 1995. 13: 2272.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7666085/
183. von der Maase, H., *et al.* Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. J Clin Oncol, 2000. 18: 3068.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11001674/
184. Niegisch, G., *et al.* Prognostic factors in second-line treatment of urothelial cancers with gemcitabine and paclitaxel (German Association of Urological Oncology trial AB20/99). Eur Urol, 2011. 60: 1087.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21839579/
185. Cohen, H.J., *et al.* A controlled trial of inpatient and outpatient geriatric evaluation and management. N Engl J Med, 2002. 346: 905.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11907291/
186. Balducci, L., *et al.* General guidelines for the management of older patients with cancer. Oncology (Williston Park), 2000. 14: 221.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11195414/
187. Castagneto, B., *et al.* Single-agent gemcitabine in previously untreated elderly patients with advanced bladder carcinoma: response to treatment and correlation with the comprehensive geriatric assessment. Oncology, 2004. 67: 27.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15459492/
188. Dutta, R., *et al.* Effect of tumor location on survival in urinary bladder adenocarcinoma: A population-based analysis. Urol Oncol, 2016. 34: 531.e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27427223/
189. Mathieu, R., *et al.* The prognostic role of lymphovascular invasion in urothelial carcinoma of the bladder. Nat Rev Urol, 2016. 13: 471.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27431340/

190. Kimura, S., *et al.* Prognostic Value of Concomitant Carcinoma In Situ in the Radical Cystectomy Specimen: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Urol, 2019. 201: 46.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30077559/
191. Svatek, R.S., *et al.* Intravesical tumor involvement of the trigone is associated with nodal metastasis in patients undergoing radical cystectomy. Urology, 2014. 84: 1147.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25174656/
192. Donat, S.M., *et al.* Mechanisms of prostatic stromal invasion in patients with bladder cancer: clinical significance. J Urol, 2001. 165: 1117.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11257650/
193. Paner, G.P., *et al.* Challenges in Pathologic Staging of Bladder Cancer: Proposals for Fresh Approaches of Assessing Pathologic Stage in Light of Recent Studies and Observations Pertaining to Bladder Histoanatomic Variances. Adv Anat Pathol, 2017. 24: 113.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28398951/
194. Moschini, M., *et al.* Impact of the Level of Urothelial Carcinoma Involvement of the Prostate on Survival after Radical Cystectomy. Bladder Cancer, 2017. 3: 161.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28824943/
195. Wu, S., *et al.* Pretreatment Neutrophil-Lymphocyte Ratio as a Predictor in Bladder Cancer and Metastatic or Unresectable Urothelial Carcinoma Patients: a Pooled Analysis of Comparative Studies. Cell Physiol Biochem, 2018. 46: 1352.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29689562/
196. Ojerholm, E., *et al.* Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a bladder cancer biomarker: Assessing prognostic and predictive value in SWOG 8710. Cancer, 2017. 123: 794.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27787873/
197. Ku, J.H., *et al.* Lymph node density as a prognostic variable in node-positive bladder cancer: a meta-analysis. BMC Cancer, 2015. 15: 447.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26027955/
198. Lee, D., *et al.* Lymph node density vs. the American Joint Committee on Cancer TNM nodal staging system in node-positive bladder cancer in patients undergoing extended or super-extended pelvic lymphadenectomy. Urol Oncol, 2017. 35: 151.e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28139370/
199. Oszwald, A., *et al.* Pathological reporting of cystectomy lymph nodes: a retrospective analysis of experience in Paris. World J Urol, 2021. 39: 4029.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33743060/
200. Jensen, J.B., *et al.* Evaluation of different lymph node (LN) variables as prognostic markers in patients undergoing radical cystectomy and extended LN dissection to the level of the inferior mesenteric artery. BJU Int, 2012. 109: 388.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21851538/
201. Bruins, H.M., *et al.* Critical evaluation of the American Joint Committee on Cancer TNM nodal staging system in patients with lymph node-positive disease after radical cystectomy. Eur Urol, 2012. 62: 671.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22575915/
202. Robertson, A.G., *et al.* Comprehensive Molecular Characterization of Muscle-Invasive Bladder Cancer. Cell, 2017. 171: 540.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28988769/
203. Choi, W., *et al.* Intrinsic basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer. Nat Rev Urol, 2014. 11: 400.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24960601/
204. Kamoun, A., *et al.* A Consensus Molecular Classification of Muscle-invasive Bladder Cancer. Eur Urol, 2020. 77: 420.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31563503/
205. Abudurexiti, M., *et al.* Development and External Validation of a Novel 12-Gene Signature for Prediction of Overall Survival in Muscle-Invasive Bladder Cancer. Front Oncol, 2019. 9: 856.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31552180/
206. Morera, D.S., *et al.* Clinical Parameters Outperform Molecular Subtypes for Predicting Outcome in Bladder Cancer: Results from Multiple Cohorts, Including TCGA. J Urol, 2020. 203: 62.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31112107/
207. Compérat, E., *et al.* The Genitourinary Pathology Society Update on Classification of Variant Histologies, T1 Substaging, Molecular Taxonomy, and Immunotherapy and PD-L1 Testing Implications of Urothelial Cancers. Adv Anat Pathol, 2021. 28: 196.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34128484/

208. Pietzak, E.J., *et al.* Genomic Differences Between "Primary" and "Secondary" Muscle-invasive Bladder Cancer as a Basis for Disparate Outcomes to Cisplatin-based Neoadjuvant Chemotherapy. Eur Urol, 2019. 75: 231.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30290956/
209. Motterle, G., *et al.* Predicting Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Bladder Cancer. Eur Urol Focus, 2020. 6: 642.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31708469/
210. Shariat, S.F., *et al.* Association of angiogenesis related markers with bladder cancer outcomes and other molecular markers. J Urol, 2010. 183: 1744.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20299037/
211. Plimack, E.R., *et al.* Defects in DNA Repair Genes Predict Response to Neoadjuvant Cisplatin-based Chemotherapy in Muscle-invasive Bladder Cancer. Eur Urol, 2015. 68: 959.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26238431/
212. Van Allen, E.M., *et al.* Somatic ERCC2 mutations correlate with cisplatin sensitivity in muscle-invasive urothelial carcinoma. Cancer Discov, 2014. 4: 1140.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25096233/
213. Loriot, Y., *et al.* Erdafitinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. N Engl J Med, 2019. 381: 338.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31340094/
214. Pal, S.K., *et al.* Efficacy of BGJ398, a Fibroblast Growth Factor Receptor 1-3 Inhibitor, in Patients with Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma with FGFR3 Alterations. Cancer Discov, 2018. 8: 812.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29848605/
215. Rosenberg, J.E., *et al.* Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet, 2016. 387: 1909.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26952546/
216. European Medicines Agency. EMA restricts use of Keytruda and Tecentriq in bladder cancer. 2018. [Access date March 2022].
https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-restricts-use-keytruda-tecentriq-bladder-cancer
217. Kandoth, C., *et al.* Mutational landscape and significance across 12 major cancer types. Nature, 2013. 502: 333.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24132290/
218. Sharma, P., *et al.* Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. Lancet Oncol, 2016. 17: 1590.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27733243/
219. Powles, T., *et al.* Clinical efficacy and biomarker analysis of neoadjuvant atezolizumab in operable urothelial carcinoma in the ABACUS trial. Nat Med, 2019. 25: 1706.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31686036/
220. Necchi, A., *et al.* Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy Before Radical Cystectomy in Patients With Muscle-Invasive Urothelial Bladder Carcinoma (PURE-01): An Open-Label, Single-Arm, Phase II Study. J Clin Oncol, 2018. 36: 3353.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30343614/
221. Mariathasan, S., *et al.* TGFβ attenuates tumour response to PD-L1 blockade by contributing to exclusion of T cells. Nature, 2018. 554: 544.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29443960/
222. Wang, L., *et al.* EMT- and stroma-related gene expression and resistance to PD-1 blockade in urothelial cancer. Nature Communications, 2018. 9: 3503.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30158554/
223. Powles, T., *et al.* ctDNA guiding adjuvant immunotherapy in urothelial carcinoma. Nature, 2021. 595: 432.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34135506/
224. A Study of Atezolizumab Versus Placebo as Adjuvant Therapy in Patients With High-Risk Muscle-Invasive Bladder Cancer Who Are ctDNA Positive Following Cystectomy (IMvigor011). 2020. [Access date March 2022].
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04660344
225. Stein, J.P., *et al.* Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. J Clin Oncol, 2001. 19: 666.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11157016/

226. Stein, J.P., *et al.* Radical cystectomy for invasive bladder cancer: long-term results of a standard procedure. World J Urol, 2006. 24: 296.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16518661/
227. Dalbagni, G., *et al.* Cystectomy for bladder cancer: a contemporary series. J Urol, 2001. 165: 1111.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11257649/
228. Bassi, P., *et al.* Prognostic factors of outcome after radical cystectomy for bladder cancer: a retrospective study of a homogeneous patient cohort. J Urol, 1999. 161: 1494.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10210380/
229. Ghoneim, M.A., *et al.* Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: critical evaluation of the results in 1,026 cases. J Urol, 1997. 158: 393.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9224310/
230. David, K.A., *et al.* Low incidence of perioperative chemotherapy for stage III bladder cancer 1998 to 2003: a report from the National Cancer Data Base. J Urol, 2007. 178: 451.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17561135/
231. Porter, M.P., *et al.* Patterns of use of systemic chemotherapy for Medicare beneficiaries with urothelial bladder cancer. Urol Oncol, 2011. 29: 252.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19450992/
232. Sanchez-Ortiz, R.F., *et al.* An interval longer than 12 weeks between the diagnosis of muscle invasion and cystectomy is associated with worse outcome in bladder carcinoma. J Urol, 2003. 169: 110.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12478115/
233. Stein, J.P. Contemporary concepts of radical cystectomy and the treatment of bladder cancer. J Urol, 2003. 169: 116.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12478116/
234. Boeri, L., *et al.* Delaying Radical Cystectomy After Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-invasive Bladder Cancer is Associated with Adverse Survival Outcomes. Eur Urol Oncol, 2019. 2: 390.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31277775/
235. Pfail, J.L., *et al.* Survival of Patients with Muscle-Invasive Urothelial Cancer of the Bladder with Residual Disease at Time of Cystectomy: A Comparative Survival Analysis of Treatment Modalities in the National Cancer Database. Bladder Cancer, 2020. 6: 265.
https://content.iospress.com/articles/bladder-cancer/blc200303
236. Pfister, C., *et al.* Randomized Phase III Trial of Dose-dense Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin, or Gemcitabine and Cisplatin as Perioperative Chemotherapy for Patients with Muscle-invasive Bladder Cancer. Analysis of the GETUG/AFU V05 VESPER Trial Secondary Endpoints: Chemotherapy Toxicity and Pathological Responses. Eur Urol, 2021. 79: 214.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32868138/
237. Grossman, H.B., *et al.* Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. N Engl J Med, 2003. 349: 859.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12944571/
238. Sherif, A., *et al.* Neoadjuvant cisplatinum based combination chemotherapy in patients with invasive bladder cancer: a combined analysis of two Nordic studies. Eur Urol, 2004. 45: 297.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15036674/
239. Kimura, S., *et al.* Impact of Gender on Chemotherapeutic Response and Oncologic Outcomes in Patients Treated With Radical Cystectomy and Perioperative Chemotherapy for Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Genitourin Cancer, 2020. 18: 78.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31889669/
240. D'Andrea, D., *et al.* Impact of sex on response to neoadjuvant chemotherapy in patients with bladder cancer. Urol Oncol, 2020. 38: 639.e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32057595/
241. Griffiths, G., *et al.* International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. J Clin Oncol, 2011. 29: 2171.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21502557/
242. Sherif, A., *et al.* Neoadjuvant cisplatin-methotrexate chemotherapy for invasive bladder cancer -- Nordic cystectomy trial 2. Scand J Urol Nephrol, 2002. 36: 419.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12623505/
243. Sengelov, L., *et al.* Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin and methotrexate in patients with muscle-invasive bladder tumours. Acta Oncol, 2002. 41: 447.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12442921/

244. Orsatti, M., *et al.* Alternating chemo-radiotherapy in bladder cancer: a conservative approach. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1995. 33: 173.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7642415/
245. Shipley, W.U., *et al.* Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89-03. J Clin Oncol, 1998. 16: 3576.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9817278/
246. Abol-Enein H, *et al.* Neo-adjuvant chemotherapy in the treatment of invasive transitional bladder cancer. A controlled prospective randomized study. Br J Urol 1997. 79 174.
https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(03)13580-5/fulltext?code=lancet-site
247. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. Lancet, 2003. 361: 1927.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12801735/
248. Winquist, E., *et al.* Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. J Urol, 2004. 171: 561.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14713760/
249. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. Eur Urol, 2005. 48: 202.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15939524/
250. Wallace, D.M., *et al.* Neo-adjuvant (pre-emptive) cisplatin therapy in invasive transitional cell carcinoma of the bladder. Br J Urol, 1991. 67: 608.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2070206/
251. Martinez-Pineiro, J.A., *et al.* Neoadjuvant cisplatin chemotherapy before radical cystectomy in invasive transitional cell carcinoma of the bladder: a prospective randomized phase III study. J Urol, 1995. 153: 964.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7853584/
252. Rintala, E., *et al.* Neoadjuvant chemotherapy in bladder cancer: a randomized study. Nordic Cystectomy Trial I. Scand J Urol Nephrol, 1993. 27: 355.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8290916/
253. Malmstrom, P.U., *et al.* Five-year followup of a prospective trial of radical cystectomy and neoadjuvant chemotherapy: Nordic Cystectomy Trial I. The Nordic Cooperative Bladder Cancer Study Group. J Urol, 1996. 155: 1903.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8618283/
254. Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. International collaboration of trialists. Lancet, 1999. 354: 533.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10470696/
255. Yin, M., *et al.* Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Two-Step Meta-Analysis. Oncologist, 2016. 21: 708.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27053504/
256. Galsky, M.D., *et al.* Comparative effectiveness of gemcitabine plus cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin as neoadjuvant therapy for muscle-invasive bladder cancer. Cancer, 2015. 121: 2586.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25872978/
257. Yuh, B.E., *et al.* Pooled analysis of clinical outcomes with neoadjuvant cisplatin and gemcitabine chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. J Urol, 2013. 189: 1682.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23123547/
258. Lee, F.C., *et al.* Pathologic Response Rates of Gemcitabine/Cisplatin versus Methotrexate/Vinblastine/Adriamycin/Cisplatin Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle Invasive Urothelial Bladder Cancer. Adv Urol, 2013. 2013: 317190.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24382958/
259. Dash, A., *et al.* A role for neoadjuvant gemcitabine plus cisplatin in muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: a retrospective experience. Cancer, 2008. 113: 2471.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18823036/
260. Choueiri, T.K., *et al.* Neoadjuvant dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin with pegfilgrastim support in muscle-invasive urothelial cancer: pathologic, radiologic, and biomarker correlates. J Clin Oncol, 2014. 32: 1889.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24821883/

261. Plimack, E.R., *et al.* Accelerated methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin is safe, effective, and efficient neoadjuvant treatment for muscle-invasive bladder cancer: results of a multicenter phase II study with molecular correlates of response and toxicity. J Clin Oncol, 2014. 32: 1895.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24821881/
262. Peyton, C.C., *et al.* Downstaging and Survival Outcomes Associated With Neoadjuvant Chemotherapy Regimens Among Patients Treated With Cystectomy for Muscle-Invasive Bladder Cancer. JAMA Oncol, 2018. 4: 1535.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30178038/
263. Anari, F., *et al.* Neoadjuvant Dose-dense Gemcitabine and Cisplatin in Muscle-invasive Bladder Cancer: Results of a Phase 2 Trial. Eur Urol Oncol, 2018. 1: 54.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30420974/
264. Iyer, G., *et al.* Multicenter Prospective Phase II Trial of Neoadjuvant Dose-Dense Gemcitabine Plus Cisplatin in Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer. J Clin Oncol, 2018. 36: 1949.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29742009/
265. Osterman, C.K., *et al.* Efficacy of Split Schedule Versus Conventional Schedule Neoadjuvant Cisplatin-Based Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer. Oncologist, 2019. 24: 688.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30728277/
266. Vetterlein, M.W., *et al.* Neoadjuvant chemotherapy prior to radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer with variant histology. Cancer, 2017. 123: 4346.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28743155/
267. Letocha, H., *et al.* Positron emission tomography with L-methyl-11C-methionine in the monitoring of therapy response in muscle-invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder. Br J Urol, 1994. 74: 767.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7827849/
268. Nishimura, K., *et al.* The effects of neoadjuvant chemotherapy and chemo-radiation therapy on MRI staging in invasive bladder cancer: comparative study based on the pathological examination of whole layer bladder wall. Int Urol Nephrol, 2009. 41: 869.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19396568/
269. Barentsz, J.O., *et al.* Evaluation of chemotherapy in advanced urinary bladder cancer with fast dynamic contrast-enhanced MR imaging. Radiology, 1998. 207: 791.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9609906/
270. Krajewski, K.M., *et al.* Optimisation of the size variation threshold for imaging evaluation of response in patients with platinum-refractory advanced transitional cell carcinoma of the urothelium treated with vinflunine. Eur J Cancer, 2012. 48: 1495.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22176867/
271. Rosenblatt, R., *et al.* Pathologic downstaging is a surrogate marker for efficacy and increased survival following neoadjuvant chemotherapy and radical cystectomy for muscle-invasive urothelial bladder cancer. Eur Urol, 2012. 61: 1229.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22189383/
272. Voskuilen, C.S., *et al.* Multicenter Validation of Histopathologic Tumor Regression Grade After Neoadjuvant Chemotherapy in Muscle-invasive Bladder Carcinoma. Am J Surg Pathol, 2019. 43: 1600.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31524642/
273. Takata, R., *et al.* Predicting response to methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin neoadjuvant chemotherapy for bladder cancers through genome-wide gene expression profiling. Clin Cancer Res, 2005. 11: 2625.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15814643/
274. Takata, R., *et al.* Validation study of the prediction system for clinical response of M-VAC neoadjuvant chemotherapy. Cancer Sci, 2007. 98: 113.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17116130/
275. Miron, B., *et al.* Defects in DNA Repair Genes Confer Improved Long-term Survival after Cisplatin-based Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-invasive Bladder Cancer. Eur Urol Oncol, 2020. 3: 544.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32165095/
276. Rose, T.L., *et al.* Phase II Study of Gemcitabine and Split-Dose Cisplatin Plus Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy Before Radical Cystectomy in Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer. J Clin Oncol, 2021. 39: 3140.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34428076/
277. Zaghloul, M.S., *et al.* Adjuvant Sandwich Chemotherapy Plus Radiotherapy vs Adjuvant Chemotherapy Alone for Locally Advanced Bladder Cancer After Radical Cystectomy: A Randomized Phase 2 Trial. JAMA Surg, 2018. 153: e174591.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29188298/

278. Iwata, T., *et al.* The role of adjuvant radiotherapy after surgery for upper and lower urinary tract urothelial carcinoma: A systematic review. Urol Oncol, 2019. 37: 659.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31255542/
279. Slack, N.H., *et al.* Five-year follow-up results of a collaborative study of therapies for carcinoma of the bladder. J Surg Oncol, 1977. 9: 393.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/330958/
280. Smith, J.A., Jr., *et al.* Treatment of advanced bladder cancer with combined preoperative irradiation and radical cystectomy versus radical cystectomy alone: a phase III intergroup study. J Urol, 1997. 157: 805.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9072571/
281. Ghoneim, M.A., *et al.* Randomized trial of cystectomy with or without preoperative radiotherapy for carcinoma of the bilharzial bladder. J Urol, 1985. 134: 266.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3894693/
282. Anderstrom, C., *et al.* A prospective randomized study of preoperative irradiation with cystectomy or cystectomy alone for invasive bladder carcinoma. Eur Urol, 1983. 9: 142.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6861819/
283. Blackard, C.E., *et al.* Results of a clinical trial of surgery and radiation in stages II and 3 carcinoma of the bladder. J Urol, 1972. 108: 875.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5082739/
284. Huncharek, M., *et al.* Planned preoperative radiation therapy in muscle invasive bladder cancer; results of a meta-analysis. Anticancer Res, 1998. 18: 1931.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9677446/
285. El-Monim, H.A., *et al.* A prospective randomized trial for postoperative vs. preoperative adjuvant radiotherapy for muscle-invasive bladder cancer. Urol Oncol, 2013. 31: 359.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21353794/
286. Hautmann, R.E., *et al.* Urinary diversion. Urology, 2007. 69: 17.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17280907/
287. Ornaghi, P.I., *et al.* Frailty impact on postoperative complications and early mortality rates in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review. Arab J Urol, 2020. 19: 9.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33763244/
288. Ornaghi, P.I., *et al.* The impact of preoperative nutritional status on post-surgical complication and mortality rates in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review of the literature. World J Urol, 2021. 39: 1045.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32519225/
289. Niu, S., *et al.* Preoperative Risk Factors Predicting Postoperative Complications in Radical Cystectomy for Bladder Cancer. Bladder Cancer, 2020. 6: 151.
https://content.iospress.com/articles/bladder-cancer/blc200290
290. Russell, B., *et al.* A Systematic Review and Meta-analysis of Delay in Radical Cystectomy and the Effect on Survival in Bladder Cancer Patients. Eur Urol Oncol, 2020. 3: 239.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31668714/
291. Hernandez, V., *et al.* Oncological and functional outcomes of sexual function-preserving cystectomy compared with standard radical cystectomy in men: A systematic review. Urol Oncol, 2017. 35: 539.e17.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28495555/
292. Veskimae, E., *et al.* Systematic review of the oncological and functional outcomes of pelvic organ-preserving radical cystectomy (RC) compared with standard RC in women who undergo curative surgery and orthotopic neobladder substitution for bladder cancer. BJU Int, 2017. 120: 12.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28220653/
293. Damiano, R., *et al.* Clinicopathologic features of prostate adenocarcinoma incidentally discovered at the time of radical cystectomy: an evidence-based analysis. Eur Urol, 2007. 52: 648.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17600614/
294. Gakis, G., *et al.* Incidental prostate cancer at radical cystoprostatectomy: implications for apex-sparing surgery. BJU Int, 2010. 105: 468.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20102366/
295. Bruins, H.M., *et al.* Incidental prostate cancer in patients with bladder urothelial carcinoma: comprehensive analysis of 1,476 radical cystoprostatectomy specimens. J Urol, 2013. 190: 1704.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23707451/
296. Kaelberer, J.B., *et al.* Incidental prostate cancer diagnosed at radical cystoprostatectomy for bladder cancer: disease-specific outcomes and survival. Prostate Int, 2016. 4: 107.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27689068/

297. Mottet, N., *et al.*, EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Prostate Cancer Guidelines, in EAU Guidelines 2022, EAU Guidelines Office Arnhem, The Netherlands.
https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/
298. Mertens, L.S., *et al.* Prostate sparing cystectomy for bladder cancer: 20-year single center experience. J Urol, 2014. 191: 1250.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24286830/
299. Kessler, T.M., *et al.* Attempted nerve sparing surgery and age have a significant effect on urinary continence and erectile function after radical cystoprostatectomy and ileal orthotopic bladder substitution. J Urol, 2004. 172: 1323.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15371833/
300. de Vries, R.R., *et al.* Prostate-sparing cystectomy: long-term oncological results. BJU Int, 2009. 104: 1239.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19549261/
301. Basiri, A., *et al.* Overall survival and functional results of prostate-sparing cystectomy: a matched case-control study. Urol J, 2012. 9: 678.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23235973/
302. Wang, X.H., *et al.* [Impact of preservation of distal prostatic capsula and seminal vesicle on functions of orthotopic ideal neobladder and erectile function of bladder cancer patients]. Ai Zheng, 2008. 27: 62.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18184466/
303. Moon, H., *et al.* Nerve and Seminal Sparing Cystectomy for Bladder Cancer. Korean J Urol 2005: 555.
https://www.researchgate.net/publication/291150065
304. Vilaseca, A., *et al.* Erectile function after cystectomy with neurovascular preservation. Actas Urol Esp, 2013. 37: 554.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23790714/
305. el-Bahnasawy, M.S., *et al.* Urethral pressure profile following orthotopic neobladder: differences between nerve sparing and standard radical cystectomy techniques. J Urol, 2006. 175: 1759.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16600753/
306. Hekal, I.A., *et al.* Recoverability of erectile function in post-radical cystectomy patients: subjective and objective evaluations. Eur Urol, 2009. 55: 275.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18603350/
307. Jacobs, B.L., *et al.* Prostate capsule sparing versus nerve sparing radical cystectomy for bladder cancer: results of a randomized, controlled trial. J Urol, 2015. 193: 64.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25066875/
308. Colombo, R., *et al.* Fifteen-year single-centre experience with three different surgical procedures of nerve-sparing cystectomy in selected organ-confined bladder cancer patients. World J Urol, 2015. 33: 1389.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25577131/
309. Gotsadze, D.T., *et al.* [Why and how to modify standard cystectomy]. Urologiia, 2008: 22.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18572764/
310. Rozet F, L.G., *et al.* Oncological evaluation of prostate sparing cystectomy: the Montsouris long-term results. J Urol. , 2008. 179.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18423740/
311. Muto, G., *et al.* Seminal-sparing cystectomy: technical evolution and results over a 20-year period. Urology, 2014. 83: 856.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24485363/
312. Stenzl, A., *et al.* Cystectomy – Technical Considerations in Male and Female Patients. EAU Update Series, 2005. 3: 138.
https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1570912405000310
313. Voigt, M., *et al.* Influence of Simple and Radical Cystectomy on Sexual Function and Pelvic Organ Prolapse in Female Patients: A Scoping Review of the Literature. Sex Med Rev, 2019. 7: 408.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31029621/
314. Ali-El-Dein, B., *et al.* Preservation of the internal genital organs during radical cystectomy in selected women with bladder cancer: a report on 15 cases with long term follow-up. Eur J Surg Oncol, 2013. 39: 358.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23422323/
315. Ali-El-Dein, B., *et al.* Secondary malignant involvement of gynecologic organs in radical cystectomy specimens in women: is it mandatory to remove these organs routinely? J Urol, 2004. 172: 885.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15310990/

316. Temkin, S.M., *et al.* Ovarian Cancer Prevention in High-risk Women. Clin Obstet Gynecol, 2017. 60: 738.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28957949/
317. Bai, S., *et al.* The Feasibility and Safety of Reproductive Organ Preserving Radical Cystectomy for Elderly Female Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Retrospective Propensity Score-matched Study. Urology, 2019. 125: 138.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30445122/
318. Wallmeroth, A., *et al.* Patterns of metastasis in muscle-invasive bladder cancer (pT2-4): An autopsy study on 367 patients. Urol Int, 1999. 62: 69.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10461106/
319. Davies, J.D., *et al.* Anatomic basis for lymph node counts as measure of lymph node dissection extent: a cadaveric study. Urology, 2013. 81: 358.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23374802/
320. Jensen, J.B., *et al.* Lymph node mapping in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy and lymph node dissection to the level of the inferior mesenteric artery. BJU Int, 2010. 106: 199.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20002670/
321. Vazina, A., *et al.* Stage specific lymph node metastasis mapping in radical cystectomy specimens. J Urol, 2004. 171: 1830.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15076287/
322. Leissner, J., *et al.* Extended radical lymphadenectomy in patients with urothelial bladder cancer: results of a prospective multicenter study. J Urol, 2004. 171: 139.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14665862/
323. Roth, B., *et al.* A new multimodality technique accurately maps the primary lymphatic landing sites of the bladder. Eur Urol, 2010. 57: 205.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19879039/
324. Dorin, R.P., *et al.* Lymph node dissection technique is more important than lymph node count in identifying nodal metastases in radical cystectomy patients: a comparative mapping study. Eur Urol, 2011. 60: 946.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21802833/
325. Wiesner, C., *et al.* Cancer-specific survival after radical cystectomy and standardized extended lymphadenectomy for node-positive bladder cancer: prediction by lymph node positivity and density. BJU Int, 2009. 104: 331.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19220265/
326. Simone, G., *et al.* Stage-specific impact of extended versus standard pelvic lymph node dissection in radical cystectomy. Int J Urol, 2013. 20: 390.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22970939/
327. Holmer, M., *et al.* Extended lymph node dissection in patients with urothelial cell carcinoma of the bladder: can it make a difference? World J Urol, 2009. 27: 521.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19145436/
328. Poulsen, A.L., *et al.* Radical cystectomy: extending the limits of pelvic lymph node dissection improves survival for patients with bladder cancer confined to the bladder wall. J Urol, 1998. 160: 2015.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9817313/
329. Jensen, J.B., *et al.* Extended versus limited lymph node dissection in radical cystectomy: impact on recurrence pattern and survival. Int J Urol, 2012. 19: 39.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22050425/
330. Dhar, N.B., *et al.* Outcome after radical cystectomy with limited or extended pelvic lymph node dissection. J Urol, 2008. 179: 873.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18221953/
331. Zlotta, A.R. Limited, extended, superextended, megaextended pelvic lymph node dissection at the time of radical cystectomy: what should we perform? Eur Urol, 2012. 61: 243.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22119158/
332. Zehnder, P., *et al.* Super extended versus extended pelvic lymph node dissection in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a comparative study. J Urol, 2011. 186: 1261.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21849183/
333. Bruins, H.M., *et al.* The impact of the extent of lymphadenectomy on oncologic outcomes in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review. Eur Urol, 2014. 66: 1065.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25074764/

334. Brossner, C., *et al.* Does extended lymphadenectomy increase the morbidity of radical cystectomy? BJU Int, 2004. 93: 64.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14678370/
335. Finelli, A., *et al.* Laparoscopic extended pelvic lymphadenectomy for bladder cancer: technique and initial outcomes. J Urol, 2004. 172: 1809.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15540725/
336. Abd El Latif, A., *et al.* Impact of extended versus standard lymph node dissection on overall survival among patients with urothelial cancer of bladder. The Journal of Urology. 187: e707.
https://www.auajournals.org/doi/10.1016/j.juro.2012.02.1768
337. El-Latif, A.A., *et al.* 1896 Impact of Extended (E) Versus Standard Lymph Node Dissection (SLND) on Post-Cystectomy Survival (PCS) Among Patients with LN-Negative Urothelial Bladder Cancer (Ubc) The Journal of Urology. 185: e759.
https://www.academia.edu/61739537/1896
338. Abol-Enein, H., *et al.* Does the extent of lymphadenectomy in radical cystectomy for bladder cancer influence disease-free survival? A prospective single-center study. Eur Urol, 2011. 60: 572.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21684070/
339. Dharaskar, A., *et al.* Does extended lymph node dissection affect the lymph node density and survival after radical cystectomy? Indian J Cancer, 2011. 48: 230.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21768672/
340. Abdollah, F., *et al.* Stage-specific impact of pelvic lymph node dissection on survival in patients with non-metastatic bladder cancer treated with radical cystectomy. BJU Int, 2012. 109: 1147.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21883849/
341. Liu, J.-J., *et al.* 1404. Practice patterns of pelvic lymph node dissection for radical cystectomy from the Veterans Affairs Central Cancer Registry (VACCR). The Journal of Urology. 185: e562.
https://www.auajournals.org/doi/full/10.1016/j.juro.2011.02.1295
342. Isaka, S., *et al.* [Pelvic lymph node dissection for invasive bladder cancer]. Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi, 1989. 80: 402.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2733302/
343. Miyakawa, M., *et al.* [Results of the multidisciplinary treatment of invasive bladder cancer]. Hinyokika Kiyo, 1986. 32: 1931.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3825830/
344. Simone, G., *et al.* 1755 Extended versus Super-extended PLND during Radical cystectomy: Comparison of two prospective series. The Journal of Urology. 187: e708.
https://www.auajournals.org/doi/full/10.1016/j.juro.2012.02.1771
345. Bostrom, P.J., *et al.* 1595. Extended lymphadenectomy and chemotherapy and chemotherapy offer survival advantage in muscle-invasive bladder cancer. The Journal of Urology. 185: e640.
https://www.auajournals.org/doi/full/10.1016/j.juro.2011.02.1645
346. Yuasa, M., *et al.* [Clinical evaluation of total cystectomy for bladder carcinoma: a ten-year experience]. Hinyokika Kiyo, 1988. 34: 975.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3223462/
347. Mandel, P., *et al.* Extent of lymph node dissection and recurrence-free survival after radical cystectomy: a meta-analysis. Urol Oncol, 2014. 32: 1184.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25027683/
348. Bi, L., *et al.* Extended vs non-extended pelvic lymph node dissection and their influence on recurrence-free survival in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. BJU Int, 2014. 113: E39.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24053715/
349. Gschwend, J.E., *et al.* Extended Versus Limited Lymph Node Dissection in Bladder Cancer Patients Undergoing Radical Cystectomy: Survival Results from a Prospective, Randomized Trial. Eur Urol, 2019. 75: 604.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30337060/
350. Koppie, T.M., *et al.* Standardization of pelvic lymphadenectomy performed at radical cystectomy: can we establish a minimum number of lymph nodes that should be removed? Cancer, 2006. 107: 2368.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17041887/
351. Wright, J.L., *et al.* The association between extent of lymphadenectomy and survival among patients with lymph node metastases undergoing radical cystectomy. Cancer, 2008. 112: 2401.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18383515/
352. Zehnder, P., *et al.* Radical cystectomy with super-extended lymphadenectomy: impact of separate vs en bloc lymph node submission on analysis and outcomes. BJU Int, 2016. 117: 253.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25307941/

353. Wang, Y.C., *et al.* Extended versus non-extended lymphadenectomy during radical cystectomy for patients with bladder cancer: a meta-analysis of the effect on long-term and short-term outcomes. World J Surg Oncol, 2019. 17: 225.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31864368/
354. Faraj, K., *et al.* Robotic vs. open cystectomy: How length-of-stay differences relate conditionally to age. Urol Oncol, 2019. 37: 354.e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30770298/
355. Rai, B.P., *et al.* Robotic versus open radical cystectomy for bladder cancer in adults. Cochrane Database Syst Rev, 2019. 4: Cd011903.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31016718/
356. Wilson, T.G., *et al.* Best practices in robot-assisted radical cystectomy and urinary reconstruction: recommendations of the Pasadena Consensus Panel. Eur Urol, 2015. 67: 363.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25582930/
357. Al Hussein Al Awamlh, B., *et al.* The safety of robot-assisted cystectomy in patients with previous history of pelvic irradiation. BJU Int, 2016. 118: 437.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26935481/
358. Goh, A.C., *et al.* A Population-based Study of Ureteroenteric Strictures After Open and Robot-assisted Radical Cystectomy. Urology, 2020. 135: 57.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31618656/
359. Magnusson, J., *et al.* Cumulative incidence of ureteroenteric strictures after radical cystectomy in a population-based Swedish cohort. Scand J Urol, 2021. 55: 361.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34313191/
360. Hosseini, A., *et al.* Ureteric stricture rates and management after robot-assisted radical cystectomy: a single-centre observational study. Scand J Urol, 2018. 52: 244.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30103644/
361. Amin, K.A., *et al.* Predictors of Benign Ureteroenteric Anastomotic Strictures After Radical Cystectomy and Urinary Diversion. Urology, 2020. 144: 225.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29964128/
362. Faraj, K.S., *et al.* Effect of intracorporeal urinary diversion on the incidence of benign ureteroenteric stricture after cystectomy. Int J Urol, 2021. 28: 593.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33594730/
363. Anderson, C.B., *et al.* Ureteroenteric anastomotic strictures after radical cystectomy-does operative approach matter? J Urol, 2013. 189: 541.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23260561/
364. Ahmadi, N., *et al.* Use of indocyanine green to minimise uretero-enteric strictures after robotic radical cystectomy. BJU Int, 2019. 124: 302.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30815976/
365. Reesink, D.J., *et al.* Evaluation of Ureteroenteric Anastomotic Strictures after the Introduction of Robot-Assisted Radical Cystectomy with Intracorporeal Urinary Diversion: Results from a Large Tertiary Referral Center. J Urol, 2021. 205: 1119.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33249976/
366. Venkatramani, V., *et al.* Predictors of Recurrence, and Progression-Free and Overall Survival following Open versus Robotic Radical Cystectomy: Analysis from the RAZOR Trial with a 3-Year Followup. J Urol, 2020. 203: 522.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31549935/
367. Faraj, K.S., *et al.* Robot Assisted Radical Cystectomy vs Open Radical Cystectomy: Over 10 years of the Mayo Clinic Experience. Urol Oncol, 2019. 37: 862.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31526651/
368. Mantica, G., *et al.* Port-site metastasis and atypical recurrences after robotic-assisted radical cystectomy (RARC): an updated comprehensive and systematic review of current evidences. J Robot Surg, 2020. 14: 805.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32152900/
369. Wei, L., *et al.* Accurate Quantification of Residual Cancer Cells in Pelvic Washing Reveals Association with Cancer Recurrence Following Robot-Assisted Radical Cystectomy. J Urol, 2019. 201: 1105.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30730413/
370. Parekh, D.J., *et al.* Robot-assisted radical cystectomy versus open radical cystectomy in patients with bladder cancer (RAZOR): an open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. Lancet, 2018. 391: 2525.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29976469/

371. Rai, B.P., *et al.* Robot-assisted vs open radical cystectomy for bladder cancer in adults. BJU Int, 2020. 125: 765.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31309688/
372. Hussein, A.A., *et al.* Outcomes of Intracorporeal Urinary Diversion after Robot-Assisted Radical Cystectomy: Results from the International Robotic Cystectomy Consortium. J Urol, 2018. 199: 1302.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29275112/
373. Zhang, J.H., *et al.* Large Single Institution Comparison of Perioperative Outcomes and Complications of Open Radical Cystectomy, Intracorporeal Robot-Assisted Radical Cystectomy and Robotic Extracorporeal Approach. J Urol, 2020. 203: 512.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31580189/
374. Tang, K., *et al.* Laparoscopic versus open radical cystectomy in bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. PLoS One, 2014. 9: e95667.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24835573/
375. Mastroianni, R., *et al.* Comparison of Patient-reported Health-related Quality of Life Between Open Radical Cystectomy and Robot-assisted Radical Cystectomy with Intracorporeal Urinary Diversion: Interim Analysis of a Randomised Controlled Trial. Eur Urol Focus, 2021.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33712389/
376. Wijburg, C.J., *et al.* Robot-assisted Radical Cystectomy Versus Open Radical Cystectomy in Bladder Cancer Patients: A Multicentre Comparative Effectiveness Study. Eur Urol, 2021. 79: 609.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33446375/
377. Albisinni, S., *et al.* Long-term analysis of oncological outcomes after laparoscopic radical cystectomy in Europe: results from a multicentre study by the European Association of Urology (EAU) section of Uro-technology. BJU Int, 2015. 115: 937.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25294421/
378. Khan, M.S., *et al.* A Single-centre Early Phase Randomised Controlled Three-arm Trial of Open, Robotic, and Laparoscopic Radical Cystectomy (CORAL). Eur Urol, 2016. 69: 613.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26272237/
379. Khan, M.S., *et al.* Long-term Oncological Outcomes from an Early Phase Randomised Controlled Three-arm Trial of Open, Robotic, and Laparoscopic Radical Cystectomy (CORAL). Eur Urol, 2020. 77: 110.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31740072/
380. Stenzl, A. Bladder substitution. Curr Opin Urol, 1999. 9: 241.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10726098/
381. Yang, L.S., *et al.* A systematic review and meta-analysis of quality of life outcomes after radical cystectomy for bladder cancer. Surg Oncol, 2016. 25: 281.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27566035/
382. Check, D.K., *et al.* Decision Regret Related to Urinary Diversion Choice among Patients Treated with Cystectomy. J Urol, 2020. 203: 159.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31441673/
383. Roth, B., *et al.* Positive Pre-cystectomy Biopsies of the Prostatic Urethra or Bladder Neck Do Not Necessarily Preclude Orthotopic Bladder Substitution. J Urol, 2019. 201: 909.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30694935/
384. Lebret, T., *et al.* After cystectomy, is it justified to perform a bladder replacement for patients with lymph node positive bladder cancer? Eur Urol, 2002. 42: 344.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12361899/
385. Gerharz, E.W., *et al.* Metabolic and functional consequences of urinary reconstruction with bowel. BJU Int, 2003. 91: 143.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12519116/
386. Madersbacher, S., *et al.* Contemporary cystectomy and urinary diversion. World J Urol, 2002. 20: 151.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12196898/
387. Pruthi, R.S., *et al.* Fast track program in patients undergoing radical cystectomy: results in 362 consecutive patients. J Am Coll Surg, 2010. 210: 93.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20123338/
388. Kouba, E.J., *et al.* Gum chewing stimulates bowel motility in patients undergoing radical cystectomy with urinary diversion. Urology, 2007. 70: 1053.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18158012/
389. Karl, A., *et al.* A new concept for early recovery after surgery for patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized study. J Urol, 2014. 191: 335.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23968966/

390. Xu, W., *et al.* Postoperative Pain Management after Radical Cystectomy: Comparing Traditional versus Enhanced Recovery Protocol Pathway. J Urol, 2015. 194: 1209.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26021824/
391. Lee, C.T., *et al.* Alvimopan accelerates gastrointestinal recovery after radical cystectomy: a multicenter randomized placebo-controlled trial. Eur Urol, 2014. 66: 265.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24630419/
392. Chiang, H.A., *et al.* Implementation of a Perioperative Venous Thromboembolism Prophylaxis Program for Patients Undergoing Radical Cystectomy on an Enhanced Recovery After Surgery Protocol. Eur Urol Focus, 2018.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30228076/
393. Brennan, K., *et al.* Venous Thromboembolism and Peri-Operative Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Population-based Study. Bladder Cancer, 2018. 4: 419.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30417053/
394. Tikkinen , K.A.O., *et al.* EAU Guidelines Thromboprophylaxis in Urological Surgery, in EAU Guidelines 2017: Arnhem, The Netherlands.
https://uroweb.org/guideline/thromboprophylaxis/
395. Hautmann, R.E., *et al.* Long-term results of standard procedures in urology: the ileal neobladder. World J Urol, 2006. 24: 305.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16830152/
396. Hautmann, R.E., *et al.* Lessons learned from 1,000 neobladders: the 90-day complication rate. J Urol, 2010. 184: 990.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20643429/
397. Stein, J.P., *et al.* Indications and technique of the orthotopic neobladder in women. Urol Clin North Am, 2002. 29: 725.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12476536/
398. Hautmann, R.E., *et al.* Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients. Eur Urol, 2012. 61: 1039.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22381169/
399. Jentzmik, F., *et al.* The ileal neobladder in female patients with bladder cancer: long-term clinical, functional, and oncological outcome. World J Urol, 2012. 30: 733.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22322390/
400. Ahmadi, H., *et al.* Urinary functional outcome following radical cystoprostatectomy and ileal neobladder reconstruction in male patients. J Urol, 2013. 189: 1782.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23159582/
401. Neuzillet, Y., *et al.* The Z-shaped ileal neobladder after radical cystectomy: an 18 years experience with 329 patients. BJU Int, 2011. 108: 596.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21223470/
402. Gershman, B., *et al.* Comparative impact of continent and incontinent urinary diversion on long-term renal function after radical cystectomy in patients with preoperative chronic kidney disease 2 and chronic kidney disease 3a. Int J Urol, 2015. 22: 651.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25881721/
403. Longo, N., *et al.* Complications and quality of life in elderly patients with several comorbidities undergoing cutaneous ureterostomy with single stoma or ileal conduit after radical cystectomy. BJU Int, 2016. 118: 521.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26935245/
404. Korkes, F., *et al.* Bricker ileal conduit vs. Cutaneous ureterostomy after radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review. Int Braz J Urol, 2022. 48: 18.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33861058/
405. Deliveliotis, C., *et al.* Urinary diversion in high-risk elderly patients: modified cutaneous ureterostomy or ileal conduit? Urology, 2005. 66: 299.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16040096/
406. Kilciler, M., *et al.* Comparison of ileal conduit and transureteroureterostomy with ureterocutaneostomy urinary diversion. Urol Int, 2006. 77: 245.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17033213/
407. Tenke, P., *et al.* European and Asian guidelines on management and prevention of catheter-associated urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents, 2008. 31 Suppl 1: S68.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18006279/

408. Geng, V., *et al.* EAUN Guidelines on Catheterisation Indwelling catheters in adults – Urethral and Suprapubic. 2012. [Access date March 2022].
https://nurses.uroweb.org/guideline/catheterisation-indwelling-catheters-in-adults-urethral-and-suprapubic/
409. Figueroa, A.J., *et al.* Radical cystectomy for elderly patients with bladder carcinoma: an updated experience with 404 patients. Cancer, 1998. 83: 141.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9655304/
410. Berger, I., *et al.* Impact of the use of bowel for urinary diversion on perioperative complications and 90-day mortality in patients aged 75 years or older. Urol Int, 2015. 94: 394.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25612612/
411. Nieuwenhuijzen, J.A., *et al.* Urinary diversions after cystectomy: the association of clinical factors, complications and functional results of four different diversions. Eur Urol, 2008. 53: 834.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17904276/
412. Wood, D.N., *et al.* Stomal complications of ileal conduits are significantly higher when formed in women with intractable urinary incontinence. J Urol, 2004. 172: 2300.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15538253/
413. Neal, D.E. Complications of ileal conduit diversion in adults with cancer followed up for at least five years. Br Med J (Clin Res Ed), 1985. 290: 1695.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3924218/
414. Mues, A.C., *et al.* Contemporary experience in the management of angiomyolipoma. J Endourol, 2010. 24: 1883.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20919915/
415. Donat, S.M., *et al.* Radical cystectomy in octogenarians--does morbidity outweigh the potential survival benefits? J Urol, 2010. 183: 2171.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20399461/
416. Hautmann, R.E., *et al.* 25 years of experience with 1,000 neobladders: long-term complications. J Urol, 2011. 185: 2207.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21497841/
417. Stein, J.P., *et al.* The orthotopic T pouch ileal neobladder: experience with 209 patients. J Urol, 2004. 172: 584.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15247737/
418. Abol-Enein, H., *et al.* Functional results of orthotopic ileal neobladder with serous-lined extramural ureteral reimplantation: experience with 450 patients. J Urol, 2001. 165: 1427.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11342891/
419. Stein, J.P., *et al.* Results with radical cystectomy for treating bladder cancer: a 'reference standard' for high-grade, invasive bladder cancer. BJU Int, 2003. 92: 12.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12823375/
420. Yossepowitch, O., *et al.* Orthotopic urinary diversion after cystectomy for bladder cancer: implications for cancer control and patterns of disease recurrence. J Urol, 2003. 169: 177.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12478130/
421. Stein, J.P., *et al.* Urethral tumor recurrence following cystectomy and urinary diversion: clinical and pathological characteristics in 768 male patients. J Urol, 2005. 173: 1163.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15758728/
422. Gerharz, E.W., *et al.* Quality of life after cystectomy and urinary diversion: an evidence based analysis. J Urol, 2005. 174: 1729.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16217273/
423. Porter, M.P., *et al.* Health related quality of life after radical cystectomy and urinary diversion for bladder cancer: a systematic review and critical analysis of the literature. J Urol, 2005. 173: 1318.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15758789/
424. Wiesner, C., *et al.* Continent cutaneous urinary diversion: long-term follow-up of more than 800 patients with ileocecal reservoirs. World J Urol, 2006. 24: 315.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16676186/
425. Thoeny, H.C., *et al.* Is ileal orthotopic bladder substitution with an afferent tubular segment detrimental to the upper urinary tract in the long term? J Urol, 2002. 168: 2030.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12394702/
426. Gakis, G., *et al.* [Benefits and risks of orthotopic neobladder reconstruction in female patients]. Aktuelle Urol, 2011. 42: 109.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21437834/

427. Stein, J.P., *et al.* Pathological guidelines for orthotopic urinary diversion in women with bladder cancer: a review of the literature. J Urol, 2007. 178: 756.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17631333/
428. Stein, J.P., *et al.* Indications for lower urinary tract reconstruction in women after cystectomy for bladder cancer: a pathological review of female cystectomy specimens. J Urol, 1995. 154: 1329.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7658531/
429. Vallancien, G., *et al.* Cystectomy with prostate sparing for bladder cancer in 100 patients: 10-year experience. J Urol, 2002. 168: 2413.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12441929/
430. Stenzl, A., *et al.* Radical cystectomy with orthotopic neobladder for invasive bladder cancer: a critical analysis of long term oncological, functional and quality of life results. Int Braz J Urol, 2010. 36: 537.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21044370/
431. Nielsen, M.E., *et al.* Association of hospital volume with conditional 90-day mortality after cystectomy: an analysis of the National Cancer Data Base. BJU Int, 2014. 114: 46.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24219110/
432. Porter, M.P., *et al.* Hospital volume and 90-day mortality risk after radical cystectomy: a population-based cohort study. World J Urol, 2011. 29: 73.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21132553/
433. Hautmann, R.E., *et al.* ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Urinary diversion. Eur Urol, 2013. 63: 67.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22995974/
434. Cookson, M.S., *et al.* Complications of radical cystectomy for nonmuscle invasive disease: comparison with muscle invasive disease. J Urol, 2003. 169: 101.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12478113/
435. Sabir, E.F., *et al.* Impact of hospital volume on local recurrence and distant metastasis in bladder cancer patients treated with radical cystectomy in Sweden. Scand J Urol, 2013. 47: 483.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23590830/
436. Morgan, T.M., *et al.* Volume outcomes of cystectomy--is it the surgeon or the setting? J Urol, 2012. 188: 2139.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23083864/
437. Finks, J.F., *et al.* Trends in hospital volume and operative mortality for high-risk surgery. N Engl J Med, 2011. 364: 2128.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21631325/
438. Corcoran, A.T., *et al.* Variation in performance of candidate surgical quality measures for muscle-invasive bladder cancer by hospital type. BJU Int, 2015. 115: 230.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24447637/
439. Ravi, P., *et al.* Benefit in regionalisation of care for patients treated with radical cystectomy: a nationwide inpatient sample analysis. BJU Int, 2014. 113: 733.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24007240/
440. Shabsigh, A., *et al.* Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. Eur Urol, 2009. 55: 164.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18675501/
441. Wang, Y.L., *et al.* Perioperative Blood Transfusion Promotes Worse Outcomes of Bladder Cancer after Radical Cystectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One, 2015. 10: e0130122.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26080092/
442. Buchner, A., *et al.* Dramatic impact of blood transfusion on cancer-specific survival after radical cystectomy irrespective of tumor stage. Scand J Urol, 2017. 51: 130.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28332428/
443. Zaid, H.B., *et al.* Efficacy and Safety of Intraoperative Tranexamic Acid Infusion for Reducing Blood Transfusion During Open Radical Cystectomy. Urology, 2016. 92: 57.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26968489/
444. Hammond, J., *et al.* Rates of venous thromboembolism among patients with major surgery for cancer. Ann Surg Oncol, 2011. 18: 3240.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21584837/
445. Potretzke, A.M., *et al.* Highest risk of symptomatic venous thromboembolic events after radical cystectomy occurs in patients with obesity or nonurothelial cancers. Urol Ann, 2015. 7: 355.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26229325/

446. Nuhn, P., *et al.* External validation of postoperative nomograms for prediction of all-cause mortality, cancer-specific mortality, and recurrence in patients with urothelial carcinoma of the bladder. Eur Urol, 2012. 61: 58.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21840642/
447. Madersbacher, S., *et al.* Radical cystectomy for bladder cancer today--a homogeneous series without neoadjuvant therapy. J Clin Oncol, 2003. 21: 690.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12586807/
448. Bruins, H.M., *et al.* Clinical outcomes and recurrence predictors of lymph node positive urothelial cancer after cystectomy. J Urol, 2009. 182: 2182.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19758623/
449. Abdollah, F., *et al.* Incidence, survival and mortality rates of stage-specific bladder cancer in United States: a trend analysis. Cancer Epidemiol, 2013. 37: 219.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23485480/
450. Bruins, H.M., *et al.* The Importance of Hospital and Surgeon Volume as Major Determinants of Morbidity and Mortality After Radical Cystectomy for Bladder Cancer: A Systematic Review and Recommendations by the European Association of Urology Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer Guideline Panel. Eur Urol Oncol, 2020. 3: 131.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31866215/
451. Richters, A., *et al.* Hospital volume is associated with postoperative mortality after radical cystectomy for treatment of bladder cancer. BJU Int, 2021. 128: 511.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33404154/
452. Llorente, C., *et al.* Effect of hospital volume on 90-day mortality after radical cystectomy for bladder cancer in Spain. World J Urol, 2020. 38: 1221.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31302754/
453. Maisch, P., *et al.* Outcomes of palliative cystectomy in patients with locally advanced pT4 bladder cancer. Urol Oncol, 2021. 39: 368.e11.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33431328/
454. Ghahestani, S.M., *et al.* Palliative treatment of intractable hematuria in context of advanced bladder cancer: a systematic review. Urol J, 2009. 6: 149.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19711266/
455. Srinivasan, V., *et al.* A comparison of two radiotherapy regimens for the treatment of symptoms from advanced bladder cancer. Clin Oncol (R Coll Radiol), 1994. 6: 11.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7513538/
456. Herr, H.W. Conservative management of muscle-infiltrating bladder cancer: prospective experience. J Urol, 1987. 138: 1162.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3669160/
457. Herr, H.W. Transurethral resection of muscle-invasive bladder cancer: 10-year outcome. J Clin Oncol, 2001. 19: 89.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11134199/
458. Holmäng, S., *et al.* Long-term followup of all patients with muscle invasive (stages T2, T3 and T4) bladder carcinoma in a geographical region. J Urol, 1997. 158: 389.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9224309/
459. Solsona, E., *et al.* Feasibility of radical transurethral resection as monotherapy for selected patients with muscle invasive bladder cancer. J Urol, 2010. 184: 475.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20620402/
460. Choudhury, A., *et al.* Hypofractionated radiotherapy in locally advanced bladder cancer: an individual patient data meta-analysis of the BC2001 and BCON trials. Lancet Oncol, 2021. 22: 246.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33539743/
461. Korpics, M., *et al.* Maximizing survival in patients with muscle-invasive bladder cancer undergoing curative bladder-preserving radiotherapy: the impact of radiotherapy dose escalation. J Radiat Oncol, 2017. 6: 387.
https://www.researchgate.net/publication/318459921
462. Hafeez, S., *et al.* Clinical Outcomes of Image Guided Adaptive Hypofractionated Weekly Radiation Therapy for Bladder Cancer in Patients Unsuitable for Radical Treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2017. 98: 115.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28586948/
463. Milosevic, M., *et al.* Radiotherapy for bladder cancer. Urology, 2007. 69: 80.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17280910/

464. Sondergaard, J., *et al.* A comparison of morbidity following conformal versus intensity-modulated radiotherapy for urinary bladder cancer. Acta Oncol, 2014. 53: 1321.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24980045/
465. Tonoli, S., *et al.* Radical radiotherapy for bladder cancer: retrospective analysis of a series of 459 patients treated in an Italian institution. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2006. 18: 52.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16477920/
466. Shelley, M.D., *et al.* Surgery versus radiotherapy for muscle invasive bladder cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2002: Cd002079.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11869621/
467. Booth, C.M., *et al.* Curative therapy for bladder cancer in routine clinical practice: a population-based outcomes study. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2014. 26: 506.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24954284/
468. Korpics, M.C., *et al.* Concurrent chemotherapy is associated with improved survival in elderly patients with bladder cancer undergoing radiotherapy. Cancer, 2017. 123: 3524.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28581675/
469. Scher, H.I., *et al.* Neoadjuvant M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) effect on the primary bladder lesion. J Urol, 1988. 139: 470.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3343728/
470. Herr, H.W., *et al.* Neoadjuvant chemotherapy and bladder-sparing surgery for invasive bladder cancer: ten-year outcome. J Clin Oncol, 1998. 16: 1298.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9552029/
471. Sternberg, C.N., *et al.* Can patient selection for bladder preservation be based on response to chemotherapy? Cancer, 2003. 97: 1644.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12655521/
472. Kachnic, L.A., *et al.* Bladder preservation by combined modality therapy for invasive bladder cancer. J Clin Oncol, 1997. 15: 1022.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9060542/
473. Als, A.B., *et al.* Long-term survival after gemcitabine and cisplatin in patients with locally advanced transitional cell carcinoma of the bladder: focus on supplementary treatment strategies. Eur Urol, 2007. 52: 478.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17383078/
474. Audenet, F., *et al.* Effectiveness of Transurethral Resection plus Systemic Chemotherapy as Definitive Treatment for Muscle Invasive Bladder Cancer in Population Level Data. J Urol, 2018. 200: 996.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29879397/
475. James, N.D., *et al.* Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. The New England journal of medicine, 2012. 366: 1477.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22512481/
476. Efstathiou, J.A., *et al.* Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer: the MGH experience. European urology, 2012. 61: 705.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22101114/
477. Merten, R., *et al.* Long-Term Experience of Chemoradiotherapy Combined with Deep Regional Hyperthermia for Organ Preservation in High-Risk Bladder Cancer (Ta, Tis, T1, T2). Oncologist, 2019. 24: e1341.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31292267/
478. Giacalone, N.J., *et al.* Long-term Outcomes After Bladder-preserving Tri-modality Therapy for Patients with Muscle-invasive Bladder Cancer: An Updated Analysis of the Massachusetts General Hospital Experience. Eur Urol, 2017. 71: 952.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28081860/
479. Mak, R.H., *et al.* Long-term outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer after selective bladder-preserving combined-modality therapy: a pooled analysis of Radiation Therapy Oncology Group protocols 8802, 8903, 9506, 9706, 9906, and 0233. J Clin Oncol, 2014. 32: 3801.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25366678/
480. Suer, E., *et al.* Significance of second transurethral resection on patient outcomes in muscle-invasive bladder cancer patients treated with bladder-preserving multimodal therapy. World J Urol, 2016. 34: 847.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26462931/
481. Ploussard, G., *et al.* Critical analysis of bladder sparing with trimodal therapy in muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. Eur Urol, 2014. 66: 120.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24613684/

482. Amestoy, F., *et al.* Review of hypo-fractionated radiotherapy for localized muscle invasive bladder cancer. Crit Rev Oncol Hematol, 2019. 142: 76.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31377435/
483. Hoskin, P.J., *et al.* Radiotherapy with concurrent carbogen and nicotinamide in bladder carcinoma. J Clin Oncol, 2010. 28: 4912.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20956620/
484. Coen, J.J., *et al.* Bladder Preservation With Twice-a-Day Radiation Plus Fluorouracil/Cisplatin or Once Daily Radiation Plus Gemcitabine for Muscle-Invasive Bladder Cancer: NRG/RTOG 0712-A Randomized Phase II Trial. J Clin Oncol, 2019. 37: 44.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30433852/
485. Ramani, V.A., *et al.* Differential complication rates following radical cystectomy in the irradiated and nonirradiated pelvis. Eur Urol, 2010. 57: 1058.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20022162/
486. Kulkarni, G.S., *et al.* Propensity Score Analysis of Radical Cystectomy Versus Bladder-Sparing Trimodal Therapy in the Setting of a Multidisciplinary Bladder Cancer Clinic. J Clin Oncol, 2017. 35: 2299.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28410011/
487. Krasnow, R.E., *et al.* Clinical Outcomes of Patients with Histologic Variants of Urothelial Cancer Treated with Trimodality Bladder-sparing Therapy. Eur Urol, 2017. 72: 54.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28040351/
488. Cohen, S.M., *et al.* The role of perioperative chemotherapy in the treatment of urothelial cancer. Oncologist, 2006. 11: 630.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16794242/
489. Eswara, J.R., *et al.* Complications and long-term results of salvage cystectomy after failed bladder sparing therapy for muscle invasive bladder cancer. J Urol, 2012. 187: 463.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22177159/
490. Mitin, T., *et al.* Long-Term Outcomes Among Patients Who Achieve Complete or Near-Complete Responses After the Induction Phase of Bladder-Preserving Combined-Modality Therapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Pooled Analysis of NRG Oncology/RTOG 9906 and 0233. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2016. 94: 67.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26700703/
491. Sanchez, A., *et al.* Incidence, Clinicopathological Risk Factors, Management and Outcomes of Nonmuscle Invasive Recurrence after Complete Response to Trimodality Therapy for Muscle Invasive Bladder Cancer. J Urol, 2018. 199: 407.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28870862/
492. Ritch, C.R., *et al.* Propensity matched comparative analysis of survival following chemoradiation or radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer. BJU Int, 2018. 121: 745.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29281848/
493. Cahn, D.B., *et al.* Contemporary use trends and survival outcomes in patients undergoing radical cystectomy or bladder-preservation therapy for muscle-invasive bladder cancer. Cancer, 2017. 123: 4337.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28743162/
494. Williams, S.B., *et al.* Comparing Survival Outcomes and Costs Associated With Radical Cystectomy and Trimodal Therapy for Older Adults With Muscle-Invasive Bladder Cancer. JAMA Surg, 2018. 153: 881.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29955780/
495. Fahmy, O., *et al.* A systematic review and meta-analysis on the oncological long-term outcomes after trimodality therapy and radical cystectomy with or without neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. Urol Oncol, 2018. 36: 43.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29102254/
496. Efstathiou, J.A., *et al.* Late pelvic toxicity after bladder-sparing therapy in patients with invasive bladder cancer: RTOG 89-03, 95-06, 97-06, 99-06. J Clin Oncol, 2009. 27: 4055.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19636019/
497. Huddart, R.A., *et al.* Patient-reported Quality of Life Outcomes in Patients Treated for Muscle-invasive Bladder Cancer with Radiotherapy ± Chemotherapy in the BC2001 Phase III Randomised Controlled Trial. Eur Urol, 2020. 77: 260.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31843338/
498. Mak, K.S., *et al.* Quality of Life in Long-term Survivors of Muscle-Invasive Bladder Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2016. 96: 1028.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27727064/

499. Sherry, A.D., *et al.* Intensity-modulated radiotherapy is superior to three-dimensional conformal radiotherapy in the trimodality management of muscle-invasive bladder cancer with daily cone beam computed tomography optimization. J Radiat Oncol, 2019. 8: 395.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33343830/
500. Quirt, J.S., *et al.* Patterns of Referral to Radiation Oncology among Patients with Bladder Cancer: a Population-based Study. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2017. 29: 171.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27829531/
501. Sylvester, R., *et al.* The role of adjuvant combination chemotherapy after cystectomy in locally advanced bladder cancer: what we do not know and why. Ann Oncol, 2000. 11: 851.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10997813/
502. Donat, S.M., *et al.* Potential impact of postoperative early complications on the timing of adjuvant chemotherapy in patients undergoing radical cystectomy: a high-volume tertiary cancer center experience. Eur Urol, 2009. 55: 177.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18640770/
503. Collaboration, A.B.C.A.M.-a. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Eur Urol, 2005. 48: 189.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15939530/
504. Leow, J.J., *et al.* Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: a 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. Eur Urol, 2014. 66: 42.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24018020/
505. Cognetti, F., *et al.* Adjuvant chemotherapy with cisplatin and gemcitabine versus chemotherapy at relapse in patients with muscle-invasive bladder cancer submitted to radical cystectomy: an Italian, multicenter, randomized phase III trial. Ann Oncol, 2012. 23: 695.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21859900/
506. Paz-Ares L.G., *et al.* Randomized phase III trial comparing adjuvant paclitaxel/gemcitabine/cisplatin (PGC) to observation in patients with resected invasive bladder cancer: Results of the Spanish Oncology Genitourinary Group (SOGUG) 99/01 study. J Clin Oncol (Meeting Abstracts), 2010. vol. 28 no. 18_suppl LBA4518.
https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2010.28.18_suppl.lba4518
507. Stadler, W.M., *et al.* Phase III study of molecularly targeted adjuvant therapy in locally advanced urothelial cancer of the bladder based on p53 status. J Clin Oncol, 2011. 29: 3443.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21810677/
508. Lehmann, J., *et al.* Complete long-term survival data from a trial of adjuvant chemotherapy vs control after radical cystectomy for locally advanced bladder cancer. BJU Int, 2006. 97: 42.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16336326/
509. Freiha, F., *et al.* A randomized trial of radical cystectomy versus radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexate chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. J Urol, 1996. 155: 495.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8558644/
510. Stockle, M., *et al.* Adjuvant polychemotherapy of nonorgan-confined bladder cancer after radical cystectomy revisited: long-term results of a controlled prospective study and further clinical experience. J Urol, 1995. 153: 47.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7966789/
511. Studer, U.E., *et al.* Adjuvant cisplatin chemotherapy following cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized trial. J Urol, 1994. 152: 81.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8201695/
512. Skinner, D.G., *et al.* Adjuvant chemotherapy following cystectomy benefits patients with deeply invasive bladder cancer. Semin Urol, 1990. 8: 279.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2284533/
513. Lehmann, J., *et al.* Adjuvant cisplatin plus methotrexate versus methotrexate, vinblastine, epirubicin, and cisplatin in locally advanced bladder cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial (AUO-AB 05/95). J Clin Oncol, 2005. 23: 4963.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15939920/
514. Svatek, R.S., *et al.* The effectiveness of off-protocol adjuvant chemotherapy for patients with urothelial carcinoma of the urinary bladder. Clin Cancer Res, 2010. 16: 4461.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20651056/
515. Sternberg, C.N., *et al.* Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3-pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol, 2015. 16: 76.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25498218/

516. Galsky, M.D., *et al.* Effectiveness of Adjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Bladder Cancer. J Clin Oncol, 2016. 34: 825.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26786930/
517. Berg, S., *et al.* Impact of adjuvant chemotherapy in patients with adverse features and variant histology at radical cystectomy for muscle-invasive carcinoma of the bladder: Does histologic subtype matter? Cancer, 2019. 125: 1449.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30620387/
518. Bajorin, D.F., *et al.* Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. N Engl J Med, 2021. 384: 2102.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34077643/
519. Bellmunt, J., *et al.* Adjuvant atezolizumab versus observation in muscle-invasive urothelial carcinoma (IMvigor010): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol, 2021. 22: 525.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33721560/
520. U.S. Food & Drug Administration. FDA approves nivolumab for adjuvant treatment of urothelial carcinoma. 2021. [Access date March 2022].
https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-nivolumab-adjuvant-treatment-urothelial-carcinoma#
521. Galsky, M.D., *et al.* A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. Lancet Oncol, 2011. 12: 211.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21376284/
522. Galsky, M.D., *et al.* Treatment of patients with metastatic urothelial cancer “unfit” for Cisplatin-based chemotherapy. J Clin Oncol, 2011. 29: 2432.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21555688/
523. Hussain, S.A., *et al.* A study of split-dose cisplatin-based neo-adjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. Oncol Lett, 2012. 3: 855.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22741006/
524. Hussain, S.A., *et al.* A phase I/II study of gemcitabine and fractionated cisplatin in an outpatient setting using a 21-day schedule in patients with advanced and metastatic bladder cancer. Br J Cancer, 2004. 91: 844.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15292922/
525. Morales-Barrera, R., *et al.* Cisplatin and gemcitabine administered every two weeks in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma and impaired renal function. Eur J Cancer, 2012. 48: 1816.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22595043/
526. De Santis, M., *et al.* Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/ carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer “unfit” for cisplatin-based chemotherapy: phase II--results of EORTC study 30986. J Clin Oncol, 2009. 27: 5634.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19786668/
527. Bellmunt, J., *et al.* New therapeutic challenges in advanced bladder cancer. Semin Oncol, 2012. 39: 598.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23040256/
528. von der Maase, H., *et al.* Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. J Clin Oncol, 2005. 23: 4602.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16034041/
529. Sternberg, C.N., *et al.* Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924. J Clin Oncol, 2001. 19: 2638.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11352955/
530. Sternberg, C.N., *et al.* Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. Eur J Cancer, 2006. 42: 50.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16330205/
531. Bellmunt, J., *et al.* Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. J Clin Oncol, 2012. 30: 1107.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22370319/

532. Rosenberg, J.E., *et al.* Randomized Phase III Trial of Gemcitabine and Cisplatin With Bevacizumab or Placebo in Patients With Advanced Urothelial Carcinoma: Results of CALGB 90601 (Alliance). J Clin Oncol, 2021. 39: 2486.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33989025/
533. Galsky, M.D., *et al.* Comparative effectiveness of cisplatin-based and carboplatin-based chemotherapy for treatment of advanced urothelial carcinoma. Ann Oncol, 2012. 23: 406.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21543626/
534. Bamias, A., *et al.* Impact of contemporary patterns of chemotherapy utilization on survival in patients with advanced cancer of the urinary tract: a Retrospective International Study of Invasive/Advanced Cancer of the Urothelium (RISC). Ann Oncol, 2018. 29: 361.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29077785/
535. Sternberg, C.N., *et al.* Chemotherapy with an every-2-week regimen of gemcitabine and paclitaxel in patients with transitional cell carcinoma who have received prior cisplatin-based therapy. Cancer, 2001. 92: 2993.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11753976/
536. Meluch, A.A., *et al.* Paclitaxel and gemcitabine chemotherapy for advanced transitional-cell carcinoma of the urothelial tract: a phase II trial of the Minnie pearl cancer research network. J Clin Oncol, 2001. 19: 3018.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11408496/
537. Calabro, F., *et al.* Gemcitabine and paclitaxel every 2 weeks in patients with previously untreated urothelial carcinoma. Cancer, 2009. 115: 2652.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19396817/
538. De Santis, M., *et al.* Vinflunine-gemcitabine versus vinflunine-carboplatin as first-line chemotherapy in cisplatin-unfit patients with advanced urothelial carcinoma: results of an international randomized phase II trial (JASINT1). Ann Oncol, 2016. 27: 449.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26673352/
539. Galsky, M.D., *et al.* Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet, 2020. 395: 1547.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32416780/
540. Powles, T., *et al.* Pembrolizumab alone or combined with chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy for advanced urothelial carcinoma (KEYNOTE-361): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol, 2021. 22: 931.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34051178/
541. Powles, T., *et al.* Durvalumab alone and durvalumab plus tremelimumab versus chemotherapy in previously untreated patients with unresectable, locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (DANUBE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol, 2020. 21: 1574.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32971005/
542. Balar, A.V., *et al.* First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol, 2017. 18: 1483.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28967485/
543. Balar, A.V., *et al.* Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet, 2017. 389: 67.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27939400/
544. Galsky, M.D., *et al.* Randomized Double-Blind Phase II Study of Maintenance Pembrolizumab Versus Placebo After First-Line Chemotherapy in Patients With Metastatic Urothelial Cancer. J Clin Oncol, 2020. 38: 1797.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32271672/
545. Powles, T., *et al.* Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. N Engl J Med, 2020. 383: 1218.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32945632/
546. Oing, C., *et al.* Second Line Chemotherapy for Advanced and Metastatic Urothelial Carcinoma: Vinflunine and Beyond-A Comprehensive Review of the Current Literature. J Urol, 2016. 195: 254.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26410730/
547. Raggi, D., *et al.* Second-line single-agent versus doublet chemotherapy as salvage therapy for metastatic urothelial cancer: a systematic review and meta-analysis. Ann Oncol, 2016. 27: 49.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26487582/

548. Albers, P., *et al.* Randomized phase III trial of 2nd line gemcitabine and paclitaxel chemotherapy in patients with advanced bladder cancer: short-term versus prolonged treatment [German Association of Urological Oncology (AUO) trial AB 20/99]. Ann Oncol, 2011. 22: 288.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20682548/
549. Fechner, G., *et al.* Randomised phase II trial of gemcitabine and paclitaxel second-line chemotherapy in patients with transitional cell carcinoma (AUO Trial AB 20/99). Int J Clin Pract, 2006. 60: 27.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16409425/
550. Bellmunt, J., *et al.* Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. J Clin Oncol, 2009. 27: 4454.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19687335/
551. Petrylak, D.P., *et al.* Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma after platinum-based therapy (RANGE): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet, 2017. 390: 2266.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28916371/
552. Petrylak, D.P., *et al.* Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma after platinum-based therapy (RANGE): overall survival and updated results of a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol, 2020. 21: 105.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31753727/
553. Bellmunt, J., *et al.* Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. N Engl J Med, 2017. 376: 1015.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28212060/
554. Powles, T., *et al.* MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. Nature, 2014. 515: 558.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25428503/
555. Powles, T., *et al.* Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet, 2018. 391: 748.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29268948/
556. Sharma, P., *et al.* Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol, 2017. 18: 312.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28131785/
557. Postow, M.A., *et al.* Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. N Engl J Med, 2018. 378: 158.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29320654/
558. Brahmer, J.R., *et al.* Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol, 2018. 36: 1714.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29442540/
559. Maher, V.E., *et al.* Analysis of the Association Between Adverse Events and Outcome in Patients Receiving a Programmed Death Protein 1 or Programmed Death Ligand 1 Antibody. J Clin Oncol, 2019. 37: 2730.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31116675/
560. Rosenberg, J.E., *et al.* Pivotal Trial of Enfortumab Vedotin in Urothelial Carcinoma After Platinum and Anti-Programmed Death 1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. J Clin Oncol, 2019. 37: 2592.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31356140/
561. Chang, E., *et al.* FDA Approval Summary: Enfortumab Vedotin for Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. Clin Cancer Res, 2020.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32962979/
562. European Medicines Agency. Padcev - enfortumab vedotin. 2021. [Access date March 2022].
https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/padcev
563. Yu, E.Y., *et al.* Enfortumab vedotin after PD-1 or PD-L1 inhibitors in cisplatin-ineligible patients with advanced urothelial carcinoma (EV-201): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol, 2021. 22: 872.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33991512/
564. Powles, T., *et al.* Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. N Engl J Med, 2021. 384: 1125.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33577729/

565. Rosenberg, J.E., *et al.* Study EV-103: Preliminary durability results of enfortumab vedotin plus pembrolizumab for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. J Clin Oncol, 2020. 38: 441. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.6_suppl.441
566. Tagawa, S.T., *et al.* TROPHY-U-01: A Phase II Open-Label Study of Sacituzumab Govitecan in Patients With Metastatic Urothelial Carcinoma Progressing After Platinum-Based Chemotherapy and Checkpoint Inhibitors. J Clin Oncol, 2021. 39: 2474. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33929895/
567. Robertson, A.G., *et al.* Comprehensive Molecular Characterization of Muscle-Invasive Bladder Cancer. Cell, 2018. 174: 1033. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30096301/
568. Birtle, A., *et al.* Adjuvant chemotherapy in upper tract urothelial carcinoma (the POUT trial): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet, 2020. 395: 1268. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32145825/
569. Coleman, R.E. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. Cancer Treat Rev, 2001. 27: 165. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11417967/
570. Aapro, M., *et al.* Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. Ann Oncol, 2008. 19: 420. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17906299/
571. Zaghloul, M.S., *et al.* A prospective, randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in bony metastatic bladder cancer. Int J Clin Oncol, 2010. 15: 382. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20354750/
572. Henry, D.H., *et al.* Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. J Clin Oncol, 2011. 29: 1125. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21343556/
573. Rosen, L.S., *et al.* Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. Cancer, 2004. 100: 2613. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15197804/
574. Cella, D.F., *et al.* The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. J Clin Oncol, 1993. 11: 570. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8445433/
575. Aaronson, N.K., *et al.* The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst, 1993. 85: 365. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8433390/
576. Ware, J.E., Jr., *et al.* The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. Med Care, 1992. 30: 473. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1593914/
577. Gilbert, S.M., *et al.* Development and validation of the Bladder Cancer Index: a comprehensive, disease specific measure of health related quality of life in patients with localized bladder cancer. J Urol, 2010. 183: 1764. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20299056/
578. Bessa, A., *et al.* Unmet needs in sexual health in bladder cancer patients: a systematic review of the evidence. BMC Urol, 2020. 20: 64. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32493286/
579. Catto, J.W.F., *et al.* Quality of Life After Bladder Cancer: A Cross-sectional Survey of Patient-reported Outcomes. Eur Urol, 2021. 79: 621. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33581875/
580. Smith, A.B., *et al.* Impact of bladder cancer on health-related quality of life. BJU Int, 2018. 121: 549. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28990272/
581. Ware, J.E., Jr., *et al.* Evaluating translations of health status questionnaires. Methods from the IQOLA project. International Quality of Life Assessment. Int J Technol Assess Health Care, 1995. 11: 525. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7591551/
582. Feuerstein, M.A., *et al.* Propensity-matched analysis of patient-reported outcomes for neoadjuvant chemotherapy prior to radical cystectomy. World J Urol, 2019. 37: 2401. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30798382/

583. Kitamura, H., *et al.* Effect of neoadjuvant chemotherapy on health-related quality of life in patients with muscle-invasive bladder cancer: results from JCOG0209, a randomized phase III study. Jpn J Clin Oncol, 2020. 50: 1464.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32699909/
584. Cerruto, M.A., *et al.* Systematic review and meta-analysis of non RCT's on health related quality of life after radical cystectomy using validated questionnaires: Better results with orthotopic neobladder versus ileal conduit. Eur J Surg Oncol, 2016. 42: 343.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26620844/
585. Clifford, T.G., *et al.* Prospective Evaluation of Continence Following Radical Cystectomy and Orthotopic Urinary Diversion Using a Validated Questionnaire. J Urol, 2016. 196: 1685.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27256205/
586. Bartsch, G., *et al.* Urinary functional outcomes in female neobladder patients. World J Urol, 2014. 32: 221.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24317553/
587. Becerra, M.F., *et al.* Health Related Quality of Life of Patients with Bladder Cancer in the RAZOR Trial: A Multi-Institutional Randomized Trial Comparing Robot versus Open Radical Cystectomy. J Urol, 2020. 204: 450.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32271690/
588. Bochner, B.H., *et al.* Comparing Open Radical Cystectomy and Robot-assisted Laparoscopic Radical Cystectomy: A Randomized Clinical Trial. Eur Urol, 2015. 67: 1042.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25496767/
589. Fossa, S.D., *et al.* Quality of life in patients with muscle-infiltrating bladder cancer and hormone-resistant prostatic cancer. Eur Urol, 1989. 16: 335.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2476317/
590. Nagele, U., *et al.* The rationale for radical cystectomy as primary therapy for T4 bladder cancer. World J Urol, 2007. 25: 401.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17525849/
591. Fokdal, L., *et al.* Radical radiotherapy for urinary bladder cancer: treatment outcomes. Expert Rev Anticancer Ther, 2006. 6: 269.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16445379/
592. Rodel, C., *et al.* Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. J Clin Oncol, 2002. 20: 3061.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12118019/
593. Vaughn, D.J., *et al.* Health-Related Quality-of-Life Analysis From KEYNOTE-045: A Phase III Study of Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Previously Treated Advanced Urothelial Cancer. J Clin Oncol, 2018. 36: 1579.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29590008/
594. Malkowicz, S.B., *et al.* Muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. Urology, 2007. 69: 3.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17280906/
595. Karakiewicz, P.I., *et al.* Nomogram for predicting disease recurrence after radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol, 2006. 176: 1354.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16952631/
596. Zaak, D., *et al.* Predicting individual outcomes after radical cystectomy: an external validation of current nomograms. BJU Int, 2010. 106: 342.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20002664/
597. Giannarini, G., *et al.* Do patients benefit from routine follow-up to detect recurrences after radical cystectomy and ileal orthotopic bladder substitution? Eur Urol, 2010. 58: 486.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20541311/
598. Volkmer, B.G., *et al.* Oncological followup after radical cystectomy for bladder cancer-is there any benefit? J Urol, 2009. 181: 1587.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19233433/
599. Boorjian, S.A., *et al.* Detection of asymptomatic recurrence during routine oncological followup after radical cystectomy is associated with improved patient survival. J Urol, 2011. 186: 1796.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21944088/
600. Soukup, V., *et al.* Follow-up after surgical treatment of bladder cancer: a critical analysis of the literature. Eur Urol, 2012. 62: 290.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22609313/
601. Huguet, J. Follow-up after radical cystectomy based on patterns of tumour recurrence and its risk factors. Actas Urol Esp, 2013. 37: 376.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23611464/

602. Ghoneim, M.A., *et al.* Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: 2,720 consecutive cases 5 years later. J Urol, 2008. 180: 121.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18485392/
603. Donat, S.M. Staged based directed surveillance of invasive bladder cancer following radical cystectomy: valuable and effective? World J Urol, 2006. 24: 557.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17009050/
604. Mathers, M.J., *et al.* Is there evidence for a multidisciplinary follow-up after urological cancer? An evaluation of subsequent cancers. World J Urol, 2008. 26: 251.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18421461/
605. Vrooman, O.P., *et al.* Follow-up of patients after curative bladder cancer treatment: guidelines vs. practice. Curr Opin Urol, 2010. 20: 437.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20657286/
606. Cagiannos, I., *et al.* Surveillance strategies after definitive therapy of invasive bladder cancer. Can Urol Assoc J, 2009. 3: S237.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20019993/
607. Bekku, K., *et al.* Could salvage surgery after chemotherapy have clinical impact on cancer survival of patients with metastatic urothelial carcinoma? Int J Clin Oncol, 2013. 18: 110.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22095246/
608. Lehmann, J., *et al.* Surgery for metastatic urothelial carcinoma with curative intent: the German experience (AUO AB 30/05). Eur Urol, 2009. 55: 1293.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19058907/
609. Fahmy, O., *et al.* Urethral recurrence after radical cystectomy for urothelial carcinoma: A systematic review and meta-analysis. Urol Oncol, 2018. 36: 54.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29196179/
610. Varol, C., *et al.* Treatment of urethral recurrence following radical cystectomy and ileal bladder substitution. J Urol, 2004. 172: 937.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15311003/
611. Gakis, G., *et al.* Systematic Review on the Fate of the Remnant Urothelium after Radical Cystectomy. Eur Urol, 2017. 71: 545.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27720534/
612. Picozzi, S., *et al.* Upper urinary tract recurrence following radical cystectomy for bladder cancer: a meta-analysis on 13,185 patients. J Urol, 2012. 188: 2046.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23083867/
613. Sanderson, K.M., *et al.* Upper tract urothelial recurrence following radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: an analysis of 1,069 patients with 10-year followup. J Urol, 2007. 177: 2088.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17509294/
614. Stewart-Merrill, S.B., *et al.* Evaluation of current surveillance guidelines following radical cystectomy and proposal of a novel risk-based approach. Urol Oncol, 2015. 33: 339.e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26031371/
615. Martini, A., *et al.* Oncologic Surveillance for Variant Histology Bladder Cancer after Radical Cystectomy. J Urol, 2021. 206: 885.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34032498/
616. Gupta, A., *et al.* Risk of fracture after radical cystectomy and urinary diversion for bladder cancer. J Clin Oncol, 2014. 32: 3291.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25185104/
617. Hautmann, R.E., *et al.* Functional Outcome and Complications following Ileal Neobladder Reconstruction in Male Patients without Tumor Recurrence. More than 35 Years of Experience from a Single Center. J Urol, 2021. 205: 174.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32856988/
618. Stenzl, A., *et al.* Urethra-sparing cystectomy and orthotopic urinary diversion in women with malignant pelvic tumors. Cancer, 2001. 92: 1864.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11745259/
619. Shah, S.H., *et al.* Ureteroenteric Strictures After Open Radical Cystectomy and Urinary Diversion: The University of Southern California Experience. Urology, 2015. 86: 87.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25987494/

10. ÇIKAR ÇATIŞMASI

All members of the Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer Guidelines Working Group have provided disclosure statements of all relationships that they have that might be perceived as a potential source of a conflict of interest. This information is publicly accessible through the European Association of Urology website: https://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/?type=panel.

This guidelines document was developed with the financial support of the European Association of Urology. No external sources of funding and support have been involved. The EAU is a non-profit organization and funding is limited to administrative assistance and travel and meeting expenses. No honoraria or other reimbursements have been provided.

11. KAYNAK BİLGİLERİ

The format in which to cite the EAU Guidelines will vary depending on the style guide of the journal in which the citation appears. Accordingly, the number of authors or whether, for instance, to include the publisher, location, or an ISBN number may vary.

The compilation of the complete Guidelines should be referenced as:
EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022. ISBN 978-94-92671-16-5.

If a publisher and/or location is required, include:
EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/

References to individual guidelines should be structured in the following way:
Contributors' names. Title of resource. Publication type. ISBN. Publisher and publisher location, year.

Avrupa Üroloji Derneği (EAU)

Penil Kanser Kılavuzu

O.W. Hakenberg (Chair), E. Compérat, S. Minhas,
A. Necchi, C. Protzel, N. Watkin (Vice-chair)
Guidelines Associate: R. Robinson

Çeviri: Dr. Bilgin BİRSÖZ

© European Association of Urology 2022

European Association of Urology

İÇİNDEKİLER SAYFA

1. GİRİŞ 4
   1.1 Amaç ve Hedefler 4
   1.2 Panel Bileşimi 4
   1.3 Mevcut Yayınlar 4
   1.4 Yayın Geçmişi 4
   1.5 Değişikliklerin Özeti 4

2. YÖNTEMLER 5
   2.1 Veri Tanımlama 5

3. EPİDEMİYOLOJİ, ETİYOLOJİ VE PATOLOJİ 6
   3.1 Penil Kanserin Tanımı 6
   3.2 Epidemiyoloji 6
   3.3 Risk Faktörleri ve Korunma 7
   3.4 Patoloji 8
      3.4.1 Patoloji Örneklerinin Hazırlanması 9
      3.4.2 Patoloji Raporu 9
      3.4.3 Derecelendirme 9
      3.4.4 Patolojik Prognostik Faktörler 10
      3.4.5 Penil Kanser ve HPV 10
      3.4.6 Penil Biyopsi 10
      3.4.7 İntraoperatif Frozen Kesitler ve Cerrahi Sınırlar 11
      3.4.8 Tümör Numunelerinin Patolojik Değerlendirmesi İçin Kılavuzlar 11

4. EVRELEME VE SINIFLANDIRMA SİSTEMLERİ 11
   4.1 TNM Sınıflandırması 11
   4.2 Evreleme ve Sınıflandırma Klavuzları 12

5. TANISAL DEĞERLENDİRME VE EVRELEME 12
   5.1 Birincil Lezyon 12
   5.2 Bölgesel Lenf Nodları 12
      5.2.1 Palpe Edilemeyen İnguinal Lenf Nodları 12
      5.2.2 Palpe Edilebilen İnguinal Lenf Nodları 13
   5.3 Uzak Metastazlar 13
   5.4 Penil Kanser Teşhisi ve Evrelemesi İçin Kılavuzlar 13

6. HASTALIK YÖNETİMİ 13
   6.1 Primer Tümörün Tedavisi 13
      6.1.1 Yüzeyel Non-İnvaziv Hastalığın (PeIN) Tedavisi 14
      6.1.2 Glans İle Sınırlı İnvaziv Hastalığın Tedavisi (Kategori T1/T2) 14
         6.1.2.1 İntraoperatif Frozen-Section 14
         6.1.2.2 Negatif Cerrahi Sınırların Genişliği 14
      6.1.3 Farklı Cerrahi Organ Koruyucu Tedavilerin Sonuçları 14
         6.1.3.1 Lazer Tedavisi 14
         6.1.3.2 Moh'un Mikrografik Cerrahisi 15
         6.1.3.3 Glans Resurfacing (Glansın Yeniden Kaplanması) 15
         6.1.3.4 Glansektomi 15
         6.1.3.5 Parsiyel Penektomi 15
         6.1.3.6 Cerrahi Tekniklerin Sonuçlarının Özeti 15
      6.1.4 T1 ve T2 Hastalık İçin Radyoterapi Sonuçlarının Özeti 15
      6.1.5 İnvaziv Penis Kanseri (T2-T4) İçin Tedavi Önerileri 16
         6.1.5.1 Glansla Sınırlı, Üretra Tutulumu Olan veya Olmayan İnvaziv Hastalığın Tedavisi (T2) 16
         6.1.5.2 Korpora Kavernozayı ve/veya Üretrayı İnvaze Eden Hastalığın Tedavisi (T3) 16
         6.1.5.3 Komşu Yapıları İnvaze Eden Lokal İleri Hastalığın Tedavisi (T4) 16
         6.1.5.4 Organ Koruyucu Cerrahi Sonrası Lokal Nüks 16

6.1.6 Penis Karsinomunun Evre Temelli Lokal Tedavisi İçin Kılavuzlar 17
6.2 Bölgesel Lenf Nodlarının Yönetimi 17
6.2.1 Klinik Olarak Normal İnguinal Lenf Nodları (Cn0) Olan Hastaların Yönetimi 17
6.2.1.1 İzlem 18
6.2.1.2 İnvaziv Nodal Evreleme 18
6.2.2 Palpe Edilebilen İnguinal Lenf Nodları (cN1/cN2) Olan Hastaların Yönetimi 18
6.2.2.1 Radikal İnguinal Lenfadenektomi 18
6.2.2.2 Pelvik Lenfadenektomi 19
6.2.3 Fikse İnguinal Lenf Nodları (cN3) Olan Hastaların Yönetimi 19
6.2.4 Lenf Nodu Nüksünün Yönetimi 19
6.2.5 Lenf Nodu Hastalığında Radyoterapinin Rolü 19
6.2.6 Nodal Metastazların Tedavi Stratejileri İçin Kılavuzlar 20
6.3 Kemoterapi 20
6.3.1 Radikal İnguinal Lenfadenektomi Sonrası Nod Pozitif Hastalarda Adjuvan Kemoterapi 20
6.3.2 Fikse Veya Nüks İnguinal Lenf Nodları Olan Hastalarda Neoadjuvan Kemoterapi 20
6.3.3 İlerlemiş Ve Nüks Eden Hastalıkta Palyatif Kemoterapi 21
6.3.4 İntra-arterial Kemoterapi 21
6.3.5 Hedefe Yönelik Tedavi 21
6.3.6 Kemoterapi Kılavuzları 21

7. TAKİP 22
7.1 Takip Gerekçesi 22
7.1.1 Takip Ne Zaman ve Nasıl Yapılır 22
7.1.2 Primer Tümörün Nüksü 22
7.1.3 Bölgesel Nüks 22
7.1.4 Penil Kanserde Takip İçin Kılavuzlar 23
7.2 Yaşam Kalitesi 23
7.2.1 Penis Kanseri Tedavisinin Yol Açtığı Sonuçlar 23
7.2.2 Lazer Tedavisi Sonrası Cinsel Aktivite ve Yaşam Kalitesi 23
7.2.3 Glansın Yeniden Kaplanması (Resurfacing) Sonrasında Cinsel Aktivite 24
7.2.4 Glansektomi Sonrası Cinsel Aktivite 24
7.2.5 Parsiyel Penektomi Sonrası Cinsel İşlev 24
7.2.6 Total Penektomi Sonrası Yaşam Kalitesi ve Cinsel İşlev 24
7.2.7 Parsiyel Penektomi Sonrası Yaşam Kalitesi 24
7.3 Total Fallik Rekonstrüksiyon 24
7.4 Özelleştirilmiş Bakım 24

8. KAYNAKLAR 25

9. ÇIKAR ÇATIŞMASI 36

10. ATIF BİLGİLERİ 36

1. GİRİŞ

1.1 Amaç ve Hedefler

Avrupa Üroloji Derneği (EAU) Penil Kanser Kılavuzları, penil skuamöz hücreli karsinomun (SCC) teşhisi ve tedavisi hakkında güncel bilgiler sağlar.

Klinik kılavuzların uzmanlar için mevcut en iyi kanıtları sunduğu, ancak kılavuz tavsiyelerini takip etmenin mutlaka en iyi sonucu vermeyeceği vurgulanmalıdır. Kılavuzlar, hastalar için tedavi kararları verilirken asla klinik uzmanlığın yerini alamaz, daha ziyade kişisel değerleri ve tercihleri, hastaların bireysel koşullarını da hesaba katarak kararlara odaklanılmasına yardımcı olur. Kılavuzlar mutlak bağlayıcı değildir ve yasal açıdan bir bakım standardı olma iddiası taşımaz.

1.2. Panel Bileşimi

EAU Penil Kanseri Kılavuzları Paneli, bir patolog ve bir onkoloğun da dahil olduğu uluslararası multidisipliner bir klinisyen grubundan oluşur. Bu panelin üyeleri uzmanlıklarına göre penil kanseri olduğundan şüphelenilen hastaları tedavi eden profesyonelleri temsil etmek üzere seçilmiştir. Bu belgenin hazırlanmasına katkı veren tüm uzmanlar, potansiyel çıkar çatışması beyanlarını sunmuşlardır, bu beyanlar http://uroweb.org/guideline/penile-cancer/ adresinde mevcuttur.

1.3. Mevcut Yayınlar

Hem basılı hem de iOS ve Android cihazlar için bir uygulama olarak özet kılavuzlar (Cep kılavuzları) mevcuttur. Bunlar, tam metin versiyonu ile birlikte değerlendirilmeyi gerektirebilecek kısaltılmış versiyonlardır. Penil Kanseri Klavuzları'nın tüm versiyonlarının bir dizi çevirileri gibi, en sonuncusu 2014 [1] yılına dayanan çeşitli bilimsel yayınlar mevcuttur. Tüm belgelere EAU web sitesi Uroweb'den ulaşılabilir: http://uroweb.org/guideline/penile-cancer/.

1.4. Yayın Geçmişi

EAU Penil Kanseri Klavuzu ilk olarak 2000 yılında yayınlandı; mevcut yayın, 2017 baskısının sınırlı bir güncellemesini sunar.

1.5. Değişikliklerin Özeti

2018 baskısı için önemli değişiklikler:

Bölüm 3 - Epidemiyoloji, etiyoloji ve patoloji. Penil karsinomlarının çeşitli histolojik alt tipleri, risk faktörleri ve insan papilloma virüsü (HPV) ilişkisi hakkında yeni bilgiler eklenmiştir.

Yeni ve değiştirilmiş öneriler şu bölümlerde bulunabilir:

3.4.8 Tümör örneklerinin patolojik değerlendirmesi için kılavuzlar

Öneriler	Öneri Derecesi
Penil karsinom örneklerinin patolojik değerlendirmesi, insan papilloma virüsü varlığının bir değerlendirmesini içermelidir.	Güçlü
Penil karsinom örneklerinin patolojik değerlendirmesi, skuamöz hücreli karsinom alt tipinin teşhisini içermelidir.	Güçlü
Penil karsinom cerrahi örneklerinin patolojik değerlendirmesi, cerrahi sınırın genişliği de dahil olmak üzere cerrahi sınırların bir değerlendirmesini içermelidir.	Güçlü

4.2 Evreleme ve sınıflandırmaya ilişkin kılavuzlar

Öneriler	Öneri Derecesi
Penil karsinom örneklerinin patolojik değerlendirmesi, pTNM evresini ve tümör derecesinin bir değerlendirmesini içermelidir.	Güçlü

5.4 Penis kanseri teşhisi ve evrelemesi için kılavuzlar

Öneriler	Öneri Derecesi
Primer Tümör	
Fizik muayene yapın, morfolojiyi, penil yapıların kapsamını ve invazyon durumunu kaydedin.	Güçlü

Organ koruyucu cerrahi planlanan vakalarda yapay ereksiyonlu bir penil Doppler ultrason veya MRI edinin.	Zayıf
İnguinal Lenf Nodları	
Her iki inguinal bölge için fizik muayene yapın, inguinal lenf nodlarının sayısını, tarafını, bilateral veya unilateral olup olmamasını ve özelliklerini kaydedin ve: • Nodlar palpe edilemiyorsa, orta ve yüksek riskli hastalarda invaziv lenf nodu evrelemesi önerin; • Nodlar palpe ediliyorsa, pelvik bilgisayarlı tomografi (BT) veya pozitron emisyon tomografisi (PET)/BT ile evreleyin.	Güçlü
Uzak Metastaz	
N+ hastalarda, sistemik evreleme için bir abdominopelvik BT taraması ve Akciğer röntgeni/torasik BT elde edin. Alternatif olarak, bir PET/CT taraması ile evrelendirin.	Güçlü
Sistemik hastalığı olan veya ilgili semptomları olan hastalarda kemik taraması yaptırın.	

6.2.6 Nodal metastazların tedavi stratejileri için kılavuzlar

Rejyonel Lenf Nodları	Penis kanseri tedavisinde Rejyonel Lenf Nodlarının tedavisi esastır	Öneri Derecesi
Radyoterapi	Palyatif bir seçenek dışında nodal hastalık için önerilmez.	Güçlü
	> T1G2: bilateral modifiye inguinal lenfadenektomi veya dinamik sentinel nod biyopsisi ile invaziv lenf nodu evrelemesi.	Güçlü
Palpabl inguinal nodlar (cN1/cN2)	Radikal inguinal lenfadenektomi.	Güçlü
Fikse inguinal lenf nodları (cN3)	neoadjuvan kemoterapi ve yanıt verenlerde takiben radikal inguinal lenfadenektomi.	Güçlü
Pelvik Lenf Nodları	Bir tarafta iki veya daha fazla inguinal nod tutulmuşsa (pN2) veya ekstrakapsüler nodal metastaz (pN3) rapor edilmişse ipsilateral pelvik lenfadenektomi	Güçlü
Adjuvan Kemoterapi	Radikal lenfadenektomi sonrasında pN2/pN3 hastalarda	Güçlü
Radyoterapi	Palyatif bir seçenek dışında nodal hastalık için önerilmez.	Güçlü

6.3.6 Kemoterapi kılavuzları

Öneriler	Öneri Derecesi
pN2-3 tümörlü hastalara radikal lenfadenektomiden sonra adjuvan kemoterapi önerin (üç ila dört siklus sisplatin, bir taksan ve 5-florourasil veya ifosfamid).	Güçlü
Sistemik hastalığı olan hastalara palyatif kemoterapi önerin.	Zayıf

Panel tarafından 'Nod pozitif penil kanserinde inguinal lenfadenektomi sonrası adjuvan radyoterapinin riskleri ve yararları' üzerine sistematik bir derleme (Systematic Rewiev) yapılmıştır [2]. Tam olarak yayınlanmamış olsa da, derlemenin bulguları Bölüm 6.2.2.3'de adjuvan tedavide sunulan bilgileri desteklemektedir.

Bu derleme, standart Cochrane SR metodolojisi kullanılarak gerçekleştirilmiştir: http://www.cochranelibrary.com/about/about-cochrane-systematic-reviews.html

2. YÖNTEMLER

2.1. Veri Tanımlama

2018 Penil Kanseri Kılavuzu için, literatürün yapılandırılmış bir değerlendirmesi yoluyla yeni ve ilgili kanıtlar tanımlanmış, derlenmiş ve değerlendirilmiştir. Penil Kanseri kılavuzunun tüm bölümlerini kapsayan geniş ve kapsamlı bir literatür taraması yapıldı. Aranan veritabanları 1 Kasım 2013 ile 20 Eylül 2016 arasındaki dönemi kapsayan Medline, EMBASE ve Cochrane Libraries'i içeriyordu. İlgili literatür veri tabanlarında penil kanseri ile ilgili tüm makaleler (n = 838) gözden geçirildi ve bu baskı 29 yeni yayının dahil edilmesiyle sonuçlandı.

Tamamen gözden geçirilmiş Kılavuzlar, güncel araştırmalar temelinde ve beraberinde penil kanserine ilişkin çeşitli ulusal ve uluslararası kılavuzlar (Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı [3], Fransız Üroloji Derneği [4] ve Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği [5]) kullanılarak üretilmiştir.

EAU Kılavuzlarının 2018 baskısı için Kılavuz Ofisi, 20 kılavuzun tamamında değiştirilmiş bir GRADE metodolojisine geçiş yapmıştır [6,7]. Kılavuzdaki her bir tavsiye için, aşağıdakiler gibi bir dizi temel unsuru ele alan bir çevrimiçi güç derecelendirme formu vardır:

1. Öneri ile ilgili mevcut kanıtların genel kalitesi, bu metinde kullanılan referanslar, Oxford Kanıta Dayalı Tıp Kanıt Düzeyleri Merkezi'nden değiştirilmiş bir sınıflandırma sistemine göre derecelendirilir [8];
2. etkinin büyüklüğü (bireysel veya birleşik etkiler);
3. sonuçların kesinliği (kesinlik, tutarlılık, heterojenlik ve diğer istatistiksel veya çalışmayla ilgili faktörler);
4. arzu edilen ve istenmeyen sonuçlar arasındaki denge;
5. hasta değerlerinin ve tercihlerinin müdahale üzerindeki etkisi;
6. bu hasta değerlerinin ve tercihlerinin kesinliği.

Bu temel unsurlar, panellerin "güçlü" veya "zayıf" sözcükleri ile temsil edilen her bir önerinin güç derecesini tanımlamak için kullandığı temeldir [9]. Her önerinin gücü, alternatif yönetim stratejilerinin arzu edilen ve istenmeyen sonuçları, kanıtların kalitesi (tahminlerin kesinliği dahil) ve hasta değerleri ve tercihlerinin doğası ve değişkenliği arasındaki denge ile belirlenir. Güç derecelendirme formları online olarak sunulacaktır.

Ek bilgiler bu baskının genel Metodoloji bölümünde ve EAU web sitesinde online olarak bulunabilir: http://www.uroweb.org/guideline/.

EAU kılavuzlarını destekleyen derneklerin bir listesi de yukarıdaki adresten online olarak görüntülenebilir.

3. EPİDEMİYOLOJİ, ETİYOLOJİ VE PATOLOJİ

3.1 Penil Kanserin Tanımı

Penis karsinomu genellikle SCC'dir ve penil SCC'nin farklı klinik özellikleri olan birkaç alt tipi vardır (bkz. Tablo 1). Penil SCC genellikle prepisyum iç kısmının veya glansın epitelinden köken alır.

Tablo 1: Penil karsinomların histolojik alt tipleri, sıklıkları ve sonuçları

Subtip	Sıklık (% vaka)	Prognoz
Sıradan Skuamoz hücreli karsinom (SCC)	48-65	Lokasyon, grade ve stage'e bağlıdır
Basaloid karsinom	4-10	Kötü prognoz, sıklıkla erken inguinal nod metastazı [10]
Siğilimsi karsinom	7-10	İyi prognoz, metastaz nadir
Verrüköz karsinom	3-8	İyi prognoz, metastaz yapmaz
Papiller karsinom	5-15	İyi prognoz, metastaz nadir
Sarkomatoid karsinom	1-3	Çok kötü prognoz, erken vasküler invazyon
Mix karsinom	9-10	Heterojen grup
Pseudohiperplastik karsinom	< 1	Sünnet derisinde, liken skleroz ile ilgili, iyi prognoz, metastaz bildirilmemiştir.
Karsinoma cuniculatum	< 1	Verrüköz karsinomun bir çeşidi, iyi prognoz, metastaz bildirilmemiştir.
Pseudoglandüler karsinom	< 1	Yüksek dereceli karsinom, erken metastaz, kötü prognoz.
Siğilimsi-basaloid karsinom	9-14	Kötü prognoz, yüksek metastatik potansiyel [11] (Siğilimsi'den daha yüksek, bazaloid SCC'den daha düşük)

Adenoskuamöz karsinom	< 1	Merkezi bölge ve peri-meatal glansta, yüksek dereceli karsinom, yüksek metastatik potansiyel ancak düşük mortalite.
Mukoepidermoid karsinom	< 1	Son derece agresif, kötü prognoz
Penis karsinomunun Berrak hücreli varyantı	1-2	Aşırı derecede nadir, insan papilloma virüsü ile ilişkili, agresif, erken metastaz, kötü prognoz, sonuç lezyona bağlıdır, sık lenfatik metastaz [12]

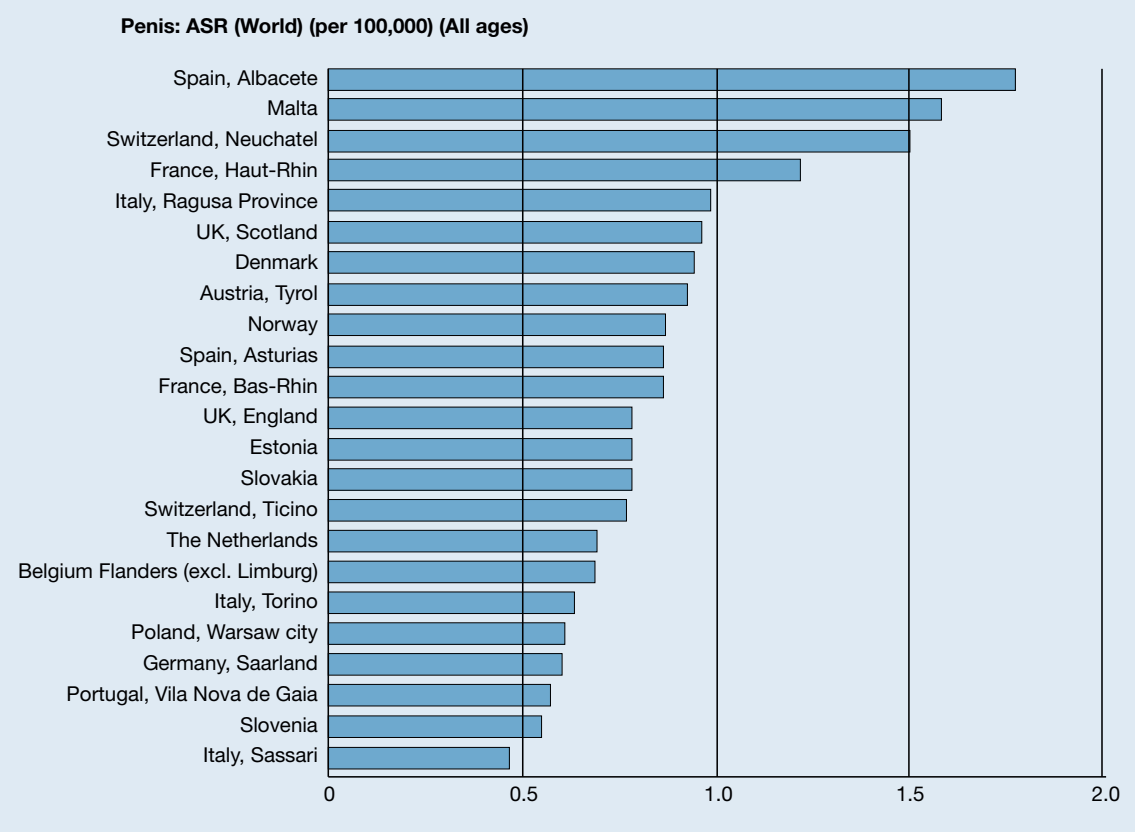
3.2. Epidemiyoloji

Sanayileşmiş ülkelerde penil kanser yaygın değildir ve genel insidans Avrupa ve ABD'de yaklaşık 1/100.000 erkektir [13,14]. Avrupa'da insidansın daha yüksek olduğu birkaç bölge vardır (Şekil 1) [15]. İskandinavya'dan gelen son veriler, yaklaşık 2/100.000 erkek insidansı bildirmektedir. ABD'de, penis kanseri insidansı ırk ve etnik kökenden etkilenir, en yüksek insidans beyaz Hispaniklerde (1,01), ardından Alaskalılar ve Kızılderililer (0,77), Afrikalı Amerikalılar (0,62) ve Hispanik olmayan beyazlar (0,51) gelir (sırasıyla 100.000'de). Buna karşılık, Güney Amerika, Güney Doğu Asya ve Afrika'nın bazı bölgeleri gibi dünyanın diğer bazı bölgelerinde insidans çok daha yüksektir ve erkeklerde malign hastalıkların %1-2'sinden sorumlu olabilir [15]. Yıllık yaşa göre ayarlanmış insidans Hindistan'da 0.7-3.0, Brezilya'da 8.3 (sırasıyla 100.000'de) ve hatta en sık teşhis edilen erkek kanseri olduğu Uganda'da daha da yüksektir [15,16].

ABD'de, yaşa göre düzeltilmiş genel insidans oranı 1973'ten 2002'ye kadar düşüş göstermiş; 1973-1982'de 100.000'de 0.84 olan oran 1983-1992'de 100.000'de 0.69'a ve 1993-2002'de 100.000'de 0.58'e düşmüştür [13]. Avrupa'da, genel insidans 1980'lerden 2013'e kadar sabit kalmıştır [14]. Danimarka [17] ve Birleşik Krallık'ta [18] ise insidans artış göstermiştir (1979 ile 2009 arasında %21).

Penil kanseri insidansı yaşla birlikte artar [14], altıncı dekatta zirve yapar, ancak genç erkeklerde görülür [19]. Penil kanser, HPV prevalansının yüksek olduğu bölgelerde yaygındır ve bu durum, insidanstaki dünya çapındaki varyasyonu açıklayabilir [13]. Vakaların yaklaşık üçte biri HPV ile ilişkili karsinogeneze atfedilir [20]. Penis kanseri HIV veya AIDS ile bağlantılı değildir.

Figür 1: Avrupa bölgesi/ülkesine göre yıllık insidans oranı (dünya standardında) *



**[15]'ten uyarlanmıştır.*

3.3. Risk Faktörleri ve Korunma

Penil kanseri için çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır (Tablo 2) [21] (LE: 2a).

Tablo 1: Penil kanseri için bilinen etiyolojik ve epidemiyolojik risk faktörleri.

Risk faktörleri	İlişkisi	Ref
Fimozis	Odds ratio 11-16 vs. fimozis yok	[22-24]
Kronik penil inflamasyon (fimozis ile ilişkili balanoposthitis), liken skleroz	Risk	[25]
Sedef hastalığı gibi çeşitli dermatolojik durumlar için Psoralen ve ultraviyole A fototerapi.	> 250 tedavi ile insidans oranı 9.51	[26]
Sigara	Sigara içmeyenlere kıyasla beş kat artan risk (%95 Güven aralığı (GA): 2.0-10.1)	[22,23,27]
HPV infeksiyonu, condylomata acuminate	verrüköz skuamöz hücreli karsinomda %22.4, basaloid-siğilimsi'de %36-66,3	[13,28]
Kırsal alanlar, düşük sosyo-ekonomik durum, bekar olmak		[29-32]
Çoklu cinsel partnerler, ilk cinsel ilişkinin erken yaşı.	Penis kanseri riskinde üç ila beş kat artış	[21,23,33]

İnsan papilloma virüsü enfeksiyonu, penil kanseri için bir risk faktörüdür [34]. İnsan papilloma virüsü DNA'sı, epitel içi neoplazinin %70-100'ünde ve invaziv penil kanser doku örneklerinin %30-40'ında tanımlanmıştır (LE: 2a). HPV virüsü onkogenler ve tümör baskılayıcı genler (p16, P53, Rb genleri) ile etkileşime girer [28, 35]. HPV pozitifliği oranı, penil SCC'nin histolojik alt tipleri arasında farklılık gösterir. İnsan papilloma virüsü, penil SCC'nin bazı varyantlarının karsinogenezinde bir kofaktör iken, diğerleri HPV ile ilişkili değildir. Penil kanserinde en yaygın HPV alt tipleri tip 16 ve 18'dir [36]. Kondiloma aküminatalı hastalarda penil kanseri riski artar [37] (LE: 2b)

Bir çalışmada HPV pozitif ve HPV negatif vakalarda (%93'e karşı %78) anlamlı olarak daha iyi beş yıllık hastalığa özgü sağkalım bildirilmiştir [38], ancak bir diğer çalışmada lenf nodu metastazları ve on yıllık sağkalım açısından hiçbir fark bildirilmemiştir. [39] (Tablo 3). Her ikisi de HPV ile bağlantılı olmasına rağmen, penil ve serviks kanseri insidansı arasında bir ilişki yoktur [40, 41]. Penil kanserli hastaların kadın cinsel partnerlerinde serviks kanseri insidansında artış yoktur [42]

Tablo 3: HPV ve HPV dışı penil karsinomlar için sonuçlar

HPV ilişkili değil	Prognoz	HPV ilişkili	Prognoz
SCC normal tip	30% HBÖ	Basaloid SCC	> 50% HBÖ
Pseudohiperplastik karsinom	0%	Papiller basaloid karsinom	
Pseudoglandüler karsinom	> 50%	Siğilimsi karsinom	Düşük mortalite
Verrüköz karsinom	İyi	Siğilimsi -basaloid karsinom	30% HBÖ
Karsinoma cuniculatum	İyi	Berrak hücreli karsinom	20%
Papiller karsinom NOS	İyi	Lenfoepitelyoma benzeri karsinom	Bilinmiyor
Adenoskuamoz karsinom	İyi		
Sarkomatoid karsinom	75% HBÖ		

HBÖ = Hastalığa bağlı ölüm; HPV = human papillomavirus; SCC =skuamoz hücreli karsinom

Şu anda, birkaç ülke dışında, penil ve serviks kanserinde HPV ile ilişkili farklı risk paternleri nedeniyle erkeklerde HPV aşısı için genel bir öneri bulunmamaktadır. Ayrıca, kızlarda HPV aşısının epidemiyolojik etkilerinin hala değerlendirilmesi gerekmektedir [43, 44].

Fimosis, kronik enfeksiyon ilişkisi nedeniyle invaziv penil kanseri ile güçlü bir şekilde bağlantılıdır [23, 29, 45, 46]. Ancak smegma kanserojen değildir [45]. Liken sklerozun insidansı penil kanserinde nispeten yüksektir, ancak penil intraepitelyal neoplazi (PeIN) dahil olmak üzere olumsuz histopatolojik özelliklerle ilişkili değildir. Diğer epidemiyolojik risk faktörleri sigara içimi, düşük sosyoekonomik durum ve düşük eğitim düzeyidir [29, 46].

Yenidoğan sünneti penil kanseri insidansını azaltır; ancak, PeIN riskini azaltmıyor gibi görünmektedir [23]. En düşük penil kanseri insidansı İsrailli Yahudiler için rapor edilmiştir (0,3/100,000/yıl). Bir eşleştirilmiş-grup, vaka kontrol çalışmasında, analiz fimosis öyküsü olmayan erkeklerle sınırlandırıldığında yenidoğan sünnetinin invaziv penil kanserine(OR 0.41) karşı koruyucu etkisinin çok daha zayıf olduğunu bildirilmiştir. (OR 0.79, %95 GA: 0.29-2) [23]. Erişkin dönemde sünnetin koruyucu bir etkisi yoktur.

Yenidoğan sünnetiyle ilgili anlaşmazlığa neden olan tartışma, sünnetin penil kanserine dönüşebilecek dokunun yaklaşık yarısını ortadan kaldırdığını hesaba katmalıdır.

3.4. Patoloji

Skuamöz hücreli karsinom, penil malignitelerin %95'inden fazlasını oluşturur (bkz. Tablo 1). SCC'nin ne sıklıkla premalign lezyonları takip ettiği bilinmemektedir (bkz. Tablo 4) [47-50].

Farklı büyüme paternlerine, klinik saldırganlığa ve HPV ilişkilerine sahip farklı histolojik penil SCC tipleri tanımlanmıştır (bkz. Tablo 5). %50-60 ile en yaygın olan mikst form olan Siğilimsi-basaloid form yanında, Normal SCC-verrucous (hibrit), Normal SCC--siğilimsi, Normal SCC-basaloid ve Normal SCC--papiller gibi çok sayıda karışık form ve ayrıca diğer nadir kombinasyonlar mevcuttur.

Penisin diğer malign lezyonlarının tümü, penil SCC'den çok daha az yaygındır.Bunlar; melanositik lezyonlar, mezenkimal tümörler, lenfomalar ve metastazlardır. Penil metastazlar sıklıkla prostat veya kolorektal kökenlidir. Farklı penil sarkom türleri bildirilmiştir.

Tablo 4: Premalign penil lezyonlar (prekürsör lezyonlar)

Penisin skuamöz hücreli karsinomu (SCC) ile sporadik olarak ilişkili lezyonlar: • Penisin Bowenoid papüllozisi (HPV ilişkili) • Liken sklerozis
Premalign lezyonlar (üçte bire kadar invaziv SCC'ye dönüşüm): • Penil intraepitelyal lezyonlar • Dev kondilomata (Buschke-Löwenstein tümörü) • Bowen's Hastalığı • Paget's Hastalığı (intradermal ADK)

Tablo 5: İntra-epithelial neoplazi Sınıflandırması (PeIN)

• **HPV-ilişkisiz PeIN**
• o Differansiye PeIN
• **HPV-ilişkili PeIN**
• o Basaloid PeIN
• **Siğilimsi PeIN**
• **Siğilimsi -basaloid PeIN**
• **Diğer nadir PeIN patternleri** (pleomorfik, iğsi, berrak hücreli, pagetoid)

3.4.1. Patoloji Örneklerinin Hazırlanması

Doku örnekleri histolojik tanının doğruluğunu belirler. Küçük lezyonlar tam olarak dahil edilmelidir, daha büyük lezyonlar en az 3-4 blok olmalıdır. Lenf düğümleri, metastazları tespit etmek için mürekkeplendikten sonra bütünüyle dahil edilmelidir. Mürekkep uygulandıktan sonra cerrahi sınırlar tamamen dahil edilmelidir [51]. Bu nadir tümörlerin tanısı için ikincil bir görüş incelemesi mutlaka önerilir. [52].

3.4.2. Patoloji Raporu

Patoloji raporu, primer tümörün anatomik bölgesini, SCC'nin histolojik tipini, derecesini, perinöral invazyon, invazyon derinliği, vasküler invazyon (venöz/lenfatik), düzensiz büyüme ve invazyon önü, üretral invazyon, korpus spongiozum/kavernozum invazyonunu, cerrahi sınırlar ve p16/HPV durumunu içermelidir. (Tablo 6) [53-56].

Tablo 6: HPV ve HPV dışı penil karsinomlar için sonuçlar

Patoloji raporuna dahil edilecek bilgiler	Önerilmekte	Gerekli
Klinik bilgiler • Önceki tedaviler (konu, radyoterapi, kemoterapi)	x	
Cerrahi prosedür		x
Tümör lokalizasyonu	x	
Makroskopik tümör boyutu • İnvazyon Derinliği • Bazal membrandan invazyon noktasına kadar mesafe (mm) • Maksimum kalınlık • Tümör Çapı		x
Blok tanımlama	x	
Histolojik tümör tipi		x
Histolojik grade		x
Mikroskobik maksimum boyutlar • Eğer büyük tümörse mikroskobik ve makroskopik özellik kombinasyonu		x
İnvazyonun kapsamı		x
Lenfovasküler invazyon [58,59]		x
Perinöral invazyon		x
Cerrahi sınırın durumu (mm cinsinden)		x
Lenf nodu (LN) durumu • En büyük nodal tümör birikiminin boyutu • LN+ sayısı, ekstrakapsüler yayılım, inguinal veya pelvik lenf nodu sayısı, her bölgede ayrı ayrı bildirilecektir.		x
TNM Evresi		x
p16/HPV durumu	x	

*3.4.3. **Derecelendirme***

Penil kanseri için TNM sınıflandırması, prognostik önemi nedeniyle tümör derecesini içerir (Tablo 9). Penil kanserinde tümör derecelendirmesinin yüksek oranda gözlemciye bağlı olduğu ve özellikle heterojen tümörlerde sorun olabileceği gösterilmiştir. Derecelendirme, WHO tarafından penil kanseri için belirtilen kategorileri kullanmalıdır (Tablo 7).

Tablo 7: Penil SCC için derecelendirme önerileri

Özellik	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Sarkomatoid
Sitolojik atipi	Hafif	Orta	Anaplazi	Sarkomatoid
Keratinizasyon	Genellikle bol	Daha az belirgin	Mevcut olabilir	Yok
İntersellüler köprüler	Belirgin	Nadir	Az miktarda	Yok
Mitotoik aktivite	Nadir	Artmış	Bol	Bol
Tümör marjini	İtilmiş/iyi	Infiltratife/İyi tanımlanmamış	İnfiltratife/ İyi tanımlanmamış	İnfiltratife/ İyi tanımlanmamış

*3.4.4. **Patolojik Prognostik Faktörler***

Primer tümörde patolojik alt tip, perinöral invazyon, lenfovasküler invazyon [58], invazyon derinliği ve tümörün derecesi, kötü prognoz ve kansere özgü mortalitenin güçlü belirleyicileridir [60]. Tümör derecesi, metastatik yayılımın, lenfatik invazyon ise metastazın bir göstergesidir. Venöz emboli sıklıkla ileri evrelerde görülür. Lenf nodu metastazının kapsamı ve ekstrakapsüler yayılım da prognozun güçlü belirleyicileridir.

Penil SCC varyantları prognostik olarak farklı üç gruba ayrılabilir (Tablo 8).

Tablo 8: Penil SCC varyantlarının prognozu

Penil SCC	İyi Prognoz	Orta Prognoz	Kötü Prognoz
Lokal büyüme	Destrüktif	Destrüktif	Destrüktif
Metastaz	Nadir	Orta	Sık
Kansere bağlı mortalite riski	Çok düşük	Orta	Yüksek
SCC varyantları	• Verrüköz • Papiller • Siğilimsi Pseudohiperplastik karsinoma cuniculatum	• Olağan SCC • Mix formlar • Siğilimsi karsinomanın pleomorfik formu	• Basaloid, • Sarkomatoid adenoskuamoz

Distal üretra invazyonu gösteren vakaların daha kötü prognoza sahip olup olmadığı tartışılmaktadır; ancak bunu destekleyecek hiçbir kanıt yoktur [61]. Bununla birlikte, daha proksimal üretranın invazyonu, kötü prognozlu oldukça agresif bir SCC anlamına gelir (bkz. Tablo 9). pT3, pT2'den daha kötü bir prognoza işaret eder [62,63] (LE: 2b). Tek bir lenf düğümünde bile kapsüler uzanım kötü prognoz taşır ve pN3 olarak belirtilir [64-66].

Chaux ve ark. inguinal lenf nodu metastazı olasılığını ve 5 yıllık sağkalımı öngörmek için tümör derecesi, anatomik infiltrasyon ve perinöral invazyon içeren bir prognostik indeks önermişlerdir [67].

3.4.5. Penil Kanser ve HPV

Penil kanseri ve HPV arasındaki ilişki, penil SCC'nin farklı varyantları için farklıdır. En yüksek HPV enfeksiyonu prevalansı Bazaloid (%76), mikst siğilimsi-bazaloid (%82) ve siğilimsi penil (%39) SCC'lerde görülür. Verrüköz ve papiller penil SCC'ler HPV negatiftir. Penil SCC'de en yaygın HPV tipleri HPV-16 (%72), HPV-6 (%9) ve HPV-18'dir (%6). Genel olarak, penil SCC'lerin sadece üçte biri HPV enfeksiyonu gösterir, ancak bu grubu genellikle birkaç HPV suşu birden ile enfekte etmiştir.

3.4.6. Penil Biyopsi

Herhangi bir şüpheli penil lezyondan biyopsi alınmalı ve klinik olarak bariz vakalarda bile lokal tedaviden önce histolojik doğrulama yapılmalıdır. Kesin cerrahi tedavi öncesi doğrulayıcı frozen eksizyonel biyopsi yapılabilir. Aşağıdaki durumlarda tedaviye rehberlik etmek için histolojik doğrulama gereklidir:

- lezyonun kesin doğası hakkında şüphe varsa (örn. PeIN, metastaz veya melanom);
- topikal ajanlar, radyoterapi veya lazer cerrahisi ile tedavi planlanmakta ise.

Biyopsi materyalinin boyutu önemlidir. Bir çalışmada, ortalama boyutu 0.1 cm olan biyopsilerde, vakaların %91'inde invazyon derinliğini değerlendirmenin zor olduğu gösterilmiştir. Biyopsideki ve son numunedeki tümör derecesi, vakaların %30'una kadar farklılık gösterebilmektedir ve vakaların vakaların %3,5'inde kanser tespit edilememe olasılığı vardır [47]. Ayrıca, vakaların sadece %9-11'inde vasküler ve lenfatik tümör embolisi tespit edilmiştir. Yüzeysel lezyonlar için punch biyopsi yeterli olsa da, invazyon derecesini ve evresini uygun şekilde değerlendirmek için yeterince derin olan eksizyonel biyopsi tercih edilir.

3.4.7. İntraoperatif Frozen Kesitler ve Cerrahi Sınırlar

Cerrahi tedavi sırasında, penil karsinomun tamamen çıkarılması zorunludur ve intraoperatif frozen çalışılarak errahi sınırların negatif olduğu doğrulanmalıdır[68]. Negatif cerrahi sınırların genişliği, tümör derecesine dayalı olarak riske uyarlanmış bir strateji izlemelidir. Cerrahi sınırların negatif olduğunu düşünmek için sadece 3 mm tümörsüz doku yeterlidir [69].

3.4.8. Tümör Numunelerinin Patolojik Değerlendirmesi İçin Kılavuzlar

Öneriler	Öneri Düzeyi
Penil karsinom örneklerinin patolojik değerlendirmesi, insan papilloma virüsü durumunun bir değerlendirmesini içermelidir.	Güçlü
Penil karsinom örneklerinin patolojik değerlendirmesi, skuamöz hücreli karsinom alt tipinin teşhisini içermelidir.	Güçlü
Penis kanseri cerrahi örneklerinin patolojik değerlendirmesi, cerrahi sınırın genişliği de dahil olmak üzere cerrahi sınırların bir değerlendirmesini içermelidir.	Güçlü

4. EVRELEME VE SINIFLANDIRMA SİSTEMLERİ

4.1. TNM Sınıflandırması

Penis kanseri için 2016 UICC TNM sınıflandırmasında [51], önceki baskılara kıyasla bazı değişiklikler meydana geldi. T1 kategorisi, lenfovasküler invazyon durumu ve tümör derecesinebağlı olarak prognostik olarak farklı iki risk grubuna ayrılır (Tablo 9). İki grubun farklı prognoz göstermeleri nedeniyle T2 sınıflandırması korpus spongiozum invazyonu gösterirken, T3 corpora cavernosa invazyonu olarak tanımlanır [62,63]. Penis kanseri için, diğer neoplazmlardan farklı olarak, T1 evresinin alt bölümünde TNM sınıflandırması için tümör derecesi kullanılır (Tablo 9).

Mevcut pN1 grubu bir veya iki ipsilateral inguinal lenf nodu metastazından oluşur, pN2 ikiden fazla tek veya iki taraflı metastatik nod olarak tanımlanır ve pN3 lenf nodu sayısından bağımsız olarak tek veya iki taraflı, pelvik yerleşimli olan veya herhangi bir ekstranodal uzantı bulunan metastazlardır [51]. Retroperitoneal lenf nodu metastazları, ekstra-bölgesel nodal ve dolayısıyla uzak metastazlar olarak sınıflandırılır.

Tablo 9: 2016 Penis kanserinin klinik ve patolojik TNM sınıflandırması [51]

Klinik Sınıflandırma		
T – Primer Tümör		
TX	Primer tümör değerlendirilemez	
T0	Primer tümör kanıtı yok	
Tis	Karsinoma in situ	
Ta	Non-invaziv verrüköz karsinom*	
T1	Tümör subepitelyal bağ dokusunu invaze ediyor	
	T1a	Tümör, lenfovasküler invazyon olmaksızın subepitelyal bağ dokusunu invaze eder ve kötü diferansiye değildir.
	T1b	Tümör, lenfovasküler invazyon ile subepitelyal bağ dokusunu invaze eder veya kötü diferansiyedir.
T2	Tümör, üretra invazyonu olsun veya olmasın korpus spongiozuma invaze olur.	
T3	Tümör, üretra invazyonu olsun veya olmasın korpus kavernozumu invaze eder.	
T4	Tümör, diğer komşu yapıları invaze eder	
N – Rejyonel Lenf Nodları		
NX	Rejyonel lenf nodları değerlendirilemez	
N0	Palpe edilebilir veya gözle görülür şekilde genişlemiş inguinal lenf nodu yok	
N1	Palpabl mobil unilateral inguinal lenf nodu	
N2	Palpabl mobil multipl veya bilateral inguinal lenf nodları	
N3	Fikse inguinal nodal kitle veya pelvik lenfadenopati, unilateral veya bilateral	
M – Uzak Metastaz		
M0	Uzak metastaz yok	
M1	Uzak Metastaz var	
Patolojik Sınıflandırma		
pT kategorileri klinik T kategorilerine karşılık gelir. pN kategorileri biyopsi veya cerrahi eksizyona dayalıdır.		
pN – Rejyonel Lenf Nodları		
pNX	Rejyonel lenf nodları değerlendirilemez	
pN0	Rejyonel lenf nodu tutulumu yok.	
pN1	Bir veya iki inguinal lenf nodu tutulumu	
pN2	İkiden fazla tek taraflı inguinal lenf nodu veya iki taraflı inguinal lenf nodlarına metastaz	
pN3	Pelvik lenf nodu/nodlarına metastaz, unilateral veya bilateral ekstranodal tutulum veya rejyonel lenf nodu tutulumunun esktensiyonu	
pM – Uzak Metastaz		
pM1	Uzak metastazsın mikroskobik olarak doğrulanması	
G - Histopatolojik Grading		
GX	Differansiyasyon derecesi değerlendirilemez	
G1	İyi differansiyasyon	
G2	Orta differansiyasyon	
G3 G4	Kötü differansiyasyon Undifferansiyasyon	

** Destruktif invazyonla ilişkili olmayan verrüköz karsinom*

4.2. Evreleme ve Sınıflandırma kılavuzları

Öneriler	Öneri derecesi
Penil karsinom örneklerinin patolojik değerlendirmesi, pTNM aşamasını ve tümör derecesinin bir değerlendirmesini içermelidir.	Güçlü

5. TANISAL DEĞERLENDİRME VE EVRELEME

Penil kanseri erken teşhis edildiğinde vakaların %80'inden fazlasında tedavi edilebilir ancak lenfatik metastaz oluştuğunda hayatı tehdit eden bir hastalıktır. Lokal tedavi, hastada morbidite meydana getirebilir veya psikolojik olarak yıkıcı olabilir.

5.1. Birincil Lezyon

Penil karsinomu genellikle klinik olarak belirgin bir lezyondur ancak fimozisin altında gizlenebilir [24]. Fizik muayene, lokal invazyonun derecesini değerlendirmek için penisin palpasyonunu ve lenf nodu durumunu değerlendirmek için bilateral inguinal palpasyonu içermelidir.

Ultrason (USG), korpus infiltrasyonu hakkında bilgi sağlayabilir [70,71]. Artifisiyal ereksiyonlu manyetik rezonans görüntüleme (MRI) korporal invazyonları dışlamak için kullanılabilir ancak hasta için çok rahatsız edicidir [72,73]. MRG'nin korporal veya üretral invazyonu öngörmedeki duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %82.1 ve %73.6 ve %62.5 ve %82.1 olarak bildirilmiştir [74]. Penil Doppler USG'nin korporal infiltrasyonu saptamada MRI'dan daha yüksek bir evreleme doğruluğuna sahip olduğu bildirilmiştir [75].

5.2. Bölgesel Lenf Nodları

Büyümüş lenf nodu saptamak için her iki inguinal bölgenin dikkatlice palpasyonu, penil kanseri olduğundan şüphelenilen hastaların ilk fizik muayene incelemesinin bir parçası olmalıdır.

5.2.1. ***Palpe Edilemeyen İnguinal Lenf Nodları***

Palpe edilebilen lenf nodları yoksa, mikro metastatik hastalık olasılığı yaklaşık %25'tir. Görüntüleme çalışmaları, klinik olarak normal inguinal bölgelerinin evrelenmesinde yardımcı olmaz, ancak palpasyonun güvenilir olmadığı obez hastalarda kullanılabilir:

- Inguinal USG (7.5 MHz) anormal, büyümüş lenf nodlarını tespit edebilir. Uzunlamasına / enine çap oranı ve lenf nodu hilumunun yokluğu nispeten yüksek özgüllüğe sahip bulgulardır [76].
- Konvansiyonel bilgisayarlı tomografi (BT) veya MRI, mikro metastazları güvenilir bir şekilde tespit edemez [77].
- 18FDG-pozitron emisyon tomografisi (PET/CT), < 10 mm lenf nodu metastazlarını tespit etmez [78,79].

Normal inguinal lenf nodu olan hastaların tedavi yönetimi, primer tümörün patolojik risk faktörleri ile yönlendirilmelidir. Lenfovasküler invazyon, lokal stage ve grade lenfatik metastazın öngörüsüdür [80,81]. Mevcut nomogramlar tam anlamıyla bilgi veremezler. Orta veya yüksek lenfatik yayılma riski olan hastalarda invaziv lenf nodu evrelemesi gerekir (bkz. Bölüm 6.2).

5.2.2. ***Palpe Edilebilen İnguinal Lenf Nodları***

Palpabl büyümüş lenf nodları, lenf nodu metastazlarının yüksek derecede bir göstergesidir. Fizik muayenede, bilateral her iki taraftaki palpabl lenf nodlarınınu sayısına ve bunların fiske olup olmadığına dikkat edilmelidir. Ek görüntüleme tedaviyi değiştirmez ve gerekli de değildir (bkz. Bölüm 6).

Pelvik lenf nodlarını değerlendirmek için bir pelvik BT taraması kullanılabilir. 18FDG-PET/BT ile görüntüleme, palpe edilebilen inguinal lenf nodları olan hastalarda metastatik nodları doğrulamak için yüksek duyarlılık (%88-100) ve özgüllük (%98-100) göstermiştir [79,82].

5.3. Uzak Metastazlar

Pozitif inguinal lenf nodlu hastalarda sistemik metastaz evrelemesi yapılmalıdır [83-85] (LE: 2b).Abdomen ve Pelvik BT ile PA AC grafisi yapılabilir ancak Toraks BT daha duyarlıdır. PET/CT ise bir seçenektir [81].

Penil kanseri için tümör belirteci yoktur. SCC antijeni (SCC Ag), penil kanseri hastalarının %25'inden daha azında yükselir. Bir çalışma, SCC Ag'nin gizli metastatik hastalığı öngörmediğini, ancak lenf nodu pozitif hastalarda hastalıksız sağkalımın bir göstergesi olduğunu bildirmiştir [86].

5.4. Penil Kanser Teşhisi ve Evrelemesi İçin Kılavuzlar

Öneriler	Öneri Derecesi
Primer Tümör	
Fizik muayene yapın, tümörün morfolojisini, penil yapılardaki uzanımını ve ve invazyon derecesini kaydedin.	Güçlü
Organ koruyucu cerrahi planlanan vakalarda artifisyel ereksiyonlu bir penil Doppler ultrason veya MRI isteyin.	Zayıf
Inguinal Lenf Nodları	
Bilateral inguinal palpasyon fizik muayene yapın, inguinal lenf nodlarınınu sayısını, tarafını ve özelliklerini kaydedin ve: • Eğer lenf nodları palpe edilemiyorsa, orta ve yüksek riskli hastalara invaziv evreleme önerin. • Eğer lenf nodları palpe edilebiliyorsa, pelvik bilgisayarlı tomografi veya PET CT ile evrelendirin.	Güçlü
Uzak Metastazlar	
N+ hastalarda, sistemik evreleme için bir abdominopelvik BT taraması ve AC röntgeni/ torasik BT elde edin. Alternatif olarak, bir PET/CT taraması ile evrelendirin.	Güçlü
Sistemik hastalığı olan veya ilgili semptomları olan hastalarda kemik taraması yaptırın.	

6. HASTALIK YÖNETİMİ

6.1. Primer Tümörün Tedavisi

Primer tümörün tedavisinin amaçları, onkolojik kontrolden ödün vermeden, mümkün olduğunca fazla organ koruma ile tümörün maksimal çıkarılmasıdır. Lokal nüksün uzun süreli sağkalım üzerinde çok az etkisi vardır, bu nedenle organ koruyucu stratejiler makul karşılanır [87].

Lokal penil kanserinin tedavi seçeneklerinin herhangi biri için randomize kontrollü (RKÇ) veya gözlemsel karşılaştırmalı çalışmalar yoktur. Penis koruyucu yaklaşımlar, fonksiyonel ve kozmetik sonuçlar açısından parsiyel veya total penektomiye üstün görünmektedir ve lokalize penil kanser için birincil tedavi yöntemi olarak kabul edilir. Ancak, organ koruyucu ve ablatif tedavi stratejilerini karşılaştıran hiçbir RKÇ yoktur.

Cerrahi dışı tedaviler uygulanmadan önce lokal evreleme ile histolojik tanı alınmalıdırhistolojik tanı ve lokal evreleme netleştirilmiş olmalıdır. Cerrahi tedavi ile uygulandığında negatif cerrahi sınırların elde edilmesi şarttırlidir. Primer tümörün ve bölgesel düğümlerin tedavisi evrelendirilebiliraşamalı uygulanabilir.

Küçük ve lokalize penil kanseri için lokal tedavi modaliteleri arasında eksizyonel cerrahi, eksternal radyoterapi (EBRT), brakiterapi ve lazer ablasyonu yer alır. Hastalara ilgili tüm tedavi seçenekleri hakkında bilgi verilmelidir.

6.1.1. Yüzeyel Non-invaziv Hastalığın (PeIN) Tedavisi

İmikimod veya 5-florourasil (5-FU) ile topikal kemoterapi, etkili bir birinci basamak tedavidir. Topikal ajanların kullanımından önce sünnet yapılması tavsiye edilebilir. Yüksek persistans/nüks oranları nedeniyle, tedavi biyopsi ile değerlendirilmeli ve mutlaka uzun süreli izlem yapılmalıdır. Yetersiz bir yanıt, altta yatan invaziv hastalığı gösterebilir. Önemli inflamatuar yanıtlar ortaya çıkabilir [88,89]. PeIN vakalarının %57'sine kadar komplet yanıt elde edilmiştir [90].Sünnet ve 5-FU ile tedavi edilen vakaların %74'ünde nüks olmaksızın tam yanıtlar bildirilmiştir. Topikal tedavi başarısız olursa, tekrarlanmamalıdır.

Neodimiyum:itriyum-alüminyum-garnet (Nd:YAG) veya Karbondioksit (CO2) lazer ile lazer tedavisi etkili bir tedavi seçeneğidir [91-96]. Vizualizasyon ve fotodinamik tanı ve CO2 lazer ile iyileştirilebilir. Tedavinin kontrolü için yeniden biyopsi yapılması zorunludur.

Glans yüzeyinin tamamen veya kısmi olarak kazınıp yeniden kaplanması (Resurfacing) tamamen veya kısmi olarak traşlanması(Resurfacing), PeIN için birincil tedavi olabilir, veya topikal kemoterapinin yada veya lazer tedavisinin başarısız olması durumunda ikincil bir seçenek olabilir. Glans resurfacing, glandüler epitelyumun tamamen çıkarılmasını takiben bir greft (yarık deri veya bukkal mukoza) ile rekonstrüksiyondan ol uşur. Bununla birlikte, varsayılan PeIN varsayılarak için uygulanan glans resurfacing uygulanmış vakalarında yapılan bir çalışmada, histopatolojik incelemede hastaların %20'sine 20'ye varan kadar oranda invaziv hastalığa sahip olduğu bulundu görülmüştür[88].

6.1.2. ***Glans İle Sınırlı İnvaziv Hastalığın Tedavisi (Kategori T1 / T2)***

Küçük ve lokalize invaziv lezyonlara organ koruyucu tedavi yapılmalıdır. Glandüler tümörler için ek olarak sünnet önerilir. Sünnet derisi tümörleri 'radikal sünnet' ile tedavi edilir. Lokal eksizyon, parsiyel glansektomi veya rekonstrüksiyonlu total glansektomi cerrahi seçeneklerdir. Eksternal radyoterapi veya brakiterapi radyoterapötik seçeneklerdir. Küçük lezyonlar da lazer tedavisi ile tedavi edilebilir ancak invaziv hastalığın mevcut olması riski göz önünde bulundurulmalıdır.

Tedavi seçimi tümör boyutuna, histolojiye, evre ve dereceye, lokalizasyona (özellikle meatusa göre konuma) ve hasta tercihine bağlıdır.

6.1.2.1. ***İntraoperatif Frozen-section***

Birçok yazar cerrahi sınırları değerlendirmek için intraoperatif frozen kesitler önermektedir. Bazıları ise, frozen kesitlerin yalnızca şüphe varsa gerekli olduğunu öne sürmüşlerdir [98]. Glans resurfacing için kimileri anormal alanları tanımlamak adına asetik asit boyamanın kullanımını savunmaktadır [99]. Çok merkezli bir çalışmadan elde edilen veriler, cerrahi sınırlarda bulunan farklılaşmış penil intraepitelyal neoplazi, skuamöz hiperplazi ve liken sklerozun sık görülen bulgular olduğunu ve kansere özgü sağkalım için önemli olmadığını düşündürmektedir [65].

6.1.2.2. ***Negatif Cerrahi Sınırların Genişliği***

Negatif cerrahi sınırların olması gereken genişliğine ilişkin net bir kanıt yoktur. Organ koruyucu cerrahi ile bunlar minimum düzeyde olabilir. Genel bir öneri için, 3-5 mm güvenli bir uzunluk olarak kabul edilebilir [100,101]. Birinci derece için 3 mm, ikinci derece için 5 mm ve üçüncü derece için 8 mm olmak üzere, derece bazlı farklılaştırılmış bir yaklaşım da kullanılabilir. Bu yaklaşımın, penil kanseri derecelendirmesindeki zorluklardan dolayı sınırlamaları vardır.

6.1.3. ***Farklı Cerrahi Organ Koruyucu Tedavilerin Sonuçları***

6.1.3.1. ***Lazer Tedavisi***

CO2 lazer tedavisinin sonuçları, aynı merkezden beş yıllık medyan takip ve toplam 195 hasta ile üç retrospektif çalışma tarafından bildirilmiştir [91-93]. PeIN veya T1 penil kanserleri için lazer tedavisi radyoterapi veya kemoterapi ile kombinasyon halinde verildi. Kansere özgü mortalite bildirilmemiştir. Lokal rekürrens PeIN için %14 [93] ile T1 tümörler için %23 [92] arasında değişmekteydi ve beş yılda lokal rekürrens için tahmini kümülatif risk PeIN için %10 (n = 106) ve T1 için %16 (n = 78) idi[91]. Bildirilen inguinal nodal nüks oranı %0 [93] ile %4 [92] arasındaydı. On yılda sekonder parsiyel penektomi oranı PeIN için %3 ve T1 tümörler için %10 idi [91].

Üçü aynı merkezden olan dört çalışma, en az dört yıllık takip süresi olan toplam 150 hasta için Nd:-YAG lazer tedavisinin sonuçlarını bildirdi [94-96,102]. Lokal nüks oranları %10 ile %48 arasında değişmektedir [94,95]. Bir çalışma [96] bir, iki ve beş yılda sırasıyla %100, %95 ve %89 nükssüz sağkalım oranlarını bildirdi. Hastaların %21'inde inguinal nodal nüks [94] ve kansere özgü mortalite %2 [102] ve %9 [95] olarak bildirilmiştir. Aynı kurumdan yapılan üç çalışma, dört yılda %100 [94] ve yedi yılda %85-95 [96,103] genel sağkalım (OS) oranlarını bildirdi. Sekonder parsiyel penektomi oranı oldukça farklıydı, bir çalışmada %4 [96] ve diğerinde %45 olarak saptandı[95]. Bir çalışma, üriner veya cinsel işlev üzerinde hiçbir komplikasyon ve yan etki gözlemlenmediğini bildirdi [94].

Diğer çalışmalar, CO2 veya Nd:YAG lazer, her ikisinin kombinasyonu veya potasyum titanil fosfat (KTP) lazer [104-107] ile çeşitli lazer tedavileri hakkında veriler sunmuştur ve ortalama takip süresi 32-60 aydır(PeIN'den T3'e kadar olan aşamalar dahil).Bu çalışmalarda, %11 [92], %19 [105] ve %26 [107] lokal nüks oranlarıyla toplam 138 hastada rapor edilmiştir. Bir çalışmada, beş yılda nükssüz sağkalım %88'di [105]. Beş yılda kansere özgü sağkalım (CSS) olasılığı bir çalışmada %95 [105] ve diğerinde beş yılda %2 [105] idi.

6.1.3.2. ***Moh'un Mikrografik Cerrahisi***

Moh'un mikrografik cerrahisi, histolojik sınırların bir eksizyon konus etrafında geometrik bir şekilde alındığı tarihi bir tekniktir. Orijinal tanım [108], 1936 ile 1986 arasında tedavi edilen ve %79'u beş yılda iyileşen 33 ardışık hastadan oluşuyordu [108]. İkinci çalışma, üç yılda %68 nükssüz sağkalım, %32 lokal nüks ve %8 inguinal nodal nüks bildirdi [109]. Her iki çalışmada da bir kısmi amputasyon ve bir kansere özgü ölüm meydana geldi. 48 vakalık çağdaş bir seride, %100 kür oranıyla (ortalama takip, 161 ay, medyan takip, 177 ay) 10 primer invaziv SCC arasında nüks yoktu, ancak 19 penil vakada intraepitelyal neoplazi nüksü vardı. (kür oranı %94,7) [110].

6.1.3.3. ***Glans Resurfacing (Glansın Yeniden Kaplanması)***

Üç çalışma, 21-30 ay medyan takibiyle, PeIN veya T1 olan toplam 71 hastanın içinde glans resurfacing yapılan hastaların sonuçlarını bildirmiştir [88,111,112]. Kanser spesifik ölümler bildirilmedi, lokal nüks oranları% 0 [111] ve% 6'ydı[112], nodal nüks veya komplikasyon olmadı.

6.1.3.4. ***Glansektomi***

Üç çalışmada [100,113,114] glansektomi sonuçları rapor edilirken, dördüncüsü de glans koruyucu cerrahiyi [114] bildirdi. Bir çalışmada altı lokal (%6,9), on bir bölgesel (%12,6) ve iki sistemik nüks (%2,3) olan ve ortalama 42 aylık takip süresi olan 87 hasta bildirilmiştir [100]. Diğer iki çalışma, sırasıyla 63 [114] ve 114 ay [113] takip süresi olan toplam 68 hasta hakkında rapor verdi; bu hastalarda lokal nükslü bir (%8) [113], altı (9 %) inguinal nodal nüksü olan hasta saptandı ve kansere özgü ölüm yoktu.

6.1.3.5. ***Parsiyel Penektomi***

Parsiyel penektomi sonuçları, T1-T3 tümörleri olan toplam 184 hasta ve 40-194 aylık takip ile oldukça heterojen çalışmalarda bildirilmiştir [93,114-119]. Lokal nüks oranı %4-50 ve kansere özgü mortalite %0-27 arasında değişmektedir. Bildirilen beş yıllık genel sağkalım (OS) %59-89 [117,119,120] arasında değişmektedir.

6.1.3.6. ***Cerrahi Tekniklerin Sonuçlarının Özeti***

Konservatif, organ koruyucu cerrahi yaşam kalitesini (QoL) iyileştirebilse de, amputasyon cerrahisine kıyasla lokal nüks gelişme olasılığı daha yüksektir. Bir çalışmada organ koruyucu cerrahi sonrası lokal nüks oranı %18 idi, bunların çoğu 36 ay içinde meydana geldi [121] ve nükslerin %17'sinde amputasyon gerekliydi. Bununla karşılaştırıldığında, amputasyon cerrahisi (kısmi veya radikal) sonrası lokal nüks oranı daha düşüktü (%4). Küçük penil lezyonların tedavisi için sünnet ve glansektomi sonrası çok düşük bir lokal nüks oranı saptandı (%2) [100].

Organ koruyucu cerrahi uygulanan büyük bir hasta kohortunda, izole lokal nüks %8.9 ve beş yıllık hastalığa özgü sağkalım (DSS) %91.7 idi. Tümör derecesi, evresi ve lenfovasküler invazyon; lokal nüksün öngördürücüleriydi. En geniş penil cerrahisi kohortunda, organ koruyucu (lazer tedavisi dahil) sonrası 5 yıllık kümülatif lokal rekürrens insidansı %27 iken, ampütasyon grubunda sadece %3.8 idi [98]. Organ koruyucu cerrahi ile tedavi edilen 451 hastanın %16'sına amputasyon yapıldı. Ancak organ koruyucu ve amputasyon grupları arasında sağkalım açısından anlamlı bir fark yoktu. Bu sonuçlar, sağkalım etkilenmemiş gibi görünse de, penil koruyucu cerrahiyi takiben lokal nüks oranlarının kısmi penektomiden daha yüksek olduğunu göstermektedir.

6.1.4. ***T1 ve T2 Hastalık İçin Radyoterapi Sonuçlarının Özeti***

Radyoterapi, çapı < 4 cm olan T1-2 lezyonlu seçilmiş hastalarda iyi sonuçlar veren organ koruyucu bir yaklaşımdır [122-127] (LE: 2b). Brakiterapi ile birlikte minimum 60 Gy dozla external radyoterapi olarak veya tek başına Brakiterapi olarak verilebilir [123,125]. Bildirilen sonuçlar, %70-90 arasında değişen lokal kontrol oranlarıyla ile Brakiterapi en iyisidir [123,125]. Amerikan Brakiterapi Derneği ve Groupe Européen de Curiethérapie-Avrupa Terapötik Radyasyon Onkolojisi Derneği, T1 ve T2 evrelerinde penil brakiterapi uygulanmasında fikir birliğine vardı. Ayrıca Penil brakiterapi için iyi tümör kontrol oranları, kabul edilebilir morbidite ve fonksiyonel organ koruması bildirdi [128]. Beş ve on yılda organ korunma oranları %87 ve %70 iken, genel olarak organ korunma oranları %70-88 olarak bildirilmiştir [129]. Pulsed doz brakiterapi yeni bir modalite olarak tanıtıldı ve bir seride %15 lokal nüks bildirilmiştir [130].

Cerrahi tedavi ve radyoterapinin birkaç karşılaştırmasında, cerrahinin sonuçları biraz daha iyiydi. Cerrahi ve brakiterapiyi karşılaştıran bir meta-analizde, cerrahi ile 5 yıllık genel sağkalım (OS) ve lokal kontrol oranları cerrahi için sırasıyla %76/84 ve brakiterapi için %73/79 idi [131]. Brakiterapi için organ koruma oranı %74 idi ve sağkalım açısından fark yoktu. Radyoterapi sonrası gelişen lokal nüks, salvage (kurtarma) cerrahisi ile tedavi edilebilir [132].

Penil kanseri için radyoterapinin spesifik komplikasyonları üretral stenoz (%20-35), glans nekrozu (%10-20) ve corpora cavernosa'nın geç fibrozisidir [133] (LE: 3). Brakiterapi ile vakaların %40'ında mea darlığı rapor edilmiştir, ancak 73 hastadan oluşan bir seride sadece %6,6 vakada saptanmıştır. Bu seride, 5 yıllık bir takipte hastaların %2,6'sı cinsel ilişkide ağrı ve %5,3'ü dizüri bildirdi. Hastaların %6,8'inde nekroz nedeniyle penil amputasyon gerekliydi [134].

Radyoterapi sonrası fonksiyonel sonuç sıklıkla bildirilmemiştir. Bir raporda, tedaviden önce normal ereksiyonları olan 17/18 hasta, tedaviden sonra da bu ereksiyonları sürdürmüştür [129].

Tablo 10, birincil lokal tedavilerin komplikasyonları ve sonuçlarına genel bir bakış sağlar.

Tablo 10: Lokal tedavilerin rapor edilen komplikasyonlarının ve onkolojik sonuçlarının özeti*

Tedavi	Komplikasyon	Lokal Rekürrens	Nodal Rekürrens	Kanser-spesifik ölümler	Referanslar
ND:YAG lazer	n.r.	10-48%	21%	2-9%	[94-96,102]
C02 lazer	Kanama, meatal stenoz, her ikisi < 1%	14-23%	2-4%	n.r.	[91-93]
Lazerler (belirtilmemiş)	Kanama 8%, Lokal infeksiyon 2%	11-26%	2%	2-3%	[104-107]
Moh's mikrografik cerrahisi	Lokal enfeksiyon 3%, Meatal stenoz 6%	32%	8%	3-4%	[108-110]
Glans resurfacing	n.r.	4-6%	n.r.	n.r.	88,111,112,135]
Glansektomi	n.r.	8%	9%	n.r.	[113,114]
Parsiyel penektomi	n.r.	4-13%	14-19%	11-27%	93,117,119,120]
Brakiterapi	Meatal stenoz > 40%	10-30%	n.r.	n.r.	[122,123,125]
External beam radioterapi	Üretral stenoz 20-35%, Glans nekrozu 10-20%	n.r.	n.r.	n.r.	[123,127,128,132,133]

**Aralıklar, farklı serilerde bildirilen en düşük ve en yüksek olay sayısıdır.*

6.1.5. ***İnvaziv Penil Kanseri (T2-T4) İçin Tedavi Önerileri***

6.1.5.1. Glansla Sınırlı, Üretra Tutulumu Olan veya Olmayan İnvaziv Hastalığın Tedavisi (T2)

Korporeal resurfacing ile kombine veya tek başına total glansektomi önerilir [115] (LE: 3). Radyoterapi bir seçenektir (bkz. Bölüm 6.1.6). Rekonstrüktif cerrahi için uygun olmayan hastalarda kısmi amputasyon düşünülmelidir [132].

6.1.5.2. Korpora Kavernozayı ve/veya Üretrayı İnvaze Eden Hastalığın Tedavisi (T3)

Distal korporektomili glansektomi ve rekonstrüksiyon veya rekonstrüksiyonlu kısmi amputasyon standarttır [100,101,126]. Radyasyon tedavisi bir seçenektir.

6.1.5.3. Komşu Yapıları İnvaze Eden Lokal İleri Hastalığın Tedavisi (T4)

Genişletilmiş parsiyel amputasyon veya perineal üretrostomi ile total penektomi, önerilen standart tedavidir [101]. Lokal olarak ilerlemiş ve ülsere vakalar için neoadjuvan kemoterapi bir seçenek olabilir. Aksi takdirde, adjuvan kemoterapi veya palyatif radyoterapi seçeneklerdir (bkz. Bölüm 6.2.4 ve 6.1.6).

6.1.5.4. Organ Koruyucu Cerrahi Sonrası Lokal Nüks

Korpus kavernozum invazyonu yoksa ikinci bir organ koruyucu prosedür uygulanabilir [97,101,121,126,136]. Büyük veya yüksek evreli nüks tedavisi için kısmi veya tam amputasyon gereklidir [133]. Total/subtotal ampütasyon geçiren hastalara total fallik rekonstrüksiyon önerilebilir [137,138].

6.1.6. ***Penis Karsinomunun Evre Temelli Lokal Tedavisi İçin Kılavuzlar***

Primer Tümör	Mümkün olduğunda organ koruyucu tedavi kullanın	Öneri Derecesi
Tis	Fotodinamik kontrollü veya kontrolsüz yüzeysel lezyonlar için 5-florourasil (5-FU) veya imikimod ile topikal tedavi.	Güçlü
	Karbondioksit (CO2) veya neodimiyum:itriyum-alüminyum-garnet (Nd:YAG) lazer ile ablasyonu.	
	Glans resurfacing.	
Ta, T1a (G1, G2)	Sünnet ile geniş lokal eksizyon, sünnet ve CO2 veya Nd:YAG lazer.	Güçlü
	CO2 veya Nd:YAG ile lazer ablasyonu.	
	Glans resurfacing.	
	Rekonstrüksiyon ile glansektomi	
	4 cm den küçük lezyonlar için radyoterapi.	

T1b (G3) ve T2	Geniş lokal eksizyon ile rekonstrüksiyon.	Güçlü
	Sünnet ve rekonstrüksiyon ile glansektomi.	
	Çapı < 4 cm olan lezyonlar için radyoterapi.	
T3	Çapı < 4 cm olan lezyonlar için rekonstrüksiyon veya radyoterapi ile kombine parsiyel amputasyon.	Güçlü
T3 üretra invazyonu ile birlikte	Perineal üretrostomi ile parsiyel penektomi veya total penektomi.	Güçlü
T4	Neoadjuvan kemoterapiyi takiben yanıt alınan hastalarda cerrahi veya palyatif radyoterapi.	Zayıf
Lokal rekürrens	Küçük nükslerde veya kısmi amputasyonlarda penis koruyuculu salvage cerrahisi.	Zayıf
	Büyük veya yüksek dereceli nüks: parsiyel veya total amputasyon.	

6.2. Bölgesel Lenf Nodlarının Yönetimi

Penil kanserinde lenfatik metastazların gelişimi anatomik drenaj yolunu takip eder. İnguinal lenf nodları, ardından pelvik lenf nodları, penisin bölgesel drenaj sistemini sağlar. Yüzeysel ve derin inguinal lenf nodları, tek veya iki taraflı olabilen, etkilenen ilk bölgesel gruptur [87].

"Sentinel" inguinal nodlar, yani lenfatik yayılmadan ilk olarak etkilenenler, medial superior zonda, ardından santral inguinal zonlarda yer alıyor gibi görünmektedir [90]. Penisten iki alt inguinal bölgeye soliter ve pelvik düğümlere doğrudan lenfatik yayılım gözlenmedi[88,97]. Bu bulgular daha önceki çalışmaları doğrulamaktadır.

İpsilateral inguinal lenf nodu metastazı olmadan pelvik nodal hastalık oluşmaz. Ayrıca, inguinal bölgeden karşı pelvise çapraz metastatik yayılım hiç bildirilmemiştir. Pelvik nodlardan retroperitoneal alana (para-aortik, para-kaval) lenfatik yayılım, sistemik metastatik hastalık olarak sınıflandırılır.

Bölgesel lenf nodlarının tedavisi hastanın sağkalımı için belirleyicidir. Bölgesel lenf nodlarına sınırlı sınırlı lenf nodu tutulumunda kür sağlanabilir. Radikal lenfadenektomi tercih edilen tedavi yöntemidir. Cerrahi ve kemoterapi ile kombine multimodal tedavi sıklıkla endikedir.

Bölgesel lenf nodlarının tedavisi klinik olarak inguinal lenf nodu durumuna bağlıdır. Üç olası senaryo vardır. İlk olarak, lenf nodları palpasyonda normaldir ve genişlemez. İkinci olarak, inguinal lenf nodları, tek veya iki taraflı olarak palpe edilir şekilde büyümüştür. Üçüncüsü, tek veya çift taraflı olarak büyük ölçüde büyümüş ve bazen ülsere inguinal lenf nodları vardır.

Klinik olarak nod negatif hastalarda (cN0), vakaların %25'e kadarında mikro-metastatik hastalık meydana gelir ve hiçbir görüntüleme tekniği mikro-metastatik hastalığı güvenilir bir şekilde tespit edemediğinden veya dışlayamadığından invaziv lenf nodu evrelemesi gereklidir. Klinik olarak pozitif lenf nodlarında (cN1/cN2) metastatik hastalık olasılığı yüksektir ve histoloji ile lenf nodu cerrahisi gereklidir. Büyümüş fiske inguinal lenf düğümleri (cN3) (neoadjuvan) kemoterapi ve cerrahi ile multinodal tedavi gerektirir. Lenf nodu metastazı sadece bir nodda mevcut olsa bile, kapsüler penetrasyon/ekstra nodal yayılım, yüksek progresyon riski taşır ve multinodal tedavi gerektiren pN3 olarak sınıflandırılır.

6.2.1. ***Klinik Olarak Normal İnguinal Lenf Nodları (cN0) Olan Hastaların Yönetimi***

Mikro-metastatik inguinal lenf nodu pozitifliği için risk sınıflandırması, primer tümörde evre, derece ve lenfovasküler invazyon varlığı/yokluğuna bağlıdır [100]. pTa/pTis tümörleri ve düşük dereceli olanlar nispeten düşük lenfatik yayılma riskine sahiptir. İyi diferansiye G1 pT1 tümörleri düşük riskli, pT1G2 orta riskli, pT1G3 ve tüm yüksek evreli tümörler lenfatik yayılma açısından yüksek riskli olarak kabul edilir [101].

Bu hastalar için üç yönetim stratejisi mümkündür: izlem, invaziv nodal evreleme veya radikal lenfadenektomi. Klinik olarak nod negatif hastalarda erken inguinal lenfadenektomi, bölgesel nodal nüksü olan daha sonraki lenfadenektomiye kıyasla uzun süreli hasta sağkalımı için daha üstündür [91,92]. Bu tür hastalarda bilateral lenfadenektomi, radyoterapi ve izlemi karşılaştıran prospektif bir çalışma, lenfadenektominin inguinal radyoterapi veya izleme kıyasla beş yıllık genel sağkalımda (OS) anlamlı derecede daha iyi olduğunu bildirdi (sırasıyla %74'e karşı %66 ve %63) [93].

6.2.1.1. İzlem

Rejyonel lenf nodlarının izlemi, mevcut mikro metastatik hastalıktan kaynaklanan bölgesel nüks riskini taşır. Hasta sağkalımı erken lenfadenektomi ile %90'ın üzerindedir ve lenfadenektomi ile bölgesel nüks gelişmesi %40'ın altındadır [94,95]. İzlem tercih eden hastalar bu risk hakkında bilgilendirilmelidir. İzlem sadece pTis/pTa tümörleri olan hastalarda ve düşük riskli G1 pT1 tümörlerinde uygun uyarılar ile önerilir [94-96]. İzlem için uygunluk gereklidir.

6.2.1.2. İnvaziv Nodal Evreleme

Hiçbir görüntüleme tekniği mikro-metastatik hastalığı tespit edemediğinden, orta ve yüksek riskli pT1 tümörlerinin yanı sıra T2-T4 tümörler için [92,105] (LE: 2b) invaziv lenf nodu evrelemesi önerilir. İnce iğne aspirasyon sitolojisi de mikro metastatik hastalığı güvenilir bir şekilde dışlamaz ve önerilmez.

İnvaziv olarak nod evrelemesi, her ikisi de standart teknik olan dinamik sentinel nod biyopsisi (DSNB) veya modifiye inguinal lenfadenektomi (mILND) ile yapılabilir [139]. Dinamik sentinel nod biyopsisi, her iki inguinalde tutulan sentinel nodları tespit etmeyi amaçlar. Teknesyum-99m (99mTc) nanokolloid, genellikle patent mavisi ile kombine edilerek ameliyattan bir gün önce penil kanseri gelişen bölgeye enjekte edilir. Vakaların %97'sinde sentinel nodları espit etmek için intraoperatif olarak bir gama ışını probu kullanılır. Protokol rutin kullanım için standardize edilmiştir [107]. Dinamik sentinel nod biyopsisinin bazı merkezlerde yüksek duyarlılığa sahip olduğu bildirilmiştir (%90-94) [107,108] (LE: 2b). On sekiz çalışmanın meta-analizinde, duyarlılık %88 idi ve bu, patent mavisinin eklenmesiyle %90'a yükseldi [109].

Modifiye ILND, medial yüzeyel inguinal lenf nodlarının ve santral bölgeden gelenlerin bilateral olarak büyük safen vene dokunulmadan çıkarıldığı [87,106] (LE: 3), alternatif bir seçenektir.

Her iki invaziv lenf nodu evreleme yöntemi, bölgesel nükse yol açan mikro-metastatik hastalığı gözden kaçırabilir [91]. Yanlış negatiflik oranı, deneyimli merkezlerde bile DSNB için %12-15 kadar yüksek olabilir [95,96]. mILND'nin yalancı negatif oranı bilinmemektedir. Lenf nodu metastazı bulunursa, ipsilateral radikal inguinal lenfadenektomi endikedir.

6.2.2. ***Palpe Edilebilen İnguinal Lenf Nodları (cN1/cN2) Olan Hastaların Yönetimi***

Tek veya iki taraflı palpe edilebilen inguinal lenf nodları (cN1/cN2) olan hastalarda metastatik lenf nodu bulunması yüksek olasılıktır. Bunların inflamatuar olabileceği ve öncelikle antibiyotik tedavisinin kullanılması gerektiği fikri, tedaviyi geciktirdiği için asılsız ve tehlikelidir.

Palpe edilebilir şekilde büyümüş inguinal lenf nodları cerrahi olarak çıkarılmalı, patolojik olarak değerlendirilmeli (frozen kesit ile) ve pozitif ise radikal inguinal lenfadenektomi yapılmalıdır. Klinik olarak şüpheli durumlarda, US kılavuzluğunda ince iğne aspirasyon sitolojisi bir seçenektir [140].

Bu gibi durumlarda BT veya MRG, pelvik nodal durum hakkında evreleme bilgisi sağlayabilir ve 18F-FDG PET/BT metastazları tanımlayabilir [141]. Palpe edilebilecek şekilde büyümüş lenf nodları olan hastalarda dinamik sentinel nod biyopsisi endike değildir [142] (LE: 3)

6.2.2.1. Radikal İnguinal Lenfadenektomi

Radikal inguinal lenfadenektomi, alt ekstremite ve skrotumun bozulmuş lenf drenajı nedeniyle önemli bir morbidite taşır. Artmış vücut kitle indeksi (BMI) gibi önemli risk faktörlerinin varlığında morbidite %50 kadar yüksek olabilir [143]. Son seriler vakaların yaklaşık %25'inde daha düşük morbidite bildirmiştir [144,145] (LE: 2b). Terapötik radikal inguinal lenfadenektomi hayat kurtarıcı olabilir ve morbidite riski nedeniyle gereğinden az tercih edilmemelidir. [146].

Ameliyat sonrası morbiditeyi en aza indirmek için doku kullanımı titiz olmalıdır. Lenfatik damar duvarları düz kas içermez ve bu nedenle elektrokoter ile güvenilir şekilde kapatılamaz. Çok sayıda metal klips de ameliyat sonrası sorunlara neden olabilir, bu nedenle tüm lenf damarlarının bağlanması tavsiye edilir [147,148]. Postoperatif morbidite, safen veni koruyarak ve drenajı iyileştirmek için çorap, bandaj, inguinal basınçlı pansuman veya vakum emme ve profilaktik antibiyotikler gibi ameliyat sonrası önlemlerle azaltılabilir [149]. Sartorius kasının transpozisyonu önerilmez. İntraoperatif olarak fibrin yapıştırıcı kullanmanın hiçbir faydası yoktur [150]. İleri vakalarda yaranın kapatılması için rekonstrüktif cerrahi gerekebilir. Son serilerde en sık bildirilen komplikasyonlar yara enfeksiyonları (%1.2-1.4), cilt nekrozu (%0.6-4.7), lenfödem (%5-13.9) ve lenfosel oluşumudur (%2.1-4) [144.145].

İnguinal lenfadenektomi için minimal invaziv cerrahi teknikler (laparoskopik, robot yardımlı) uygulanabilir ve küçük serilerde lenfosel oranı dışında postoperatif morbiditeyi önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir [144,150-153].

6.2.2.2. Pelvik Lenfadenektomi

Bir tarafta iki veya daha fazla inguinal lenf nodu metastazı ve/veya ekstrakapsüler lenf nodu yayılımı olan hastalara ipsilateral pelvik lenfadenektomi yapılması gerekir. Bu öneri, ikiden fazla pozitif inguinal nodlu olgularda pozitif pelvik nod oranı %23, üçten fazla pozitif inguinal nodlu veya ekstrakapsüler ekstansiyonlu olgularda %56 pozitif pelvik nod oranının bulunduğu bir çalışmaya dayanmaktadır [101,154] (LE : 2b).

Pozitif pelvik nodlar, sadece inguinal nodal metastazından daha kötü bir prognoza sahiptir (beş yıllık CSS %71,0'e karşı %33,2) [155]. 142 inguinal nod pozitif hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, pelvik nod metastazı için risk faktörleri; pozitif inguinal düğümlerin sayısı, inguinal metastatik nod çapı (cut-off 30 mm) ve ekstra-nodal genişleme idi. Pelvik nodal metastaz olasılığı yüzdesi, bu risk faktörlerinin hiçbiri olmaksızın %0 ve üç risk faktörünün tümü mevcut olduğunda %57,1 olarak saptandı [155].

Pelvik lenfadenektomi, inguinal lenfadenektomi ile aynı anda veya ikincil bir prosedür olarak yapılabilir. Bilateral pelvik diseksiyon endike ise orta hat suprapubik ekstraperitoneal insizyon ile yapılabilir. Bu prosedürler belirtilirse gereksiz gecikmeden kaçınmak önemlidir [156].

6.2.2.3. Adjuvan Tedavi

pN2/pN3 hastalığı olan hastalarda, lenfadenektomi sonrası adjuvan kemoterapi önerilir [157] (bkz. Bölüm 6.3.1). Bir retrospektif çalışma, radikal lenf nodu cerrahisi sonrası adjuvan kemoterapi alan lenf nodu pozitif hastalarda uzun süreli hastalıksız sağ kalım %84'e karşılık, lenfadenektomi sonrası adjuvan kemoterapi uygulanmayan hastalarda %39'luk bir oran bildirdi [157]. Daha yakın tarihli çalışmalar, radikal inguinal lenfadenektomi sonrası adjuvan kemoterapinin sağkalım yararını doğrulamıştır [158-160).

İnguinal lenfadenektomi sonrası adjuvan radyoterapi kullanımının yararına yönelik elimizde kesin veriler yoktur. İnguinal lenfadenektomi sonrası adjuvan radyoterapi klinik çalışmalar dışında uygulanmamalıdır.

6.2.3. ***Fikse İnguinal Lenf nodları (cN3) Olan Hastaların Yönetimi***

Büyük ve hacimli, bazen ülsere inguinal lenf nodları olan hastalarda torasik, abdominal ve pelvik BT ile pelvik nodların değerlendirilmesi ve sistemik hastalık araştırılması amacıyla evreleme gerektirir. Klinik olarak kesin olmayan durumlarda biyopsi ile histolojik doğrulama gerekli değildir.

Bu hastaların prognozu kötüdür. Yanıt verenlerde neoadjuvan kemoterapi ve ardından radikal lenfadenektomi ile multinodal tedavi önerilir [161-163]. Neoadjuvan kemoterapi sonrası cerrahi uygulanan vakaların %37'sinde uzun süreli sağkalım bildirilmiştir [161]. Güncel çalışmalar hasta yararını doğrulamıştır [162,164,165].

6.2.4. ***Lenf Nodu Nüksünün Yönetimi***

Rejyonel nüksü olan hastalar, primer cN1/cN2 hastalığı olan hastalarla aynı şekilde tedavi edilmelidir. Bununla birlikte, dinamik sentinel lenf nodu biyopsi (DSNB) veya modifiye inguinal lenfadenektomi sonrası rejyonel lenf nodu nüksü olan hastalarda inguinal lenfatik drenaj salim değildir ve metastatik progresyon riski yüksektir. Radikal inguinal lenfadenektomi sonrası inguinal nodal nüksün beş yıllık kanser spesifik sağ kalım (CSS) oranı %16'dır [166].

Bu gibi durumlarda en uygun tedavi için kanıtlanmış veri yoktur. Radikal lenf nodu cerrahisinden sonra neoadjuvan ve/veya adjuvan kemoterapi ile multinodal tedavi önerilir.

6.2.5. ***Lenf Nodu Hastalığında Radyoterapinin Rolü***

Bazı merkezlerde inguinal lenf nodu tutulumunun tedavisi için radyoterapi kullanılmaktadır. Ancak, bu kanıta dayalı değildir. Penil kanserindeki nadir prospektif çalışmalardan biri, lenf nodu pozitif penil kanserli hastalarda inguinal radikal lenfadenektominin inguinal radyoterapiden üstün olduğunu göstermiştir[167].

Radikal inguinal lenfadenektomi sonrası adjuvan radyoterapinin onkolojik sonucu iyileştirdiğine dair bir kanıt yoktur [168]. Bir çalışmada adjuvan inguinal ve pelvik radyoterapi uygulanan hastalarda uzun süreli sağkalımın kötü olduğu bildirilmiştir [169]. Diğer çalışmalar da benzer şekilde bir hasta yararı gösterememiştir [168-174].

Bir karşılaştırmalı retrospektif çalışmada, nod pozitif hastalarda radikal inguinal lenfadenektomi sonrası adjuvan kemoterapi; adjuvan radyoterapiden çok daha üstündü [157]. SEER veri tabanının (Ulusal Kanser Enstitüsü Gözetim, Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar Programı) tek başına cerrahi veya cerrahi ve EBRT kombinasyonu ile tedavi edilen 2,458 penis kanseri hastasının geniş bir retrospektif analizi, adjuvan EBRT'nin eklenmesinin kanser spesifik sağkalıma bir etkisinin olmadığı sonucuna varmıştır. [175].

Bu kanıt eksikliği nedeniyle, penil kanserinde lenf nodu hastalığının tedavisi için kontrollü çalışmaların dışında radyoterapi önerilemez. cN0 olan hastalar için profilaktik radyoterapi endike değildir. İlerlemiş lenf nodu hastalığı için radyoterapi palyatif bir seçenek olmaya devam etmektedir.

6.2.6. *Nodal Metastazların Tedavi Stratejileri İçin Kılavuzlar*

Bölgesel Lenf Nodları	Penis kanseri tedavisinde bölgesel lenf düğümlerinin yönetimi esastır	Öneri derecesi
Non Palpabl inguinal lenf nodu (cN0)	Tis, Ta G1, T1G1: izlem	Güçlü
	> T1G2: iki taraflı modifiye edilmiş inguinal lenfadenektomi veya dinamik sentinel node biyopsisi ile invaziv lenf düğümü evrelemesi.	Güçlü
Palpabl inguinal nodları (cN1/cN2)	Radikal inguinal lenfadenektomi	Güçlü
Fikse inguinal lenf nodu (cN3)	Yanıt verenlerde neoadjuvan kemoterapiyi takiben radikal inguinal lenfadenektomi.	Zayıf
Pelvik lenf nodları	Bir tarafta iki veya daha fazla inguinal nod tutulmuşsa (pN2) veya ekstrakapsüler nodal metastaz (pN3) rapor edilmişse ipsilateral pelvik lenfadenektomi.	Güçlü
Adjuvan kemoterapi	Radikal lenfadenektomi sonrası pN2/pN3 hastalarında.	Güçlü
Radyoterapi	Palyatif bir seçenek dışında nodal hastalık için önerilmez.	Güçlü

6.3. Kemoterapi

6.3.1. *Radikal İnguinal Lenfadenektomi Sonrası Nod Pozitif Hastalarda Adjuvan Kemoterapi*

Multimodal tedavi uygulanması, tedavi sonucunu iyi yönde etkileyebilir. Nod pozitif hastalarda radikal lenfadenektomi sonrası adjuvan kemoterapi uygulanması, birkaç küçük ve heterojen seride bildirilmiştir [158-160]. Farklı küçük ölçekli klinik çalışmaları karşılaştırmak zorluklarla doludur.

Nod pozitif penil kanserde radikal inguinal lenfadenektomi sonrası adjuvan kemoterapinin değeri ilk olarak, 1979-1990 arasında yapılmış on iki haftalık vinkristin, bleomisin ve metotreksat kürleri ile tedavi edilen 25 hastada ile bunu radikal lenfadenektomili (adjuvan inguinal radyoterapi uygulanmış veya uygulanmamış) 38 nod pozitif hastadan oluşan ve sadece %39'luk bir hastalıksız sağ kalım oranına ulaşan kontrol grubuyla karşılaştırmıştır [161].

Aynı grup ayrıca üç kür sisplatin ve 5-FU içeren adjuvan kemoterapi rejiminin sonuçlarını daha düşük toksisite ve VBM'ye kıyasla daha iyi sonuçlar yayınladı [176] (LE: 2b). Aynı grup, sisplatin, 5-FU artı paklitaksel veya doketaksel (TPF) ile pN2-3 hastalığının rezeksiyonu sonrası üç ila dört döngü ile adjuvan kemoterapinin sonuçlarını yayınlamıştır [177]. Ortanca 42 aylık takipten sonra 19 hastanın %52.6'sı hastalıksızdı ve tolere edilebilirlik iyiydi. Paklitaksel ve sisplatin ile adjuvan tedavinin sonuçları da sonucu iyileştirdi [178].

Bu nedenle adjuvan kemoterapinin kullanılması, özellikle üçlü kombinasyon kemoterapisinin uygulanmasının mümkün olduğu durumlarda önerilir (LE: 2b). Evre pN1 hastalarda adjuvan kemoterapi ile ilgili veri yoktur. Bu nedenle, pN1 hastalığında adjuvan kemoterapi yalnızca klinik çalışmalarda önerilir.

6.3.2. *Fikse veya Nüks İnguinal Lenf Nodları Olan Hastalarda Neoadjuvan Kemoterapi*

Bulky (İri) inguinal lenf nodu büyümesi (cN3) yaygın lenfatik metastatik hastalığı gösterir. Primer lenf nodu cerrahisi genellikle önerilmez çünkü tam cerrahi rezeksiyon olası değildir ve cerrahi sonrası fayda pek olası değildir.

Cerrahiden önce neoadjuvan kemoterapi kullanımı hakkında sınırlı veri mevcuttur. Neoadjuvan kemoterapi, sistemik hastalığın erken tedavisine ve inguinal lenf nodu metastazlarının küçülmesine olanak sağlar.Klinik olarak iyi yanıt veren hastalarda tam cerrahi tedavi mümkündür.

Bleomisin-vinkristin-metotreksat (BVM) veya bleomisin-metotreksat-sisplatin (BMP) rejimleri ile tedavi edilen beş ila yirmi hastayı içeren retrospektif çalışmalarda, bulky inguinal lenf nodu metastazları için neoadjuvan kemoterapinin sonuçları mütevaziydi [162,163,179] ve ayrıca doğrulayıcı çalışmalarda Güneybatı Onkoloji Grubunun BMP çalışması [180]. Bununla birlikte, bleomisine bağlı mortalite nedeniyle tedaviye bağlı toksisite kabul edilemezdi.

6.3.3. ***İlerlemiş ve Nüks Eden Hastalıkta Palyatif Kemoterapi***

İlerlemiş penil SCC'li 140 hastayı kapsayan yakın tarihli bir retrospektif çalışma, viseral metastazların ve >1 ECOG-performans durumunun bağımsız prognostik faktörler olduğunu ve bu prognostik faktörler belirlendikten sonra sisplatin bazlı rejimlerin sisplatin bazlı olmayan rejimlerden daha iyi sonuçlara sahip olduğunu bildirdi [186] (LE: 3).

Taksanlar tanıtılmadan önce, penis kanserindeki kemoterapi verileri küçük sayılar, hasta heterojenliği ve resrospektif verilerle sınırlıydı (EORTC çalışması hariç [183]). Tedaviye ilk yanıt oranları, çok az sürdürülebilir yanıt ve uzun yaşam süresinin az olması ile %25 ila %100 arasında değişiyordu.

Penil kanserinde ikinci basamak kemoterapi hakkında neredeyse hiç veri yoktur. İkinci basamak paklitaksel monoterapisini kullanan bir rapor, < %30'luk bir yanıt oranı bildirdi ve hiçbir hasta hayatta kalmadı [188] (LE: 2a). Anekdot olarak, gemsitabin ile ikinci sıra sisplatinin bir faydası gözlemlenmiştir [189] (LE: 4).Taksanların penil kanseri kemoterapisine dahil edilmesi, kullanılan rejimlerin [87,162-164,178-184,187] aktivitesini ve etkinliğini arttırmıştır.

6.3.4. ***İntra-arteriyel Kemoterapi***

Aort içi uygulamayı ifade eden intraarteriyel kemoterapi, lokal olarak ilerlemiş vakalarda, özellikle de küçük vaka serilerinde sisplatin ve gemsitabin denenmiştir [190-193]. Sınırlı bir klinik yanıt dışında, sonuç önemli ölçüde düzelmedi.

6.3.5. *Hedefe Yönelik Tedavi*

Hedefe yönelik ilaçlar ikinci basamak tedavi olarak kullanılmıştır ve dirençli vakalarda tek ajan tedavisi olarak kabul edilebilirler. Anti-epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) hedefli monoterapi denenmiştir [194], çünkü penil SCC'de [190,191] EGFR ekspresyonu saptanmıştır ve baş ve boyun SCC'si [190,191] ile benzerlikler olduğu varsayılmıştır. Bununla birlikte, özellikle anti-EGFR monoklonal antikorları olan panitumumab ve setuksimab ile uzun süreli klinik yanıt vermeyen başka çalışmalar da yapılmıştır [195]. Tirozin kinaz inhibitörlerinin bazı aktiviteleri de bildirilmiştir [193]. Daha ileri klinik çalışmalara ihtiyaç vardır (LE: 4).

6.3.6. ***Kemoterapi İçin Kılavuzlar***

Öneriler	**Öneri Derecesi**
pN2-3 tümörlü hastalara radikal lenfadenektomiden sonra adjuvan kemoterapi önerin (üç ila dört siklus sisplatin, bir siklus taksan ve 5-florourasil veya ifosfamid).	Güçlü
Rezeke edilemeyen veya tekrarlayan lenf nodu metastazı olan hastalara neoadjuvan kemoterapi (dört döngü sisplatin ve taksan bazlı rejim) ve ardından radikal cerrahi önerin.	Zayıf
Sistemik hastalığı olan hastalara palyatif kemoterapi önerin.	Zayıf

7. TAKİP

7.1. Takip Gerekçesi

Nüksün erken tespiti, küratif tedavi olasılığını artırır, çünkü lokal nüks, başarılı bir şekilde tedavi edilirse uzun vadeli sağkalımı önemli ölçüde arttırır [87,196]. Buna karşılık, inguinal lenf nodlarının tutulumu, uzun süreli hastalıksız sağ kalım oranını büyük ölçüde azaltır. Tedaviye bağlı komplikasyonların saptanması ve bunların tedavisinde izlem de önemlidir.

Lokal veya bölgesel nodal nüksler genellikle birincil tedaviden sonraki iki yıl içinde ortaya çıkar [87]. Beş yıl sonraki tüm nüksler ya lokal ya da primer yeni lezyonlardı [87]. Bu nedenle, ilk iki yıl boyunca yoğun bir takip rejimi sonrasında toplam en az beş yıl olacak şekilde bir takip gerekmektedir. Düzenli bir şekilde kendi kendine muayeneyi güvenilir bir şekilde yapabilecek olan hastalarda beş yıl sonra takip yapılmayabilir [87].

7.1.1. ***Takip Ne Zaman ve Nasıl Yapılır***

Lokal tedavi sonrası negatif inguinal lenf nodu durumunda takip, lokal ve/veya bölgesel nüks için penisin ve inguinal bölgenin fizik muayenesini içermelidir. Ek görüntülemenin kanıtlanmış bir faydası yoktur. Takip; ayrıca birincil tedavi yöntemine de bağlıdır. Lazer ablasyonu veya topikal kemoterapiyi takiben hastalıksız durumu doğrulamak için glanstan histoloji alınmalıdır.

İnguinal nodal metastazların potansiyel olarak küratif tedavisinden sonra, ilk iki yıl üç ayda bir sistemik hastalık tespiti için BT veya MRI görüntüleme yapılmalıdır.

Nadiren de olsa geç lokal nüks meydana gelebilir ve yaşamı tehdit eden metastazlar beş yıl sonra çok sıra dışı hale gelir. Bu nedenle, hastada gelişebilecek herhangi bir şikayet veya lokal değişiklik olması durumunda en kısa sürede ileri bir merkeze başvurması gerektiğinin anlamış olması şartıyla düzenli takip beş yıl sonra durdurulabilir [197]. Kendi kendine muayene edemeyecek hastalarda uzun süreli takip gerekebilir.

7.1.2. ***Primer Tümörün Nüksü***

Lokal nüks, tüm rejyonal organ koruyucu tedavi türlerinde daha olasıdır, ancak bölgesel lenf nodu nüksünün aksine kansere özgü sağkalım oranını etkilemez [87,196]. Penis koruyucu modaliteler ile tedavi edilen hastaların %27'sine kadarında ilk iki yıl içinde lokal nüks meydana gelmiştir. [98]. Parsiyel penektomiden sonra lokal nüks riski yaklaşık %4-5'tir [87,98,196].

Lokal nüks, fizik muayene ile hastanın kendisi veya klinisyen tarafından kolaylıkla tespit edilir. Hasta eğitimi takibin önemli bir parçasıdır ve herhangi bir değişiklik görülürse hasta bir uzmana muhakkak en kısa sürede başvurmalıdır.

7.1.3. ***Bölgesel Nüks***

Bölgesel nükslerin çoğu, izlem ile takip edilen veya invaziv nodal evreleme yapılıp yapılmadığına bakılmasızın, hastaların yaklaşık tedaviden sonraki ilk iki yıl içinde meydana gelir. Muhtemel olmasa da, bölgesel nüks tedaviden iki yıl sonra da ortaya çıkabilir. Bu nedenle bu hastalarda takibe devam edilmesi tavsiye edilir [197]. En yüksek bölgesel nüks oranı (%9) izlem ile takip edilen hastalarda görülürken, en düşük oran modifiye inguinal lenfadenektomi veya DSNB ile invaziv nodal evreleme geçiren ve lenf nodları negatif olan (%2,3) hastalarda görülmektedir.

Şüpheli vakalarda US ve ince iğne aspirasyon sitolojisinin (İİAS) kullanılması, bölgesel nüksün erken tespit oranını iyileştirmiştir [76,198,199]. İnguinal nodların takibi için BT veya MRG'nin rutin kullanımını destekleyecek veri yoktur.

Adjuvan tedavi olmaksızın lenf nodu metastazı nedeniyle cerrahi geçiren hastalarda bölgesel rekürrens riski %19 oranında artmıştır [87]. Bölgesel nüks, radikal inguinal lenfadenektomi ve adjuvan kemoterapi ile zamanında bir müdahale gerektirir (bkz. Bölüm 6).

7.1.4. ***Penil Kanserde Takip İçin Kılavuzlar***

	Takip aralığı		**Muayene ve tetkikler**	**Minimum takip süresi**	**Öneri derecesi**
	1.-2. yıllar	3.-5. yıllar			
Primer tümörün takibi için öneriler					
Penis koruyucu tedavi	3 ay	6 ay	Düzenli doktor veya kendi kendine muayene. Penil intraepitelyal neoplazi için topikal veya lazer tedavisinden sonra biyopsiyi tekrarlayın.	5 yıl	Güçlü
Amputasyon	3 ay	1 yıl	Düzenli olarak doktorda veya kendi kendine muayene..	5 yıl	Güçlü
İnguinal lenf nodlarının takibi için öneriler					
İzlem	3 ay	6 ay	Düzenli olarak doktorda veya kendi kendine muayene.	5 yıl	Güçlü
pN0 hastalıkta ilk tedavi	3 ay	1 yıl	Düzenli olarak doktorda veya kendi kendine muayene. Opsiyonel olarak USG eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi	5 yıl	Güçlü

pN+ hastalıkta ilk tedavi	3 ay	6 ay	Düzenli olarak doktorda veya kendi kendine muayene. Opsiyonel olarak USG eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi,bilgisayarlı tomografi/manyetik rezonans görüntüleme.	5 yıl	Güçlü

7.2. Yaşam kalitesi

7.2.1. ***Penis Kanseri Tedavisinin Yol Açtığı Sonuçlar***

Penil kanseri tedavisi sonrası uzun süreli sağ kalımı olan hastalarda cinsel işlev bozukluğu, işeme sorunları ve penis görünümü kozmetik olarak hastanın yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilir [200]. Bununla birlikte, penis kanseri tedavisi sonrası cinsel işlev ve yaşam kalitesi hakkında çok az veri bulunmaktadır. Özellikle, QoL(quality of life) sonuçlarını değerlendirmek için kullanılan psikometrik araçların heterojenliği vardır ve penil kanser için hastalığa özgü gelişen ölçütleri geliştirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Karşılaştırmalı çalışmalar:

Literatürde lokalize penil kanser cerrahisini takiben sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi (HRQoL) sonuçlarını bildiren sadece iki karşılaştırmalı çalışma bulunmaktadır. Bir çalışma, geniş lokal eksizyon ile glansektomiyi karşılaştırdı [201]. 41 hasta arasında, ameliyat sonrası Uluslararası Erektil Fonksiyon İndeksi'nde (IIEF) azalma oldu ve yazarlar, lokal eksizyonun glansektomiden daha iyi cinsel sonuçlara yol açtığı sonucuna vardılar. 147 hastayı içeren başka bir çalışmada IIEF-15, SF36 Sağlık Araştırması ve Kanserin Etkisi anketi kullanıldı [202].

Yaşa göre eşleştirilmiş bir popülasyon örneğiyle karşılaştırıldığında, kısmi penektomi sonrası erkekler, penis koruyucu cerrahi geçirenlere göre orgazm, kozmetik, yaşam müdahalesi ve idrar işleviyle ilgili önemli ölçüde daha fazla sorun bildirdi (%83'e karşı %43, $p < 0,0001$). İlginç bir şekilde, erektil fonksiyon, cinsel istek, cinsel ilişki tatmini veya genel cinsel tatmin açısından hiçbir fark yoktu.

7.2.2. ***Lazer Tedavisi Sonrası Cinsel Aktivite ve Yaşam Kalitesi***

Yaş ortalaması 63 olan ve hayatta kalan 67 hastadan 58'inde penil PeIN için lazer tedavisi sonrası [104] 46'sının katıldığı geriye dönük görüşmeye dayalı bir İsveç çalışmasında, elle uyarma, okşama ve oral seks gibi bazı cinsel uygulamalarda belirgin bir azalma olduğunu, ancak genel yaşam ve cinsellik açısından İsveç popülasyonuna benzer şekilde bir memnuniyet oranı bildirdi.

224 hastada penis kanserinin CO2 lazer tedavisi üzerine yapılan büyük bir çalışma, tedaviyi takiben erektil veya cinsel işlevde herhangi bir sorun bildirmedi [91]. Başka bir çalışmada [107], tedavi edilen on dokuz hastada cinsel işlev bozukluğu görülmedi.

7.2.3. ***Glansın Yeniden Kaplanması (Resurfacing) Sonrasında Cinsel Aktivite***

On hastayla yapılan bir çalışma [111], 7/10 anketi (IIEF-5 ve doğrulanmamış 9 maddelik anket) altı ayda tamamlamıştır. Medyan IIEF-5 skoru 24 idi (erektil disfonksiyon yok). Tedaviden önce cinsel olarak aktif olan tüm hastalar üç ila beş ay sonra aktif hale geldi, 7/7 penis ucundaki hissin ameliyattan sonra ya farklı olmadığını ya da daha iyi olduğunu belirtti ve 5/7 hasta cinsel yaşamlarının düzeldiğini hissetti. Glans resurfaceing sonrası genel hasta memnuniyeti yüksekti.

7.2.4. ***Glansektomi Sonrası Cinsel Aktivite***

İki çalışmada, glansektomi sonrası cinsel fonksiyon bildirildi [112,113]. Bir çalışmada (n = 68) [113], hastaların %79'u ameliyattan sonra spontan ereksiyon, rijidite veya penetrasyon kapasitesinde herhangi bir düşüş bildirmedi ve %75'i orgazmın düzeldiğini bildirdi. Diğer çalışmada [114], on iki hastanın tümü ameliyattan bir ay sonra 'normal' cinsel aktiviteye dönmüştü.

7.2.5. ***Parsiyel Penektomi Sonrası Cinsel İşlev***

Parsiyel penektomi sonrası cinsel fonksiyon, üç çalışma [203-205] tarafından rapor edilmiştir. Bir çalışmada ortalama yaşı 52 olan 18 hastada, IIEF skorları, ameliyattan sonra önemli ölçüde daha kötüydü [203] ve hastaların %55.6'sında cinsel ilişkiye izin veren rijidite ve ereksiyon gerçekleşti. Cinsel aktiviteye devam etmeyen hastaların %50'si küçük penislerinden ve glanslarının olmamasından utanırken, bir diğer üçte biri cerrahi komplikasyonları suçladı. Yeniden cinsel ilişkiye girenlerin %66.7'si ameliyat öncesi ile aynı sıklıkta ve düzeyde cinsel aktivite bildirirken, %72.2'sinde cinsel aktivite ile her seferinde ejekülasyon ve orgazm gerçekleşti. Genel olarak, sadece %33.3'ü cerrahi öncesi cinsel ilişki sıklığını korudu ve cinsel yaşamlarından memnun kaldı.

Başka bir çalışmada, ameliyattan sonra medyan süresi 11.5 ay olan (6ay -72ay) 14 hastada bir "Genel Cinsel İşlev Anketi" kullanıldı [204]. Ameliyattan önce, tüm hastalarda normal erektil fonksiyon ve ayda en az bir kez cinsel ilişki vardı. 9/14 hastada cinsel işlev "normal" veya "biraz azalmış" iken, 3/14 hastada ameliyattan bu yana cinsel ilişki olmamıştır. Alei et al. zamanla erektil fonksiyonda bir iyileşme bildirdi [205]. Parsiyel penektomi ve neoglans oluşumu sonrası 25 hastayı kapsayan bir raporda IIEF-5, Ereksiyon Kalitesi Anketi (QEQ), Erektil Disfonksiyon Tedavi Memnuniyeti Envanteri (EDITS) ve Benlik Saygısı ve İlişki (SEAR) kullanıldı. Bu çalışmada, cerrahi tedavi ve cinsel işlevin düzelmesi, benlik saygısı ve genel ilişki doyumu ile yüksek oranda hasta ve partner memnuniyeti bildirilmiştir[206].

7.2.6. ***Total Penektomi Sonrası Yaşam Kalitesi ve Cinsel İşlev***

Penisin total amputasyonundan sonra değerlendirilen penil kanserli on hastada, partner ilişkileri, öz değerlendirme veya erkekliğin değerlendirilmesi açısından olumsuz sonuçlar olmamasına rağmen, cinsel yaşam ve genel QoL üzerinde önemli etkiler vardı [207].

7.2.7. ***Parsiyel Penektomi Sonrası Yaşam Kalitesi***

QoL göstergeleri olarak 'psikolojik davranış ve uyum' ve 'sosyal aktivite'yi değerlendirmek için çeşitli nitel ve nicel araçlar kullanılmıştır [204,208]. Hasta tarafından bildirilen korkular; sakatlanma, cinsel zevk kaybı ve kanserden ölüm ve bunun aileleri için ne anlama geleceğiydi. Çalışma, Genel Sağlık Anketi-12 ve Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği'nde önemli düzeyde kaygı ve depresyon bildirmedi. Yaşam koşulları, aile yaşamı ve sosyal etkileşimler açısından ameliyattan sonra 'sosyal aktivite' aynı kaldı.

7.3. Total Fallik Rekonstrüksiyon

Tam veya tama yakın penil amputasyonun ardından total fallik rekonstrüksiyon hakkında çok sınırlı veri vardır [137,209,210]. Penis protezi olmadan fonksiyon kazandırmak mümkün olmasa da kozmetik olarak kabul edilebilir sonuçlar alınabilir.

7.4. Özelleştirilmiş Bakım

Penis kanseri nadir görülen bir hastalık olduğundan hastalar; lokal tedavi, patolojik tanı, kemoterapi ve psikolojik destek konularında deneyim ve uzmanlığa sahip bir merkeze yönlendirilmelidir. Bazı ülkeler penis kanseri hastalarının bakımını merkezileştirmiştir (İsveç, Danimarka, Hollanda, Birleşik Krallık).

8. KAYNAKLAR

1. Hakenberg, O.W., *et al.* EAU guidelines on penile cancer: 2014 update. Eur Urol, 2015. 67: 142.
   https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25457021
2. Robinson, R.N., *et al.* What are the risks and benefits of adjuvant radiotherapy after inguinal lymphadenectomy for penile cancer? PROSPERO, 2015.
   http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42015024904
3. Clark, P.E., *et al.* Penile cancer: Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw, 2013. 11: 594.
   https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23667209
4. Souillac, I., *et al.* [Penile cancer in 2010: update from the Oncology Committee of the French Association of Urology: external genital organs group (CCAFU-OGE)]. Prog Urol, 2011. 21: 909.
   https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22118355
5. Van Poppel, H., *et al.* Penile cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol, 2013. 24 Suppl 6: vi115.
   https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23975666
6. Guyatt, G.H., *et al.* GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. Bmj, 2008. 336: 924.
   https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436948
7. Guyatt, G.H., *et al.* What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? Bmj, 2008. 336: 995.
   https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18456631

8. Phillips, B., *et al.* Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick March 2009.
http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/
9. Guyatt, G.H., *et al.* Going from evidence to recommendations. Bmj, 2008. 336: 1049.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18467413
10. Cubilla, A.L., *et al.* Pathologic features of epidermoid carcinoma of the penis. A prospective study of 66 cases. Am J Surg Pathol, 1993. 17: 753.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8338190
11. Chaux, A., *et al.* Papillary squamous cell carcinoma, not otherwise specified (NOS) of the penis: clinicopathologic features, differential diagnosis, and outcome of 35 cases. Am J Surg Pathol, 2010. 34: 223.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22116602
12. Mannweiler, S., *et al.* Clear-cell differentiation and lymphatic invasion, but not the revised TNM classification, predict lymph node metastases in pT1 penile cancer: a clinicopathologic study of 76 patients from a low incidence area. Urol Oncol, 2013. 31: 1378.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22421354
13. Backes, D.M., *et al.* Systematic review of human papillomavirus prevalence in invasive penile cancer. Cancer Causes Control, 2009. 20: 449.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19082746
14. Chaux, A., *et al.* Epidemiologic profile, sexual history, pathologic features, and human papillomavirus status of 103 patients with penile carcinoma. World J Urol, 2013. 31: 861.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22116602
15. Cancer Incidence in Five Continents Vol. VIII. IARC Scientific Publication No. 155. Vol. Vol III. 2002, The International Agency for Research on Cancer, 150 cours Albert Thomas, 69372 Lyon CEDEX 08, France.
http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/epi/sp155/
16. Parkin, D.M., *et al.* Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. Vaccine, 2006. 24 Suppl 3: S3/11.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16949997
17. Baldur-Felskov, B., *et al.* Increased incidence of penile cancer and high-grade penile intraepithelial neoplasia in Denmark 1978-2008: a nationwide population-based study. Cancer Causes Control, 2012. 23: 273.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22101453
18. Arya, M., *et al.* Long-term trends in incidence, survival and mortality of primary penile cancer in England. Cancer Causes Control, 2013. 24: 2169.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24101363
19. Barnholtz-Sloan, J.S., *et al.* Incidence trends in primary malignant penile cancer. Urol Oncol, 2007. 25: 361.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17826651
20. Hartwig, S., *et al.* Estimation of the epidemiological burden of human papillomavirus-related cancers and non-malignant diseases in men in Europe: a review. BMC Cancer, 2012. 12: 30.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22260541
21. Dillner, J., *et al.* Etiology of squamous cell carcinoma of the penis. Scand J Urol Nephrol Suppl, 2000: 189.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11144896
22. Maden, C., *et al.* History of circumcision, medical conditions, and sexual activity and risk of penile cancer. J Natl Cancer Inst, 1993. 85: 19.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8380060
23. Tsen, H.F., *et al.* Risk factors for penile cancer: results of a population-based case-control study in Los Angeles County (United States). Cancer Causes Control, 2001. 12: 267.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11405332
24. Afonso, L.A., *et al.* High Risk Human Papillomavirus Infection of the Foreskin in Asymptomatic Men and Patients with Phimosis. J Urol, 2016. 195: 1784.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26796413
25. Archier, E., *et al.* Carcinogenic risks of psoralen UV-A therapy and narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2012. 26 Suppl 3: 22.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22512677
26. Stern, R.S. The risk of squamous cell and basal cell cancer associated with psoralen and ultraviolet A therapy: a 30-year prospective study. J Am Acad Dermatol, 2012. 66: 553.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22264671

27. Daling, J.R., *et al.* Cigarette smoking and the risk of anogenital cancer. Am J Epidemiol, 1992. 135: 180.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1311142
28. Stankiewicz, E., *et al.* HPV infection and immunochemical detection of cell-cycle markers in verrucous carcinoma of the penis. Mod Pathol, 2009. 22: 1160.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19465901
29. Koifman, L., *et al.* Epidemiological aspects of penile cancer in Rio de Janeiro: evaluation of 230 cases. Int Braz J Urol, 2011. 37: 231.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21557840
30. Thuret, R., *et al.* A population-based analysis of the effect of marital status on overall and cancer-specific mortality in patients with squamous cell carcinoma of the penis. Cancer Causes Control, 2013. 24: 71.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23109172
31. McIntyre, M., *et al.* Penile cancer: an analysis of socioeconomic factors at a southeastern tertiary referral center. Can J Urol, 2011. 18: 5524.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21333043
32. Benard, V.B., *et al.* Examining the association between socioeconomic status and potential human papillomavirus-associated cancers. Cancer, 2008. 113: 2910.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18980274
33. Ulff-Moller, C.J., *et al.* Marriage, cohabitation and incidence trends of invasive penile squamous cell carcinoma in Denmark 1978-2010. Int J Cancer, 2013. 133: 1173.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23404289
34. Lebelo, R.L., *et al.* Diversity of HPV types in cancerous and pre-cancerous penile lesions of South African men: implications for future HPV vaccination strategies. J Med Virol, 2014. 86: 257.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24155172
35. Kayes, O., *et al.* Molecular and genetic pathways in penile cancer. Lancet Oncol, 2007. 8: 420.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17466899
36. Munoz, N., *et al.* Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. Vaccine, 2006. 24 Suppl 3: S3/1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16949995
37. Nordenvall, C., *et al.* Cancer risk among patients with condylomata acuminata. Int J Cancer, 2006. 119: 888.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16557590
38. Lont, A.P., *et al.* Presence of high-risk human papillomavirus DNA in penile carcinoma predicts favorable outcome in survival. Int J Cancer, 2006. 119: 1078.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16570278
39. Bezerra, A.L., *et al.* Human papillomavirus as a prognostic factor in carcinoma of the penis: analysis of 82 patients treated with amputation and bilateral lymphadenectomy. Cancer, 2001. 91: 2315.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11413520
40. Philippou, P., *et al.* Genital lichen sclerosus/balanitis xerotica obliterans in men with penile carcinoma: a critical analysis. BJU Int, 2013. 111: 970.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23356463
41. D'Hauwers, K.W., *et al.* Human papillomavirus, lichen sclerosus and penile cancer: a study in Belgium. Vaccine, 2012. 30: 6573.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22939906
42. de Bruijn, R.E., *et al.* Patients with penile cancer and the risk of (pre)malignant cervical lesions in female partners: a retrospective cohort analysis. BJU Int, 2013. 112: 905.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23905914
43. Newman, P.A., *et al.* HPV vaccine acceptability among men: a systematic review and meta-analysis. Sex Transm Infect, 2013. 89: 568.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23828943
44. Fisher, H., *et al.* Inequalities in the uptake of human papillomavirus vaccination: a systematic review and meta-analysis. Int J Epidemiol, 2013. 42: 896.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23620381
45. Van Howe, R.S., *et al.* The carcinogenicity of smegma: debunking a myth. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2006. 20: 1046.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16987256
46. Daling, J.R., *et al.* Penile cancer: importance of circumcision, human papillomavirus and smoking in in situ and invasive disease. Int J Cancer, 2005. 116: 606.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15825185

47. Velazquez, E.F., *et al.* Limitations in the interpretation of biopsies in patients with penile squamous cell carcinoma. Int J Surg Pathol, 2004. 12: 139.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15173919
48. Velazquez, E.F., *et al.* Lichen sclerosus in 68 patients with squamous cell carcinoma of the penis: frequent atypias and correlation with special carcinoma variants suggests a precancerous role. Am J Surg Pathol, 2003. 27: 1448.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14576478
49. Teichman, J.M., *et al.* Noninfectious penile lesions. Am Fam Physician, 2010. 81: 167.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20082512
50. Renaud-Vilmer, C., *et al.* Analysis of alterations adjacent to invasive squamous cell carcinoma of the penis and their relationship with associated carcinoma. J Am Acad Dermatol, 2010. 62: 284.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20115951
51. Brierley, J., *et al.*, TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edn. 2016.
https://www.uicc.org/8th-edition-uicc-tnm-classification-malignant-tumors-published
52. Tang, V., *et al.* Should centralized histopathological review in penile cancer be the global standard? BJU Int, 2014. 114: 340.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24053106
53. Aumayr, K., *et al.* P16INK4A immunohistochemistry for detection of human papilloma virus-associated penile squamous cell carcinoma is superior to in-situ hybridization. Int J Immunopathol Pharmacol, 2013. 26: 611.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24067458
54. Bezerra, S.M., *et al.* Human papillomavirus infection and immunohistochemical p16(INK4a) expression as predictors of outcome in penile squamous cell carcinomas. Hum Pathol, 2015. 46: 532.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25661481
55. Mannweiler, S., *et al.* Two major pathways of penile carcinogenesis: HPV-induced penile cancers overexpress p16ink4a, HPV-negative cancers associated with dermatoses express p53, but lack p16ink4a overexpression. J Am Acad Dermatol, 2013. 69: 73.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23474228
56. Corbishley C., *et al.* Carcinoma of the Penis and Distal Urethra Histopathology Reporting Guide 1st edition. International Collaboration on Cancer Reporting. 2017. 2018.
http://www.iccr-cancer.org/datasets/published-datasets/urinary-male-genital/carcinoma-of-the-penis-tnm8
57. Erbersdobler, A. Pathologic Evaluation and Reporting of Carcinoma of the Penis. Clin Genitourin Cancer, 2017. 15: 192.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27594553
58. Winters, B.R., *et al.* Predictors of Nodal Upstaging in Clinical Node Negative Patients With Penile Carcinoma: A National Cancer Database Analysis. Urology, 2016. 96: 29.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27450944
59. Feng, M.A., *et al.* Concordance of lymphovascular invasion diagnosed in penile carcinoma with and without the immunohistochemical markers ERG and CD31. Histol Histopathol, 2016. 31: 293.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26452171
60. Cubilla, A.L. The role of pathologic prognostic factors in squamous cell carcinoma of the penis. World J Urol, 2009. 27: 169.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8338190
61. Velazquez, E.F., *et al.* Epithelial abnormalities and precancerous lesions of anterior urethra in patients with penile carcinoma: a report of 89 cases. Mod Pathol, 2005. 18: 917.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15920559
62. Rees, R.W., *et al.* pT2 penile squamous cell carcinomas: cavernosus vs. spongiosus invasion. Eur Urol Suppl, 2008. 7: 111 (abstract #163).
https://www.eusupplements.europeanurology.com/article/S1569-9056(08)60162-1/fulltext
63. Leijte, J.A., *et al.* Evaluation of current TNM classification of penile carcinoma. J Urol, 2008. 180: 933.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18635216
64. Zhang, Z.L., *et al.* The importance of extranodal extension in penile cancer: a meta-analysis. BMC Cancer, 2015. 15: 815.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26510975
65. Gunia, S., *et al.* Does the width of the surgical margin of safety or premalignant dermatoses at the negative surgical margin affect outcome in surgically treated penile cancer? J Clin Pathol, 2014. 67: 268.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24100380

66. Wang, J.Y., *et al.* Prognostic significance of the degree of extranodal extension in patients with penile carcinoma. Asian J Androl, 2014. 16: 437.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24480925
67. Chaux, A., *et al.* The prognostic index: a useful pathologic guide for prediction of nodal metastases and survival in penile squamous cell carcinoma. Am J Surg Pathol, 2009. 33: 1049.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19384188
68. Velazquez, E.F., *et al.* Positive resection margins in partial penectomies: sites of involvement and proposal of local routes of spread of penile squamous cell carcinoma. Am J Surg Pathol, 2004. 28: 384.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15104302
69. Mahesan, T., *et al.* Advances in Penile-Preserving Surgical Approaches in the Management of Penile Tumors. Urol Clin North Am, 2016. 43: 427.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27717429
70. Bertolotto, M., *et al.* Primary and secondary malignancies of the penis: ultrasound features. Abdom Imaging, 2005. 30: 108.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15759326
71. Lont, A.P., *et al.* A comparison of physical examination and imaging in determining the extent of primary penile carcinoma. BJU Int, 2003. 91: 493.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12656901
72. Kayes, O., *et al.* The role of magnetic resonance imaging in the local staging of penile cancer. Eur Urol, 2007. 51: 1313.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17113213
73. Petralia, G., *et al.* Local staging of penile cancer using magnetic resonance imaging with pharmacologically induced penile erection. Radiol Med, 2008. 113: 517.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18478188
74. Hanchanale, V., *et al.* The accuracy of magnetic resonance imaging (MRI) in predicting the invasion of the tunica albuginea and the urethra during the primary staging of penile cancer. BJU Int, 2016. 117: 439.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25600638
75. Bozzini, G., *et al.* Role of Penile Doppler US in the Preoperative Assessment of Penile Squamous Cell Carcinoma Patients: Results From a Large Prospective Multicenter European Study. Urology, 2016. 90: 131.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26776562
76. Krishna, R.P., *et al.* Sonography: an underutilized diagnostic tool in the assessment of metastatic groin nodes. J Clin Ultrasound, 2008. 36: 212.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17960822
77. Mueller-Lisse, U.G., *et al.* Functional imaging in penile cancer: PET/computed tomography, MRI, and sentinel lymph node biopsy. Curr Opin Urol, 2008. 18: 105.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18090498
78. Leijte, J.A., *et al.* Prospective evaluation of hybrid 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in staging clinically node-negative patients with penile carcinoma. BJU Int, 2009. 104: 640.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19281465
79. Schlenker, B., *et al.* Detection of inguinal lymph node involvement in penile squamous cell carcinoma by 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT: a prospective single-center study. Urol Oncol, 2012. 30: 55.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20022269
80. Alkatout, I., *et al.* Squamous cell carcinoma of the penis: predicting nodal metastases by histologic grade, pattern of invasion and clinical examination. Urol Oncol, 2011. 29: 774.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20060332
81. Graafland, N.M., *et al.* Prognostic factors for occult inguinal lymph node involvement in penile carcinoma and assessment of the high-risk EAU subgroup: a two-institution analysis of 342 clinically node-negative patients. Eur Urol, 2010. 58: 742.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20800339
82. Souillac, I., *et al.* Prospective evaluation of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computerized tomography to assess inguinal lymph node status in invasive squamous cell carcinoma of the penis. J Urol, 2012. 187: 493.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22177157

83. Horenblas, S., *et al.* Squamous cell carcinoma of the penis. III. Treatment of regional lymph nodes. J Urol, 1993. 149: 492.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8437253
84. Ornellas, A.A., *et al.* Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: retrospective analysis of 350 cases. J Urol, 1994. 151: 1244.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7512656
85. Zhu, Y., *et al.* Predicting pelvic lymph node metastases in penile cancer patients: a comparison of computed tomography, Cloquet's node, and disease burden of inguinal lymph nodes. Onkologie, 2008. 31: 37.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18268397
86. Zhu, Y., *et al.* The value of squamous cell carcinoma antigen in the prognostic evaluation, treatment monitoring and followup of patients with penile cancer. J Urol, 2008. 180: 2019.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18801542
87. Leijte, J.A., *et al.* Recurrence patterns of squamous cell carcinoma of the penis: recommendations for follow-up based on a two-centre analysis of 700 patients. Eur Urol, 2008. 54: 161.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18440124
88. Shabbir, M., *et al.* Glans resurfacing for the treatment of carcinoma in situ of the penis: surgical technique and outcomes. Eur Urol, 2011. 59: 142.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21050658
89. Manjunath, A., *et al.* Topical Therapy for non-invasive penile cancer (Tis)-updated results and toxicity. Transl Androl Urol, 2017. 6: 803.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29184776
90. Alnajjar, H.M., *et al.* Treatment of carcinoma in situ of the glans penis with topical chemotherapy agents. Eur Urol, 2012. 62: 923.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22421082
91. Bandieramonte, G., *et al.* Peniscopically controlled CO2 laser excision for conservative treatment of in situ and T1 penile carcinoma: report on 224 patients. Eur Urol, 2008. 54: 875.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18243513
92. Colecchia, M., *et al.* pT1 penile squamous cell carcinoma: a clinicopathologic study of 56 cases treated by CO2 laser therapy. Anal Quant Cytol Histol, 2009. 31: 153.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19639702
93. Piva, L., *et al.* [Therapeutic alternatives in the treatment of class T1N0 squamous cell carcinoma of the penis: indications and limitations]. Arch Ital Urol Androl, 1996. 68: 157.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8767503
94. Frimberger, D., *et al.* Penile carcinoma. Is Nd:YAG laser therapy radical enough? J Urol, 2002. 168: 2418.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12441930
95. Meijer, R.P., *et al.* Long-term follow-up after laser therapy for penile carcinoma. Urology, 2007. 69: 759.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17445665
96. Rothenberger, K.H., *et al.* [Laser therapy of penile carcinoma]. Urologe A, 1994. 33: 291.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7941174
97. Paoli, J., *et al.* Penile intraepithelial neoplasia: results of photodynamic therapy. Acta Derm Venereol, 2006. 86: 418.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16955186
98. Djajadiningrat, R.S., *et al.* Penile sparing surgery for penile cancer-does it affect survival? J Urol, 2014. 192: 120.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24373799
99. Corbishley, C.M., *et al.* Glans resurfacing for precancerous and superficially invasive carcinomas of the glans penis: Pathological specimen handling and reporting. Semin Diagn Pathol, 2015. 32: 232.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25662797
100. Philippou, P., *et al.* Conservative surgery for squamous cell carcinoma of the penis: resection margins and long-term oncological control. J Urol, 2012. 188: 803.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22818137
101. Ornellas, A.A., *et al.* Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: Brazilian National Cancer Institute long-term experience. J Surg Oncol, 2008. 97: 487.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18425779
102. Schlenker, B., *et al.* Organ-preserving neodymium-yttrium-aluminium-garnet laser therapy for penile carcinoma: a long-term follow-up. BJU Int, 2010. 106: 786.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20089106

103. Schlenker, B., *et al.* Intermediate-differentiated invasive (pT1 G2) penile cancer--oncological outcome and follow-up. Urol Oncol, 2011. 29: 782.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19945307
104. Skeppner, E., *et al.* Treatment-seeking, aspects of sexual activity and life satisfaction in men with laser-treated penile carcinoma. Eur Urol, 2008. 54: 631.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18788122
105. Windahl, T., *et al.* Combined laser treatment for penile carcinoma: results after long-term followup. J Urol, 2003. 169: 2118.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12771731
106. Tietjen, D.N., *et al.* Laser therapy of squamous cell dysplasia and carcinoma of the penis. Urology, 1998. 52: 559.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9763071
107. van Bezooijen, B.P., *et al.* Laser therapy for carcinoma in situ of the penis. J Urol, 2001. 166: 1670.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11586199
108. Mohs, F.E., *et al.* Mohs micrographic surgery for penile tumors. Urol Clin North Am, 1992. 19: 291.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1574820
109. Shindel, A.W., *et al.* Mohs micrographic surgery for penile cancer: management and long-term followup. J Urol, 2007. 178: 1980.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17869306
110. Machan, M., *et al.* Penile Squamous Cell Carcinoma: Penis-Preserving Treatment With Mohs Micrographic Surgery. Dermatol Surg, 2016. 42: 936.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27467227
111. Hadway, P., *et al.* Total glans resurfacing for premalignant lesions of the penis: initial outcome data. BJU Int, 2006. 98: 532.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16925748
112. Ayres, B., *et al.*, Glans resurfacing – a new penile preserving option for superficially invasive penile cancer. Eur Urol Suppl, 2011. 10: 340.
http://www.eusupplements.europeanurology.com/article/S1569-9056(11)61084-1/abstract
113. Austoni E., *et al.* Reconstructive surgery for penile cancer with preservation of sexual function. Eur Urol Suppl, 2008. 7: 116 (Abstract #183).
https://www.eusupplements.europeanurology.com/article/S1569-9056(08)60182-7/pdf
114. Li, J., *et al.* Organ-sparing surgery for penile cancer: complications and outcomes. Urology, 2011. 78: 1121.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22054385
115. Smith, Y., *et al.* Reconstructive surgery for invasive squamous carcinoma of the glans penis. Eur Urol, 2007. 52: 1179.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17349734
116. Morelli, G., *et al.* Glansectomy with split-thickness skin graft for the treatment of penile carcinoma. Int J Impot Res, 2009. 21: 311.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19458620
117. Modig, H., *et al.* Carcinoma of the penis. Treatment by surgery or combined bleomycin and radiation therapy. Acta Oncol, 1993. 32: 653.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7505090
118. Persky, L., *et al.* Carcinoma of the penis. CA Cancer J Clin, 1986. 36: 258.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3093013
119. Lummen, G., *et al.* [Treatment and follow-up of patients with squamous epithelial carcinoma of the penis]. Urologe A, 1997. 36: 157.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9199044
120. Khezri, A.A., *et al.* Carcinoma of the penis. Br J Urol, 1978. 50: 275.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/753475
121. Veeratterapillay, R., *et al.* Oncologic Outcomes of Penile Cancer Treatment at a UK Supraregional Center. Urology, 2015. 85: 1097.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25769781
122. Crook, J., *et al.* MP-21.03: Penile brachytherapy: results for 60 patients. Urology, 2007. 70: 161.
https://www.goldjournal.net/article/S0090-4295(07)00764-9/abstract
123. Crook, J., *et al.* Penile brachytherapy: technical aspects and postimplant issues. Brachytherapy, 2010. 9: 151.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19854685

124. Crook, J., *et al.* Radiation therapy in the management of the primary penile tumor: an update. World J Urol, 2009. 27: 189.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18636264
125. de Crevoisier, R., *et al.* Long-term results of brachytherapy for carcinoma of the penis confined to the glans (N- or NX). Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009. 74: 1150.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19395183
126. Gotsadze, D., *et al.* Is conservative organ-sparing treatment of penile carcinoma justified? Eur Urol, 2000. 38: 306.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10940705
127. Ozsahin, M., *et al.* Treatment of penile carcinoma: to cut or not to cut? Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. 66: 674.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16949770
128. Crook, J.M., *et al.* American Brachytherapy Society-Groupe Europeen de Curietherapie-European Society of Therapeutic Radiation Oncology (ABS-GEC-ESTRO) consensus statement for penile brachytherapy. Brachytherapy, 2013. 12: 191.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23453681
129. Delaunay, B., *et al.* Brachytherapy for penile cancer: efficacy and impact on sexual function. Brachytherapy, 2014. 13: 380.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23896397
130. Kamsu-Kom, L., *et al.* Clinical Experience with Pulse Dose Rate Brachytherapy for Conservative Treatment of Penile Carcinoma and Comparison with Historical Data of Low Dose Rate Brachytherapy. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2015. 27: 387.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26003455
131. Hasan, S., *et al.* The role of brachytherapy in organ preservation for penile cancer: A meta-analysis and review of the literature. Brachytherapy, 2015. 14: 517.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25944394
132. Azrif, M., *et al.* External-beam radiotherapy in T1-2 N0 penile carcinoma. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2006. 18: 320.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16703750
133. Zouhair, A., *et al.* Radiation therapy alone or combined surgery and radiation therapy in squamous-cell carcinoma of the penis? Eur J Cancer, 2001. 37: 198.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11166146
134. Cordoba, A., *et al.* Low-dose brachytherapy for early stage penile cancer: a 20-year single-institution study (73 patients). Radiat Oncol, 2016. 11: 96.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27464910
135. Lucky, M., *et al.* The treatment of penile carcinoma in situ (CIS) within a UK supra-regional network. BJU Int, 2015. 115: 595.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25060513
136. Minhas, S., *et al.* What surgical resection margins are required to achieve oncological control in men with primary penile cancer? BJU Int, 2005. 96: 1040.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16225525
137. Garaffa, G., *et al.* Total phallic reconstruction after penile amputation for carcinoma. BJU Int, 2009. 104: 852.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19239449
138. Salgado, C.J., *et al.* Glans penis coronaplasty with palmaris longus tendon following total penile reconstruction. Ann Plast Surg, 2009. 62: 690.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19461287
139. Zou, Z.J., *et al.* Radiocolloid-based dynamic sentinel lymph node biopsy in penile cancer with clinically negative inguinal lymph node: an updated systematic review and meta-analysis. Int Urol Nephrol, 2016. 48: 2001.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27577753
140. Saisorn, I., *et al.* Fine-needle aspiration cytology predicts inguinal lymph node metastasis without antibiotic pretreatment in penile carcinoma. BJU Int, 2006. 97: 1225.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16686716
141. Rosevear, H.M., *et al.* Utility of (1)(8)F-FDG PET/CT in identifying penile squamous cell carcinoma metastatic lymph nodes. Urol Oncol, 2012. 30: 723.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21396850
142. Horenblas, S. Lymphadenectomy for squamous cell carcinoma of the penis. Part 1: diagnosis of lymph node metastasis. BJU Int, 2001. 88: 467.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11589659

143. Stuiver, M.M., *et al.* Early wound complications after inguinal lymphadenectomy in penile cancer: a historical cohort study and risk-factor analysis. Eur Urol, 2013. 64: 486.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23490726
144. Koifman, L., *et al.* Radical open inguinal lymphadenectomy for penile carcinoma: surgical technique, early complications and late outcomes. J Urol, 2013. 190: 2086.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23770135
145. Yao, K., *et al.* Modified technique of radical inguinal lymphadenectomy for penile carcinoma: morbidity and outcome. J Urol, 2010. 184: 546.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20620415
146. Hegarty, P.K., *et al.* Controversies in ilioinguinal lymphadenectomy. Urol Clin North Am, 2010. 37: 421.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20674697
147. Protzel, C., *et al.* Lymphadenectomy in the surgical management of penile cancer. Eur Urol, 2009. 55: 1075.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19264390
148. Thuret, R., *et al.* A contemporary population-based assessment of the rate of lymph node dissection for penile carcinoma. Ann Surg Oncol, 2011. 18: 439.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20839061
149. La-Touche, S., *et al.* Trial of ligation versus coagulation of lymphatics in dynamic inguinal sentinel lymph node biopsy for staging of squamous cell carcinoma of the penis. Ann R Coll Surg Engl, 2012. 94: 344.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22943231
150. Weldrick, C., *et al.* A comparison of fibrin sealant versus standard closure in the reduction of postoperative morbidity after groin dissection: A systematic review and meta-analysis. Eur J Surg Oncol, 2014. 40: 1391.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25125341
151. Cui, Y., *et al.* Saphenous vein sparing during laparoscopic bilateral inguinal lymphadenectomy for penile carcinoma patients. Int Urol Nephrol, 2016. 48: 363.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26660956
152. Kumar, V., *et al.* Prospective study comparing video-endoscopic radical inguinal lymph node dissection (VEILND) with open radical ILND (OILND) for penile cancer over an 8-year period. BJU Int, 2017. 119: 530.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27628265
153. Tauber, R., *et al.* Inguinal lymph node dissection: epidermal vacuum therapy for prevention of wound complications. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2013. 66: 390.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23107617
154. Lughezzani, G., *et al.* The relationship between characteristics of inguinal lymph nodes and pelvic lymph node involvement in penile squamous cell carcinoma: a single institution experience. J Urol, 2014. 191: 977.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24262497
155. Tobias-Machado, M., *et al.* Video endoscopic inguinal lymphadenectomy: a new minimally invasive procedure for radical management of inguinal nodes in patients with penile squamous cell carcinoma. J Urol, 2007. 177: 953.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296386
156. Graafland, N.M., *et al.* Prognostic significance of extranodal extension in patients with pathological node positive penile carcinoma. J Urol, 2010. 184: 1347.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20723934
157. Lucky, M.A., *et al.* Referrals into a dedicated British penile cancer centre and sources of possible delay. Sex Transm Infect, 2009. 85: 527.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19584061
158. Nicolai, N., *et al.* A Combination of Cisplatin and 5-Fluorouracil With a Taxane in Patients Who Underwent Lymph Node Dissection for Nodal Metastases From Squamous Cell Carcinoma of the Penis: Treatment Outcome and Survival Analyses in Neoadjuvant and Adjuvant Settings. Clin Genitourin Cancer, 2016. 14: 323.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26341040
159. Necchi, A., *et al.* Prognostic Factors of Adjuvant Taxane, Cisplatin, and 5-Fluorouracil Chemotherapy for Patients With Penile Squamous Cell Carcinoma After Regional Lymphadenectomy. Clin Genitourin Cancer, 2016. 14: 518.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27050716

160. Sharma, P., *et al.* Adjuvant chemotherapy is associated with improved overall survival in pelvic node-positive penile cancer after lymph node dissection: a multi-institutional study. Urol Oncol, 2015. 33: 496 e17.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26072110
161. Pizzocaro, G., *et al.* Adjuvant and neoadjuvant vincristine, bleomycin, and methotrexate for inguinal metastases from squamous cell carcinoma of the penis. Acta Oncol, 1988. 27: 823.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2466471
162. Leijte, J.A., *et al.* Neoadjuvant chemotherapy in advanced penile carcinoma. Eur Urol, 2007. 52: 488.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17316964
163. Bermejo, C., *et al.* Neoadjuvant chemotherapy followed by aggressive surgical consolidation for metastatic penile squamous cell carcinoma. J Urol, 2007. 177: 1335.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17382727
164. Pagliaro, L.C., *et al.* Neoadjuvant paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin chemotherapy for metastatic penile cancer: a phase II study. J Clin Oncol, 2010. 28: 3851.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20625118
165. Dickstein, R.J., *et al.* Prognostic factors influencing survival from regionally advanced squamous cell carcinoma of the penis after preoperative chemotherapy. BJU Int, 2016. 117: 118.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25294319
166. Pizzocaro, G., *et al.* Taxanes in combination with cisplatin and fluorouracil for advanced penile cancer: preliminary results. Eur Urol, 2009. 55: 546.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18649992
167. Kulkarni, J.N., *et al.* Prophylactic bilateral groin node dissection versus prophylactic radiotherapy and surveillance in patients with N0 and N1-2A carcinoma of the penis. Eur Urol, 1994. 26: 123.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7957466
168. Graafland, N.M., *et al.* Inguinal recurrence following therapeutic lymphadenectomy for node positive penile carcinoma: outcome and implications for management. J Urol, 2011. 185: 888.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21239009
169. Franks, K.N., *et al.* Radiotherapy for node positive penile cancer: experience of the Leeds teaching hospitals. J Urol, 2011. 186: 524.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21700296
170. Ravi, R., *et al.* Role of radiation therapy in the treatment of carcinoma of the penis. Br J Urol, 1994. 74: 646.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7530129
171. Demkow, T. The treatment of penile carcinoma: experience in 64 cases. Int Urol Nephrol, 1999. 31: 525.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10668948
172. Chen, M.F., *et al.* Contemporary management of penile cancer including surgery and adjuvant radiotherapy: an experience in Taiwan. World J Urol, 2004. 22: 60.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14657999
173. Djajadiningrat, R.S., *et al.* Contemporary management of regional nodes in penile cancer-improvement of survival? J Urol, 2014. 191: 68.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23917166
174. Tang, D.H., *et al.* Adjuvant pelvic radiation is associated with improved survival and decreased disease recurrence in pelvic node-positive penile cancer after lymph node dissection: A multi-institutional study. Urol Oncol, 2017. 35: 605 e17.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28666722
175. Burt, L.M., *et al.* Stage presentation, care patterns, and treatment outcomes for squamous cell carcinoma of the penis. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2014. 88: 94.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24119832
176. Pizzocaro, G., *et al.* Up-to-date management of carcinoma of the penis. Eur Urol, 1997. 32: 5.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9266225
177. Giannatempo P., *et al.* Survival analyses of adjuvant or neoadjuvant combination of a taxane plus cisplatin and 5-fluorouracil (T-PF) in patients with bulky nodal metastases from squamous cell carcinoma of the penis (PSCC): Results of a single high-volume center. J Clin Oncol, 2014. 32: 5.
https://meetinglibrary.asco.org/record/90280/abstract
178. Noronha, V., *et al.* Role of paclitaxel and platinum-based adjuvant chemotherapy in high-risk penile cancer. Urol Ann, 2012. 4: 150.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23248520

179. Hakenberg, O.W., *et al.* Cisplatin, methotrexate and bleomycin for treating advanced penile carcinoma. BJU Int, 2006. 98: 1225.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17125480
180. Haas, G.P., *et al.* Cisplatin, methotrexate and bleomycin for the treatment of carcinoma of the penis: a Southwest Oncology Group study. J Urol, 1999. 161: 1823.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10332445
181. Hussein, A.M., *et al.* Chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil for penile and urethral squamous cell carcinomas. Cancer, 1990. 65: 433.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2297633
182. Shammas, F.V., *et al.* Cisplatin and 5-fluorouracil in advanced cancer of the penis. J Urol, 1992. 147: 630.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1538445
183. Theodore, C., *et al.* A phase II multicentre study of irinotecan (CPT 11) in combination with cisplatin (CDDP) in metastatic or locally advanced penile carcinoma (EORTC PROTOCOL 30992). Ann Oncol, 2008. 19: 1304.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18417462
184. Nicholson, S., *et al.* Phase II trial of docetaxel, cisplatin and 5FU chemotherapy in locally advanced and metastatic penis cancer (CRUK/09/001). Br J Cancer, 2013. 109: 2554.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24169355
185. Eliason, M., *et al.* Primary treatment of verrucous carcinoma of the penis with fluorouracil, cis-diamino-dichloro-platinum, and radiation therapy. Arch Dermatol, 2009. 145: 950.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19687438
186. Pond, G.R., *et al.* Prognostic risk stratification derived from individual patient level data for men with advanced penile squamous cell carcinoma receiving first-line systemic therapy. Urol Oncol, 2014. 32: 501.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24332646
187. Di Lorenzo, G., *et al.* Cisplatin and 5-fluorouracil in inoperable, stage IV squamous cell carcinoma of the penis. BJU Int, 2012. 110: E661.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22958571
188. Di Lorenzo, G., *et al.* Paclitaxel in pretreated metastatic penile cancer: final results of a phase 2 study. Eur Urol, 2011. 60: 1280.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21871710
189. Power, D.G., *et al.* Cisplatin and gemcitabine in the management of metastatic penile cancer. Urol Oncol, 2009. 27: 187.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18367122
190. Gou, H.F., *et al.* Epidermal growth factor receptor (EGFR)-RAS signaling pathway in penile squamous cell carcinoma. PLoS One, 2013. 8: e62175.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23637996
191. Necchi, A., *et al.* Proof of activity of anti-epidermal growth factor receptor-targeted therapy for relapsed squamous cell carcinoma of the penis. J Clin Oncol, 2011. 29: e650.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21632506
192. Carthon, B.C., *et al.* Epidermal growth factor receptor-targeted therapy in locally advanced or metastatic squamous cell carcinoma of the penis. BJU Int, 2014. 113: 871.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24053151
193. Zhu, Y., *et al.* Feasibility and activity of sorafenib and sunitinib in advanced penile cancer: a preliminary report. Urol Int, 2010. 85: 334.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20980789
194. Di Lorenzo, G., *et al.* Cytosolic phosphorylated EGFR is predictive of recurrence in early stage penile cancer patients: a retropective study. J Transl Med, 2013. 11: 161.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23819610
195. Necchi, A., *et al.* Panitumumab Treatment for Advanced Penile Squamous Cell Carcinoma When Surgery and Chemotherapy Have Failed. Clin Genitourin Cancer, 2016. 14: 231.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26362073
196. Horenblas, S., *et al.* Local recurrent tumour after penis-conserving therapy. A plea for long-term follow-up. Br J Urol, 1993. 72: 976.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8306171
197. Kroon, B.K., *et al.* Patients with penile carcinoma benefit from immediate resection of clinically occult lymph node metastases. J Urol, 2005. 173: 816.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15711276

198. Kroon, B.K., *et al.* Ultrasonography-guided fine-needle aspiration cytology before sentinel node biopsy in patients with penile carcinoma. BJU Int, 2005. 95: 517.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15705071
199. Djajadiningrat, R.S., *et al.* Ultrasound examination and fine needle aspiration cytology-useful for followup of the regional nodes in penile cancer? J Urol, 2014. 191: 652.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23994372
200. Schover, L.R. Sexuality and fertility after cancer. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2005: 523.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16304430
201. Sedigh, O., *et al.* Sexual function after surgical treatment for penile cancer: Which organ-sparing approach gives the best results? Can Urol Assoc J, 2015. 9: E423.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26279710
202. Kieffer, J.M., *et al.* Quality of life for patients treated for penile cancer. J Urol, 2014. 192: 1105.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24747092
203. Romero, F.R., *et al.* Sexual function after partial penectomy for penile cancer. Urology, 2005. 66: 1292.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16360459
204. D'Ancona, C.A., *et al.* Quality of life after partial penectomy for penile carcinoma. Urology, 1997. 50: 593.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9338738
205. Alei, G., *et al.* Lichen sclerosus in patients with squamous cell carcinoma. Our experience with partial penectomy and reconstruction with ventral fenestrated flap. Ann Ital Chir, 2012. 83: 363.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22759475
206. Sansalone, S., *et al.* Sexual outcomes after partial penectomy for penile cancer: results from a multi-institutional study. Asian J Androl, 2017. 19: 57.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26643562
207. Sosnowski, R., *et al.* Quality of life in penile carcinoma patients – post-total penectomy. Centr Eur J Urol, 2016. 69: 204.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27551559
208. Yu, C., *et al.* Sexual Function after Partial Penectomy: A Prospectively Study From China. Sci Rep, 2016. 6: 21862.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26902397
209. Gerullis, H., *et al.* Construction of a penoid after penectomy using a transpositioned testicle. Urol Int, 2013. 90: 240.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22922734
210. Hage, J.J. Simple, safe, and satisfactory secondary penile enhancement after near-total oncologic amputation. Ann Plast Surg, 2009. 62: 685.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19461286

9. ÇIKAR ÇATIŞMASI

Penis Kanseri Rehberi çalışma grubunun tüm üyeleri, potansiyel bir çıkar çatışması kaynağı olarak algılanabilecek tüm ilişkileri hakkında açıklama beyanları sunmuştur. Bu bilgilere Avrupa Üroloji Derneği web sitesi aracılığıyla herkese açık olarak erişilebilir: http://uroweb.org/guide/penile-cancer/.

Bu kılavuz belge, Avrupa Üroloji Derneği'nin mali desteğiyle geliştirilmiştir. Hiçbir dış finansman ve destek kaynağı dahil edilmemiştir. EAU, kar amacı gütmeyen bir kuruluştur ve finansman, idari yardım ve seyahat ve toplantı masrafları ile sınırlıdır. Herhangi bir ücret veya başka bir geri ödeme yapılmamıştır.

10. ATIF BİLGİLERİ

EAU Yönergelerine atıf yapılacak format, atıfın göründüğü derginin stil rehberine bağlı olarak değişecektir. Buna göre, yazar sayısı veya örneğin yayıncının, yerin veya bir ISBN numarasının dahil edilip edilmeyeceği değişebilir.

Tüm Kılavuz İlkelerin derlenmesine şu şekilde atıfta bulunulmalıdır:
EAU Yönergeleri. Ed. EAU Yıllık Kongresi Amsterdam 2022'de sunulmuştur. ISBN 978-94-92671-16-5.

Bir yayıncı ve/veya konum gerekliyse şunları ekleyin:
EAU Kılavuz Ofisi, Arnhem, Hollanda. http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/

Bireysel kılavuzlara yapılan referanslar aşağıdaki şekilde yapılandırılmalıdır:
Katkıda bulunanların adları. Kaynağın başlığı. Yayın türü. ISBN'si. Yayıncı ve yayıncı konumu, yıl.

Avrupa Üroloji Derneği (EAU)

Primer Üretral Karsinom Kılavuzu

G. Gakis, J.A. Witjes (Chair), H.M. Bruins, A. Carrión, R. Cathomas, E. Compérat, J.A. Efstathiou, R. Fietkau, A.G. van der Heijden, A. Lorch, R.P. Meijer, M.I. Milowsky, V. Panebianco, M. Rink, G.N. Thalmann, E. Veskimäe
Patient Advocates: J. Redlef, S. Sæbjørnsen
Guidelines Associates: E.E. Linares Espinós, Y. Neuzillet, M. Rouanne

Çeviri: Dr.Taner HACIOSMANOĞLU

© European Association of Urology 2022

European Association of Urology

İÇİNDEKİLER SAYFA

1. GİRİŞ 4
   1.1 Hedefler ve Kapsam 4
   1.2 Panel Bileşimi 4
   1.3 Kullanılabilir Yayınlar 4
   1.4 Yayın Geçmişi ve Değişikliklerin Özeti 4
      1.4.1 Değişikliklerin Özeti 4

2. YÖNTEMLER 4
   2.1 Veri Tanımlama 4
   2.2 Değerlendirme 5

3. EPİDEMİYOLOJİ, ETİYOLOJİ, PATOLOJİ 5
   3.1 Epidemiyoloji 5
   3.2 Etiyoloji 5
   3.3 Histopatoloji 6

4. EVRELEME VE SINIFLAMA SİSTEMLERİ 6
   4.1 Tümör, Lenf Nodu, Metastaz (UICC/TNM) Evreleme Sistemi 6
   4.2 Tümör Derecesi 6
   4.3 Tümör Örneklerinin Hazırlanması 7
   4.4 Evreleme ve Sınıflandırma Sistemleri İçin Kılavuz 7

5. TANISAL DEĞERLENDİRME VE EVRELEME 8
   5.1 Anamnez 8
   5.2 Klinik Muayene 8
   5.3 Üriner Sitoloji 8
   5.4 Tanısal Üretrosistoskopi ve Biyopsi 8
   5.5 Tanı ve Evreleme İçin Görüntüleme 8
   5.6 Bölgesel Lenf Nodları 8
   5.7 Tanısal Değerlendirme ve Evreleme İçin Kanıt ve Kılavuzların Özeti 9

6. PROGNOZ 9
   6.1 Primer Üretral Karsinom Sonrası Uzun Dönem Sağkalım 9
   6.2 Primer Üretral Karsinomda Sağkalım Prediktörleri 9
   6.3 Prognoz İçin Kanıt Özeti 9

7. HASTALIK YÖNETİMİ 10
   7.1 Erkeklerde Primer Üretral Karsinom Tedavisi 10
      7.1.1 Erkeklerde Primer Üretral Karsinom Tedavisi İçin Kanıt ve Kılavuzların Özeti 10
   7.2 Kadınlarda Lokalize Primer Üretral Karsinom Tedavisi 10
      7.2.1 Üretrektomi ve Üretra Koruyucu Cerrahi 10
      7.2.2 Radyoterapi 10
      7.2.3 Kadınlarda Lokalize Primer Üretral Karsinom Tedavisi İçin Kanıt ve Kılavuzların Özeti 11
   7.3 Erkek ve Kadınlarda Lokal İleri Üretral Karsinomda Multimodal Tedavi 11
      7.3.1 Giriş 11
      7.3.2 Preoperatif Sisplatin Bazlı Kemoterapi 11
      7.3.3 Lokal İleri Üretral Skuamöz Hücreli Karsinomda Kemoradyoterapi
      7.3.4 Primer Cerrahi Tedavi Sonrası Rekürren Primer Üretral Karsinomda Kurtarma Tedavisi 11
      7.3.5 Bölgesel Lenf Nodlarının Tedavisi 12
      7.3.6 Erkek ve Kadınlarda İleri Evre Üretral Karsinomda Multimodal Tedavi İçin Kanıt ve Kılavuzların Özeti 12
   7.4 Prostatik Ürotelyal Karsinom Tedavisi 12
      7.4.1 Prostatik Ürotelyal Karsinomun Tedavisi İçin Kanıt ve Kılavuzların Özeti 12
   7.5 Metastatik Hastalık 13

8. TAKİP 14
8.1 Araştırma Öncelikleri 14

9. REFERANSLAR 14

10. ÇIKAR ÇATIŞMASI 19

11. ATIF BİLGİLERİ 19

1. GİRİŞ

1.1 Hedefler ve Kapsam

Bu kılavuzların amacı, primer üretral karsinomalı hastaların tanı ve tedavisine ilişkin güncel kanıta dayalı bilgileri sunmaktır. Üriner traktta ilk karsinom üretrada tespit edildiğinde, üriner sistemin başka bir yerinde bulunan bir karsinomun teşhis ve tedavisinden sonra üretrada rekürren karsinom olarak ortaya çıkan sekonder üretral karsinomun aksine, primer üretral karsinom olarak tanımlanır. Sekonder üretral karsinom çoğunlukla mesane kanseri nedeni ile yapılan radikal sistektomi sonrası bildirilir [1,2] (bkz. Avrupa Üroloji Derneği [EAU] Kas-invaziv ve Metastatik Mesane Kanseri [MIBC] Kılavuzu) Bölüm 7.3) [2].

Klinik kılavuzların uzmanlar için mevcut en iyi kanıtları sunduğu, ancak kılavuz tavsiyelerini takip etmenin mutlaka en iyi sonucu vermeyeceği vurgulanmalıdır. Kılavuzlar, bireysel olarak hastalar için tedavi kararları verirken klinik uzmanlığın yerini asla alamaz, bunun yerine kararlara odaklanmaya yardımcı olur. Ayrıca, kılavuzlar kişisel değerleri, tercihleri ve hastaların bireysel koşullarını da göz önüne alır. Kılavuz önerileri zorunluluk ve yasal bir bakım standardı olma iddiasında değildir.

1.2 Panel bileşimi

Bu yayından Kas İnvaziv ve Metastatik Mesane Kanseri (MIBC) hakkındaki EAU Kılavuzları Paneli sorumludur. Bu panel bünyesinde ürologlar, onkologlar, bir patolog, bir radyoterapist ve bir radyolog barındıran uluslararası multidisipliner bir klinisyen grubudur. Bu panelin üyeleri, üretral karsinomdan muzdarip olduğu düşünülen hastaları tedavi eden profesyonelleri temsil etmek üzere uzmanlıklarına dayalı olarak seçilmiştir. 2021 boyunca iki hasta temsilcisi resmi olarak Kas İnvaziv ve Metastatik Mesane Kanseri (MIBC) Kılavuzları Paneli'ne katılmıştır. Bu belgenin hazırlanmasında yer alan tüm uzmanlar, olası çıkar çatışması beyanlarını sunmuştur. İlgili beyanlara ulaşmak için EAU websitesi Uroweb ziyaret edilebilir: https://uroweb.org/guideline/primary-urethral-carcinoma/.

1.3 Kullanılabilir Yayınlar

Cep kılavuzları Primer Üretral Karsinom Kılavuzu'nun ana bulgularını sunmak üzere basılı olarak veya İOS ve Android cihazlar ile uyumlu bir uygulama olarak mevcuttur. Bunlar, kılavuzun tam metninin kısaltılmış versiyonlarıdır ve tam metne başvurulmasını gerektirebilir. En son bilimsel özet 2020'de yayınlanmıştı [3].

1.4 Yayın Geçmişi Ve Değişikliklerin Özeti

Primer Üretral Karsinom Kılavuzları ilk olarak 2013'te yayınlanmıştı. Bu, bu belgenin dokuzuncu güncellemesidir.

1.4.1 Değişikliklerin Özeti

Belgenin tamamına ilişkin literatür, ilgili olduğu durumlarda değerlendirilmiş ve güncellenmiştir. Özellikle:

Bölüm **6.3 Prognoz için kanıt özeti**

Kanıt özeti	**Kanıt Düzeyi**
Üretranın lokal ileri ürotelyal ve skuamöz hücreli karsinomunda, akademik merkezlerde tedavi genel sağkalımı iyileştirir.	3

Bölüm 7.3.6 **Kadın ve erkeklerde ileri üretral karsinomda multimodal tedavi için kanıt ve kılavuzların özeti**

Öneri	**Öneri Gücü**
İleri üretral karsinomalı hastaları akademik merkezlere sevk edin.	Güçlü

2. YÖNTEMLER

2.1 Veri Tanımlama

2022 Primer Üretral Karsinoma Kılavuzları için yeni ve konuya ilişkin kanıtlar düzenli bir literatür taraması yoluyla tespit edilmiş, derlenmiş ve değerlendirilmiştir. 14 Temmuz ve 20 Ekim 2021 arasındaki bir zaman di-

limini kapsayan, önceki taramadan bu yana üretral maligniteler hakkında veri rapor eden çalışmaları belirlemek için güncellenmiş bir sistematik literatür taraması yapıldı. Taranan veritabanları arasında *Ovid (Medline)*, *EMBASE*, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* ve *Cochrane Database of Systematic Review* yer alıyor. Toplam 122 özgün kayıt belirlendi ve uygunluk açısından tarandı. 2022 yılında yapılan bu yayına yedi yeni referans dahil edildi. Detaylı bir tarama stratejisi online olarak mevcuttur: https://uroweb.org/guideline/primary-urethral-carcinoma/.

Kılavuzdaki her bir öneri için, modifiye bir GRADE metodolojisine dayanan online bir güç derecelendirme formu mevcuttur [4,5]. Bu formlar bir dizi temel unsuru ele almaktadır:

1. Öneriler için mevcut bulunan kanıtların genel kalitesi, bu metinde yer alan referanslar *Oxford Evidence-Based Medicine Levels of Evidence* skalası modifiye edilerek hazırlanan bir sınıflandırma sistemine göre derecelendirilir [6];
2. Etkinin büyüklüğü (bireysel veya kombine etkiler);
3. Sonuçların kesinliği (kesinlik, tutarlılık, heterojenlik ve diğer istatistiksel veya çalışmayla ilgili faktörler);
4. İstenen ve istenmeyen sonuçlar arasındaki denge;
5. Hasta değerlerinin ve tercihlerinin müdahale üzerindeki etkisi;
6. Bu hasta değerlerinin ve tercihlerinin kesinliği.

Bu ana unsurlar, panellerin her bir önerinin güç derecesini tanımlamak için kullandığı temellerdir. Her önerinin gücü, 'güçlü' veya 'zayıf' kelimeleri ile temsil edilir [7]. Her önerinin gücü, alternatif yönetim stratejilerinin istenen ve istenmeyen sonuçları, kanıtların kalitesi (tahminlerin kesinliği dahil) ve hasta değerleri ve tercihlerinin doğası ve değişkenliği arasındaki denge ile belirlenir. Güç derecelendirme formları online olarak mevcut olacaktır.

Ek bilgiler bu baskının genel Metodoloji bölümünde ve EAU web sitesinde online olarak bulunabilir; http://www.uroweb.org/guideline/.

EAU Kılavuzlarını onaylayan derneklerin bir listesi de yukarıdaki adresten online olarak görüntülenebilir.

2.2 Değerlendirme

Bu belge, 2021'de yayınlanmadan önce hakem denetiminden geçmiştir.

3. EPİDEMİYOLOJİ, ETİYOLOJİ VE PATOLOJİ

3.1 Epidemiyoloji

Primer üretral karsinom, tüm genitoüriner malignitelerin %1'inden daha azını oluşturan nadir bir kanser olarak kabul edilir [8] (ICD-O3 topografi kodu: C68.0) [9]. 2013 yılında, 28 Avrupa Birliği ülkesinde üretral karsinomun prevalansı tahmini yıllık 1.504 yeni vaka insidansı ve 2.9:1 oranında erkek/kadın prevalansı ile 3.986 vakaydı [10]. Benzer şekilde, Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) veri tabanının güncellenmiş bir analizinde (2004-2016), primer üretral karsinom insidansı >75 yaş grubunda pik yapmıştır (7,6/milyon). Yaşa göre standardize oran erkeklerde 4,3/milyon ve kadınlarda 1,5/milyon olup, 55 yaşın altındakilerde neredeyse göz ardı edilebilir düzeydeydi (0,2/milyon) [11]. Kadınlar daha yüksek hastalık evresi ile başvurmaktadırlar ve kadınlarda kansere özgü ölüm oranı daha yüksektir [12].

3.2 Etiyoloji

Erkeklerde görülen primer üretral karsinom için üretral darlıklar [13,14], aralıklı kateterizasyon/üretroplasti sonrası kronik irritasyon [15-17], eksternal beam radyoterapi (EBRT) [18], radyoaktif seed implantasyonu [19], cinsel yolla bulaşan hastalıklar sonrası gelişen kronik üretral inflamasyon/üretrit (örneğin HPV tip 16 ilişkili kondilomlar) [20,21] ve liken skleroz [14] gibi çeşitli predispozan faktörler bildirilmiştir. Kadınlarda üretral divertikül [22-24] ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları [25] primer üretral karsinom ile ilişkilendirilmiştir. Mid-üretral askı için kullanılan meshler, artan primer üretral karsinom riski ile ilişkilendirilmemiştir [26]. Berrak hücreli adenokarsinom (AC) ayrıca konjenital kaynaklı olabilir [27, 28].

3.3 Histopatoloji

Hem RARECARE projesi hem de SEER veritabanı, primer üretral karsinomun baskın histolojik tipinin ürotelyal karsinom (UC) olduğunu bildirmiştir (%54-65) ve bunu yassı hücreli karsinom (SCC) (%16–22) ve AC (%10–16) takip etmektedir [10, 29].

Primer üretral karsinom tanısı olan 2.065 erkeğin (ortalama yaş 73) değerlendirildiği bir SEER analizinde, UC'nin en yaygın (%78) ve SCC (%12) ve AC'nin (%5) daha az sıklıkta bulunduğu tespit edilmiştir. [30]. Kadınlarda, AC daha sık görülen histolojidir (%38-46.7), bunu SCC (%25,4-28), UC (%24,9-28) ve diğer histolojik varyantlar (%6) takip etmektedir [31, 32].

4. EVRELEME VE SINIFLAMA SİSTEMLERİ

4.1 Tümör, Lenf Nodu, Metastaz (UICC/TNM) Evreleme Sistemi

Erkeklerde ve kadınlarda üretral karsinom, TNM sınıflamasının 8. baskısına göre sınıflandırılır [9] (Tablo 4.1). Prostatik UC için ayrı bir TNM evreleme sistemi olduğu unutulmamalıdır [9]. Üretral divertikülde meydana gelen kanserler için, üretral divertikülde periüretral kas bulunmadığından evre T2'nin uygulanamaz olduğu akılda tutulmalıdır [33].

Tablo 4.1: Üretral karsinom için TNM sınıflandırması (8. baskı) [9]

T- Primer Tümör	
TX	Primer tümör değerlendirilememektedir
T0	Primer tümör yok
Üretra (erkek ve kadın)	
Ta	İnvaziv olmayan papiller, polipoid veya verrüköz karsinom
Tis	Karsinoma in situ
T1	Tümör subepitelyal bağ dokusunu invaze etmiş
T2	Tümör şunlardan herhangi birini invaze etmiş: korpus spongiosum, prostat, periüretral kas
T3	Tümör şunlardan herhangi birini invaze etmiş: korpus kavernosum, prostatik kapsülün ötesi, anterior vajina, mesane boynu (ekstraprostatik uzanım)
T4	Tümör komşu organları invaze etmiş (mesane invazyonu)
Prostatın (transizyonel hücreli) ürotelyal karsinomu	
Tis pu	Karsinoma in situ, prostatik üretra tutulumu
Tis pd	Karsinoma in situ, prostatik duktus tutulumu
T1	Tümör subepitelyal bağ dokusunu invaze etmiş (yalnızca prostatik üretrayı içeren tümörler için)
T2	Tümör şunlardan herhangi birini invaze etmiş: prostatik stroma, korpus sponsiosum, periüretral kas
T3	Tümör şunlardan herhangi birini invaze etmiş: korpus kavernosum, prostat kapsülü dışını, mesane boynu (ekstraprostatik uzanım)
T4	Tümör komşu organları invaze etmiş (mesane veya rektum invazyonu)
N- Bölgesel Lenf Nodları	
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilememektedir
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Tek bir lenf noduna metastaz
N2	Birden fazla lenf noduna metastaz
M- Uzak Metastazlar	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

4.2 Tümör Derecesi

Non-ürotelyal üretral karsinom, iyi diferansiye (G1), orta derecede diferansiye (G2) ve kötü diferansiye tümörler (G3) arasında ayrım yapan bir trinomiyal sistem tarafından derecelendirilir. WHO 1973 ve 2004 sistemlerine göre farklı derecelendirme sistemlerinin listesi Tablo 4.2'de gösterilmiştir [34]. 2004 sınıflandırması, 2016 WHO sınıflandırması ile benzerdir [35].

Tablo 4.2: Ürotelyal ve non-ürotelyal primer üretral karsinomun histopatolojik derecelendirmesi [34]

Ürotelyal Üretral Karsinom	
PUNLMP (papillary urothelial neoplasm of low malignant potential)	Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazm
Düşük grade	İyi diferansiye
Yüksek grade	Kötü diferansiye

Non-ürotelyal Üretral Karsinom	
Gx	Tümör derecesi değerlendirilemiyor
G1	İyi diferansiye
G2	Orta diferansiye
G3	Kötü diferansiye

4.3 Tümör Örneklerinin Hazırlanması

Numune hazırlanması, Uluslararası Kanser Raporlaması İş Birliği tarafından yayınlanan genel kurallara uymalıdır [36].

Gereken		**Önerilen**	
Operasyonel prosedür		Klinik bilgi	İdrar yolu hastalığı veya uzak metastaz öyküsü
Gönderilen diğer numuneler			Tedavi öyküsü
Maksimum tümör boyutu	Değerlendirilemiyor		Diğer klinik bilgiler
	Makroskopik olarak görülebilen tümör yok	Tümör odağı	
	Maksimum tümör boyutu (en büyük tümör)	En büyük tümörün diğer tümör boyutları (maksimum boyuttan daha fazla)	
Makroskopik tümör bölgesi		Blok tanımlama anahtarı	
İnvazyonun makroskopik boyutu		Bağlantılı epitelyal lezyonlar	
Histolojik tümör tipi	Histolojik alttip/ varyant (ürotelyal karsinom)	Etkilenen bölgesel lenf nod(lar)ı için ekstranodal yayılım	
Non-invaziv karsinom		Eşlik eden patoloji	
Histolojik tümör derecesi		Yardımcı çalışmalar	
İnvazyonun mikroskopik boyutu			
Lenfovasküler invazyon			
Marjin durumu			
Bölgesel lenf nodu durumu	Gönderilen bölgesel lenf nodu yok		

4.4 Evreleme ve Sınıflandırma Sistemleri İçin Kılavuz

Öneri	**ÖG**
Primer üretral karsinomun patolojik evrelemesi ve derecelendirmesi için 2017 TNM sınıflandırmasını ve 2004/2016 WHO derecelendirme sistemlerini kullanın.	Güçlü

5. TANISAL DEĞERLENDİRME VE EVRELEME

5.1 Anamnez

Klinik olarak belirgin hale geldiğinde, primer üretral karsinomlu hastaların çoğu (%45-57), lokal ileri hastalık (T3/T4) ile ilişkili semptomlarla başvurur [37]. İlk başvuruda olguların %62'sine varan oranda gözle görülür hematüri veya kanlı üretral akıntı bildirilmiştir. Lokal ileri hastalığın diğer semptomları arasında; ekstraüretral kitle (%52), mesane çıkım obstrüksiyonu (%48), pelvik ağrı (%33), üretrokutanöz fistül (%10), apse oluşumu (%5) veya disparoni mevcuttur [37].

5.2 Klinik Muayene

Erkeklerde fizik muayene, şüpheli endurasyonlar veya kitlelerin tespiti için dış genital organların palpasyonunu ve dijital rektal muayeneyi içermelidir [38]. Kadınlarda daha kapsamlı pelvik muayene ve üretral palpasyon yapılmalıdır. Ayrıca lokal klinik evreleme ve kolorektal veya jinekolojik malignitelerin varlığını değerlendirmek için gerekli durumlarda genel anestezi altında bimanuel muayene yapılmalıdır. Büyümüş lenf nodlarının varlığını değerlendirmek için lokasyon, boyut ve mobilite açısından bilgi verici olacak şekilde bilateral inguinal palpasyon yapılmalıdır [39].

5.3 Üriner Sitoloji

Üriner sitoloji, şüpheli primer üretral karsinomu olan bir hastanın standart muayenesinin bir parçasıdır. Üriner sitoloji bulgularının raporlanması Paris sistemini takip etmelidir [40]. Ancak, üriner sitolojinin primer üretral karsinomdaki rolü, duyarlılığı %55 ile %59 arasında değiştiği için sınırlıdır [41]. Tespit oranları, altta yatan histolojik varlığa bağlıdır. Erkek hastalarda UC ve SCC için duyarlılık sırasıyla %80 ve %50 olarak bildirilirken, kadın hastalarda duyarlılık SCC için %77 ve UC için %50 olarak bulunmuştur [41].

5.4 Tanısal Üretrosistoskopi ve Biyopsi

Tanısal üretrosistoskopi ve biyopsi, bir üretral tümörün tümör kapsamı, yerleşimi ve altta yatan histoloji açısından birincil değerlendirmesini sağlar [38]. Eşlik eden mesane tümörlerinin varlığını dışlamak için sistoskopik inceleme gereklidir [42].

Soğuk biyopsi, histolojik analiz için doğru bir şekilde doku alımını sağlar ve doku hasarı nedenli artefaktları önler. Daha büyük lezyonları olan hastalarda histolojik tanı için transüretral rezeksiyon yapılabilir [43]. Prostatik üretra veya kanalların UC'sinden şüphelenilen hastalarda, prostatik üretranın rezektoskop loop biyopsisi (mesane boynundan saat beş ve yedi pozisyonu arasında ve distal olarak verumontanum bölgesi çevresinde) daha iyi bir saptama oranına katkıda bulunabilir [44].

Cerrahi sınırların doğru patolojik değerlendirmesini sağlamak için biyopsi bölgeleri (proksimal/distal uç) işaretlenmeli ve klinik bilgilerle birlikte patoloğa gönderilmelidir. İlgili tüm bilgileri elde etmek için biyopsi örneğinin toplanması, hazırlanması ve değerlendirilmesi, Uluslararası Kanser Raporlaması İş Birliği (bkz. Tablo 4.3) [36] tarafından sağlanan tavsiyeleri takip etmelidir.

5.5 Tanı ve Evreleme İçin Görüntüleme

Üretral karsinomun radyolojik görüntülemesi, lokal evrelemeyi değerlendirmeyi ve lenfatik ve uzak metastatik yayılımı tespit etmeyi amaçlar. Yakın zamanda yapılan çok merkezli bir çalışmada, klinik tümör ve nodal evreleme için nihai patolojik evrelemeyi öngören kesitsel görüntülemenin doğruluğu sırasıyla %72,9 ve %70,6 olarak bulunmuştur [45]. Görüntüleme çalışması, evreleme için göğüs, karın ve pelvisi kapsayan bilgisayarlı tomografi ve optimal ürotelyal değerlendirme için belirlenmiş aşamaları olan bir BT ürografi formunu içermelidir. Manyetik rezonans görüntüleme, özellikle inguinal ve pelvik lenf nodlarına odaklanarak, tümörün yeri ve boyutunun yanı sıra lokal tümörün yaygınlığını ve bölgesel lenf nodu metastazlarının varlığını değerlendirmek için kullanılabilir [46-50].

Lokal evreleme için, MRG'nin neoadjuvan kemoradyoterapiye tümör yanıtını izlemek ve cerrahi eksizyon öncesi lokal hastalığın yaygınlığını değerlendirmek için doğru bir araç olduğuna dair kanıtlar vardır [51].

^{18}F-Florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi/manyetik rezonans görüntülemenin metastatik hastalığı olan hastalarda tanısal değerlendirmeyi iyileştirdiği gösterilmiştir [52].

5.6 Bölgesel Lenf Nodları

Üretral karsinomda büyümüş lenf nodları sıklıkla metastatik hastalığı temsil eder (hastaların ~%84'ü) [54-56] ve bu durum hastaların ~%41'inde büyümüş lenf nodlarının metastatik hastalık ile ilişkili olduğu penil kanserin aksinedir [53]. Erkeklerde, anterior üretradan gelen lenfatikler, yüzeysel ve derin inguinal lenf nodlarına ve

ardından pelvik (eksternal, obturator ve internal iliak) lenf nodlarına drene olur. Aksine, posterior üretranın lenfatik damarları pelvik lenf nodlarına drene olur. Kadınlarda, üretranın proksimal üçte birinin lenfi pelvik lenf nodu zincirlerine drene olurken, distal üçte ikisi başlangıçta yüzeysel ve derin inguinal nodlara drene olur [57, 58].

5.7 Tanısal Değerlendirme ve Evreleme İçin Kanıt ve Kılavuzların Özeti

Kanıt Özeti	Kanıt Düzeyi
Klinik olarak büyümüş inguinal veya pelvik lenf nodları olan hastalar sıklıkla patolojik lenf nodu metastazı sergiler.	3

Öneri	Öneri Gücü
Üretral karsinomu teşhis etmek için üretrosistoskopi ile birlikte biyopsi ve sitoloji kullanın.	Güçlü
Toraks ve batın/pelvis bilgisayarlı tomografisi ile uzak metastaz varlığını değerlendirin.	Güçlü
Üretral tümörün lokal kapsamını ve bölgesel lenf nodu genişlemesini değerlendirmek için pelvik manyetik rezonans görüntülemeyi kullanın.	Güçlü

6. PROGNOZ

6.1 Primer Üretral Karsinom Sonrası Uzun Süreli Sağkalım

RARECARE projesine göre, Avrupa'da üretral karsinomalı hastalarda 1 ve 5 yıllık göreceli genel sağkalım (GS) oranları sırasıyla %71 ve %54'tür [10]. Daha uzun takibe dayalı olarak, SEER veri tabanının, primer üretral karsinomun nadir patolojik tiplerinde (n = 257) ve yaygın patolojik gruplarda (n = 2.651) prognostik faktörleri karşılaştıran bir analizinde, 10 yıllık GS oranları sırasıyla %42,4 ve %31,9 olarak bildirilmiştir [59]. Beş ve on yıllık kansere özgü sağkalım (KÖS) oranları sırasıyla %68 ve %60 olarak saptanmıştır. [60]. Yaş (> 60 yaş), ırk (beyazlar ve diğerleri), T evresi (T3/T4 ve Ta-T2) ve M evresi (M1 ve M0), nadir patolojik varyantlarda GS ve KÖS için bağımsız prognostik risk faktörleriydi [59].

6.2 Primer Üretral Karsinomda Sağkalım Prediktörleri

Avrupa'da 5 yıllık GS oranı cinsiyetler arasında önemli ölçüde farklılık göstermemektedir [10, 32]. Primer üretral karsinomlu hastalarda daha kötü sağkalım ile ilişkili prognostik faktörler şunlardır:

- İleri yaş (> 65 yaş) ve siyah ırk [10, 32, 61, 62];
- Daha yüksek evre, derece, nodal tutulum [55, 62] ve metastaz [30];
- Artan tümör boyutu ve proksimal tümör yerleşimi [30];
- Altta yatan (ürotelyal olmayan) histoloji [10, 30, 61-64];
- Eşlik eden mesane kanseri varlığı [42];
- Cerrahi tedavinin kapsamı ve tedavi modalitesi [30, 61, 62];
- Akademik merkezlerde tedavi [65];
- Nüks yeri (üretral ve üretral olmayan) [66].

Çoğu çalışmaya dahil edilen hasta sayısı düşük olduğundan, bu sonuçlar yorumlanırken bazı sınırlamalar göz önünde bulundurulmalıdır [63].

6.3 Prognoz İçin Kanıt Özeti

Kanıt Özeti	Kanıt Düzeyi
Primer üretral karsinomda sağkalım için prognostik faktörler şunlardır: yaş, ırk, tümör evresi ve derecesi, nodal evre, uzak metastaz varlığı, histolojik tip, tümör boyutu, tümörün yeri, eşlik eden mesane kanseri ve tedavi tipi ve yöntemi.	3
Üretranın lokal ileri ürotelyal ve skuamöz hücreli karsinomunda, akademik merkezlerde tedavi genel sağkalımı iyileştirir.	3

7. HASTALIK YÖNETİMİ

7.1 Erkeklerde Primer Üretral Karsinom Tedavisi

Geçmişte, erkek distal üretral karsinomu tedavisinde penil kanser prosedüründe olduğu gibi primer lezyonun geniş bir güvenli cerrahi sınır olacak şekilde cerrahi eksizyonu uygulanıyordu [38]. Distal üretral tümörler, proksimal tümörlere kıyasla önemli ölçüde iyileştirilmiş sağkalım oranları sergiler [67]. Bu nedenle, distal üretral karsinom tedavisinde klinisyenlerin odak noktası, onkolojik açıdan güvenliği korurken fonksiyonel sonuçları ve yaşam kalitesini (YK) iyileştirmeye doğru kaymıştır. Retrospektif bir seride, iyi tanımlanmış penil koruyucu cerrahi ve klinik olarak şüphelenilen lenf nodu hastalığına yönelik iliak/inguinal lenfadenektomi ile tedavi edilen pT1-3N0-2 distal üretral karsinomalı erkeklerde <5 mm rezeksiyon sınırları olsa dahi (medyan takip: 17-37 ay) lokal nükse dair kanıt saptanmadı [68]. Penis koruyucu cerrahinin uygulanabilirliği için benzer sonuçlar, son serilerde de bildirilmiştir [69, 70]. Bununla birlikte, distal üretral karsinom için penis koruyucu cerrahi ile tedavi edilen hastalardan oluşan bir seri, pozitif proksimal sınırları olan hastalarda daha yüksek bir progresyon riski bildirdi; bu durum, primer tümörün lenfovasküler ve perinöral invazyonu olan vakalarda daha sık gözlendi [71].

7.1.1 Erkeklerde Primer Üretral Karsinom Tedavisi İçin Kanıt ve Kılavuzların Özeti

Kanıt Özeti	Kanıt Düzeyi
Distal üretral tümörlerde minimal güvenlik marjini ile parsiyel üretrektomi yapılması lokal nüks riskini artırmaz.	3

Öneri	Öneri Gücü
Lokalize distal üretral tümörlerde, intraoperatif olarak negatif cerrahi sınırlar elde edilebiliyorsa, penil amputasyona alternatif olarak distal üretrektomiyi önerin.	Zayıf
Penis koruyucu cerrahi planlanıyorsa, proksimal üretral sınırın sirkümferensiyal olarak değerlendirildiğinden emin olun.	Güçlü

7.2 Kadınlarda Lokalize Primer Üretral Karsinom Tedavisi

7.2.1 Üretrektomi ve Üretra Koruyucu Cerrahi

Lokalize üretral karsinomlu kadınlarda, primer radikal üretrektomi, en yüksek lokal tedavi şansını sağlamak için tüm periüretral dokuların bulbokavernosus kasından itibaren bilateral ve distale doğru, symphisis pubis ve mesane boynuna kadar olan tüm bitişik yumuşak dokular ile birlikte çıkarılmasını içermelidir. Kadınlarda, primer distal üretral lezyonlar için mesane boynu kapatılması ve apendikovezikostominin tatmin edici fonksiyonel sonuçlar sağladığı gösterilmiştir [38].

Önceki seriler, alt üriner sistemin bütünlüğünü ve işlevini korumak amacıyla, başlıca distal üretral tümörleri olan kadınlarda, primer üretrektomi uygulanan hastalar ile ek radyoterapi (RT) verilsin ya da verilmesin, üretra koruyucu cerrahi uygulanarak primer tedavi gören hastaları kıyaslayarak sonuçlar bildirmiştir [72, 73]. Medyan takip süresi 153-175 ay olan daha uzun süreli serilerde, intraoperatif frozen section analizi ile parsiyel üretrektomi yapılan kadınlarda lokal nüks oranları %22-60 olarak saptanmıştır ve >2 cm distal sleeve rezeksiyonu uygulanan hastaların %42'sinde sekonder üriner inkontinans geliştiği ve bu hastaların sonraki dönemde ilave rekonstrüktif cerrahi gereksinimi duyduğu gösterilmiştir.

Ablatif cerrahi teknikler, yani, küçük distal üretral tümörler için kullanılan transüretral rezeksiyon (TUR) veya lazer, %16'lık önemli lokal başarısızlık oranlarıyla sonuçlanmıştır ve bu teknikler ile KÖS oranı %50'dir. Bu, distal üretral karsinomalı kadınlarda lokal ve sistemik progresyonu önlemek için lokal tümör kontrolünün kritik rolünü vurgulamaktadır [72].

7.2.2 Radyoterapi

Kadınlarda radyoterapi (RT), medyan takip süresi 91-105 ay olan birkaç eski seride incelenmiştir [74]. Bu incelemelerde, median kümülatif 65 Gy (40-106 Gy aralığında) doz ile 5 yıllık lokal kontrol oranı %64 ve 7 yıllık KÖS oranı %49 olarak saptandı [74]. Lokal başarısızlıkların çoğunun (%95), primer tedaviden sonraki ilk iki yıl içinde meydana geldiği görüldü [74]. Üretral tümör tutulum derecesinin, lokal tümör kontrolü ile bağımsız olarak ilişkili tek parametre olduğu bulundu, ancak RT tipi (EBRT'ye kıyasla interstisyel brakiterapi) lokal tümör kontrolü ile ilişkili değildi [74]. Bir çalışmada, EBRT'ye brakiterapi eklenmesi lokal nüks riskini 4,2 kat azaltmıştır [75]. Lokal kontrole ulaşanlarda pelvik toksisite önemli derecedeydi (%49) ve üretral stenoz, fistül, nekroz, sistit ve/veya kanama dahil, bildirilen komplikasyonların %30'u şiddetli olarak derecelendirildi [74].

7.2.3 *Kadınlarda Lokalize Primer Üretral Karsinom Tedavisi İçin Kanıt ve Kılavuzların Özeti*

Kanıt Özeti	Kanıt Düzeyi
Distal üretral tümörleri olan kadınlarda üretra koruyucu cerrahi ve lokal RT, primer üretrektominin alternatifleridir, ancak artan tümör nüksü ve lokal toksisite riski ile ilişkilidir.	3

Öneri	Öneri Gücü
Distal üretra tümörü olan kadınlara, intraoperatif olarak negatif cerrahi sınırlar elde edilebiliyorsa, primer üretrektomiye alternatif olarak üretra koruyucu cerrahi önerin.	Zayıf
Lokalize üretral tümörü olan kadınlara üretral cerrahiye alternatif olarak lokal radyoterapi önerin, ancak lokal toksisiteyi hasta ile tartışın.	Zayıf

7.3. Erkek ve Kadınlarda Lokal İleri Üretral Karsinomda Multimodal Tedavi

7.3.1 *Giriş*

Primer üretral karsinomda multimodal tedavi, definitif cerrahiye ek olarak RT ile birlikte kemoterapi verilmesinden oluşur [76]. Umut verici sonuçlara rağmen, lokal ileri hastalıkta Cahn ve arkadaşlarının gösterdiği gibi (sadece %16) multimodal tedaviden sıklıkla yetersiz oranda faydalanılmıştır [76-79]. Yakın tarihli bir çalışmada monoterapi, evre, histoloji, cinsiyet ve tedavi yılına göre ayarlandıktan sonra lokal nükssüz sağkalımda azalma ile ilişkilendirilmiştir (p = 0.017). Zamanla kullanımı azalmıştır [80]. Akademik merkezlerdeki tedavinin, lokal ileri ürotelyal ve skuamöz hücreli primer üretral karsinomu olan hastalarda neoadjuvan ve multimodal tedavinin daha fazla kullanımı ve GS'nin iyileşmesi ile sonuçlandığı bildirilmiştir [65].

7.3.2 *Preoperatif Sisplatin Bazlı Kemoterapi*

Retrospektif çalışmalar, modern sisplatin bazlı kombinasyon kemoterapi rejimlerinin, ileri evre primer üretral karsinomda etkili olabileceğini bildirmiştir. Hatta lenf nodu pozitif hastalıkta bile uzun süreli sağkalım sağlayabileceği bildirilmiştir. Bu çalışmalarda ayrıca, lokal ileri üretral karsinomlu hastalarda uzun süreli sağkalım elde etmek için kemoterapi sonrası cerrahinin kritik rolü vurgulanmıştır.

124 hastadan oluşan bir seride, 39 hasta (%31) ileri evre primer üretral karsinom için perioperatif platin bazlı kemoterapi ile tedavi edildi (12 hasta neoadjuvan kemoterapi, 6 hasta neoadjuvan kemoradyoterapi ve 21 hasta adjuvan kemoterapi aldı). Lokal ileri primer üretral karsinom (> cT3 ve/veya cN+) için neoadjuvan kemoterapi veya kemoradyoterapi alan hastaların, adjuvan kemoterapi alsın veya almasın ön cerrahi geçirenlere kıyasla daha iyi sağkalım gösterdiği görülmüştür [81]. İleri evre primer üretral karsinomalı 44 hastayı içeren bir başka retrospektif seride, altta yatan histolojik alt tipe göre preoperatif olarak sisplatin bazlı kombinasyon kemoterapisi alan 21 hastada sonuçlar bildirilmiştir. Bu çalışmada, çeşitli rejimler için genel yanıt oranı %72 ve medyan GS 32 ay olarak hesaplanmıştır [54].

7.3.3 *Lokal İleri Üretral Skuamöz Hücreli Karsinomda Kemoradyoterapi*

Lokal ileri SCC'de cerrahiye alternatif olarak lokal RT ile eşzamanlı kemoterapinin klinik uygulanabilirliği birkaç seride bildirilmiştir. Bu yaklaşım, genital organların korunması için bir potansiyel sunmaktadır [82-86]. En kapsamlı ve yakın zamanda güncellenen retrospektif seri, eş zamanlı EBRT ile birlikte iki siklus 5-florourasil ve mitomisin C ile tedavi edilen primer lokal ileri üretral SCC'si olan 25 hastada sonuçları bildirdi. Hastaların yaklaşık %80'inde tam bir klinik yanıt gözlendi. 5 yıllık GS ve hastalığa özgü sağkalım sırasıyla %52 ve %68 idi. Bu güncellenmiş seride, sadece tedaviye yanıt vermeyenlerde veya lokal başarısızlık durumunda uygulanan kurtarma cerrahisinin, sağkalımı iyileştirdiği bildirilmemiştir [82].

Adjuvan RT ve cerrahi uygulanan hastalar ile tek başına cerrahi uygulanan lokal ileri üretral karsinomlu hastalarda yapılan kapsamlı bir retrospektif kohort çalışması, RT eklenmesinin GS'yi iyileştirdiğini göstermiştir [87].

7.3.4 *Primer Cerrahi Tedavi Sonrası Rekürren Primer Üretral Karsinomda Kurtarma Tedavisi*

Çok merkezli bir çalışma, primer tedavi olarak cerrahi uygulanan ve rekürren üretral hastalık için cerrahi veya RT tabanlı kurtarma tedavisi geçiren hastaların, primer tedaviden sonra hiç nüks gelişmeyen hastalara kıyasla benzer sağkalım oranları gösterdiğini bildirmiştir [66].

7.3.5 *Bölgesel Lenf Nodlarının Tedavisi*

Üretral karsinomda nodal kontrol, bölgesel lenf nodu diseksiyonu [38], RT [74] veya kemoterapi [54] ile sağlanabilir. Üretral karsinomalı tüm hastalarda profilaktik bilateral inguinal ve/veya pelvik lenf nodu diseksiyonunu destekleyen net bir kanıt hala bulunmamaktadır [56]. Bununla birlikte, sınırlı hastalıkta iyileşme hala sağlanabileceğinden, klinik olarak büyümüş inguinal/pelvik lenf nodları veya invaziv tümörleri olan hastalarda, bölgesel lenf nodu diseksiyonu başlangıç tedavisi olarak düşünülmelidir [38]. Yakın zamanda, invaziv üretral SCC ve cN1-2 hastalığı olan hastalarda inguinal lenf nodu diseksiyonunun GS üzerinde yarar sağladığı gösterilmiştir [56].

7.3.6 *Erkek ve Kadınlarda İleri Evre Üretral Karsinomda Multimodal Tedavi İçin Kanıt ve Kılavuzların Özeti*

Kanıt Özeti	Kanıt Düzeyi
Lokal ileri üretral karsinomda, cerrahi öncesi küratif amaçlı sisplatin bazlı kemoterapi, tek başına kemoterapiye veya cerrahiyi takiben kemoterapiye kıyasla sağkalımı iyileştirebilir.	3
Lokal ileri üretral SCC'de kemoradyoterapi ile tedavi cerrahiye bir alternatif olabilir.	3
Üretranın lokal ileri ürotelyal ve skuamöz hücreli karsinomunda, akademik merkezlerde tedavi genel sağkalımı iyileştirir.	3

Öneri	Öneri Gücü
İleri evre üretral karsinomalı hastaları akademik merkezlere sevk edin.	Güçlü
Ürologlar, radyasyon onkologları ve onkologlardan oluşan multidisipliner bir ekip ile lokal ileri üretral karsinomalı hastaların tedavisini tartışın.	Güçlü
Lokal ileri üretral karsinomda, ameliyattan önce küratif amaçlı sisplatin bazlı kemoterapötik rejimler kullanın.	Zayıf
Üretranın lokal ileri skuamöz hücreli karsinomunda (SCC), kesin tedavi ve genital organların korunması için küratif radyoterapi (RT) ile radyosensitize edici kemoterapi kombinasyonunu sunun.	Zayıf
Primer tedaviden sonra üretral nüksü olan hastalara kurtarma cerrahisi veya RT önerin.	Zayıf
Sınırlı Lenf Nodu pozitif üretral SCC'li hastalara inguinal lenf nodu diseksiyonu önerin.	Zayıf

7.4 Prostatik Ürotelyal Karsinom Tedavisi

Kapsamlı TUR ve ardından BCG uygulanması ile lokal konservatif tedavi, Ta veya Tis prostat üretral karsinomu olan hastalarda etkilidir [88]. Benzer şekilde, BCG'den önce TUR prostat geçiren hastalar, geçirmeyenlere kıyasla daha iyi tam yanıt oranları göstermişlerdir [89]. Duktal veya stromal tutulumu olan hastalarda, TUR'da prostatik üretral kanserin lokal yayılımını olduğundan daha düşük evrelendirme riski yüksektir [90]. Daha küçük serilerde, prostat kanalı tutulumu olan hastalarda BCG'ye yanıt oranlarının %57 ile %75 arasında değiştiği bildirilmiştir [88, 91]. Daha önceki bazı seriler, duktal tutulumu olan hastalarda radikal sistoprostatektominin birincil tedavi seçeneği olarak başlangıçta kullanımı için onkolojik açıdan daha üstün sonuçlar bildirmiştir [92, 93]. Bir lenf nodu haritalama çalışması radikal sistoprostatektomi ile tedavi edilen prostat stromal invazyonu olan 24 hastanın, 12'sinde pozitif lenf nodu olduğunu ve bu lenf nodlarının artan oranda iliak bifurkasyonun üzerinde yer aldığını tespit etti [94].

7.4.1 *Prostatik Ürotelyal Karsinomun Tedavisi İçin Kanıt ve Kılavuzların Özeti*

Kanıt Özeti	Kanıt Düzeyi
BCG tedavisinden önce prostatik ürotelyal karsinom nedeniyle TUR prostat uygulanan hastalar, uygulanmayanlara kıyasla daha üstün tam yanıt oranları göstermektedir.	3

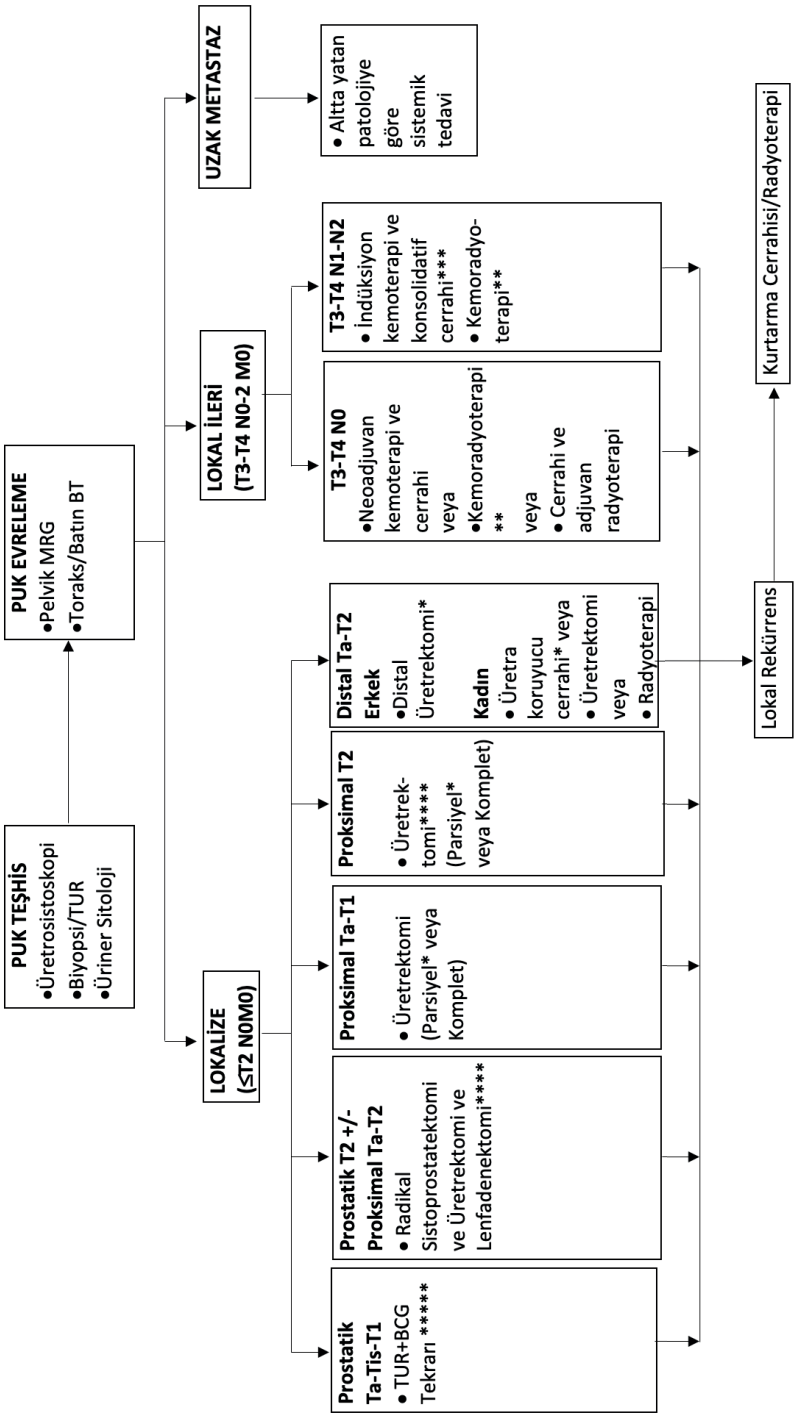
Öneri	Öneri Gücü
Prostatik üretra ve prostat kanallarında non-invaziv üretral karsinom veya karsinoma in situ olan hastalara transüretral rezeksiyon (TUR) ve basil-Calmette Guérin (BCG) ile üretra koruyucu bir yaklaşım sunun.	Güçlü
BCG'ye yanıt vermeyen hastalarda veya geniş duktal veya stromal tutulumu olan hastalarda, sistoprostatektomi ile birlikte genişletilmiş pelvik lenfadenektomi yapın.	Zayıf

7.5. Metastatik Hastalık

Primer üretral karsinom hastalarında metastatik hastalığın yönetimini ele alan hiçbir veri yoktur. Metastatik hastalıkta sistemik tedavi, tümörün histolojisine göre seçilmelidir. UC baskın histoloji ise, Kas İnvaziv ve Metastatik Mesane Kanseri ile ilgili EAU Kılavuzları izlenebilir [2]. Üretral karsinom hastaları, immünoterapi üzerine geniş klinik çalışmalara dahil edilmiş olsa da şimdiye kadar yanıt oranları açısından, hiçbir alt grup analizi mevcut değildir [95].

Ek olarak, primer üretral karsinomda cerrahi dahil olmak üzere lokal palyatif tedavi stratejilerinin rolünü daha iyi ele almak için önemli bir klinik gereksinim vardır ve bu lokal palyatif tedavilerin ilerlemiş genital kanserli seçilmiş hastalarda yaşam kalitesi üzerinde olumlu etki yaptığı gösterilmiştir [96].

Figür 7.1: Primer Üretral Karsinom Tedavisi



* Penis koruyucu/üretra koruyucu cerrahi veya kısmi üretrektomi planlanıyorsa komplet sirkümferensiyal değerlendirme yapın.
** Skuamöz hücreli karsinom.

*** Klinik olarak genişlemiş lenf nodları için bölgesel lenfadenektomi düşünülmelidir.
**** Neoadjuvan kemoterapiyi düşünün.
***** Yaygın veya BCG'ye yanıt vermeyen hastalıkta: sistoprostatektomi (birincil) +/- üretrektomi + lenfadenektomi düşünün.
BCG=baciullus Calmette-Guérin; BT = bilgisayarlı tomografi; MRG = manyetik rezonans görüntüleme; PUK = primer üretral karsinom; TUR = transüretral rezeksiyon

8. TAKİP

Düşük primer üretral karsinom insidansı göz önüne alındığında, bu hastalarda tedavi sonrası takip sistematik olarak araştırılmamıştır. Bu nedenle, sürveyans rejimlerini hastaların bireysel risk faktörlerine göre uyarlamak makul görünmektedir (bkz. Bölüm 6.2). Üretra koruyucu cerrahi uygulanan hastalarda, spesifik veriler olmamasına rağmen üriner sitoloji, üretrosistoskopi ve kesitsel görüntüleme ile daha kapsamlı bir takibin savunulması akla uygun görünmektedir.

8.1 Araştırma Öncelikleri

Primer üretral karsinomlu hastaların teşhisi, yönetimi ve takibi ile ilgili klinik literatürde açık boşluklar vardır. Bu nadir görülen bir hastalık olduğundan, şu anda eUrogen girişimi tarafından oluşturulanlara benzer şekilde, veriler muhtemelen kalite kayıtları ve veri kümeleri aracılığıyla erişilebilir olacaktır.

Panel, aşağıdaki konuları araştırmaların ilgi alanı olarak belirlemiştir:

- Lokalize ve lokal ileri evre tümörlerde genital koruma için üretra koruyucu cerrahi ve kemoradyoterapinin (uzun vadeli) etkinliği;
- Lokal ileri hastalıkta neoadjuvan ve adjuvan tedavi modalitelerinin prognostik etkisi;
- İleri evre primer üretral karsinomun tedavisi için programlanmış hücre ölümü (ligand)-1 inhibitörlerinin terapötik yararı ve klinik güvenliği.

9. REFERANSLAR

1. Boorjian, S.A., *et al*. Risk factors and outcomes of urethral recurrence following radical cystectomy. Eur Urol, 2011. 60: 1266.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21871713/
2. Witjes, J.A., *et al*. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. Edn. presented at the 37th EAU Annual Congress Amsterdam, in EAU Guidelines 2022: Arnhem. The Netherlands.
https://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/
3. Gakis, G., *et al*. European Association of Urology Guidelines on Primary Urethral Carcinoma-2020 Update. Eur Urol Oncol, 2020. 3: 424.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32605889/
4. Guyatt, G.H., *et al*. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ, 2008. 336: 924.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18436948/
5. Guyatt, G.H., *et al*. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? BMJ, 2008. 336: 995.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18456631/
6. Phillips, B., *et al*. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick March 2009. [Access date March 2022].
https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009
7. Guyatt, G.H., *et al*. Going from evidence to recommendations. BMJ, 2008. 336: 1049.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18467413/
8. Gatta, G., *et al*. Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. Eur J Cancer, 2011. 47: 2493.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22033323/

9. Brierley, J.D., *et al*., TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 2017, Wiley/Blackwell. p. 208.
https://www.uicc.org/resources/tnm
10. RARECARENet. Surveillance of Rare Cancers in Europe. 2019. [Access date March 2022].
https://www.rarecancerseurope.org/rare-cancers-in-europe11. Wenzel, M., *et al*. Incidence rates and contemporary trends in primary urethral cancer. Cancer Causes Control, 2021. 32: 627.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33751293/
12. Wenzel, M., *et al*. Sex-Related Differences Include Stage, Histology, and Survival in Urethral Cancer Patients. Clin Genitourin Cancer, 2021. 19: 135.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33526327/
13. Krukowski, J., *et al*. Primary urethral carcinoma - unexpected cause of urethral stricture. Case report and review of the literature. Med Ultrason, 2019. 21: 494.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31765461/
14. Guo, H., *et al*. Lichen Sclerosus Accompanied by Urethral Squamous Cell Carcinoma: A Retrospective Study From a Urethral Referral Center. Am J Mens Health, 2018. 12: 1692.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29926751/
15. Colapinto, V., *et al*. Primary carcinoma of the male urethra developing after urethroplasty for stricture. J Urol, 1977. 118: 581.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/916053/
16. Mohanty, N.K., *et al*. Squamous cell carcinoma of perineal urethrostomy. Urol Int, 1995. 55: 118.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8533195/
17. Sawczuk, I., *et al*. Post urethroplasty squamous cell carcinoma. N Y State J Med, 1986. 86: 261.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3459083/
18. Mohan, H., *et al*. Squamous cell carcinoma of the prostate. Int J Urol, 2003. 10: 114.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12588611/
19. Arva, N.C., *et al*. Diagnostic dilemmas of squamous differentiation in prostate carcinoma case report and review of the literature. Diagn Pathol, 2011. 6: 46.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21627811/
20. Cupp, M.R., *et al*. Detection of human papillomavirus DNA in primary squamous cell carcinoma of the male urethra. Urology, 1996. 48: 551.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8886059/
21. Wiener, J.S., *et al*. Oncogenic human papillomavirus type 16 is associated with squamous cell cancer of the male urethra. Cancer Res, 1992. 52: 5018.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1325290/
22. Ahmed, K., *et al*. Urethral diverticular carcinoma: an overview of current trends in diagnosis and management. Int Urol Nephrol, 2010. 42: 331.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19649767/
23. Chung, D.E., *et al*. Urethral diverticula in women: discrepancies between magnetic resonance imaging and surgical findings. J Urol, 2010. 183: 2265.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20400161/
24. Thomas, A.A., *et al*. Urethral diverticula in 90 female patients: a study with emphasis on neoplastic alterations. J Urol, 2008. 180: 2463.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18930487/
25. Libby, B., *et al*. Non-surgical treatment of primary female urethral cancer. Rare Tumors, 2010. 2: e55.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21139970/
26. Altman, D., *et al*. Cancer Risk After Midurethral Sling Surgery Using Polypropylene Mesh. Obstet Gynecol, 2018. 131: 469.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29420401/
27. Gandhi, J.S., *et al*. Clear cell adenocarcinoma of the male urethral tract. Indian J Pathol Microbiol, 2012. 55: 245.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22771656/
28. Mehra, R., *et al*. Primary urethral clear-cell adenocarcinoma: comprehensive analysis by surgical pathology, cytopathology, and next-generation sequencing. Am J Pathol, 2014. 184: 584.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24389164/
29. Visser, O., *et al*. Incidence and survival of rare urogenital cancers in Europe. Eur J Cancer, 2012. 48: 456.
httphttps://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22119351/
30. Rabbani, F. Prognostic factors in male urethral cancer. Cancer, 2011. 117: 2426.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24048790/

31. Aleksic, I., *et al*. Primary urethral carcinoma: A Surveillance, Epidemiology, and End Results data analysis identifying predictors of cancer-specific survival. Urol Ann, 2018. 10: 170.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29719329/
32. Sui, W., *et al*. Outcomes and Prognostic Factors of Primary Urethral Cancer. Urology, 2017. 100: 180.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27720774/
33. Greiman, A.K., *et al*. Urethral diverticulum: A systematic review. Arab J Urol, 2019. 17: 49.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31258943/
34. WHO. Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs. Eble, J.N., Sauter, G., Epstein, J. Eds. 2004, Lyon.
https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/Pathology-And-Genetics-Of-Tumours-Of-The-Urinary-System-And-Male-Genital-Organs-2004
35. Comperat, E., *et al*. Immunochemical and molecular assessment of urothelial neoplasms and aspects of the 2016 World Health Organization classification. Histopathology, 2016. 69: 717.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27353436/
36. Shanks, J.H., *et al*. Dataset for reporting of carcinoma of the urethra (in urethrectomy specimens): recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). Histopathology, 2019. 75: 453.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31009090/
37. Gheiler, E.L., *et al*. Management of primary urethral cancer. Urology, 1998. 52: 487.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9730466/
38. Karnes, R.J., *et al*. Surgery for urethral cancer. Urol Clin North Am, 2010. 37: 445.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20674699/
39. Blaivas, J.G., *et al*. Periurethral masses: etiology and diagnosis in a large series of women. Obstet Gynecol, 2004. 103: 842.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15121554/
40. Barkan, G.A., *et al*. The Paris System for Reporting Urinary Cytology: The Quest to Develop a Standardized Terminology. Acta Cytol, 2016. 60: 185.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27318895/
41. Touijer, A.K., *et al*. Role of voided urine cytology in diagnosing primary urethral carcinoma. Urology, 2004. 63: 33.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14751342/
42. Gakis, G., *et al*. Oncological Outcomes of Patients with Concomitant Bladder and Urethral Carcinoma. Urol Int, 2016. 97: 134.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27462702/
43. Samm, B.J., *et al*. Penectomy: a technique to reduce blood loss. Urology, 1999. 53: 393.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9933061/
44. Donat, S.M., *et al*. The efficacy of transurethral biopsy for predicting the long-term clinical impact of prostatic invasive bladder cancer. J Urol, 2001. 165: 1580.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11342921/
45. Schubert, T., *et al*. MP11-20 The predictive accuracy between clinical staging and pathological staging in patients with primary urethral carcinoma. J Urol, 2019. 201: e135.
https://www.auajournals.org/doi/abs/10.1097/01.JU.0000555184.87550.3c
46. Del Gaizo, A., *et al*. Magnetic resonance imaging of solid urethral and peri-urethral lesions. Insights Imaging, 2013. 4: 461.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23686749/
47. Itani, M., *et al*. MRI of female urethra and periurethral pathologies. Int Urogynecol J, 2016. 27: 195.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26209954/
48. Stewart, S.B., *et al*. Imaging tumors of the penis and urethra. Urol Clin North Am, 2010. 37: 353.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20674692/
49. Kim, B., *et al*. Imaging of the male urethra. Semin Ultrasound CT MR, 2007. 28: 258.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17874650/
50. Raman, S.P., *et al*. Upper and Lower Tract Urothelial Imaging Using Computed Tomography Urography. Radiol Clin North Am, 2017. 55: 225.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28126213/
51. Gourtsoyianni, S., *et al*. MRI at the completion of chemoradiotherapy can accurately evaluate the extent of disease in women with advanced urethral carcinoma undergoing anterior pelvic exenteration. Clin Radiol, 2011. 66: 1072.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21839430/

52. Laudicella, R., *et al*. (18)F-FDG PET/MR Refines Evaluation in Newly Diagnosed Metastatic Urethral Adenocarcinoma. Nucl Med Mol Imaging, 2019. 53: 296.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31456863/
53. Naumann, C.M., *et al*. Reliability of dynamic sentinel node biopsy combined with ultrasound-guided removal of sonographically suspicious lymph nodes as a diagnostic approach in patients with penile cancer with palpable inguinal lymph nodes. Urol Oncol, 2015. 33: 389.e9.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25934562/
54. Dayyani, F., *et al*. Retrospective analysis of survival outcomes and the role of cisplatin-based chemotherapy in patients with urethral carcinomas referred to medical oncologists. Urol Oncol, 2013. 31: 1171.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22534087/
55. Gakis, G., *et al*. Prognostic factors and outcomes in primary urethral cancer: results from the international collaboration on primary urethral carcinoma. World J Urol, 2016. 34: 97.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25981402/
56. Werntz, R.P., *et al*. The role of inguinal lymph node dissection in men with urethral squamous cell carcinoma. Urol Oncol, 2018. 36: 526 e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30446445/
57. Carroll, P.R., *et al*. Surgical anatomy of the male and female urethra. Urol Clin North Am, 1992. 19: 339.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1574824/
58. Sharp, D., *et al*., Surgery of penile and urethral carcinoma, in Campbell's Urology, D. McDougal, A. Wein, L. Kavoussi, A. Novick, A. Partin, C. Peters & P. Ramchandani, Eds. 212, Saunders Elsevier: Philadelphia, PA, USA.
59. Abudurexiti, M., *et al*. Prognosis of rare pathological primary urethral carcinoma. Cancer Manag Res, 2018. 10: 6815.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30584373/
60. Swartz, M.A., *et al*. Incidence of primary urethral carcinoma in the United States. Urology, 2006. 68: 1164.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17141838/
61. Champ, C.E., *et al*. Prognostic factors and outcomes after definitive treatment of female urethral cancer: a population-based analysis. Urology, 2012. 80: 374.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22857759/
62. Panettieri, V., *et al*. External Validation of a Predictive Model of Urethral Strictures for Prostate Patients Treated With HDR Brachytherapy Boost. Front Oncol, 2020. 10: 910.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32596153/
63. Derksen, J.W., *et al*. Primary urethral carcinoma in females: an epidemiologic study on demographical factors, histological types, tumour stage and survival. World J Urol, 2013. 31: 147.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22614443/
64. Wenzel, M., *et al*. Comparison Between Urothelial and Non-Urothelial Urethral Cancer. Front Oncol, 2020. 10: 629692.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33585257/
65. Stone, B.V., *et al*. The effect of centralization of care on overall survival in primary urethral cancer. Urol Oncol, 2021. 39: 133.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33268273/
66. Gakis, G., *et al*. The prognostic effect of salvage surgery and radiotherapy in patients with recurrent primary urethral carcinoma. Urol Oncol, 2018. 36: 10 e7.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29055518/
67. Dalbagni, G., *et al*. Male urethral carcinoma: analysis of treatment outcome. Urology, 1999. 53: 1126.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10367840/
68. Smith, Y., *et al*. Penile-preserving surgery for male distal urethral carcinoma. BJU Int, 2007. 100: 82.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17488307/
69. Pedrosa, J.A., *et al*. Distal urethrectomy for localized penile squamous carcinoma *in situ* extending into the urethra: an updated series. Int Urol Nephrol, 2014. 46: 1551.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24633698/
70. Kulkarni, M., *et al*. MP10-16 Substitution urethroplasty for treatment of distal urethral carcinoma and carcinoma *in situ*. J. Urol 193: e117.
https://www.auajournals.org/doi/10.1016/j.juro.2015.02.417
71. Torbrand, C., *et al*. Diagnosing Distal Urethral Carcinomas in Men Might Be Only the Tip of the Iceberg. Clin Genitourin Cancer, 2017. 15: e1131.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28784424/

72. Dimarco, D.S., *et al*. Surgical treatment for local control of female urethral carcinoma. Urol Oncol, 2004. 22: 404.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15464921/
73. DiMarco, D.S., *et al*. Outcome of surgical treatment for primary malignant melanoma of the female urethra. J Urol, 2004. 171: 765.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14713806/
74. Garden, A.S., *et al*. Primary carcinoma of the female urethra. Results of radiation therapy. Cancer, 1993. 71: 3102.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8490839/
75. Milosevic, M.F., *et al*. Urethral carcinoma in women: results of treatment with primary radiotherapy. Radiother Oncol, 2000. 56: 29.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10869752/
76. Zinman, L.N., *et al*. Management of Proximal Primary Urethral Cancer: Should Multidisciplinary Therapy Be the Gold Standard? Urol Clin North Am, 2016. 43: 505.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27717436/
77. Cahn, D.B., *et al*. Contemporary practice patterns and survival outcomes for locally advanced urethral malignancies: A National Cancer Database Analysis. Urol Oncol, 2017. 35: 670 e15.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28803701/
78. Dayyani, F., *et al*. Management of advanced primary urethral carcinomas. BJU Int, 2014. 114: 25.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24447439/
79. Peyton, C.C., *et al*. Survival Outcomes Associated With Female Primary Urethral Carcinoma: Review of a Single Institutional Experience. Clin Genitourin Cancer, 2018. 16: e1003.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29859736/
80. Mano, R., *et al*. Primary urethral cancer: treatment patterns and associated outcomes. BJU Int, 2020. 126: 359.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32336001/
81. Gakis, G., *et al*. Impact of perioperative chemotherapy on survival in patients with advanced primary urethral cancer: results of the international collaboration on primary urethral carcinoma. Ann Oncol, 2015. 26: 1754.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25969370/
82. Kent, M., *et al*. Combined chemoradiation as primary treatment for invasive male urethral cancer. J Urol, 2015. 193: 532.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25088950/
83. Gakis, G. Editorial Comment to Docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil chemotherapy with concurrent radiation for unresectable advanced urethral carcinoma. Int J Urol, 2014. 21: 424.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24251884/
84. Itoh, J., *et al*. Docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil chemotherapy with concurrent radiation for unresectable advanced urethral carcinoma. Int J Urol, 2014. 21: 422.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24251859/
85. Hara, I., *et al*. Successful treatment for squamous cell carcinoma of the female urethra with combined radio- and chemotherapy. Int J Urol, 2004. 11: 678.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15285764/
86. Cohen, M.S., *et al*. Coordinated chemoradiation therapy with genital preservation for the treatment of primary invasive carcinoma of the male urethra. J Urol, 2008. 179: 536.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18076921/
87. Son, C.H., *et al*. Optimizing the Role of Surgery and Radiation Therapy in Urethral Cancer Based on Histology and Disease Extent. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2018. 102: 304.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29908944/
88. Palou Redorta, J., *et al*. Intravesical instillations with bacillus calmette-guerin for the treatment of carcinoma *in situ* involving prostatic ducts. Eur Urol, 2006. 49: 834.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16426729/
89. Patschan, O., *et al*. Systematic Review of the Role of BCG in the Treatment of Urothelial Carcinoma of the Prostatic Urethra. Bladder Cancer, 2021. 7: 213.
https://www.researchgate.net/publication/350119761
90. Njinou Ngninkeu, B., *et al*. Transitional cell carcinoma involving the prostate: a clinicopathological retrospective study of 76 cases. J Urol, 2003. 169: 149.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12478124/
91. Palou, J., *et al*. Urothelial carcinoma of the prostate. Urology, 2007. 69: 50.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17280908/

92. Hillyard, R.W., Jr., *et al*. Superficial transitional cell carcinoma of the bladder associated with mucosal involvement of the prostatic urethra: results of treatment with intravesical bacillus Calmette-Guerin. J Urol, 1988. 139: 290.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3339727/
93. Solsona, E., *et al*. The prostate involvement as prognostic factor in patients with superficial bladder tumors. J Urol, 1995. 154: 1710.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7563328/
94. Vazina, A., *et al*. Stage specific lymph node metastasis mapping in radical cystectomy specimens. J Urol, 2004. 171: 1830.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15076287/
95. Balar, A.V., *et al*. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol, 2017. 18: 1483.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28967485/
96. Shukla, C.J., *et al*. Palliation of male genital cancers. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2010. 22: 747.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20800458/

10. ÇIKAR ÇATIŞMASI

Kas İnvaziv ve Metastatik Mesane Kanseri Yönergeleri Paneli'nin tüm üyeleri, potansiyel bir çıkar çatışması kaynağı olarak algılanabilecek tüm ilişkileri hakkında açıklamalar sunmuştur. Bu bilgi, Avrupa Üroloji Derneği web sitesinde erişime açıktır: http://www.uroweb.org/guidelines/primary-urethral-carcinoma/.

Bu kılavuz belge, Avrupa Üroloji Derneği'nin (EAU) mali desteğiyle geliştirilmiştir. Herhangi bir dış finansman ve destek kaynağı dahil edilmemiştir. EAU, kâr amacı gütmeyen bir kuruluştur ve finansman, idari destek ve seyahat ve toplantı giderleri ile sınırlıdır. Herhangi bir ücret veya başka bir geri ödeme sağlanmamıştır.

11. ATIF BİLGİSİ

EAU Yönergelerine atıf yapılacak format, atıfın göründüğü derginin stil rehberine bağlı olarak değişecektir. Buna göre, yazarların sayısı veya örneğin yayıncının, yayın yerinin veya bir ISBN numarasının dahil edilip edilmeyeceği değişebilir.

Kılavuzların tamamının derlenmesine şu şekilde atıfta bulunulmalıdır:
EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022. ISBN 978-94-92671-16-5.

Bir yayıncı ve/veya konum gerekliyse şunları ekleyin:
EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/

Bireysel kılavuzlara yapılan referanslar aşağıdaki şekilde yapılandırılmalıdır:
Contributors' names. Title of resource. Publication type. ISBN. Publisher and publisher location, year.

Avrupa Üroloji Derneği (EAU)

Prostat Kanseri Kılavuzu

N. Mottet (Chair), P. Cornford (Vice-chair), R.C.N. van den Bergh, E. Briers, Expert Patient Advocate (European Prostate Cancer Coalition/Europa UOMO), M. De Santis, S. Gillessen, J. Grummet, A.M. Henry, T.H. van der Kwast, T.B. Lam, M.D. Mason, S. O'Hanlon, D.E. Oprea-Lager, G. Ploussard, H.G. van der Poel, O. Rouvière, I.G. Schoots. D. Tilki, T. Wiegel
Guidelines Associates: T. Van den Broeck, M. Cumberbatch, A. Farolfi, N. Fossati, G. Gandaglia, N. Grivas, M. Lardas, M. Liew, E. Linares Espinós, L. Moris, P-P.M. Willemse

Çeviri:
Dr. Abdul Samet ERKARTAL
Op. Dr. Abdullah AKDAĞ
Dr. Ali Emre ÇEKMECE
Dr. Halil İbrahim BALOĞLU
Dr. Kazım CEVİZ

© European Association of Urology 2022

İÇİNDEKİLER SAYFA

1. GİRİŞ 11
1.1 Amaçlar ve odak 11
1.2 Panel özeti 11
1.3 Yayınlar 11
1.4 Yayın geçmişi ve değişiklikler özeti 11
1.4.1 Yayın geçmişi 11
1.4.2 Değişikliklerin özeti 11

2. METOTLAR 14
2.1 Veri tanımlama 14
2.2 İnceleme 15
2.3 Gelecekteki amaçlar 15

3. EPİDEMİYOLOJİ VE ETİYOLOJİ 15
3.1 Epidemiyoloji 15
3.2 Etiyoloji 16
3.2.1 Aile öyküsü/herediter prostat kanseri 16
3.2.1.1 Germline mutasyonlar ve prostat kanseri 16
3.2.2 Risk faktörleri 17
3.2.2.1 Metabolik sendrom 17
3.2.2.1.1 Diyabet/metformin 17
3.2.2.1.2 Kolesterol/statinler 17
3.2.2.1.3 Obezite 17
3.2.2.2 Diyetsel faktörler 17
3.2.2.3 Hormon aktif ilaç tedavisi 18
3.2.2.3.1 5-alfa-redüktaz inhibitörleri (5-ARIs) 18
3.2.2.3.2 Testosteron 18
3.2.2.4 Diğer potansiyel risk faktörleri 18
3.2.3 Epidemiyoloji ve etiyoloji için kanıt özeti 18

4. SINIFLANDIRMA VE EVRELEME SİSTEMLERİ 19
4.1 Sınıflandırma 19
4.2 Gleason skoru ve Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği 2014 Evresi 20
4.3 Klinik olarak anlamlı Prostat Kanseri 20
4.4 Gruplandırmanın prognostik önemi 21
4.5 Sınıflandırma ve evreleme için kılavuzlar 21

5. TANISAL DEĞERLENDİRME 21
5.1 Tarama ve Erken Tanı 21
5.1.1 Tarama 21
5.1.2 Erken Tanı 23
5.1.2.1 Risk faktörleri 23
5.1.2.2 PSA ve DRM ile başlangıç risk değerlendirmesi 23
5.1.2.3 Risk değerlendirmesi, komorbidite ve yaşam beklentisi 23
5.1.2.4 Biyopsi ihtiyacını belirlemek için risk değerlendirmesi 23
5.1.3 Herediter prostat kanseri için genetik test 24
5.1.4 Germline test için kılavuzlar 25
5.1.5 Tarama ve erken tanı için kılavuzlar 25
5.2 Klinik tanı 25
5.2.1 Dijital rektal muayene 26
5.2.2 Prostat-spesifik antijen 26
5.2.2.1 PSA test tekrarı 26
5.2.2.2 PSA dansitesi 26
5.2.2.3 PSA hızı ve ikiye katlanma zamanı 26
5.2.2.4 Serbest/total PSA oranı 27
5.2.3 Belirteçler 27
5.2.3.1 Kan belirteçleri: PHI/4K skoru/IsoPSA 27
5.2.3.2 İdrar belirteçleri: PCA3/SelectMDX/Mi Prostat skoru (MiPS)/ExoDX 28

5.2.3.3 Biyopsi tekrarı için hasta seçiminde belirteçler Biomarkers 28
5.2.3.4 Asemptomatik erkeklerde risk değerlendirmesi için kılavuzlar 28
5.2.4 Görüntüleme 29
5.2.4.1 Transrektal ultrasonografi ve ultrasonografi temelli teknikler 29
5.2.4.2 Manyetik rezonans görüntüleme 29
5.2.4.2.1 PKa tanısında MRG performansı 29
5.2.4.2.2 ISUP derece >2 kanserde sistematik biyopsi ile kıyaslandığında hedeflenmiş biyopsi tanı koymayı arttırır 29
5.2.4.2.3 Sistematik biyopsi ile kıyaslandığında Sistematik biyopsi olmadan MRG-hedeflenmiş biyopsi ISUP DERECE 1 PKa tanısını azaltır 30
5.2.4.2.4 Sistematik biyopsi ile hedeflenmiş biyopsinin birleştirilmesi 30
5.2.4.2.5 "MR yoluyla" biyopsilerden kaçınmak 31
5.2.4.2.6 Pratik düşünceler 31
5.2.4.2.6.1 Prostat manyetik rezonans görüntüleme yeniden üretilebilirlik 31
5.2.4.2.6.2 Hedeflenmiş biyopsinin kesinliği ve yeniden yapılabilmesi 31
5.2.4.2.6.3 Risk gruplaması 31
5.2.4.2.6.4 Potansiyel kanser evre kayması, MRG ile gelişmiş tanı ve MRG hedeflenmiş biyopsi 33
5.2.4.2.7 csPKa olası riski için MRG ve MRG-hedeflenmiş biyopsi sonuçları 33
5.2.4.3 Biyopsi kararında MRG görüntüleme için kılavuzlar 34
5.2.5 Temel biyopsi kararı 34
5.2.6 Tekrar biyopsi kararı 34
5.2.6.1 Negatif biyopsi sonrası biyopsi tekrarı 34
5.2.6.2 Satürasyon biyopsisi 34
5.2.7 Prostat biyopsi prosedürü 35
5.2.7.1 Örnekleme bölgeleri ve kor sayısı 35
5.2.7.1.1 Ultrasonografi kılavuzluğunda sistematik biyopsi 35
5.2.7.1.2 Ultrasonografi kılavuzluğunda satürasyon biyopsisi 35
5.2.7.1.3 MRG-yönelik hedeflenmiş biyopsi 35
5.2.7.1.4 'Genişletilmiş' MRG-yönelik biyopsiye doğru mu? 35
5.2.8 Prostat biyopsisi için kanıt ve kılavuzlar özeti 35
5.2.8.1 Biyopsi öncesi antibiyotikler 36
5.2.8.1.1 Transperineal prostat biyopsisi 36
5.2.8.1.2 Transrektal prostat biyopsisi 36
5.2.8.2 Prostat biyopsisi yapmak için kanıt ve önerilerin özeti (EAU Ürolojik Enfeksiyonlar Kılavuzları Paneli doğrultusunda) 37
5.2.8.3 Biyopsi öncesi lokal anestezi 38
5.2.8.4 Komplikasyonlar 38
5.2.8.5 Seminal vezikül biyopsisi 39
5.2.8.6 Transizyonel zon biyopsisi 39
5.2.9 Prostat iğne biyopsileri patolojisi 39
5.2.9.1 İşlem 39
5.2.9.2 Mikroskopi ve raporlama 39
5.2.9.2.1 Prostat biyopsilerinde raporlama için önerilen terminoloji 40
5.2.9.3 Dokuya dayalı prognostik belirteç testleri 40
5.2.9.4 Radikal prostatektomi örneğinin histopatolojisi 41
5.2.9.4.1 Radikal prostatektomi örneğinin hazırlanması 41
5.2.9.4.1.1 Prostatektomi örneğinin hazırlanması için kılavuzlar 41
5.2.9.4.2 Radikal prostatektomi örneğinin raporlanması 41
5.2.9.4.3 Prostatektomi örneğinde ISUP derecesi 42
5.2.9.4.4 Ekstraprostatik yayılımın tanımlanması 42

5.2.9.4.5 PKa hacmi 43
5.2.9.4.6 Cerrahi sınır durumu 43
5.3 Tanı-Klinik Evre 43
5.3.1 T-evreleme 43
5.3.1.1 TRUS 43
5.3.1.2 MRG 43
5.3.2 N-evreleme 44
5.3.2.1 Bilgisayarlı Tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme 44
5.3.2.2 MRG bulguları ve klinik veriler ile risk hesaplayıcılar 44
5.3.2.3 Kolin PET/CT 44
5.3.2.4 Prostat-spesifik membran antijen dayalı PET/BT 44
5.3.2.5 MRG ve PSMA bulguları ile risk hesaplayıcıları 45
5.3.3 M-evreleme 45
5.3.3.1 Kemik taraması 45
5.3.3.2 Florid PET ve PET/BT, Kolin PET/BT ve MRG 45
5.3.3.3 Prostat-spesifik membran antijen-dayalı PET/BT 46
5.3.4 Başlangıç N/M evresi için pratik değerlendirmeler ve kanıt özeti 46
5.3.5 Prostat kanseri evrelemesi için kanıt ve kılavuzların özeti 47
5.4 Yaşam beklentisini ve sağlık durumunu tahmin etmek 47
5.4.1 Giriş 47
5.4.2 Yaşam beklentisi 47
5.4.3 Sağlık durumu taraması 48
5.4.3.1 Komorbidite 48
5.4.3.2 Beslenme durumu 48
5.4.3.3 Bilişsel fonksiyon 49
5.4.3.4 Fiziksel fonksiyon 49
5.4.3.5 Birlikte karar vermek 49
5.4.4 Tartışma 49
5.4.5 Sağlık durumu ve yaşam beklentisini değerlendirmek için kılavuzlar 51

6. TEDAVİ 51
6.1 Tedavi modalitileri 51
6.1.1 Ertelenmiş tedavi (aktif izlem/dikkatli bekleme) 51
6.1.1.1 Tanımlamalar 52
6.1.1.2 Aktif izlem 52
6.1.1.3 Yakın takip 53
6.1.1.3.1 Aktif tedavi ile kıyaslandığında dikkatli beklemenin sonucu 53
6.1.1.4 ProtecT çalışması 53
6.1.2 Radikal prostatektomi 54
6.1.2.1 Giriş 54
6.1.2.2 Pre-operatif hazırlık 55
6.1.2.2.1 Pre-operatif hasta eğitimi 55
6.1.2.2.2 Pre-operatif pelvik taban egzersizleri 55
6.1.2.2.3 Profilaktik antibiyotikler 55
6.1.2.2.4 Neoadjuvan androjen baskılama terapisi 55
6.1.2.3 Cerrahi teknikler 55
6.1.2.3.1 Robotik anterior vs. Retzius koruyucu diseksiyon 56
6.1.2.3.2 Pelvik lenf nodu diseksiyonu 56
6.1.2.3.3 Sentinel nod biyopsi analizi 57
6.1.2.3.4 Prostatik anterior yağ katmanı diseksiyonu ve histolojik analiz 57
6.1.2.3.5 Dorsal venöz kompleks yönetimi 57
6.1.2.3.6 Sinir koruyucu cerrahi 57
6.1.2.3.7 Radikal prostatektomi sırasında Lenf-nodu-pozitif hastalar 58
6.1.2.3.8 Seminal veziküllerin çıkarılması 58
6.1.2.3.9 Vezikoüretral anastomoz teknikleri 58
6.1.2.3.10 Mesane boynu yönetimi 58
6.1.2.3.11 Üretral uzunluk korunması 59

6.1.2.3.12 Kateter çıkarılması öncesi sistografi 59
6.1.2.3.13 Üriner kateterler 59
6.1.2.3.14 Pelvik dren kullanımı 59
6.1.2.4 Cerrahinin Akut ve kronik komplikasyonları 60
6.1.2.4.1 Anterior ve Posterior onarımın kontinans üzerine etkisi 60
6.1.2.4.2 Derin venöz tromboz profilaksisi 60
6.1.2.4.3 Genişletilmiş lenf nodu diseksiyonunun erken komplikasyonları 61
6.1.3 Radyoterapi 61
6.1.3.1 Eksternal ışın radyasyon terapisi 61
6.1.3.1.1 Teknik bakış açıları 61
6.1.3.1.2 Doz yükseltme 62
6.1.3.1.3 Hipofraksiyonasyon 63
6.1.3.1.4 Neoadjuvan veya adjuvan hormonoterapi artı radyoterapi 65
6.1.3.1.5 Yüksek doz radyoterapi ile ADT kombinasyonu 67
6.1.3.2 Proton ışın terapisi 67
6.1.3.3 Dış ışın radyoterapi sırasında aralıyıcı 67
6.1.3.4 Brakiterapi 68
6.1.3.4.1 Düşük doz oran brakiterapi 68
6.1.3.4.2 Yüksek doz oran brakiterapi 68
6.1.3.5 Eksternal ışın radyoterapi ve brakiterapinin akut yan etkileri 69
6.1.4 Hormonal terapi 69
6.1.4.1 Giriş 69
6.1.4.1.1 Hormonal terapinin farklı tipleri 69
6.1.4.1.1.1 Testosteron düşürücü terapi (kastrasyon) 69
6.1.4.1.1.1.1 Kastrasyon seviyesi 69
6.1.4.1.1.1.2 Bilateral orşiektomi 69
6.1.4.1.1.1.3 Östrojenler 69
6.1.4.1.1.1.4 Luteinizan-hormon-salgılatıcı hormon agonistleri 70
6.1.4.1.1.1.5 Luteinizan-hormon-salgılatıcı hormon antagonistleri 70
6.1.4.1.1.1.6 Anti-androjenler 70
6.1.4.1.1.1.6.1 Steroidal anti-androjenler 70
6.1.4.1.1.1.6.2 Non-steroidal anti-androjenler 71
6.1.4.1.1.2 Yeni androjen yolakları hedefleyici ajanlar (ARTA) 71
6.1.4.1.1.2.1 Abirateron asetat 71
6.1.4.1.1.2.2 Apalutamid, darolutamid, enzalutamid (alfabetik sırayla) 71
6.1.4.1.1.3 Yeni bileşenler 71
6.1.4.1.1.3.1 PARP inhibitörleri 71
6.1.4.1.1.3.2 İmmün kontrol noktası inhibitörleri 71
6.1.4.1.1.3.3 Protein kinaz B (AKT) inhibitörleri 72
6.1.4.1.1.3.4 Radyofarmasötik tedavi 72
6.1.5 Araştırma tedavileri 72
6.1.5.1 Arka plan 72
6.1.5.2 Kriyoterapi 72
6.1.5.3 Yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrasonografi 72
6.1.5.4 Fokal tedavi 73
6.1.6 Prostat kanseri tedavisinde genel kılavuzlar 74
6.2 Hastalık evrelerine göre tedavi 74
6.2.1 Düşük risk hastalığın tedavisi 74
6.2.1.1 Aktif izlem 74
6.2.1.1.1 Aktif izlem – Dahil edilme kriterleri 74
6.2.1.1.2 Doku dayalı prognostik belirteç testleri 75
6.2.1.1.3 Aktif izlem seçimi için Manyetik Rezonans Görüntüleme 75

6.2.1.1.4 Aktif izlem sırasında takip 75
6.2.1.1.5 Aktif izlem-tedavide değişiklikler 76
6.2.1.2 Aktif izleme alternatifler 76
6.2.1.2.1 ADT monoterapisi 76
6.2.1.3 Düşük risk hastalık tedavisi için kanıt ve kılavuzların özeti 77
6.2.2 Orta risk hastalığın tedavisi 77
6.2.2.1 Aktif izlem 77
6.2.2.2 Radikal prostatektomi 78
6.2.2.3 Radyasyon tedavisi 78
6.2.2.3.1 Orta risk PKa için önerilen IMRT/VMAT 78
6.2.2.3.2 Orta risk PKa için Brakiterapi 79
6.2.2.4 Orta risk PKa'nın primer tedavisi için diğer seçenekler (deneysel tedaviler) 79
6.2.2.4.1 Fokal tedavi 79
6.2.2.4.2 Androjen deprivasyon terapisi monoterapisi 79
6.2.2.5 Orta risk hastalık tedavisi için kılavuzlar 79
6.2.3 Yüksek risk lokalize hastalık tedavisi 80
6.2.3.1 Radikal prostatektomi 80
6.2.3.1.1 ISUP derece 4–5 80
6.2.3.1.2 Prostat-spesifik antijen > 20 ng/mL 80
6.2.3.1.3 Patolojik olarak doğrulanan LN invazyonu olan (pN1) cN0 hastalarda Radikal Prostatektomi 80
6.2.3.2 Eksternal ışın Radyoterapi
6.2.3.2.1 cN0'da Lenf nodu ışınlaması 80
6.2.3.2.2 Brakiterapi arttırılması 81
6.2.3.3 Lokalize PKa'nın primer tedavisinde cerrahi veya radyoterapi dışındaki seçenekler 81
6.2.3.4 Yüksek risk lokalize hastalığın radikal tedavisi için kılavuzlar 81
6.2.4 Lokal ileri PKa tedavisi 81
6.2.4.1 Radikal prostatektomi 81
6.2.4.2 Lokal ileri PKa için Radyoterapi 82
6.2.4.3 cN1 M0 PKa tedavisi 82
6.2.4.4 Primer tedavi için cerrahi veya radyoterapi dışındaki seçenekler 84
6.2.4.4.1 Araştırma tedavileri 84
6.2.4.4.2 Androjen deprivasyon terapisi monoterapisi 84
6.2.4.5 Lokal ileri hastalığın radikal tedavisi için kılavuzlar 84
6.2.5 Radikal prostatektomi sonrası Adjuvan tedavi 84
6.2.5.1 Giriş 84
6.2.5.2 Relaps için risk faktörleri 84
6.2.5.2.1 Radikal prostatektomi sonrası belirteçlere dayalı risk gruplaması 85
6.2.5.3 RP sonrası (cN0 veya pN0) postoperatif acil eksternal ışınlama 85
6.2.5.4 Adjuvan ve kurtarma radyoterapisinin karşılaştırılması 85
6.2.5.5 N0 hastalığı olan erkeklerde Adjuvan androjen ablasyonu 87
6.2.5.6 pN1 hastalıkta Adjuvan tedavi 87
6.2.5.6.1 Tek başına Adjuvan androjen ablasyonu 87
6.2.5.6.2 pN1 hastalıkta Adjuvan radyoterapi ve ADT kombinasyonu 87
6.2.5.6.3 Radikal prostatektomi ve genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu sonrası pN1 hastaların gözlemi 88
6.2.5.7 pN0 ve pN1 hastalıkta radikal prostatektomi sonrası adjuvan tedavi için kılavuzlar 88
6.2.5.8 Prostat kanserinde küratif olmayan veya palyatif tedaviler için kılavuzlar 88
6.2.6 Radikal prostatektomi sonrası persistan PSA 89
6.2.6.1 RP sonrası persistan yüksek PSA'nın doğal geçmişi 89
6.2.6.2 RP sonrası persistan yüksek PSA olan hastalarda görüntüleme 89
6.2.6.3 Persistan PSA olan hastalarda postoperatif RT ve/veya ADT'nin etkisi 90

6.2.6.4 Tartışma 90
6.2.6.5 Radikal prostatektomi sonrası persistan PSA'nın yönetimi için öneriler 90
6.3 Küratif amaçlı tedavi sonrası yalnızca PSA nüksünün yönetimi 90
6.3.1 Arka plan 90
6.3.2 Klinik olarak PSA relapsı ile ilişkili tartışmalar 91
6.3.3 Biyokimyasal nüksün doğal geçmişi 91
6.3.4 Yalnızca PSA nüksünde görüntülemenin rolü 92
6.3.4.1 Metastazların değerlendirilmesi 92
6.3.4.1.1 Kemik taraması ve abdominopelvik BT 92
6.3.4.1.2 Kolin PET/BT 92
6.3.4.1.3 Florid PET ve PET/BT 92
6.3.4.1.4 Fluciclovin PET/BT 92
6.3.4.1.5 Prostat-spesifik membran antijen dayalı PET/BT 92
6.3.4.1.6 Tüm vücut ve aksiyel MRG 93
6.3.4.2 Lokal nükslerin değerlendirilmesi 93
6.3.4.2.1 Radikal prostatektomi sonrası lokal nüks 93
6.3.4.2.2 Radyasyon tedavisi sonrası lokal nüks 94
6.3.4.3 Biyokimyasal nüks vakasında görüntüleme için kanıt özeti 94
6.3.4.4 Biyokimyasal nüks olan hastalarda görüntüleme için kanıt ve kılavuzların özeti 94
6.3.5 Yalnızca PSA nüksünde tedavi 94
6.3.5.1 Radikal prostatektomi sonrası yalnızca PSA nüksünün tedavisi 94
6.3.5.1.1 Radikal prostatektomi sonrası yalnızca PSA nüksü için kurtarma radyoterapisi (cTxcN0M0, PET/BT olmaksızın) 94
6.3.5.1.2 Kurtarma radyoterapisi ve ADT kombinasyonu (cTxcN0, PET/BT olmaksızın) 96
6.3.5.1.2.1 Hedef volüm, doz, toksisite 97
6.3.5.1.2.2 ADT ile birlikte veya tek başına Kurtarma RT (cTx CN0/1, PET/BT ile birlikte) 98
6.3.5.1.2.3 rcN+ için Metastaz yönelik tedavi (PET/BT ile birlikte) 99
6.3.5.1.3 Kurtarma lenf nodu diseksiyonu 100
6.3.5.1.4 Adjuvan ve kurtarma radyoterapisinin karşılaştırılması 100
6.3.5.2 Radyasyon terapisi sonrası PSA hatalarının yönetimi 100
6.3.5.2.1 Kurtarma Radikal prostatektomi 100
6.3.5.2.1.1 Onkolojik sonuçlar 100
6.3.5.2.1.2 Morbidite 101
6.3.5.2.1.3 Kurtarma radikal prostatektominin özeti 101
6.3.5.2.2 Prostatın kurtarma kriyoablasyonu 101
6.3.5.2.2.1 Onkolojik sonuçlar 101
6.3.5.2.2.2 Morbidite 102
6.3.5.2.2.3 Prostatın kurtarma kriyoablasyonunun özeti 102
6.3.5.2.3 Kurtarma tekrar ışınlaması 102
6.3.5.2.3.1 Radyoterapi başarısızlığı için kurtarma brakiterapisi 102
6.3.5.2.3.2 Radyoterapi başarısızlığı için kurtarma stereotaktik ablatif vücut radyoterapisi 103
6.3.5.2.3.2.1 Onkolojik sonuçlar ve morbidite 103
6.3.5.2.3.2.2 Morbidite 103
6.3.5.2.3.2.3 Kurtarma stereotaktik ablatif vücut radyoterapisinin özeti 104
6.3.5.2.4 Kurtarma yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrasonografi 104
6.3.5.2.4.1 Onkolojik sonuçlar 104
6.3.5.2.4.2 Morbidite 104
6.3.5.2.4.3 Kurtarma yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrasonografinin özeti 105
6.3.6 Relaps hastalarda hormonal terapi 105
6.3.7 Gözlem 105

6.3.8 Küratif amaçlı tedavi sonrası ikinci basamak tedavi için kılavuzlar 105
6.4 Tedavi: Metastatik prostat kanseri 106
6.4.1 Giriş 106
6.4.2 Prognostik faktörler 106
6.4.3 Birinci basamak hormonal tedavi 106
6.4.3.1 Non-steroidal anti-androjen monoterapisi 107
6.4.3.2 Aralıklı vs. devamlı androjen deprivasyon tedavisi 107
6.4.3.3 Erken vs. ertelenmiş androjen deprivasyon tedavisi 107
6.4.4 Kombine tedaviler 107
6.4.4.1 Eski NSAA ile 'Tam' androjen blokajı 107
6.4.4.2 Diğer ajanlarla kombine androjen deprivasyonu 108
6.4.4.2.1 Kemoterapi ile kombine androjen deprivasyon tedavisi 108
6.4.4.2.2 Yeni hormonal tedavilerle kombinasyon (abirateron, apalutamid, enzalutamid) 109
6.4.5 Hasta seçimi ve tedavi seçimi 111
6.4.6 Yeni tanı metastatik hastalıkta primer tümör tedavisi 111
6.4.7 M1 hastalarda metastaza yönelik tedavi 111
6.4.8 Metastatik hastalığın birinci basamak tedavisi için kılavuzlar 112
6.5 Tedavi: Kastrasyon dirençli PKa (CRPC) 112
6.5.1 CRPC tanımı 112
6.5.2 CRPC yönetimi- genel bakış açıları 112
6.5.2.1 Moleküler tanı 113
6.5.3 Tedavi kararları ve mevcut seçeneklerin sırası 113
6.5.4 Metastatik olmayan CRPC 113
6.5.5 Metastatik CRPC 114
6.5.5.1 CRPC'de Konvansiyonel androjen deprivasyon terapisi 114
6.5.6 Metastatik CRPC'de birinci basamak tedavi 114
6.5.6.1 Abirateron 114
6.5.6.2 Enzalutamid 114
6.5.6.3 Dosetaksel 115
6.5.6.4 Sipuleucel-T 115
6.5.6.5 Ipatasertib 115
6.5.7 mCRPC için ikinci basamak tedavi ve sıralama 116
6.5.7.1 Kabazitaxel 116
6.5.7.2 Dosetaksel sonrası Abirateron asetat 117
6.5.7.3 Dosetaksel sonrası Enzalutamid 117
6.5.7.4 Radyum-223 117
6.5.8 mCRPC için Dosetaksel sonrası tedavi ve bir dizi hormonal 117
6.5.8.1 mCRPC için PARP inhibitörleri 118
6.5.8.2 Tedavi sıralaması 118
6.5.8.2.1 ARTA -> ARTA (kemoterapi almamış hastalar) 118
6.5.8.2.2 ARTA -> PARP inhibitörü/olaparib 119
6.5.8.2.3 mHSPC için Dosetaksel -> dosetaksel yeniden denemek 119
6.5.8.2.4 ARTA -> dosetaksel veya dosetaksel -> ARTA takiben PARP inhibitörü 119
6.5.8.2.5 Dosetaksel öncesi veya sonrası ARTA 119
6.5.8.2.6 ARTA –> dosetaksel -> kabazitaksel veya dosetaksel –> ARTA -> kabazitaksel 119
6.5.9 mCRPC için ikinci basamak tedavi ve tedavi sıralaması 120
6.5.9.1 Arka plan 120
6.5.9.2 PSMA-dayalı terapi 120
6.5.10 mCRPC için immünoterapi 121
6.5.11 Platinyum kemoterapi 121
6.5.12 Tedavi takibi 122
6.5.13 Tedavi değiştiğinde 122
6.5.14 Metastatik CRPC'de semptomatik yönetim 122
6.5.14.1 Kemik metastazlarına bağlı yaygın komplikasyonlar 122
6.5.14.2 İskelet ilişkili olayları önleme 123
6.5.14.2.1 Bifosfanatlar 123

6.5.14.2.2 RANK ligand inhibitörleri 123
6.5.15 Kastrasyona dirençli hastalıkta yaşam uzatıcı tedaviler için kanıt ve kılavuzların özeti 123
6.5.16 Kastrasyona dirençli hastalıkta sistematik tedavi için kılavuzlar 124
6.5.17 Kastrasyon dirençli hastalıkta destek tedavisi için kılavuzlar 124
6.5.18 Metastatik olmayan kastrasyon dirençli hastalık için kılavuz 124
6.6 Prostat kanseri tedavisi için kılavuzların özeti 125
6.6.1 Prostat kanseri tedavisi için genel kılavuz önerileri 125
6.6.2 Hastalığın çeşitli evreleri için kılavuz önerileri 126
6.6.3 Metastatik hastalık için kılavuzlar, ikinci basamak ve palyatif tedaviler 129

7. TAKİP 131
7.1 Takip: Lokal tedavi sonrası 131
7.1.1 Tanımlama 131
7.1.2 Neden takip? 131
7.1.3 Nasıl takip? 131
7.1.3.1 Prostat spesifik antijen takibi 131
7.1.3.1.1 Aktif izlem takibi 131
7.1.3.1.2 Radikal prostatektomi sonrası Prostat-spesifik antijen takibi 131
7.1.3.1.3 Radyoterapi sonrası Prostat-spesifik antijen takibi 132
7.1.3.1.4 Dijital rektal muayene 132
7.1.3.1.5 Transrektal ultrasonografi, kemik sintigrafisi, BT, MRG ve PET/BT 132
7.1.4 Ne kadar süre takip? 132
7.1.5 Küratif tedavi sonrası takip için kanıt ve kılavuzların özeti 132
7.2 Takip: İlk basamak hormonal tedavi sırasında (androjen sensitif periyot) 133
7.2.1 Giriş 133
7.2.2 Takibin amacı 133
7.2.3 ADT gören erkeklerde genel takip 133
7.2.3.1 Testosteron takibi 133
7.2.3.2 Karaciğer fonksiyon takibi 133
7.2.3.3 Serum kreatinin ve hematolojik parametreler 133
7.2.3.4 Metabolik komplikasyonların takibi 134
7.2.3.5 Kemik problemlerinin takibi 134
7.2.3.6 Hayat tarzı,bilinç and halsizlik takibi 134
7.2.4 ADT gören ve metastazsız erkeklerde takip yöntemleri 134
7.2.4.1 Prostat spesifik antijen takibi 134
7.2.4.2 Görüntüleme 134
7.2.5 Metastatik hormon duyarlı PKa için ADT alan erkeklerde takip yöntemleri 134
7.2.5.1 PSA takibi 135
7.2.5.2 Metastatik PKa'da yanıt belirteci olarak görüntüleme 135
7.2.6 Hormonal tedavi sırasında takip için kılavuzlar 135

8. PROSTAT KANSERİNDE YAŞAM KALİTESİ SONUÇLARI 136
8.1 Giriş 136
8.2 PKa tedavilerinin istenmeyen etkileri 136
8.2.1 Cerrahi 136
8.2.2 Radyoterapi 136
8.2.2.1 Dış ışın radyoterapinin yan etkileri 136
8.2.2.2 Brakiterapinin yan etkileri 137
8.2.3 Tüm gland lokal primer tedavide cerrahi veya radyoterapiden başka seçenekler 137
8.2.3.1 Kriyocerrahi 137
8.2.3.2 Yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrasonografi 137
8.2.4 Hormonal terapi 137
8.2.4.1 Cinsel fonksiyon 137
8.2.4.2 Sıcak basması 137
8.2.4.3 Metastatik olmayan kemik fraktürleri 138
8.2.4.4 Metabolik etkiler 138

8.2.4.5 Kardiyovasküler morbidite 138
8.2.4.6 Halsizlik 139
8.2.4.7 Nörolojik yan etkiler 139
8.3 PKa olan erkeklerde genel yaşam kalitesi 139
8.3.1 Lokalize hastalığı olan erkeklerde uzun dönem (> 12 ay) yaşam kalitesi sonuçları 140
8.3.1.1 Lokal tedai gören erkekler 140
8.3.1.2 Lokal tedavi gören erkeklerde yaşam kalitesi için kılavuzlar 141
8.3.2 PKa tanısı alan erkeklerde yaşam kalitesini geliştirme 141
8.3.2.1 Lokal tedavi gören erkekler 141
8.3.2.2 Sistemik tedavi gören erkekler 141
8.3.2.3 Karar pişmanlığı 142
8.3.2.4 Prostat kanserinde karar verme yardımları 143
8.3.2.5 Sistemik tedavi gören erkeklerde yaşam kalitesi için kılavuzlar 143

9. KAYNAKLAR 143

10. ÇIKAR ÇATIŞMASI 228

11. ATIF BİLGİSİ 228

1. GİRİŞ

1.1 Hedefler ve Kapsam

Prostat Kanser (PKa) Kılavuzlar Paneli, bu kılavuzu, tıp uzmanlarının Prostat Kanserinin kanıta dayalı yönetimine yardımcı olmak üzere hazırladılar.

Şunu vurgulamak gerekir ki klinik kılavuzlar uzmanlara en iyi kanıtları sunar ama kılavuz önerilerini takip etmek her zaman en iyi sonucu vermeyebilir.Bireye özgü medikal tedavi kararında kılavuzlar asla uzman klinisyenlerin yerini tutamaz; ancak karar vermekte ve kişisel verilere, tercihlere/kişisel durumlara odaklanmaya yardımcı olur. Kılavuzlar zorunlu değildir ve tedavinin yasal standardı olma iddiası yoktur.

1.2 Panel Bileşimi

PKa Kılavuzlar Paneli, Ürologlar, Radyasyon Onkologları, Medikal Onkologlar, Radyologlar, bir Patolog, bir Geriatrist ve bir hasta temsilcisinden oluşan uluslararası multidisipliner grupları içerir.

Metindeki tüm görüntüleme bölümleri Avrupa Ürogenital Radyoloji Derneği (ESUR- European Society of Urogenital Radiology) ve Avrupa Nükleer Tıp Birliği (EANM- European Association of Nuclear Medicine) katılımıyla geliştirilmiştir.

PKa Kılavuz Panelinde yer alan ESUR temsilcileri ve EANM üyeleri(alfabetik sıraya göre):Dr. A. Farolfi, Dr. D. Oprea-Lager, Prof.Dr.,O. Rouvière and Dr. I.G. Schoots.

Tüm Radyoterapi (RT) bölümleri, Avrupa Radyoterapi&Onkoloji Derneği (ESTRO- European Society for Radiotherapy & Oncology) katılımıyla geliştirilmiştir. PKa Kılavuz Panelinde yer alan ESTRO temsilcileri(alfabetik sıraya göre): Prof.Dr. A.M. Henry, Prof.Dr. M.D. Mason and Prof.Dr. T. Wiegel.

Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği Temsilcisi Prof.Dr. T. Van der Kwast.

Uluslararası Geriatrik Onkoloji Derneği (International Society of Geriatric Oncology -SOIG) temsilcisi Konsültan Geriatrist Dr. S. O'Hanlon, özellikle yaşam beklentisi, sağlık durumu ve hayat kalitesi konularında katkılarda bulundu.

Hasselt-Belgium bölgesindeki Uzman Hasta Hakları Savunucusu Dr. E. Briers, hasta haklarını temsilen European Prostate Cancer Coalition/Europa UOMO'dan delege olarak katıldı.

Bu belge oluşturulurken katılan tüm uzman görüşlerine EAU web sitesi olan Uroweb'den ulaşılabilir: https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/.

1.3 Erişilebilir Kaynaklar

Hızlı referans dokümanı (Cep Kılavuzu), yazdırılabilir ve aynı zamanda iOS ve Android cihazlara uygulama olarak indirilebilir. Danışılması gereken kısaltmalar için tam metin yer almaktadır. PKa kılavuzu ile ilgili birçok bilimsel yayına ve diğer tüm dokümanlara EAU web sitesinden ulaşılabilir: http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/.

1.4 Yayın Geçmişi ve Değişikliklerin Özeti

1.4.1 Yayın Geçmişi

EAU PKa Kılavuzları ilk olarak 2001'de yayınlandı.2022 Kılavuzu, 2021 EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG PKa Kılavuzunun güncellenmiş halidir.

1.4.2 Değişikliklerin Özeti

Literatürdeki tüm dökümanlar değerlendirildi, tüm öneriler incelemelere dayalı olarak güncellendi ve uygun düzey formları oluşturuldu. Kanıt özetleri ve öneriler tüm döküman boyunca değiştirildi ve yeni bölümler eklendi.

2022 PKa Kılavuzunun tüm bölümleri güncellendi. Yeni veriler ilgili bölümlere eklendi. Yeni sonuçlar, yeni ve revize edilmiş öneriler:

- **4.3 Klinik Olarak Anlamlı Prostat Kanseri**
- *4 5.1.2.4. Biyopsi ihtiyacını belirlemek için risk değerlendirmesi*
- Section 5.2.7.1.4 Genişletilmiş MR-Füzyon Biyopsi'ye Doğru mu ?

5.2.3.4 Asemptomatik Hastada Risk Değerlendirilmesi

Öneriler	Güç derecesi
Prostat-spesifik antijen (PSA) seviyesi 3-10 ng/mL olan ve dijital rektalmuayenesi normal saptanan asemptomatik hastada, ileri araştırmalardanönce PSA testini tekrarlayın.	Zayıf

5.2.8 ***Prostat biyopsisi için kanıt özeti***

Kanıt Özeti	Kanıt düzeyi
Multipl biyopsi planları içeren literatür incelemelerine göre, ilk veya tekrar biyopsi yapılan hastalarda optimal biyopsi için prostat hacmine göre 10-12 kor üzerinden biyopsi yapılmalı. Bu biyopsi planında periferal zon örneklemesini en üst düzeye çıkarmak için lateral yöne ve prostat apeks kısmına doğru ağırlık verilmelidir.	3
MRG transrektal biyopsi ile MRG transperineal biyopsinin karşılaştırıldığı sistematik inceleme ve meta-analiz çalışmalarında, 8 çalışmanın analizine göre csPCA belirlemede transperineal yaklaşımın daha sensitif olduğu gösterildi (%86 - %73).	2
Sistematik inceleme ve meta-analizleri içeren güncel literatürde, tek görüntüleme eşliğinde tekniğin (kognitif, US/MR füzyon ya da direkt in-bore biyopsi) diğerlerine net olarak üstünlüğü gösterilmedi.	2

vc
5.2.8.2.1 Prostat Biyopsi Raporlamada Terminoloji Önerileri

Öneri	Güç derecesi
Adenokarsinom patolojisi ile birlikte tip, alt tip ve kribriform patern içeripiçermediğini belirtin.	Güçlü

5.3.5 ***Prostat Kanser evrelemede kanıt özeti***

Kanıt Özeti	KD
PSMA PET/BT, yüksek riskli hastalıkta BT ve kemik taramasına göre dahaüstündür ancak sonraki tedavi yönetimi açısından veri yoktur.	1b

6.1.6 Prostat Kanseri Tedavisinde Genel Kılavuz

Öneriler	Güç derecesi
Cerrahi tedavi ipsilateral ekstrakapsüler yayılım riski varsa sinir koruyucucerrahi yapmayın. (cT evresi, ISUP grade, MRG veya bunların kombinasyonuyla yapılan nomogramlara dayalı risk belirlenmeli)	Zayıf
İyi üriner fonksiyonu olan hasta ve düşük-orta risk hastalıkta (ISUP grade 2 ve pozitif kor oranı $\leq$ 33%) Düşük doz (Low-dose rate-LDR)brakiterapi monoterapisi önerin.	Güçlü
İyi üriner fonksiyonu olan hasta ve orta-risk hastalıkta (ISUP G3 ve/veya PSA 10-20 ng/mL) LDR veya HDR brakiterapi ile IMRT(Yoğunluk ayarlı Radyoterapi) /VMAT(Volumetrik Radyoterapi) tedavi kombinasyonu önerin.	Zayıf
İyi üriner fonksiyonu olan hasta ve yüksek-risk ve/veya lokal ileri hastalıkla LDR veya HDR brakiterapi ile IMRT/VMAT kombinasyonuna ek olarak IGRT önerin.	Zayıf

- 6.2.1.2.1 ADT monoterapi

6.2.1.3 Düşük-risk hastalık tedavisi kanıt özeti ve kılavuz

Kanıt Özeti	**KD**
Sistematik biyopsiler AS protokolüne göre planlandı, numara ve biyopsi sıklığıaçısından onaylanmış standart yok.	NR

Öneriler	**Öneri Gücü**
Aktif İzlem (Active surveillance-AS)	
Hastaların seçimi	
Eğer MRG yoksa,protokol esnasında prostat biyopsisi yapılmalı	Güçlü
Hastaların takibi	
10 yıllık süre içerisinde en az 3 yılda bir olmak üzere biyopsiyitekrarlayın.	Zayıf
PSA progresyonu veya DRM/MRG bulgularında değişiklik olmadurumunda biyopsi tekrarı yapmadan aktif tedaviye ilerlemeyin.	Güçlü
Aktif tedavi	
Radyoterapötik tedavi	
İyi üriner fonksiyonu olan ve düşük-risk PKa hastada LDR brakiterapiönerin.	Güçlü

6.2.2.5 Orta-risk hastalıkta tedavi kılavuzu

Öneriler	**Öneri Gücü**
Aktif izlem (AS)	
ISUP grade 2 (yani patern 4 oranı < %10 olan, PSA <10 ng/mL, ≤ cT2a, görüntülemelerde yaygın olmayan hastalık, biyopsi hastalık yayılımının azolduğu [pozitif kor sayısının ≤ 3 olduğu ve kanser oranının (Core Involvement-CI) her korda ≤ % 50 olduğu hastalık olarak tanımlanır] olanseçilmiş hastalarda AS önerin. Ya da Orta-risk hastalığın bir tipi olan görüntüleme ve biyopside düşük hastalık yayılımı olup artmış metastatik progresyon riski olan hastalar.	Zayıf
ISUP Grade 3 hastalığı aktif izlem dışında tutmak gerekir.	Güçlü
AS protokolünde yeniden sınıflandırılan ISUP grade 2 hastalık, Takip sırasında MRG dayalı olmayan sistematik biyopsi tekrarında <3 pozitif korveya maksimum CI > %50 saptanan ISUP 2 hastalığı,AS protokolünde yeralan düşük hacimli ISUP Grade 2 grup olarak yeniden sınıflandırın.	Zayıf
Radyoterapötik Tedavi	
İyi üriner fonksiyonu olan uygun orta-risk hastalarda LDRbrakiterapi önerin.	Güçlü
İyi üriner fonksiyonu olan ve uygun olmayan orta-risk hastalarda LDRbrakiterapi desteği ile IMRT/VMAT kombinasyonuyla birlikte IGRT tedavisini kısa dönem ADT(Androjen Baskılama Terapisi)(4-6 ay).	Zayıf
İyi üriner fonksiyonu olan ve uygun olmayan orta-risk hastalarda HDRbrakiterapi ile artmış IMRT/VMAT kombinasyonuyla birlikte IGRT tedavisini kısa dönem ADT(Androjen Baskılama Terapisi)(4-6 ay).	Zayıf
ADT ile takip edilemeyecek hastada, IMRT/VMAT toplam dozu ile birlikte IGRT (76-78 Gy) ya da makul derecede hipofraksiyonlanmış(4 haftada 60 Gy/20 fraksiyon ya da 6 haftada 70 Gy/28 fraksiyon) uygulayın ya da LDR veya HDR brakiterapi desteği ile kombinasyon uygulayın.	Zayıf

6.2.3.4 Yüksek-risk lokalize hastalıkta radikal tedavi kılavuz

Öneriler	Öneri Gücü
Radyoterapötik Tedavi	
Lokalize yüksek-risk hastalığı olan ve iyi üriner fonksiyonu olan hastalarda brakiterapi (LDR veya HDR) desteği ile birlikte IMRT/VMAT ve IGRT'yi uzun dönem ADT (2-3 yıl) ile kombineuygulayın.	Zayıf

6.2.4.5 Lokal-ileri Hastalıkta radikal tedavi kılavuzu

Öneriler	Öneri Gücü
Radyoterapötik Tedavi	
İyi üriner fonksiyonu olan lokal-ileri hastalarda brakiterapi desteği ilebirlikte (HDR ya da LDR) IMRT/VMAT ve IGRT'yi uzun dönemADT kombinasyonuyla önerin.	Zayıf
cN1 veya > 2 yüksek risk faktörü (cT3-4, Gleason > 8 veya PSA > 40 ng/mL) olan M0 hastalarda prostat ve pelvise (cN1 için) ADT kombinasyonuyla IMRT/VMAT ve IGRT önerildiğinde 2 yıl Abirateronreçete edin.	Güçlü

6.3.4.4 Biyokimyasal nüks saptanan hastada görüntüleme için kanıt özeti ve kılavuz

Kanıt Özeti	KD
Radikal Prostatektomi (RP) sonrası nüksü tanımlamak içinspesifik eşik değer yoktur.	NR

6.4.9 ***Metastatik hastalıkta birinci basamak tedavi için kılavuz***

Öneriler	Öneri gücü
Özellikle spinal kord kompresyonu veya mesane çıkım obstrüksiyonu gibi klinik komplikasyon olmaya yakın hastalarda ADT başlamadan önce Luteinizan Hormon Salıverici Hormon (LHRH) antagonisti ya daorşiektomi önerin.	Güçlü
Asemptomatik M1 hastalarda erken sistemik tedavi önerin.	Güçlü

6.5.15 ***Kastrasyona dirençli prostat kanserinde sistematik tedavi kılavuzu***

Öneriler	Öneri gücü
Yeni ajanlar	
Radyoaktif işaretli tanısal PSMA PET/CT taramasında yüksek PSMAtutulumu (karaciğerdeki alımın aşılması) gösteren bir veya daha fazlametastatik lezyonu olan Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri (mCRPC) hastalarında tedavi öncesi Lu-PSMA-617 önerin.	Güçlü

2. METODLAR

2.1 Veri tanımlama

2022 PKa Kılavuzu için, yeni ve ilgili kanıtlar literatürdeki değerlendirmeleri toplayarak ve harmanlayarak tanımlandı. PKa Kılavuzundaki tüm bölümlerde geniş ve karşılaştırmalı literatür araştırmaları tarandı. Araştırmalar İngilizce yayınlarla sınırlandırıldı. Veri tabanı Medline,EMBASE ve Cochrane Kütüphaneleri'ni kapsayan 1 Mayıs 2020 ile 14 Nisan 2021 tarihleri arasında yayınlanmış verilere dayandırılarak yapıldı. Toplam 2536 benzersiz kayıt tanımlandı, alındı ve uygunluk açısından tarandı ve 2022 yayınına 193 yeni yayın eklendi. Detaylı araştırma stratejisine online olarak ulaşılabilir:https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/?type=appendices-publications

Önerilerdeki değişiklikler yalnızca İngilizce dilinde yayınlanmış üst düzey kanıtlar temelinde değerlendirildi (yani sistematik meta-analiz derlemeleri, randomize kontrollü çalışmalar -RCTs ve prospektif kıyaslamalı çalışmalar). Toplam 193 yeni referans 2022 PKa Kılavuzu'na eklendi. Ek bilgiler EAU web sitesinde online olarak Metodoloji bölümünden ulaşılabilir ve yazdırılabilir. https://uroweb.org/guidelines/policies-and-methodological-documents/.

Kılavuzdaki her bir öneri için eşlik eden güç derecelendirme formu vardır, bu formlar GRADE metodoloji sistemine göre modifiye edilmiştir [4, 5]. Bu formlar bir dizi anahtar eleman numaraları içerir, şöyle ki:

1. Öneriler ve referanslar için var olan kanıt kalitesi Oxford Merkezi tarafından modifiye edilen Kanıta Dayalı Tıp-Kanıt Düzeyi sınıflandırma sistemine göre evrelendirilmiştir [6];
2. Etkinin büyüklüğü (bireysel veya kombine etkiler);
3. Sonuçların kesinliği (kesinlik, tutarlılık, heterojenlik ve diğer istatistiksel veya çalışma ile ilgili faktörler);
4. İstenen ve istenmeyen sonuçlar arasındaki denge;
5. Hasta değerlerinin ve tercihlerinin müdahale üzerindeki etkisi;
6. Bu hasta değerlerinin ve tercihlerinin kesinliği.

Bu anahtar elemanlar bu panelde kullanılan önerilerin her biri için güç derecelerini tanımlamak için temeldir. Her bir önerinin güç derecesi 'güçlü' veya 'zayıf' kelimeleri ile tanımlandı. Her bir önerinin gücü alternatif yönetim stratejisinin istenen ve istenmeyen sonuçları arasındaki denge, kanıt kalitesi(tahminlerin kesinliği dahil), doğa ve çeşitli hasta değerleri ve tercihlerine göre belirlendi. Güç derece formları çevrimiçi olarak sunulacak.

EAU Kılavuzunu destekleyen derneklerin listesi de yukarıdaki adreste çevrimiçi olarak görülebilir. Ek olarak Uluslararası Geriatrik Onkoloji Derneği (International Society of Geriatric Oncology-SIOG), Avrupa Radyoterapi&Onkoloji Derneği (European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO), Avrupa Urogenital Radyoloji Derneği (European Society for Urogenital Radiology-ESUR), Avrupa Nükleer Tıp Birliği (European Association of Nuclear Medicine-EANM) ve Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (International Society of Urological Pathology-ISUP) PKa Kılavuzu'nu onayladı.

2.2 Yeniden İnceleme

Tüm RT bölümleri, yayınlanmadan önce, 2021 baskısı hakem kontrolünde yeniden gözden geçirildi; Bölüm 5.4 (Yaşam beklentisi değerlendirme ve sağlık durumu) ve Bölüm 8 (Hayat Kalitesi) gibi. Sistematik incelemeleri takiben çıkan yayınların hepsi hakem kontrolünde yeniden gözden geçirildi.

2.3 Gelecekteki hedefler

Devam eden ve yeni çıkan sistematik incelemelerin sonuçları 2022 PKa kılavuzu güncellemesine eklenecektir:

- PKa tanısı almış hastalarda progresyon kriterleri ve hayat kalitesi (QoL) üzerine sistematik inceleme; • Prostat kanserinde biyokimyasal nüksü, metastaz riskini veya lokal tedavi sonrası ölüm riskini öngörmede önerilen, risk sınıflandırma araçları olan görüntülemeler, biyomarkırlar, biyopsi ve/veya MRG-hedeflenmiş biyopsi, klasik risk sınıflandırma karşılaştırmaları (d'Amico,EAU,CAPRA ve NCCN)'nın performanslarını değerlendirme üzerine sistematik inceleme. Bu araçlar klasik sınıflandırma araçlarının üzerinde tercih edilen yeni sınıflandırma araçları mı?
- PKa tedavisinde brakiterapi desteğiyle dış ışın RT tedavisinin sonuçları üzerine sistematik inceleme • PKa çeşitli evrelere göre tedavi yönetim yolları gelişmektedir. Bu yollar, zamanı gelince, akış şemaları ve interaktif uygulamalar içerisinde yer alacaktır.
- Bireysel hasta yaşam beklentisinin değerlendirilmesi- hesaplama aracı geliştirilmesi

3. EPİDEMİYOLOJİ VE ETİYOLOJİ

3.1 Epidemiyoloji

Prostat kanseri erkeklerde tanı konulan en sık ikinci kanserdir. 2020 yılında dünya genelinde yaklaşık 1.4 milyon kişiye tanı konulmuştur [8, 9]. Dünya genelinde otopsi ile saptanan PKa kabaca aynı sayıdadır [10]. Otopsi çalışmalarının sistematik bir incelemesinde 30 yaş altında PKa prevalansı %5 olarak raporlanmıştır (güvenlik aralığı [confidence interval-CI]: %95), her 10 yıllık sürede 1.7 (1.6-1.8)(odds ratio-OR) kat oranında artış göstermekte olup 79 yaş üzerinde prevalans %59'a (%48-71) ulaşmaktadır [11].

PKa insidansı coğrafik bölgeler arasında yaygın çeşitlilik göstermektedir. En yüksek insidans Avustralya/Yeni Zelanda ve Kuzey Amerika (göreceli olarak yaşa göre standartlaştırılmış oran [age-standardised rates-ASR]. her 100.000 kişide 111.6 ve 97.2 kişi), ve Batı ve Kuzey Avrupa (göreceli olarak yaşa göre standartlaştırılmış oran- her 100.000 kişide 94.9 ve 85)'da saptanır. Bunun en büyük nedeni Prostat Spesifik Antijen (PSA) testinin kullanımı ve yaşlanan popülasyondur. İnsidansın düşük saptandığı bölgeler Doğu ve Güney-Orta Asya(ASR 10.5 ve 4.5)'dır ancak artış göstermektedir [12]. Doğu ve Güney Avrupa'da da insidans düşük saptanır ancak yine sürekli bir artış görülmektedir [9, 10]. İnsidans ve hastalık evresi dağılım paternleri biyolojik,

genetik, ve/veya yaşam tarzı gibi faktörleri takip eder, ama aynı zamanda ulusal/uluslararası kuruluşların tarama ve tanı önerilerinden de etkilenir (bkz. Bölüm 5.1) [13].

Dünya geneline bakıldığında ölüm oranlarında daha az değişiklik olmasına rağmen Afrika kökenli popülasyonda genellikle yüksek görülür(Karayip: ASR:29, Orta-Sahra Afrika: ASR oranı 14 ile 19 arasındadır.). ABD'de orta ve Asya'da çok düşük görülür(Güney-Orta Asya: ASR 2.9'dur.) [9].

3.2 Etiyoloji

3.2.1 ***Aile öyküsü/herediter prostat kanseri***

Aile öyküsü ve etnik kökenin artmış PKa insidansı ile ilişkili olması artmış genetik yatkınlığı düşündürür.14, 15]. Sadece küçük bir alt popülasyona ait erkeklerde gerçek herediter PKa görülür. Herediter PKa (Hereditary PCa-HPCa) altı ile yedi yıl daha erken başlar ancak hastalık saldırganlığı ve klinik seyir açısından fark görünmemektedir [14, 16].

Geniş ABD popülasyonu verilerinde, HPCa (populasyonun %2.18'i) olanlarda herhangi bir PKa teşhisi alma rölatif riski 2.30, erken başlangıçlı PKa için 3.93, ölümcül PKa için 2.21 ve klinik olarak anlamlı PKa (csPCa) için 2.32 saptanmıştır [17]. Bu artmış HPCa riski, ailesel PKa'dan (2'den fazla birinci-ikinci derece akrabada görülen PKa) ya da Herediter Meme ve Ovarian Kanser Sendromu ve Lynch Sendromu gibi ailesel sendromlardan daha yüksektir. İsveç popülasyonuna dayalı bir çalışmada 65 yaşında yüksek-risk PKa riski %11.4 (normal populasyonda %1.4)'tür [18].

3.2.1.1 Germline mutasyonlar ve Prostat Kanseri

Genom ile ilişkili çalışmalar, PKa riskine en sık katkıda bulunan 100'den fazla şüpheli gen bölgesi tanımlamıştır [19-21]. Klinik Kohort çalışmaları evreden bağımsız %15-17 oranında germline mutasyonu raporlamıştır [22, 23]. Giri ve arkadaşları, ABD genelinde metastatik PKa olan hastalarda multi genetik çalışmalar yapmıştır [22]. Yazarlar, gen testlerinde PKa olan hastaların %15.6'sında çeşitli patojenik varyantlar tanımlamıştır ([BReast Cancer genes] *BRCA1, BRCA2, HOXB13, MLH1, MSH2, PMS2, MSH6, EPCAM, ATM, CHEK2, NBN,* and *TP53*), ve hastaların %10.9'unda, DNA onarım genlerinde germline patojenik varyantlar (bkz. Tablo 5.2) tanımlanmıştır. En sık tanımlanan patojenik varyantlar; *BRCA2* (4.5%), *CHEK2* (2.2%), *ATM* (1.8%) ve *BRCA1* (1.1%) [22].

Castro ve arkadaşları, DNA hasar onarım (DDR) gen mutasyonu için taranan metastatik kastrasyona dirençli PKa (mCRPC) hastaların %16.2'sinde 107 gende mutasyon saptadı [24].

Nicolosi *ve arkadaşları,* seçilmemiş 3607 PKa hastasında pozitif germline varyantının sıklığını ve dağılımını raporladı ve 620 (%17.2) hastada patojenik germline varyant olduğunu buldular [23]. Seçilmemiş metastatik PKa hastalarında DNA-onarım sürecinde rol oynayan mediyatörleri kodlayan genlerde, germline mutasyon insidans %11.8 bulundu [25].

Hedeflenmiş genomik analizlerde artmış PKa riski ile ilişkili genleri analiz etmek, yüksek risk altındaki aileleri tanımlamayı seçenek haline getirebilir [26, 27].

Nyberg ve arkadaşları, *BRCA1 ve BRCA2* taşıyıcıları ve PKa riskini doğrulayan *BRCA2* ile agresif PKa ilişkisini inceleyen prospektif kohort çalışma sonuçlarını sundu [28]. Castro ve arkadaşları, PKa olan 2019 hastanın (18 *BRCA1* taşıyıcısı, 61 *BRCA2* taşıyıcısı ve 1940 taşıyıcı olmayan) sonuçlarını analiz etti. *BRCA1/2* germline mutasyonu olan prostat kanserlerinin; taşıyıcı olmayanlara göre ISUP>4 hastalık, T3/T4 evre, nodal tutulum ve metastaz ile daha sık ilişkili olduğu saptandı [29]. Lokal tedavi sonrası sonuçlarında BRCA-duyarlı gen mutasyonu taşıyıcılarında taşıyıcı olmayanlarla karşılaştırıldığında daha kötü sonuçlar raporlandı [30].

PKa nedeniyle ölen 313 hastanın ve düşük-risk PKa olan 486 hastanın incelendiği retrospektif bir çalışmada, kombine *BRCA1/2* ve *ATM* mutasyonu taşıyıcılığı oranı ölümcül PKa olan hastalarda (%6.07) lokalize PKa hastalarından (%1.44) daha yüksek saptanmış [31].

The Identification of Men With a Genetic Predisposition to ProstAte Cancer (IMPACT) çalışmasında, *BRCA1/2* germline mutasyonu olan 40-69 yaş arası erkeklerde PSA kullanılarak yapılan hedeflenmiş PKa taramaları (yıllık olarak, PSA>3.0 ng/mL ise biyopsi önerildi) değerlendirildiğinde, 3 yıllık tarama sonrası BRCA2 mutasyon taşıyıcılarının taşıyıcı olmayanlara göre daha yüksek PKa insidansı, daha genç yaşta tanı ve daha sık klinik olarak anlamlı tümörlerle ilişkil olduğu bulundu [32]. *BRCA1* mutasyonlarının PKa üzerindeki etkisi belirsizliğini korumaktadır. BRCA1 taşıyıcıları ile BRCA1 taşıyıcı olmayanlar arasında yaş veya tümör karakteristikleri arasında fark saptanmadı. IMPACT çalışmasının limitasyonları, MRG verilerinin eksikliği ve hedeflenmiş biyopsilerinin o dönemden önce başlatılmış olmasıdır.

Benzer olarak, Mano ve arkadaşları, *BRCA1* and *BRCA2* mutasyonu olan erkeklerin incelendiği İsrail kohortunda BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları olanlarda anlamlı olarak daha yüksek malign hastalık olduğunu raporladı. IMPACT çalışmasının aksine BRCA1 taşıyıcıları arasında PKa oranı genel popülasyona kıyasla iki kattan daha yüksekti (%8.6 ve %3.8) [33].

3.2.2 ***Risk faktörleri***

Çok çeşitli dış kaynaklı/çevresel faktörler, PKa gelişiminde ya da latent prostat kanserinden klinik prostat kanserine progresyonda etiyolojik olarak önemli olduğu tartışılmaktadır [34]. Japon erkeklerle Batı dünyasına kıyasla daha düşük PKa riskine sahiptir. Ancak, Japon erkekler Japonya'dan Kaliforniya'ya taşındıklarında, PKa riskleri artmakta olup Amerikan erkeklerin risk oranına yaklaşmaktadır, bu da çevresel ya da diyetsel faktörlerin rolünü ortaya koymaktadır [35]. Ancak, şu an da bilinen etkili önleyici diyetsel veya farmakolojik müdahale yoktur.

3.2.2.1 Metabolik Sendrom

Metabolik sendromun (MetS) tek bileşenine sahip olmak, hipertansiyon (p = 0.035) ve bel çevresi > 102 cm (p=0.007), belirgin olarak artmış PKa riski ile ilişkilidir, ama aksine, metabolik sendromun 3'ten fazla komponentine sahip olmak riskin azalması ile ilişkilidir (OR: 0.70, 95% CI: 0.60–0.82) [36, 37].

3.2.2.1.1 Diyabet/metformin

Metformin kullanımı ile PKa arasındaki ilişki tartışmalıdır. Populasyon düzeyinde, metformin kullanıcılarıyla (ama başka oral hipoglisemik ajan kullanmayan) hiç kullanmayan kişiler karşılaştırıldığında, metformin kullanıcılarında PKa riskinin azaldığı bulundu. (ayarlı OR: 0.84, 95% CI: 0.74–0.96) [38]. Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events (REDUCE) çalışmasının 540 katılımcısında, metformin kullanımı PKa ile anlamlı olarak ilişkili değildi ve bu nedenle önleyici tedavi olarak önerilmez. (OR: 1.19, p = 0.50) [39]. Devam eden Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy (STAMPEDE) çalışması, ileri PKa'de metformin kullanımını değerlendirmektedir. (Arm K) [40].

3.2.2.1.2 Kolesterol/statinler

14 tane geniş prospektif çalışmanın meta-analizi, total kan kolesterolü, yüksek-dansiteli lipoprotein kolesterolü ve düşük dansiteli lipoprotein kolesterolü seviyeleri ile PKa ya da yüksek dereceli PKa arasında ilişki olmadığını gösterdi [36]. REDUCE çalışması, aynı zamanda PKa önlemede statin kullanımının önleyici etkisi olmadığını gösterdi. [37].

3.2.2.1.3 Obezite

REDUCE çalışması kapsamında, çok değişkenli analizlerde obezite ile düşük risk düşük dereceli PKa ilişkili olduğu saptandı (OR: 0.79, p = 0.01), ama yüksek dereceli PKa riskinin arttığı saptandı. (OR:1.28, p = 0.042) [41]. Bu etki, ağırlık/vücut kitle indeksinin (BMI) yüksekliğinin genetik etkenlere bağlı olmaktan çok çevresel faktörlerin belirleyici olmasıyla açıklanıyor [42].

3.2.2.2 Diyetsel faktörler

Çok çeşitli diyetsel faktör ve PKa arasındaki ilişki ile ilgili çalışmalar yapılmıştır, ama hala kaliteli kanıtlarda yetersizlik vardır (Tablo 3.1).

Tablo 3.1: PKa ile ilişkili ana diyetsel faktörler

Alkol	Yüksek alkol alımı, ama aynı zamanda tamamen alkolden uzakdurma, yüksek PKa riski ve PKa-spesifik mortalite ile ilişkilidir[43]. Meta-analizler, PKa ile doz-yanıt ilişkisi göstermektedir. [44].
Kahve	Kahve tüketimi PKa riskinin azalması ile ilişkilendirilebilir; enyüksek kahve tüketiminin havuzlanmış risk oranı 0.91'dir [45].
Süt ürünleri	Süt ürünlerinden yüksek protein alımı ile PKa riski arasındadüşük korelasyon bulunmuştur [46].
Yağ	Uzun-zincirli omega-3 poliansatüre yağ asidi alımı ile PKa arasında ilişki bulunamamıştır [47]. Kızarmış yiyecekler ilePKa riski arasında ilişki olabilir [48].
Domates (likopenler/ karotenler)	Meta-analizlerde domates yemenin (çoğunlukla pişirilmiş) velikopenlerin PKa insidansı üzerindeki olumlu etkisine yönelikbir eğilim tespit edilmiştir [49,50]. Likopen ile plasebo karşılaştırmalı randomize kontrollü çalışmalarda, PKa insidansında azalma tespit edilmedi [51].
Et	Meta-analizler kırmızı et veya işlenmiş et tüketimiyle PKaarasında ilişki göstermedi [52].
Soya (fitoöstrojenler [izoflavonlar/ kumestanla r])	Bir meta-analizde, fitoöstrojen alımı, PKa riskinin azalmasıylaönemli ölçüde ilişkiliydi [53]. Total soya alımı, PKa riskinin azalması ile ilişkilendirilmiştir, aynı zamanda ileri hastalık riskinin artmasıyla da ilişkilendirilmiştir [54,55].

Vitamin D	Hem düşük hem de yüksek D vitamini konsantrasyonlarınınartan PKa riski ile ilişkili olduğu ve yüksek dereceli hastalıkiçin daha güçlü bir şekilde U şeklinde bir ilişki gözlenmiştir[55,56].
Vitamin E/Selenyum	Düşük kan Selenyum ve E vitamini seviyeleri,ancak esas olaraktırnak Selenyum seviyeleri (uzun süreli maruziyeti yansıtan) ileagresif PKa arasında ilişki bulunmuştur. [57,58]. Ancak Selenyum ve E vitamini takviyesinin PKa insidansına etkili olmadığı bulunmuştur [59].

3.2.2.3 Hormonal olarak aktif ilaç

3.2.2.3.1 5-alfa-redüktaz inhibitörleri (5-ARIs)

PKa mortalitesini etkilememesine rağmen, 5-alfa-redüktaz inhibitörleri, PKa gelişimini önleme veya geciktirme potansiyeline sahip gibi görünse de (%25 oranında, sadece ISUP evre 1 kanserde) bunu yüksek derece PKa riskinde hafif artış gibi ilaca bağlı yan etkilerle birlikte değerlendirmek gerekir [60-63]. Hiçbir 5-alfa redüktaz inhibitörü, Avrupa İlaç Ajansı (European Medicines Agency-EMA) tarafından kemoprevensiyon olarak onaylanmamıştır.

3.2.2.3.2 Testosteron

Testosteron takviyesi alan hipogonadal erkeklerde PKa riski artmaz [64]. Analizler havuzu, çok düşük serbest testosteron konsantrasyonuna (en düşük %10) sahip erkeklerin PKa riskinin ortalamanın altında olduğunu gösterdi (OR: 0.77) [65].

3.2.2.4 Diğer potansiyel risk faktörleri

İnflamatuar bağırsak hastalığı olan erkeklerin, genel nüfusa kıyasla belirgin olarak artmış ISUP>2 PKa risk oranına sahip olduğu bulundu (hazard ratio [HR]: 4.04) [66]. Kellik, PKa nedeniyle artmış ölüm riskiyle ilişkilendirildi [67]. Gonore, belirgin olarak artmış PKa insidansı ile ilişkilendirildi (OR: 1.31, 95% CI: 1.14–1.52) [68]. Bir meta-analize göre, vardiyalı çalışmak gibi mesleki maruziyet de PKa risk artışında rol oynayabilir (2.8%, p = 0.030 [69]. Aktif sigara içiciliği, sigarayı bıraktıktan sonra bile, PKa nedeniyle ölüm riskinde artış ve agresif tümör özellikleri ve kötü prognoz ile ilişkilidir (RR: 1.24, 95% CI: 1.18–1.31) [70, 71]. Kadmiyum (Cd) ile ilgili bir meta-analizde, mesleki maruziyet için, yüksek Cd maruziyeti ve PKa riski arasında ilişki bulundu (heterojenite nedeniyle risk büyüklüğü bilinmemekte), ama u risk mesleki olmayan maruziyet için değildir, bunun potansiyel nedeni mesleki maruziyet sırasında daha yüksek Cd seviyeleri olmaktadır [72]. İnsan papilloma virüs-16 (HPV-16) pozitif erkekler PKa riski artmış olabilir [73]. Plazmada yüksek Östrojenik insektisit olan klordekon konsantrasyonu artmış PKa riski ile ilişkilidir (algılama sınırının üzerindeki en yüksek değer üçlüsü için OR:1.77) [74].

Vazektomi [75] ve kişinin bildirdiği akne [76] dahil daha önce artmış PKa riski ile bağlantılı olduğu belirtilen bir dizi başka faktörler kanıtlanmamıştır. Aspirin ya da non-steroid antiinflamatuar ilaçların kullanımı ile PKa riski ve mortalite arasında çelişkili veriler vardır [77, 78].

Ultraviyole radyasyon maruziyeti PKa riskini azaltmaktadır (HR: 0.91, 95% CI: 0.88–0.95) [79]. Bir inceleme, Prostat kanserinde sünnetin küçük ama koruyucu ilişkisini buldu [80]. Yüksek ejakülasyon sıklığı (ayda >21 kere ile 4-7 kere kıyaslandığında) %20 daha düşük PKa riski ile ilişkili bulundu [81].

Bugüne kadar mevcut kanıtlar, PKa gelişimi ile spesifik faktörler (diyetsel ve diğerleri) arasındaki nedensel ilişkiyi desteklemeyecektir. Sonuç olarak, etkili önleyici stratejiler önerilemez.

4. SINIFLANDIRMA VE EVRELEME SİSTEMLERİ

4.1 Sınıflandırma

Tümör sınıflandırma sisteminin amacı, benzer klinik sonuçlara sahip hastaları bir araya getirmektir. Bu, nispeten homojen hasta populasyonları üzerinde klinik çalışmaların tasarlanmasına, tüm dünya genelinde farklı hastanelerde elde edilen klinik ve patolojik verilerin karşılaştırılmasına ve bu hasta popülasyonları için tedavi önerilerinin geliştirilmesine izin verir. Bu kılavuz boyunca PKa evrelemesi için 2017 Tümör, Lenf Nodu, Metastaz (TNM) sınıflaması (Table 4.1) [82] ve D'Amico's sınıflandırma sistemine dayanan EAU risk grupları sınıflaması kullanıldı (Table 4.2) [83]. İkinci sınıflandırma, Radikal Prostatektomi (RP) veya Dış Işın Radyoterapi (EBRT) sonrası benzer biyokimyasal nüks riski (BNR) taşıyan hastaların gruplandırılmasına dayanmaktadır. Manyetik Rezonans Görüntüleme ve hedeflenmiş biyopsi risk sınıflandırma sistemlerinde derece kaymasına neden olabilir [84].

Table 4.1: PKa klinik Tümör Lenf Nodu Metastaz (TNM) Sınıflaması [82]

T – Primer tümör		
TX	Primer tümör değerlendirilememiştir	
T0	Primer tümör için kanıt yok	
T1	Klinik olarak saptanamayan, palpasyon ile tespit edilemeyen tümör	
	T1a	Rastlantısal histolojik bulgu olarak doku örneklerinin %5'inden azında saptanmış tümör
	T1b	Rastlantısal histolojik bulgu olarak doku örneklerinin %5'inden fazlasında saptanmış tümör
	T1b	Yüksek prostat spesifik antijen [PSA] seviyeleri nedeniyle yapılan iğne biyopsisinde tespit edilmiş tümör
T2	Tümör prostat içine sınırlı ve palpe edilebilir	
	T2a	Prostatın bir lobunun yarısı ve daha azında tümör var
	T2b	Prostatın bir lobunun yarısından fazlasında tümör var fakat her iki lobda yok
	T2c	Her iki lobda da tümör invazyonu var
T3	Tümör prostat kapsülünü aşmış	
	T3a	Ekstrakapsüler yayılım (tek veya çift taraflı)
	T3b	Tümör seminal vezikül(leri) tutmuş
T4	Tümör seminal vezikül dışındaki diğer komşu organları da tutmuş: eksternal sfinkter, rektum, levator kaslar ve/veya pelvik duvar	
N - Bölgesel Lenf Düğümleri[1]		
NX	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilememiş	
N0	Bölgesel lenf düğümü metastazı yok	
N1	Bölgesel lenf düğümü metastazı var	
M - Uzak Metastaz[2]		
M0	Uzak metastaz yok	
M1	Uzak metastaz	
	M1a	Bölgesel olmayan lenf düğüm(ler)i
	M1b	Kemik metastaz(lar)ı
	M1c	Diğer alan metastaz(lar)ı

[1] 0,2 cm'den büyük olmayan metastaz pNmi olarak tanımlanabilir
[2] Birden fazla alanda metastaz varlığında en ileri kategori kullanılmalıdır. (p)M1c en ileri kategoridir.

Klinik T evresi sadece dijital rektal muayene (DRM) bulgularını ifade eder, lokal görüntüleme bulguları TNM sınıflandırmasında kabul edilmez. Patolojik evreleme (pTNM) histopatolojik doku değerlendirmesine dayanır ve T1 ve T2 atl grupları hariç büyük ölçüde klinik TNM evrelemesi ile paralellik gösterir. Patolojik evre pT1a/b/c içermeyen ve RP sonrası histopatolojik olarak doğrulanan bütün organ korunmuş PKa'lar patolojik evre T2'dir. Mevcut Uluslararası Kanser Kontrol Birliği (UICC) artık pT2 alt gruplarını tanımlamıyor [82].

Not: EANM son zamanlarda prostat-spesifik membran antijen pozitron emisyon tomografi-bilgisayarlı tomografi (PSMA PET/BT) bulgularını hesaba katarak 'miTNM' (moleküler görüntüleme TNM) sınıflandırmasını amaçlamaktadır [85]. miT, miN, miM prognozları 'Will Rogers Fenomeni' nedeniyle muhtemelen T,N,M muadillerine göre daha iyi olacaktır; bu prognoz kaymasının kapsamı pratik ilgi ve etkisinden dolayı değerlendirilmeye devam edilecektir [86].

4.2 Gleason skoru ve Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP) 2014 derece grupları

Orijinal Gleason derecelendirme sisteminde, histolojik tümör yapısına dayalı 5 Gleason derecesi (1-5 arasında değişir) ayırt edildi, ama 2005'te ve son 2014 ISUP Gleason skoru (GS) modifikasyonunda Gleason Grade 1 ve 2 elendi [87, 88]. 2005 modifiye ISUP GS The 2005 Biyopsi ile saptanan PKa ISUP modifiye Gleason skoru, eğer iki paterni varsa, en kapsamlı (primer) paterni, artı ikinci en sık (sekonder) paterni içerir. Eğer bir patern varsa GS'yi elde etmek için ikiye katlanması gerekir. Üç derece için, biyopsi GS en yaygın derece artı en yüksek dereceyi kapsamına bakılmaksızın içerir. İntraduktal karsinomun derecesi de GS'ye dahil edilmelidir [89]. Her biyopsi için karsinom özelliklerinin raporlanmasına ek olarak, genel (veya global) karsinom-pozitif biyopsilere dayalı GS elde edilebilir. Global GS, tüm prostat biyopsilerinin her bir derecesini dikkate alır. Onaylanmış 2014 ISUP derecelendirme sistemi, PKa derecelerini 1 ile 5 arasında değişen numaralarla sınırlandırır (bakınız Tablo 4.2) [88, 90].

Ulusal Kanser Merkez Ağı (NCCN) Kılavuzları, orta-risk hastalığı uygun orta risk ve uygun olmayan orta risk olarak iki alt gruba ayırabilir, uygun olmayan özellikler ISUP derece 3, ve/veya >%50 pozitif biyopsi kor ve/veya en az iki orta-risk faktörü içerir [91].

Table 4.2: Lokalize ve Lokal ileri prostat kanserinde biyokimyasal nüks EAU risk grupları

Tanımlama			
Düşük risk	**Orta risk**	**Yüksek risk**	
PSA < 10 ng/mL ve GS < 7 (ISUP evre 1) ve cT1-2a	PSA 10-20 ng/mL veya GS 7 ISUP evre 2/3) veya cT2b	PSA > 20 ng/mL veya GS > 7 (ISUP evre 4/5) veya cT2c	Herhangi PSA herhangi GS (herhangi ISUP evresi) T3-4 veya cN+
Lokalize			**Lokalize ileri**

GS = Gleason skoru, ISUP = International Society for Urological Pathology (Uluslararası Ürolojik Patoloji Cemiyeti; PSA = prostat-spesifik antijen.

Table 4.3: Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği 2014 derecelendirme sistemi

Gleason skoru	**ISUP derecesi**
2-6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4 veya 3+5 veya 5+3)	4
9-10	5

4.3 Klinik olarak anlamlı prostat kanseri

Tanımlayıcı 'klinik olarak anlamı' terimi morbiditeye veya ölüme neden olabilen PKa'yı diğer PKa tiplerinden ayırmak için kullanılır. Bu ayrım özellikle bu kadar yaygın olup zarara neden olmayan klinik olarak anlamlı olmayan PKa için önemlidir [11]. Bu ayrım yapılmadığı takdirde, bu tür kanserlerin aşırı tedavisi yapılmaktadır ve tedavinin kendisi hastalar için zararlı yan etki riski taşır. Klinik olarak anlamlı olmayan PKa'nın aşırı tedavisi PSA testinin önemli bir dezavantajı olarak eleştirildi [92].

Ancak, klinik olarak anlamlı/anlamlı olmayan PKa'yı tanımlamak zordur. RP spesimenleri ile yapılan geniş çaplı çalışmalarda, ISUP Derece 1 hastalıkta, ekstprostatik yayılımın (EPE) oldukça nadir olduğu (2,502 vakada %0.28) ve seminal vezikül (SV) invazyonu veya lenf nodu (LN) metastazını içermediği gösterildi [93, 94]. Bu nedenle Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği Derece 1 hastalık klinik olarak anlamlı olmayan hastalık olarak kabul edilebilir. ISUP derece 1 kanserin ayırt edici özelliklerini taşırken, ISUP derece 1'in kendisi klinik olarak kötü huylu davranmaz.

Ancak, ISUP derece 1'e, prostat alındıktan sonra değil biyopsi ile tanı konulur ve tedavi kararlarına rehberlik eder. Mevcut MRG hedefli ve planlı biyopsilerin standart uygulanması tanısal hataları azaltmıştır [95], ancak hala yüksek dereceli kanserleri atlamak gibi örnekleme hataları meydana gelebilir. Bu özellikle MRG'da görülen şüpheli lezyon sonrası biyopside ISUP derece 1 hastalık bulunduğunda dikkate alınmalıdır.

Klinik olarak önemsiz kanseri tanımlamadaki bir diğer karmaşıklık ISUP derece 1'in daha yüksek dereceye progrese olabilmesidir, zamanla sonraki biyopside klinik olarak anlamlı olabilir [96].

Bu nedenle, ISUP derece 1'in kendisi klinik olarak önemsiz olarak tanımlansa da, biyopsi öncesi görüntülemeler ve yeterli sayıda kor örneklemeleri gibi faktörleri dikkate almak gerekir. Düşük riskli klinik faktörler (bkz. Tablo 4.2) birleştirildiğinde, ISUP derece 1 düşük risk PKa'yı temsil eder ve hastalık yönetiminde aktif izlem (AS) ve yakın izlem (watchful waiting-WW) önerilir. (bakınız Bölüm 6.1.1.2 & 6.1.1.3). Bu nedenle, ISUP derece 1 klinik olarak anlamlı değildir ancak göz ardı edilmemeli, güvenli bir şekilde gözlemlenmelidir.

Epidemiyoloji ve otopsi verileri, ISUP derece 2 PKa'ların bir bölümünün bir erkekte hayat boyunca saptanmadan kaldığını [97] ve bu nedenle belki de aşırı tedavi yapıldığını ortaya koydu. Mevcut kılavuzlarda ertelenmiş tedavi seçilmiş orta riskli PKa hastalarında önerilebilir [91], ancak uygun seçim kriterleri için kanıt eksikliği vardır [98].

Yakın tarihli makaleler, klinik olarak önemli kanserleri farkı olarak tanımladı ve yaygın olarak ISUP derece 2 ve üzeri atta ISUP derece 3 ve üzerini kullandı, bu tanımlama fikir birliği ve gelişimindeki eksikliği göstermektedir [99-102]. Hatta bazı makaleler tek çalışmayla birden fazla tanımlama sağlarlar [103, 104]. Klinik olarak önemli PKa'yı tanımlamada yeteriz kanıtlar olmasında rağmen, yazarların çalışmalarında tanımlaması ve hastalığa nasıl tanı koyduklarını açıkça belirtmeleri zorunludur.

4.4 Tabakalaşmanın prognostik önemi

Orta-risk grubunun heterojen alt gruplarının daha kesin tabakalara ayrılması, onların yönetiminde daha iyi bir yapı sağlar [105, 106]. Ancak, şimdiye kadar, en iyi tabakalaşma ve optimal tedavi için tartışmalar sürmektedir.

4.5 Sınıflandırma ve Evreleme sistemleri için kılavuzlar

Öneriler	Öneri Gücü
PKa evrelendirmesi için Tümör, Lenf Nodu, Metastaz (TNM)sınıflandırmasının kullanın.	Güçlü
PKa derecelendirmesi için 2014 Uluslararası Ürolojik PatolojiDerneği sistemini kullanın.	Güçlü

5. TANISAL DEĞERLENDİRME

5.1 Tarama ve erken teşhis

5.1.1 Tarama

Toplum taraması, "risk altındaki bireyleri tanımlamak için asemptomatik erkeklerin sistematik muayenesi" olarak tanımlanır. Toplum taramasında birincil hedefler şunlardır:

- PCa'ya bağlı mortaliteyi azaltmak;
- Yıllara göre yaşam kalitesini korumak ve yükseltmek

Sanayileşmiş toplumlarda prostat kanseri mortalite oranları ülkeden ülkeye değişim göstermektedir [107]. Çoğu Batı ülkesinde PCa'ya bağlı ölüm azalmıştır, ancak düşüşün büyüklüğü ülkeler arasında değişmektedir. Şu anda, PCa taraması ürolojik literatürdeki en tartışmalı konulardan biri olmaya devam etmektedir [108].

ABD'de yapılan ilk yaygın agresif tarama mortalitede azalma sağlamıştır.[109] 2012'de ABD Önleyici Hizmetler Görev Gücü (USPSTF), PSA tabanlı taramaya [92] karşı bir öneri yayınladı [111] ve bu öneri 2013 AUA Kılavuzlarında da [110] kabul edilerek erken teşhis için PSA kullanımında azalmayla sonuçlandı. PSA testinin kullanımındaki bu azalma, tanı anında daha yüksek oranda ilerlemiş hastalık ile ilişkiliydi (örneğin, metastatik PCa'lı hasta sayısında %6'lık bir artış) [13, 112-115]. PSA testinin kullanıma başlanmasından bu yana yirmi yıl boyunca PCa mortalitesi azalırken [116], ilerlemiş hastalık insidansı ve muhtemelen kansere bağlı mortalite 2008'den itibaren yavaş yavaş artmış ve 2012'de bu artış hızlanmıştır [117]. Ayrıca, ek kanıtlar, PSA popülasyon taramasının kansere özgü mortalitenin azaltılması açısından uzun vadeli bir fayda sağladığını göstermektedir [118,119]. Bununla birlikte, PSA testi ile azalmış mortalite arasındaki zamansal ilişki ve USPSTF ve AUA Kılavuzlarının PSA testine karşı tavsiyesinden hemen sonra artan mortalite, iki nokta arasındaki ilişkiyi doğrulamaktadır.

2017'de USPSTF, 55-69 yaş arasındaki erkeklerin PSA tabanlı taramanın yararları ve zararları hakkında bilgilendirilmesi gerektiğini öneren güncellenmiş bir bildiri yayınladı. Çünkü PSA tabanlı taramanın küçük bir sağkalım yararı ile ilişkili olabileceğine dair bulgular mevcuttu. USPSTF bu tavsiyeyi önceki bir 'D' derecesinden [120-122] C derecesine [120] yükseltmiştir. Bu bildiriye göre taranacak bireylerin kararı kendi vermesi gerektiği vurgulanır. 70 yaş üstü erkekler için D sınıfı tavsiyesi geçerliliğini korumaktadır. Bu durumda PSA bazlı taramadan (derece D) bireyselleştirilmiş taramaya geçiş önerilir.

Sistematik ve fırsatçı tarama karşılaştırıldığında, sistematik tarama grubunda, fırsatçı tarama rejiminde en iyi ihtimalle marjinal sağkalım yararı olan daha yüksek bir aşırı tanıya kıyasla, aşırı tanı ve mortalitenin azaldığı öngörülmüştür [123].

Cochrane araştırması, 2013 yılında yayınlandı [125] ve o zamandan itibaren düzenli olarak güncellenmiştir. Araştırma sonuçları PSA bazlı taramayla ilişkili genel bakışı sunar. Güncellenen yayının bulguları (3Nisan 2013 tarihine kadar yapılan bir literatür araştırmasına dayanarak) 2009 incelemesiyle karşılaştırıldığında neredeyse aynıdır:

- Tarama, artmış PCa tanısı ile ilişkilidir (RR: 1.3,% 95 CI: 1.02–1.65).
- Tarama, daha fazla lokalize hastalığın (RR: 1.79,% 95 CI: 1.19–2.70) ve daha az ilerlemiş PCa'nın (T3–4, N1, M1) saptanmasıyla ilişkilidir (RR: 0.80,% 95 CI: 0.73–0.87).
- 341.000'den fazla hastayı randomize eden 5 RKÇ'nin sonuçlarından, PCa'ya özgü hiçbir sağkalım yararı gözlemlenmedi (RR: 1.00, %95 GA: 0.86–1.17). Bu, tüm denemelerde ana son noktaydı.
- Mevcut dört RKÇ'nin sonuçlarından, genel sağkalım (OS) yararı gözlemlenmedi (RR: 1.00, %95 GA: 0.96–1.03).

Dahil edilen çalışmalarda, çeşitli derecelerde daha önce PSA testi yapılmış hastalarda bir dizi farklı tarama yöntemi ve test aralığı uygulanmıştır. Çalışmalardan hiçbiri, artık mevcut standart uygulamayı yansıtmayan risk hesaplayıcıları, biyopsi öncesi MRI (tek bir PSA değerine karşı) veya AS (RP'ye alternatif olarak) kullanımını içermiyordu.

Taranan erkeklerde, en büyük iki popülasyona dayalı tarama popülasyonundaki kontrollere göre (ERSPC ve PLCO), tanı aracı (yani biyopsi prosedürü) biyopsiden sonraki 120 gün içinde artmış mortalite ile ilişkili değildi. Kanada'da nüfus temelli bir tarama çalışmasında 120 günlük mortalite oranı tarananlarda %1,3 iken kontrol grubunda %0,3'tü [126]. Aşırı tanı, zamanla beraberinde yan etkilere de sebep olan gereksiz tedavilere neden olmuştur. Bununla birlikte, buna rağmen, hastanın genel hayat kalitesi üzerindeki etkisi hala belirsizdir. Nüfus düzeyinde taramanın hiçbir zaman zararlı olduğu gösterilmemiştir [127-129]. Bununla birlikte, tüm bu bulgular, Avrupa da dahil olmak üzere çoğu ülkede sistematik popülasyona dayalı taramaya karşı güçlü tavsiyelere yol açmıştır.

Taramanın düşünülmesi durumunda, Prostat Kanseri için PSA Testinin Küme Randomize Denemesi (CAP) çalışmasına dayalı olarak tek bir PSA testi yeterli değildir. CAP çalışmasında, 50 ila 69 yaşları arasındaki erkeklerde PCa tespiti için kontrollerde hiç PSA taraması yapılmayan hastalara karşı tek bir PSA taraması yapılan hastaları değerlendirildi. Tek PSA tarama müdahalesi, daha düşük riskli PCa vakaları saptadı, ancak ortalama 10 yıllık takipten sonra PCa mortalitesi üzerinde anlamlı bir etkisi olmadı [130].

Avrupa Randomize Prostat Kanseri Tarama Çalışması (ERSPC) verileri 16 yıllık takip ile 2013 yılında güncellenmiştir (bakınız Tablo 5.1) [131]. Ana fikir uzun süreli takipte ölüm oranındaki azalmanın değişmeden kalmasıdır (aykırılık düzeltmesinden sonra % 21 ve% 29). Bununla birlikte, tarama için gerekli sayı (NNS) ve tedavi ihtiyacı azalmaktadır ve sayı şu anda meme kanseri çalışmalarında gözlenen NNS'nin altındadır. PLCO'nun (Prostat, Akciğer, Kolon, Over kanseri tarama) uzun süreli takibi, ortalama 16.7 yıllık takipte tarama için sağkalım yararı göstermemiştir, ancak Gleason skoru 2-6 kanserlerinde % 17, Gleason skoru 8-10 kanserlerinde % 11 oranında anlamlı bir artış göstermiştir [133].

Table 5.1 [131]

Takip Süresi (Yıl)	Tarama Gereken Sayı	**Tedavi Gereken Sayı**
9	1,410	48
11	979	35
13	781	27
16	570	18

Çoğu tarama yöntemi, PCa'yı taramak için PSA ve prostat biyopsilerini içerir. MRG'nin PSA taramasındaki rolü iki randomize kontrollü çalışmada incelenmiştir. STHLM3 çalışmasında, PSA > 3 ng/mL olan hastalarda standart biyopsi (10-12 kor) alınması ve şüpheli bir MRG varlığında standart artı füzyon biyopsileri

karşılaştırılmıştır. Standart grupta prostat biyopsisi yapılan erkeklerin yüzdesi MRG grubununkinin iki katıydı. Bu çalışmada tedavi planı analizi standart ve MRG grubunda sırasıyla % 18 ve % 21 klinik olarak anlamlı (ISUP> 1) hastalık ve % 12 ve % 4 önemsiz hastalık olarak bulundu [134]. İkinci çalışma olan IP1-PROSTAGRAM çalışmasında (PSA> 3 ng / mL; MRG Prostat Görüntüleme – Raporlama ve Veri Sistemi (PI-RADS)> 2), MRG 'ın transrektal ultrason kılavuzlu prostat (TRUS) biyopsisine kıyasla daha yüksek oranda csPCa tespit ettiğini göstermiştir. MRG'ın biyopsi protokolüne eklenmesi biyopsi yapılan hasta sayısını azaltmıştır.

Halen sistematik taramayı destekleyecek yeterli kanıt bulunmamaktadır; ancak bireyselleştirilmiş taramaya önem artmıştır.

5.1.2 ***Erken teşhis***

Erken teşhis için bireyselleştirilmiş, riske göre uyarlanmış bir strateji, hala önemli bir gereksiz tanı ve tedavi riskiyle ilişkilendirilebilir. Erken tanı için tarama talep eden hastalarda erken tanının potansiyel faydalarından yararlanmanın tek yolunun tanı ve aktif tedavi arasındaki bağlantıyı keserek gereksiz tedaviyi azaltmak olduğu unutulmamalıdır.

5.1.2.1 Risk faktörleri

PCa'ya sahip olma riski yüksek olan erkekler,> 50 yaşında [137] veya> 45 yaşında, ailede PCa öyküsü olan [138] veya Afrika kökenli [139,140] erkeklerdir. Afrika kökenli erkeklere daha ileri evre hastalık teşhisi konma olasılığı daha yüksektir [141] ve prostatektomiden sonra beyaz ırktan erkeklere kıyasla iyileşme daha sık olmuştur (%49'a karşı %26) [142].

Germline mutasyonları (örn: BRCA2) agresif PCa gelişme riski ile ilişkilidir. Erkek BRCA1 ve 2 taşıyıcılarında PSA taraması, mutasyon olmayan taşıyıcılara kıyasla daha genç yaşta PCa tespiti sağlamıştır.

Bazal PSA'sı 40 yaşında <1 ng / mL ve 60 yaşında <2 ng/mL olan erkeklerde, yıllar içerisinde PCa bağlı metastaz ve ölüm riski daha düşüktür.

5.1.2.2 PSA ve Rektal Muayene(DRM) ile risk değerlendirmesi

Erken tanı amaçlı tarama yapılan erkeklere PSA testi ve DRM yapılmalıdır [147]. Birinci basamakta tek başına DRM, muhtemelen deneyimsizlik nedeniyle %60'ın altında bir duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Bu nedenle negatif DRM durumunda PCa'nın dışlanması önerilemez [148].

PSA ölçümü ve DRM'nin tekrarlanması gerekir [130], ancak PSA testi ve DRM takibi için optimal aralıklar, birkaç prospektif çalışma arasında farklılık gösterdiğinden bilinmemektedir. Başlangıçta risk altında olanlar için her 2 yılda bir tarama yapılabilir veya başlangıç PSA'sı 40 yaşında < 1 ng/mL ve 60 yaşında PSA < 2 ng/mL olan ve aile öyküsü negatif olanlarda 8 yıla kadar ertelenebilir[149]. ERSPC verilerinin analizi, başlangıç PSA konsantrasyonu < 1 µg/L olan erkeklerde 8 yıllık bir tarama aralığı önerilmesini destekler; 4 yıllık takipte başlangıç PSA konsantrasyonu < 1 ng/mL olan erkeklerin %1'den azında 3 ng/mL'lik biyopsi eşiğinin üzerinde bir konsantrasyona sahip olduğu bulunmuştur; 8 yılda kanser tespit oranı %1'e yakındı [150]. Uzatılmış aralıklı PSA testinin (her 8 yılda bir) uzun süreli yaşam beklentisi ve yaşam kalitesi üzerine faydaları kanıtlanmaya devam etmektedir.

5.1.2.3 Risk değerlendirmesi, komorbidite ve yaşam beklentisi

ERSPC çalışmasının Goteborg kolundan elde edilen veriler, PSA taramasının durdurulması gereken yaşın tartışmalı olduğunu, ancak takiplerde bireyin yaşam beklentisinin kesinlikle dikkate alınması gerektiğini göstermektedir. Prostat Kanseri Tedavisine Yönelik Gözlem Çalışması (PIVOT) ve ERSPC denemelerinden elde edilen verilere dayanarak, 15 yıldan daha kısa bir yaşam beklentisi olan erkeklerin fayda görme olasılığı düşüktür. Ayrıca, bireysel yaşam beklentisini değerlendirmek için basit bir araç olmamasına rağmen; komorbidite en az yaş kadar önemlidir. Ayrıntılı bir inceleme, Bölüm 5.4 'Yaşam beklentisi ve sağlık durumunun tahmin edilmesi' bölümünde ve SIOG Kılavuzlarında [151] bulunabilir.

5.1.2.4 Biyopsi ihtiyacını belirlemek için risk değerlendirmesi

PCa tanısını koymak amacıyla biyopsi ihtiyacını belirlemek için artık birçok tanı aracı mevcuttur.

Klinik verileri (yaş, DRM bulguları, PSA düzeyi, vb.) birleştiren risk hesaplayıcıları, potansiyel kanser riskini (bireysel olarak) belirlemeye yardımcı olarak gereksiz biyopsi sayısını azaltmaya yardımcı olabilir. Kohort çalışmalarından geliştirilen çeşitli araçlar mevcuttur:

- ERSPC kohortu: http://www.prostatecancer-riskcalculator.com/seven-prostate-cancer-risk-ca lculators ; 2017'de, artık ISUP derecelendirme sistemine ve histolojide kribriform büyümenin varlığına dayalı olarak düşük ve yüksek risk tahminini içeren güncellenmiş bir versiyon sunuldu [152];
- PCPT kohortu: PCPTRC 2.0 http://myprostatecancerrisk.com/;
- Yerel bir Kanada kohortu: https://sunnybrook.ca/content/?page=asure-calc.

Prostat MRI, csPCa'ya sahip olma riskini 1 ila 5 arasında ölçeklendirerek [PI-RADS v2.1 yönergeleri 2019] yüksek ve düşük riskli olarak sınıflandırmıştır. Bu risk değerlendirme aracının yakın tarihli bir meta-analizi PI-RADS 2 için %9 (%5-13), PI-RADS 3 için %16 (%7-27), PI-RADS 4 için %59 (%39-78) ve PI-RADS 5 için %85 (%73-94) aralığında önemli bir kanser saptama oranı göstermiştir [153]. PI-RADS 3 ila 5 değerinde olan erkeklere biyopsi uygulanması önerilir [154]. Prostat MRG ve MRG destekli biyopsilerin, kanserlerin teşhisinde en az sistematik biyopsiler kadar tanısal olarak etkili olduğu gösterilmiştir [155]. Bununla birlikte, MRG destekli biyopsi (sistematik biyopsi yapılmadan) gereksiz biyopsi sayısını azaltabilirse, bu durum, PCa'ların küçük bir kısmının atlanmasına neden olabilir [156] (bkz. Bölüm 5.2.4.2.4).

PSA-Dansitesi (PSA-D), risk hesaplayıcılardaki en güçlü belirteçlerdendir. PSA-D ve MRI kombinasyonları biyopsi kararlarında yol gösterirken gereksiz biyopsi sayılarını azaltmıştır. (bkz. Bölüm 5.2.4.2.6.3) [157-162].

PCa hastalarının saptanmasını ve risk sınıflamasını iyileştirmek ve potansiyel olarak gereksiz biyopsilerden kaçınmak için idrar ve serum biyobelirteçlerinin yanı sıra doku bazlı biyobelirteçler önerilmiştir. Bununla birlikte, doku bazlı biyobelirteçlerin etkinliklerini doğrulamak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır [163]. Şu anda bu belirteçleri rutin tarama programlarına uygulamak için çok sınırlı veri bulunmaktadır (bkz. Bölüm 5.2.3).

5.1.3 Kalıtsal prostat kanseri için genetik araştırma

Artan kanıtlar, erken teşhis ve PCa yönetiminde genetik danışmanlık ve germline mutasyon testlerinin uygulanmasını desteklemektedir [164]. Ana PCa risk genlerini değerlendirmek için birkaç genetik tarama paneli mevcuttur [165]. Bununla birlikte, germline mutasyon testinin ne zaman yapılması gerektiği ve bunun lokalize ve metastatik hastalık yönetimini nasıl etkileyebileceği belirsizliğini koruyor. Germline BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları genel popülasyonun yaklaşık %0.2 ila %0.3'ünde görülür [166]. Tümör üzerinden doğrudan yapılan somatik test ile kan veya tükürük üzerinden yapılan ve kalıtsal mutasyonları tanımlayan germline mutasyon testi arasındaki farkı anlamak önemlidir. Germline testinden önce ve sonra genetik danışmanlık gereklidir.

Germline mutasyonları daha agresif PCa'nın gelişimini tetikleyebilir. Bu nedenle, kişisel veya aile öyküsünde PCa veya DNA onarım gen mutasyonlarından kaynaklanan diğer kanser türleri olan hastalarda germline mutasyon testi yapılması düşünülmelidir:

- Metastatik PCa'lı erkekler;
- Yüksek riskli PCa'lı erkekler ve bir aile üyesi <60 yaşında PCa tanısı almış;
- <60 yaşında csPCa tanısı konmuş birden fazla aile üyesi olan veya bir aile üyesi PCa kanserinden ölen erkekler;
- Ailesinde yüksek riskli germ hattı mutasyonları öyküsü olan veya ailede aynı tarafta birden fazla kanser öyküsü olan erkekler.

Mutasyon taşıyıcıları ve aile üyeleri için tarama, erken teşhis ve tedavi paradigmaları geliştirmek için bu alanda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. (çok iyi bilinmeyen germline mutasyonları dahil).

Tablo 5.2: Artan prostat kanseri riski ile ilişkili DNA onarım genlerindeki germline mutasyonları

Gen	Lokasyon	Prostat kanseri riski	Bulgular
BRCA2	13q12,3	-2,5 ila 4,6 [167,168] -55 yaş ve altı PCa RR:8-23[167,169]	• Metastatik PCa'lı erkeklerin %12'sine kadarı 16 gende germline mutasyonları barındırır (BRCA2 dahil [5.3%]) [25] • Erken başlangıçlıPCa'lı erkeklerin %2'si BRCA2 geninde germline mutasyonları barındırır [167] BRCA2 germline değişikliği, metastazların v e PCa'y a özgü daha kötü sağkalımın bağımsız bir ön gördürücüsüdür [29,170].

ATM	11q22.3	RR:6.3 metastatik prostat için [25]	mutasyon taşıyıcıları arasında daha yüksek oranda mortal seyreden PCa oranları [31] metastatik PCa'lı erkeklerin %12'sine kadarı 16 gende germ mutasyonları barındırır (ATM dahil [%1.6]) [25]
CHEK2	22q12,1	OR 3.3 [171,172]	metastatik PCa'lı erkeklerin %12'sine kadarı 16 gende germ mutasyonları barındırır (CHEK2 dahil [%1.9]) [25].
BRCA1	17q21	RR: 1.8–3.8 65 yaş ve altı [173]	mutasyon taşıyıcı PCa hastalarında daha yüksek mortalite [31] metastatik PCa'lı erkeklerin %12 kadarı 16 gende germ hattı mutasyonları barındırır (BRCA1 dahil [%0.9]) [25].
HOXB13	17q21.2	OR 3.4–7.9 [26,175]	taşıyıcı olmayanlara göre tanı anında daha yüksek PSA, radikal prostatektomi spesmenininde daha yüksek Gleason skoru ve daha yüksek pozitif cerrahi sınır insidansı [176].
MMR genleri MLH1 MSH2 MSH6 PMS2	3p21.3 2p21 2p16 7p22.2	RR: 3.7 [177]	MMR genlerindeki mutasyonlar Lynch sendromundan sorumludur [146] MSH2 mutasyon taşıyıcılarının, diğer MMR gen mutasyon taşıyıcılarına göre PCa geliştirme olasılığı daha yüksektir [178].

*5.1.4 Germline testi için yönergeler**

Öneriler	Güç derecesi
Metastatik PCa'lı erkeklerde germline testini planlayın.	Zayıf
Bir aile üyesine <60 yaşında PCa tanısı konan yüksek riskli PCa'lıerkeklerde germline testini düşünün.	Zayıf
<60 yaşında PCa tanısı konan birden fazla aile üyesi olan veya PCa'danölen bir aile üyesi olan erkeklerde germline testini düşünün.	Zayıf
Ailesinde yüksek riskli germ hattı mutasyonları öyküsü olan veya ailenin aynı tarafında birden fazla kanser öyküsü olan erkeklerde germline testini düşünün.	Zayıf

**Germline testinden önce genetik danışmanlık gereklidir.*

5.1.5. Tarama ve erken teşhis için yönergeler

Öneriler	Güç Derecesi
Erkeklere potansiyel riskler ve faydalar konusunda bilgilendirme yapmadan PSA taraması yapmayın.	Güçlü
Bilgili ve en az 10 ila 15 yıllık bir yaşam beklentisi bulunan hastaya erken tanı için kişisel-leştirilmiş, riske uyarlanmış bir strateji önerin.	Zayıf
PCa'ya sahip olma riski yüksek olan hastaya erken PSA testi önerin: 50 yaşından büyük erkekler; • 45 yaşından büyük erkekler ve ailede PCa öyküsü; • 45 yaşından itibaren Afrika kökenli erkekler; • 40 yaşından itibaren BRCA2 mutasyonları taşıyan erkekler.	Güçlü
Başlangıçta risk altında olanlar için 2 yıllık takip aralıkları ile riske uyarlanmış bir strateji (ilk PSA düzeyine dayalı olarak) sunun: • 40 yaşında PSA düzeyi > 1 ng/mL olan erkekler; • 60 yaşında PSA düzeyi > 2 ng/mL olan erkekler; • Riskli olmayanlarda takibi 8 yıla erteleyin.	Zayıf
Yaşam beklentisi 15 yıl altında olan hastalara PCa taraması önermeyin.	Güçlü

5.2 Klinik tanı

Prostat kanserinden genellikle DRM ve/veya PSA düzeyleri temelinde şüphelenilir. Kesin tanı, prostat biyopsi korlarında adenokarsinomun histopatolojik olarak doğrulanmasına bağlıdır.

5.2.1 ***Dijital rektal muayene***

Vakaların ~%18'inde PCa, PSA seviyesinden bağımsız olarak tek başına şüpheli DRM tarafından saptanır [179]. PSA düzeyi < 2 ng/mL olan hastalarda şüpheli bir DRM, %5-30'luk bir pozitif prediktif değere (PPV) sahiptir [180]. ERSPC çalışmasında, yüksek PSA ile birlikte anormal bir DRM, pozitif biyopsi riskini iki katından fazla arttırmıştır (%48.6'ya karşı %22.4) [181]. Anormal bir DRM, aktif izlem altındaki PCa hastalarında daha yüksek ISUP derecesi riski ile ilişkilidir ve MRG ve biyopsi açısından endikasyon oluşturur. cT evrelemesi, DRM'ye bağlı oluşturulmuştur ve ileri evre PCa açısından göstergedir. (cT3 için OR: 11.12 ve cT4 için OR: 5.28) [184].

5.2.2 ***Prostat Spesifik Antijen***

PSA'nın serum belirteci olarak kullanılması, PCa tanısında devrim yaratmıştır [185]. Prostata özgü antijen organa özgüdür ancak kansere özgü değildir; bu nedenle, iyi huylu prostat hipertrofisi (BPH), prostatit ve diğer kötü huylu olmayan durumlarda yükselebilir. Bağımsız bir değişken olarak PSA, kanserin DRM veya TRUS'tan daha iyi bir öngördürücüsüdür [186].

PSA ölçümü için belirlenmiş kabul edilmiş standartlar yoktur [187]. PSA değeri arttıkça orantılı olarak PCa ihtimali de artmaktadır. Birçok erkek düşük serum PSA'ya sahip olmasına rağmen PCa olabilir [188]. Tablo 5.3, düşük PSA seviyelerinde sistematik biyopsilerde ISUP> grade 2 Pca'nın oluşabileceğini göstermektedir. Bu durum PCa tanı açısından optimal PSA seviyesi belirleme açısından engel oluşturur. Nomogramların ve biyobelirteçlerin kullanımı, PCa'yı öngörmede yardımcı olabilir [134, 189, 190]. Yüksek PSA (10 ng / ml'ye kadar) olması durumunda, tanı açısından bir sonraki adıma geçmeden önce PSA yüksekliğini doğrulamak için bir test düşünülmelidir.

5.2.2.1 PSA testinin tekrarı

Başlangıç PSA'sı 3-10 ng/mL olan erkeklerde prostat biyopsilerinden önce tekrar PSA testi biyopsi endikasyonunu erkeklerin %16.8'inde azaltırken, STHLM3 çalışmasına göre ISUP derecesi > 1 hastaların %5.4ünün atlandığı görüldü. [191]. Benzer şekilde, Kanser ve Tedavi için Prostat Testi (ProtecT) çalışmasında, 7 hafta içinde kontrol PSAnın %20'den daha düşük olması hastalarda daha düşük oranda PCa (OR: 0.43, %95 CI: 0.35-0.52) riski ve daha düşük ISUP derecesi > 2 saptandığı gösterildi. (OR: [192]. 4 haftalık PSA takibi içeren bir çalışma, PCa ve ISUP derecesi > 1 riskinin azaldığına dair benzer bulgular gösterdi. [193]. Bu gözlemler, prostat biyopsi kararından önce PSA tekrarının önemli prognostik değeri olduğunu göstermektedir.

Tablo 5.3: Düşük PSA değerleri ile ilişkili olarak sistemik PCa biyopsisi ile tanımlanan PCa riski [160]

PSA seviyesi (ng/mL)	PCa Riski (%)	ISUP derecesi riski > 2 PCa (%)
0.0–0.5	6.6	0.8
0.6–1.0	10.1	1.0
1.1–2.0	17.0	2.0
2.1–3.0	23.9	4.6
3.1–4.0	26.9	6.7

5.2.2.2 PSA Dansitesi

PSA dansitesi, kandaki PSA değerinin prostat bezi hacmine bölünmesi ile elde edilir. PSA-D ne kadar yüksekse, klinik anlamlı PCa'nın olma olasılığı o kadar yüksektir; özellikle daha küçük prostatlarda 0.15 ng/mL/cc'lik bir PSA-D eşik değeri uygulandığında [194] (bkz. Bölüm 5.2.4.2.6.3). Birkaç çalışma, PSA-D'nin 0,1-0,15 ng/mL/cc'nin üzerinde kanseri öngördüğünü bulmuştur [195, 196]. PSA-D'si 0.09 ng/mL/cc'nin altında olan hastalara csPCa tanısı konması olası bulunmamıştır (%4) [197]. Sistematik bir derleme, biyopsi için hasta seçerken MRG PI-RADS 3 ve PSA-D karşılaştırdığında 0.15 ng / mL / cc'lik bir eşik değer önermektedir. [195]. Diğerleri, bpMRI'ye dayalı csPCa yönü için 0.87-0.95 ve bpMRI ve PSA-D'nin kombine testi için 0.91-0.95 eğri altında bir alan (EAA) ile biparametrik (bp) MRI kılavuzluğundaki biyopsilere faydasını belirsiz bulmuştur. [198].

5.2.2.3 PSA artış hızı ve ikiye katlama süresi

Farklı hesaplama yöntemleri ve uygun PSA'lar ile çeşitli PSA kinetiği tanımları önerilmiştir:

- PSA artış hızı (PSAV): serum PSA'sında yıllık mutlak artış (ng/mL/yıl) [199];
- PSA ikiye katlama süresi (PSA-DT): PSA 2 katına çıkana kadar geçen süre [200].

PSA hızını son değer başlangıç değerinden çıkarılarak ve zamanı bölerek hesaplamak daha basittir. Bununla birlikte, orta değerleri göz ardı ederek, tüm PSA değerleri doğru bir şekilde dikkate alınamaz.

Prostat spesifik antijen-DT, serum PSA'da logaritmik bir artış olduğu varsayılarak hesaplanır. Formül, PSA'nın doğal logaritmasının zaman içinde doğrusal bir regresyonuna uymasından elde edilen eğime bölünen 2'nin doğal logaritmasını dikkate alır [201]. Bununla birlikte, kullanılan matematiksel formüle ve dahil edilen PSA değerlerine (sayı, zaman periyodu, aralıklar) göre birçok farklı PSA-DT hesaplaması değerlendirilmiştir [202]. Örneğin, 'MSKCC' yöntemi, tüm PSA değerlerini entegre eden bir regresyon eğimi hesaplar. Diğer yöntemler, eğimi hesaplamadan önce PSA'yı dönüştürür ve tüm PSA değerlerini içermez (farklı zaman çerçeveleri ve minimum aralıklara göre) [203]. Böylece, O'Brien ve arkadaşları, PSA-V ve PSA-DT'nin 20'den fazla farklı tanımını yaptılar ve elde edilen değerlerin tanımlar arasında büyük farklılıklar gösterebileceğini göstermişlerdir [203].

Ancak, PSA-DT hesaplaması için bazı kurallar dikkate alınabilir:

- En az 3 PSA ölçümü gereklidir [201];
- PSA değerleri birbirine çok yakın elde edildiğinde potansiyel istatistiksel 'gürültü' nedeniyle ölçümler arasında minimum bir süre (4 hafta) tercih edilir (çok aktif hastalık durumunda bu ifade yeniden değerlendirilebilir);
- Tüm PSA değerleri > 0.20 ng/mL olmalı;
- Dahil edilen tüm PSA değerleri, mevcut hastalık aktivitesini yansıtmak için en fazla son 12 ay içinde elde edilmelidir;
- PSA-DT genellikle çok aktif hastalıkta aylar veya haftalar içinde belirtilir.

Prostat spesifik antijen hızı ve PSA-DT, PCa'nın tedavisinde prognostik bir role sahip olabilir, ancak toplam prostat hacmi ve BPH, PSA testlerindeki farklı değer aralıkları ve zamanla PSAV ve PSA-dt'nin hızlanması / yavaşlaması nedeniyle sınırlı tanısal kullanıma sahiptir [201]. Bu ölçümler tek başına PSA ile karşılaştırıldığında ek bilgi sağlamaz [203-206]. Prostat spesifik antijen-DT, metastatik olmayan kastre rezistan PCa'da (nmCRPC) metastaz içermeyen ve ortalama survive ile ilişkilendirilmiştir ve yoğunlaştırılmış tedaviden (PSA-DT eşiği 10 ay <) fayda sağlayabilecek yüksek riskli nmCRPC'li hastaları tanımlamaktadır [207].

5.2.2.4 Serbest/total PSA oranı

Serbest/toplam (f/t) PSA, birkaç preanalitik ve klinik faktörden (örn. 4°C'de ve oda sıcaklığında serbest PSA'nın kararsızlığı, değişken test özellikleri ve eşlik eden BPH) olumsuz etkilenebileceğinden dikkatli kullanılmalıdır [208]. PSA'sı 4-10 ng / mL aralığında olan erkeklerde biyopsi alındığında f / t PSA <0.10 olan erkeklerin % 56'sında f / t PSA> 0.25 ng / mL olan sadece % 8'inde prostat kanseri tespit edildi [209]. 14 Çalışmayı içeren sistematik bir derleme, PSA'sı 4-10 ng / mL olan erkeklerde% 70'lik bir duyarlılık buldu [210]. Toplam serum PSA > 10 ng/mL ise veya bilinen PCa'nın takibi sırasında serbest/toplam PSA klinik olarak kullanılmaz. F/t PSA'nın klinik değeri, MRG'Yİ içeren yeni tanı yolları ışığında sınırlıdır (bkz. Bölüm 5.2.4.2).

5.2.3 ***Biyobelirteçler***

5.2.3.1 Kan bazlı biyobelirteçler: PHI/ 4K skoru/ IsoPSA

Serum veya plazmadaki kallikrein seviyesini ölçen birçok birçok ticari preparat bulunmaktadır: ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onaylı Prostat Sağlık İndeksi (PHI) testi (serbest ve toplam PSA ve [-2] pro-PSA izoformunu birleştirir) ve dört kallikrein (4K) skor testi (yaş, DRM ve önceki biyopsi durumuna ek olarak serbest, intakt ve toplam PSA ve kallikrein benzeri peptidaz 2 [hK2] ölçümü). Her iki testin de amacı, PSA testi yapılan erkeklerde gereksiz prostat biyopsilerinin sayısını azaltmaktır. Birkaç prospektif çok merkezli çalışma, hem PHI hem de 4K skor testinin, 2-10 ng/mL arasında PSA'sı olan erkeklerde csPCa olma ihtimalini f/t PSA oranına göre daha iyi gösterdiğini kanıtlamıştır [211-214].

PSA izoformlarının konsantrasyonuna odaklanan 4K skoru ve PHI'nin aksine, Iso PSA, PSA'nın yapısına odaklanan yeni bir teknoloji kullanmaktadır [216]. Sulu iki fazlı bir çözelti kullanarak, PSA'nın izoformlarını böler ve PSA'daki yapısal değişiklikleri değerlendirir. 271 erkekte çok merkezli prospektif çalışmada, yüksek dereceli ve düşük dereceli kanser / benign histoloji için eğri altında kalan alan (AUC) oranı 0.784 idi; bu, total PSA ve serbest PSA'nın eğri alan altında kalan alan değerinden üstündü [217]. Negatif mpMRI, PSA-D, 4K skoru ve aile öyküsü olan erkeklerde nomogram kullanımı %47 oranında negatif biyopsi ve %15 klinik önemsiz Pca oranını azaltırken, %10 oranında PCa tanısının atlanmasına sebep oldu.

Stockholm3 testi, birkaç klinik değişkene (yaş, birinci derece ailede PCa öyküsü ve önceki biyopsi), kan biyobelirteçlerine (toplam PSA, serbest PSA, serbest PSA'nın toplam PSA'ya oranı, insan kallikrein 2, makrofaj inhibitör sitokin-1 ve mikroseminoprotein - β [MSMB]) dayanan bir tahmin modelidir. ISUP ≥ 2 olan PCa riskini tahmin etmek için poligenik bir risk skoru ve MRG kombinasyonunda kullanıldığında klinik olarak önemsiz kanserlerin yüzdesini azalttığı gösterilmiştir

5.2.3.2 İdrar biyobelirteçleri: PCA3/SelectMDX/Mi Prostat skoru (MiPS)/ExoDX

Prostat kanseri geni 3 (*PCA3*), DRM sırasında prostat masajından sonra elde edilen idrar sedimentlerinde saptanabilen, aşırı eksprese edilmiş uzun kodlamayan bir RNA (lncRNA) biyobelirteçtir. PCA3 için ticari olarak temin edilebilen Progensa idrar testi, pozitif biyopsiler için eğri altında kalan alanda alanda önemli artışlar gösterdiği için, yüksek PSA'lı erkeklerde PCa'nın saptanması için toplam ve serbest PSA'dan daha üstündür [219-222]. *PCA3* değeri PCa hacmi ile artar, ancak ISUP derecesini tahmin edip etmediği konusunda çelişkili veriler vardır [223]. Şu anda, Progensa testinin ana endikasyonu, başlangıçta negatif bir biyopsiden sonra tekrar biyopsinin gerekip gerekmediğini belirlemektir, ancak bu amaç için klinik etkinliği belirsizdir [224]. Wei ve ark., idrar belirteçlerinin primer biyopsi yapılan 60 hastalık bir kesimde % 42 duyarlılık göstermiş, yüksek özgüllük (% 91) ve% 80'lik bir pozitif prediktif değer gösterdiğini ve belirteçlerin kullanılabileceğini düşündürmektedir [225].

SelectMDX testi benzer şekilde idrardan mRNA biyobelirteç izolasyonuna dayanır. HOXC6 ve DLX1 mRNA seviyelerinin varlığı, hem biyopside PCa varlığını hem de yüksek riskli kanser varlığının riskinin bir tahminini sağlamak için değerlendirilir [226]. Çok merkezli bir çalışma, MRI PI-RADS skoru < 4 veya PI-RADS skoru < 3 olan erkeklerde SelectMDX'i değerlendirdi ve kaçırılan csPC'lerin yüzdesi sırasıyla %6.5 ve %3.2 iken %45.8 ve %40 oranında gereksiz biyopsiden kaçınıldığını gösterdi. [227]. Hendriks ve ark., bir SelectMDX yöntemine kıyasla MRI tabanlı biyopsi yönteminde daha fazla biyopsiden kaçınıldığını ve daha yüksek dereceli PCa'ların saptandığını buldu. Her iki test birleştirildiğinde, daha fazla gleason derece > 1 lezyon bulundu, ancak negatif veya düşük dereceli kanser biyopsilerinin sayısı iki katından fazla arttı [190]. PSA değeri 3-10 ng/mL arasında olan erkeklerde SelectMDX ve MRG'yi birleştirmek, %93'lük bir negatif prediktif değere (NPV) sahipti [228]

TMPRSS2-ERG füzyonu, transmembran proteaz serin 2 (TMPRSS2) ve ERG geninin bir füzyonu, PCa'ların %50'sinde saptanabilir [229]. İdrarda TMPRSS2-ERG saptanması PCA3 ekspresyonuna ve serum PSA (Mı (chigan) Prostat Skoru [MıPS]) eklendiğinde kanser tespit oranı yükselmiştir [230]. Kanser hücreleri tarafından salgılanan eksozomlar, yüksek dereceli PCa için tanısal mRNA içerebilir [231, 232]. ExoDx Prostat IntelliScore idrar eksozom tahlilinin kullanımı, bakım standardına (SOC) kıyasla gereksiz biyopsilerin %27'sinden kaçınılmasına neden olmuştur. Bununla birlikte, şu anda hem MıPS skoru hem de ExoDx tahlili araştırma olarak kabul edilmektedir.

PCA3 ve PHI karşılaştıran 6 adet çalışmada Seisen ve ark., önemli bir fark buldu; PCA3 daha fazla kanser tespit etti, ancak ISUP derecesi > 2, üçten fazla pozitif kor veya herhangi bir korda > %50 kanser tutulumu olarak tanımlanan önemli hastalığın tespiti için PHI üstün olduğunu kanıtladı [233]. Russo ve ark., sistematik incelemelerinde, orta kalitedeki verilere dayalı olarak, PHI ve 4K panelinin yüksek tanısal doğruluğa sahip olduğunu ve sırasıyla 0,82 ve 0,81 AUC ile önemli hastalığın saptanmasını öngörmede benzer performans gösterdiğini öne sürmüşlerdir [234]. Ancak, ERSPC çalışmasının tarama popülasyonunda her ikisinin de kullanımı PCA3 ve 4K paneli, risk hesaplayıcıya eklendiğinde, AUC'de 0,03'ten daha az bir iyileşme sağlamıştır [235]. Mevcut kanıtlara dayalı olarak, bazı biyobelirteçler, klinisyenler tarafından halihazırda kullanılan prognostik parametrelere kıyasla ek bir değerle agresif ve agresif olmayan tümörler arasında ayrım yapılmasına yardımcı olabilir [236]. Bununla birlikte, önceden yapılan MRG'nin yukarıda belirtilen biyobelirteçlerin faydasını da etkilemesi muhtemeldir (bkz. Bölüm 5.2.4).

5.2.3.3 Tekrar biyopsi için erkekleri seçmek için biyobelirteçler

Önceden negatif biyopsisi olan yüksek PCa riski olan erkeklerde, Progensa- PCA3 ve SelectMDX DRM, idrar testleri, serum 4Kscore ve PHI testleri veya doku bazlı epigenetik test (ConfirmMDx) ile ek bilgiler elde edilebilir. PHI, Progensa *PCA3* ve SelectMDX'in daha önce biyopsisi negatif olan erkeklerde tekrar biyopsi alınmasına karar vermedeki rolü belirsizdir ve muhtemelen maliyet etkin değildir [224]. ConfirmMDx testi, bir PCa odağının yakınındaki iyi huylu prostat dokusunun belirgin epigenetik değişiklikler gösterdiği konseptine dayanmaktadır. Biyopsi sırasında PCa'nın gözden kaçırılması durumunda, iyi huylu dokuda epigenetik değişikliklerin gösterilmesi karsinomun varlığını gösterir. ConfirmMDX testi, iyi huylu prostat dokusunda üçgenin (Metillenmiş APC, RASSF1 ve GSTP1) promotör bölgelerinin metilasyon seviyesini ölçer. Çok merkezli bir çalışma, her üç belirteçte metilasyon olmadığında %88'lik bir NPV bulmuştur; bu, bu erkeklerde tekrar biyopsiden kaçınılabileceği anlamına gelir [237]. Sınırlı mevcut veriler ve tümör tespitinde MRG'nin rolünün hesaba katılmadığı gerçeği göz önüne alındığında, özellikle biyopsi öncesi MRG'nin mevcut kullanımı ışığında, ConfirmMDX'in rutin uygulamasına ilişkin herhangi bir öneri yapılamaz.

5.2.3.4 Asemptomatik erkeklerin risk değerlendirmesi için kılavuzlar

Öneriler	**Güç derecesi**
Prostat spesifik antijen (PSA) düzeyi 3-10 ng/mL arasında olan ve dijital rektal muayenesi (DRM) normal olan asemptomatik erkeklerde, daha ileri araştırmalardan önce PSA testini tekrarlayın.	Zayıf

PSA düzeyi 2-10 ng/mL arasında ve normal DRM olan asemptomatik erkeklerde biyopsi endikasyonu için aşağıdaki araçlardan birini kullanın: • risk hesaplayıcı; • Prostatın manyetik rezonans görüntülemesi	Güçlü
• Ek bir serum, idrar veya doku bazlı biyobelirteç testi.	Zayıf

5.2.4 ***Görüntüleme***

5.2.4.1 Transrektal ultrason ve ultrason tabanlı teknikler

Standart TRUS, PCa'yı saptamada güvenilir değildir [238] ve hipoekoik lezyonlar üzerinde yapılan ek biyopsilerin tanısal yararı yeterli değildir [100]. Prostat HistoScanning™, çalışmalar arasında tutarsız sonuçlar verdi [239]. Mikro-Doppler, sonoelastografi kontrastlı US veya yüksek çözünürlüklü mikro-US gibi yeni sonografik modaliteler, ya tek başına ya da 'multiparametrik US' olarak adlandırılan bir şekilde bir araya getirilerek umut verici bulgular sağladı. Bununla birlikte, bu tekniklerin standardizasyon eksikliği, uygulayıcılar arası değişkenlik ve transizyonel zondaki belirsiz sonuçlar nedeniyle sınırlı klinik uygulanabilirliği vardır [240-242].

5.2.4.2 Manyetik rezonans görüntüleme

5.2.4.2.1 PCa tespitinde manyetik rezonans görüntüleme performansı

Radikal Prostatektomi patoloji sonuçları ile korelasyon, MRG'nin, özellikle çapları 10 mm'den büyük olduğunda, ISUP derecesi > 2 olan kanserlerin tespiti ve lokalizasyonu için iyi bir duyarlılığa sahip olduğunu göstermektedir [243-245]. Duyarlılığın, sistemik biyopsi yapılan hastalarda daha da yüksek olduğu doğrulandı. Daha önce biyopsi yapılmamış ve re-biyopsi hastalarıyla MRG'yi sistemik biyopsilerle (> 20 kor) karşılaştıran bir Cochrane meta-analizinde, ISUP derecesi > 2 kanser için MRG'nin duyarlılığı 0,91 (%95 GA: 0,83- 0,95) ve özgüllüğü 0,37 (%95 GA: 0.29–0.46) olduğu görüldü.[155]. ISUP derece >3 kanser için, MRI duyarlılık ve özgüllük sırasıyla 0.95 (%95 GA: 0.87-0.99) ve 0.35 (%95 GA: 0.26-0.46) idi. Manyetik rezonans görüntüleme, ISUP derece 1 PCa'yı tanımlamada daha az hassastır. Histopatoloji analizi ile RP numunelerinde tanımlanan 0,5 cc'den küçük ISUP 1. derece kanserlerin %30'dan azını tespit edebilir[243]. MRG'nin ISUP 1. derece kanserleri tanımlamak için birleştirilmiş duyarlılığı 0.70 (%95 GA: 0.59-0.80) ve birleştirilmiş özgüllüğü 0.27 (%95 GA: 0.19-0.37) [155]].

MRG ile tanımlanan lezyonlarla maligniteyi saptama olasılığı, önce 5 dereceli Likert skoru [246] ve daha sonra piyasaya sürülmesinden bu yana birkaç kez güncellenen PI-RADS skoru kullanılarak standardize edildi [247, 248]. Şüpheli veya biyopsi ile kanıtlanmış PCa'sı olan erkekleri içeren 17 çalışmanın meta-analizinde, PI-RADSv2.1 skoru 3, 4 ve 5 olan lezyonların ISUP derecesi > 2 kanserleri için ortalama pozitif prediktif değer(PPV)'ler %16 idi (7-27 sırasıyla %), %59 (%39-78) ve %85 (%73-94), ancak çalışmalar arasında anlamlı farklılık vardır [249].

5.2.4.2.2 Hedefe yönelik biyopsi, sistematik biyopsiye kıyasla ISUP evre 2 kanserin tespitini iyileştirmektedir. Sistematik biyopsi (medyan kor sayısı: 8-15) ve MR hedefli biyopsiler (medyan kor sayısı: 2-7) arasındaki uyum analizine (birebir karşılaştırmalar) ilişkin 25 raporun birleştirilmiş verilerinde, saptama oranı (örn. tek başına MR hedefli biyopsi ve tek başına sistematik biyopsi ile elde edilen saptama oranlarının oranı) ISUP derece > 2 kanserler için 1,12 (%95 GA: 1,02-1,23) ve ISUP derece > 3 kanserler için 1,20 (%95 GA: 1,06-1,36) idi ve bu nedenle MR hedefli biyopsi lehineydi.

Başka bir randomize kontrollü çalışmada Pozitif MRG'si olan daha önce biyopsi alınmamış hastalarla MRG füzyon biyopsinin sistematik biyopsiden anlamlı derecede daha fazla ISUP derecesi > 2 kanser tespit ettiğini buldu (farkı, -0.11 [%95 GA: -0.2 ila 0.0]; p=0.05), prospektif kohort çalışmalarında (risk farkı, -0.18 [%95 GA: -0.24 ila -0.11]; p < 0.00001) ve retrospektif kohort çalışmalarında (risk farkı, -0.07 [%95 GA: -0.12 -0.02]'ye kadar; p=0.004).

Üç prospektif çok merkezli çalışma, daha önce biyopsi yapılmamış hastalarda MRG füzyon biyopsiyi değerlendirdi. Klinik Olarak Önemli Hastalıklar İçin Prostat Değerlendirmesinde: Görüntü Rehberliği Kullanılarak Örnekleme Yapıldı mı? (PRECISION) çalışmasında, daha önce biyopsi almamış 500 hasta, yalnızca MRI füzyon biyopsiye veya yalnızca TRUS kılavuzluğunda sistematik biyopsiye randomize edildi. ISUP derecesi > 2 kanser saptama oranı, MRI füzyon biyopsi yapılan erkeklerde (%38), sistemik biyopsi yapılanlara göre (%26, p = 0,005, saptama oranı 1,46) önemli ölçüde daha yüksekti [99]. Assessment of Prostat Biopsies Before Prostat Biopsies (MRI-FIRST) denemesinde, daha önce biyopsi almamış 251 hastaya, MRG bulgularını bilmeyen bir işlemci tarafından TRUS kılavuzluğunda sistematik biyopsi ve başka bir operatör tarafından MRG füzyon biyopsi uygulandı. Manyetik rezonans Görüntüleme füzyon biyopsi, hastaların daha yüksek bir yüzdesinde ISUP derecesi > 2 kanser saptadı ancak fark anlamlı değildi (%32.3'e karşı %29.9, p = 0.38; saptama oranı: 1.08) [100]. Bununla birlikte, MRI füzyon biyopsi, sistematik biyopsiden önemli ölçüde daha fazla ISUP derecesi > 3 kanser saptadı (%19,9'a karşı %15.1, p = 0,0095; saptama oranı: 1.32). MRG füzyon biyopsi ile ISUP derece > 3 kanserlerinin daha iyi saptanması için benzer bir eğilim Cochrane analizinde gözlenmiştir; ancak, istatistiksel

olarak anlamlı değildi (tespit oranı 1.11 [0.88–1.40]) [155]. Met Prostaat MRI Meer Mans (4M) çalışmasına 626 daha önce biyopsi yapılmamış hasta dahil edildi; tüm hastalara sistematik biyopsi yapıldı ve pozitif MRG'si olanlara (PI-RADSv2 skoru 3-5, %51) ek olarak lezyon içi MRG füzyon biyopsi yapıldı. Sonuçlar, ISUP derecesi > 2 kanser için 1.09 saptama oranıyla MRI-FIRST çalışmasının sonuçlarına yakındı (tespit oranı: MRI füzyon biyopsi için %25 ve sistematik biyopsi için %23) [101]. Ancak bu çalışmada, MRI füzyon biyopsi ve sistematik biyopsi, eşit sayıda ISUP derecesi > 3 kanser saptadı (%11'e karşı %12; saptama oranı: 0,92). Daha Önce Negatif Biyopsisi Olan Hastalarda Prostat Kanseri Tanısında Manyetik Rezonans Görüntülemeye Dayalı Hedef Biyopsi Teknikleri (FUTURE) randomize çalışma, tekrar biyopsi ortamında MRG füzyon biyopsinin üç tekniğini karşılaştırdı [250]. Hem MRG füzyon biyopsi hem de sistematik biyopsi uygulanan 152 hastadan oluşan alt grupta, MRG füzyon biyopsi, sistematik biyopsiden anlamlı derecede daha fazla ISUP derecesi > 2 kanser saptadı (%34'e karşı %16; p < 0,001, saptama oranı 2,1). Bu sonucun Cochrane çalışması analizi ile uyumlu olduğu görüldü. Sistematik biyopsi yapılmamış olsaydı, ISUP derecesi > 2 olan kanser hastaların sadece %1.3'ü (2/152) gözden kaçabilirdi [251]. Bu bulgular, MRI füzyon biyopsinin, re-biyopsi durumunda ISUP derecesi > 2'nin saptanması için sistematik biyopsiden önemli ölçüde daha iyi performans gösterdiğini desteklemektedir. İlk kez biyopsi alınacak hastalarda, fark daha az belirgin gibi görünmektedir ancak yine de MRG füzyon biyopsinin üstün olduğu görülmektedir.

5.2.4.2.3 Sistematik biyopsi olmadan MRI füzyon biyopsi, sistematik biyopsi ile karşılaştırıldığında ISUP derece 1 PCa'nın saptanmasını azaltır

Sistematik biyopsi ile MRI füzyon biyopsiyi karşılaştıran 25 çalışmanın verilerine göre, ISUP derece 1 kanser saptama oranı, daha önce biyopsisi negatif olan hastalarda 0.62 (%95 GA: 0.44-0.88) ve daha önce biyopsi alınmamış hastalarda 0.63 (%95) CI: 0.54-0.74) olmuştur. [155] PRECISION ve 4M çalışmalarında, MRG füzyon biyopsi grubunda ISUP derece 1 hastaların tespit oranı, sistematik biyopsi ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha düşüktü (%9'a karşı %22, p < 0,001, PRECISION için 0,41 saptama oranı; 14 % - %25, p < 0,001, 4M için 0,56 saptama oranı) [99, 101]. MRI-FIRST çalışmasına göre, MRI füzyon biyopsi, klinik olarak önemsiz PCa'yı (ISUP derece 1 ve maksimum kanser kor boyutu < 6 mm olarak tanımlanır) olan hastaları sistematik biyopsiden (%5.6'ya karşı %19.5, p < 0.0001, saptama) önemli ölçüde daha az tespit etti. [100]. Sonuç olarak, sistematik biyopsi olmadan MRI füzyon biyopsi, sistematik biyopsi ile karşılaştırıldığında, düşük riskli hastalığın aşırı teşhisini önemli ölçüde azaltır.

5.2.4.2.4 Sistematik biyopsi ve hedefe yönelik biyopsinin kombine kullanımı

Manyetik rezonans görüntüleme füzyon biyopsiler iki farklı tanı yolunda kullanılabilir: 1) MRG'si pozitif olan hastaların kombine sistematik ve füzyon biyopsiye tabi tutulduğu ve MRG'si negatif olan hastaların sistematik biyopsiye tabi tutulduğu 'kombine yol'; 2) MRG'si pozitif olan hastaların yalnızca MRG füzyon biyopsiye tabi tutulduğu ve MRG'si negatif olan ve hiç biyopsi yapılmayan hastaların olduğu 'MRI yolu'.

Cochrane meta-analizinden ve MRI-FIRST ve 4M çalışmalarından elde edilen veriler, ISUP derecesi > 2 kanserleri saptamak için sistemik biyopsinin mutlak faydasının MRI füzyon biyopsiden daha düşük olduğunu göstermektedir (bkz. Tablo 5.4).

Tablo 5.4: ISUP derecesi > 2 ve > 3 kanser tespiti için füzyon ve sistematik biyopsilerin mutlak faydaları

		ISUP > 2			ISUP > 3		
ISUP derecesi		Cochrane meta-analizi* [155]	MRI-İLK çalışması* [100]	4M çalışması [101]	Cochrane meta-analizi* [155]	MRI-İLK çalışması * [100]	4M çalışması [101]
biyopsi-naif	MRI-TBx'in katma değeri	%6.3 (4.8–8.2)	%7.6 (4.6–11.6)	%7,0 (ND)	%4.7 (3.5–6.3)	%6,0 (3.4–9.7)	%3,2 (ND)
	Sistematik biyopsinin katma değeri	%4.3 (2.6–6.9)	%5,2 (2.8–8.7)	%5,0 (ND)	%2.8 (1.7–4.8)	%1,2 (0,2–3,5)	%4,1 (ND)
	Genel yaygınlık	%27,7 (23,7–32,6)	%37,5 (31.4–43.8)	%30 (ND)	%15,5 (12,6–19,5)	%21.1 (16,2–26,7)	%15 (ND)
Önceki negatif biyopsi	MRI-TBx'in katma değeri	%9,6 (7.7–11.8)	-	-	%6.3 (5.2–7.7)	-	-
	Sistematik biyopsinin katma değeri	%2.3 (1.2–4.5)	-	-	%1,1 (0.5–2.6)	-	-
	Genel yaygınlık	%22.8 (20.0–26.2)	-	-	%12.6 (10.5–15.6)	-	-

*Parantez içindeki aralıklar %95 GA'dır.

Belirli bir biyopsi tekniğinin mutlak katma değeri, yalnızca bu biyopsi tekniğiyle teşhis edilen tüm kohorttaki hastaların yüzdesi ile tanımlanır. Tablo 5.4'te, mutlak eklenen değerler, tüm kohorttaki hastaların yüzdesini ifade eder; kanser prevalansı hesaba katılırsa, tespit edilen ilave PCa'nın 'göreceli' yüzdesi hesaplanabilir. Daha önce biyopsi yapılmamış hastalarda sistematik biyopsiye MRI füzyon biyopsinin eklenmesi, ISUP derecesi > 2 ve derece > 3 PCa sayısını sırasıyla yaklaşık %20 ve %30 oranında artırır. Tekrar biyopsi durumunda, MRI füzyon biyopsi eklenmesi, ISUP derecesi > 2 ve derece > 3 PCa'nın saptanmasını sırasıyla yaklaşık %40 ve %50 oranında artırır. Daha önce biyopsi yapılmamış hastalarda sistematik biyopsinin atlanması, saptanan tüm ISUP derecesi > 2 PCa'nın yaklaşık %16'sını ve tüm ISUP derecesinin 3> %18'ini kaçıracaktır. Re-biyopsi durumunda, ISUP derecesi > 2 PCa'nın yaklaşık %10'unu ve ISUP derecesi > 3 PCa'nın yaklaşık % 9'unu atlayacaktır.

5.2.4.2.5 'MR yolunda' biyopsilerden kaçınmak

'MR yolu' tarafından potansiyel olarak kaçınılan biyopsi prosedürlerinin tanısal verimi ve sayısı, pozitif bir MRI tanımlamak için kullanılan Likert/PI-RADS eşiğine bağlıdır. Daha önce biyopsi yapılmamış hastalar ve daha önce biyopsisi negatif olan hastalarla ilgili yapılmış çalışmalarda, > 3'lük bir Likert/PI-RADS eşiği tüm biyopsi prosedürlerinin %30'unu (%95 GA: 23-38) önlerken ISUP derecesi > 2 PCa hasalarının %11'ini (%95 CI: 6–18) kaçırırdı. [155]. Eşiğin > 4'e yükseltilmesi, tüm biyopsi prosedürlerinin %59'unu (%95 GA: 43-78) önlerken, tespit edilen tüm ISUP derecesi > 2 kanserlerin %28'ini (%95 GA: 14-48) atlanmasına neden oldu. [155]. Not olarak, negatif MRG yüzdeleri (Likert/PI-RADS skoru< 2) MRI-FIRST, PRECISION ve 4M denemelerinde sırasıyla %21.1, %28.9 ve %49 idi [99-101].

5.2.4.2.6 Pratik düşünceler

5.2.4.2.6.1 Prostat manyetik rezonans görüntüleme tekrarlanabilirliği

PI-RADSv2 skorlama sisteminin kullanılmasına rağmen [247], MRI yorumlayıcılar arası standardizasyon en iyi ihtimalle orta düzeyde kalır ve bu durum şu anda bu sistemin özellikle alanda uzmanlaşmamış radyologlar tarafından geniş kullanımını sınırlamaktadır [252]. Bununla birlikte, özellikle PI-RADSv2 puanlamasının ve patolojik korelasyon ve geri bildirim kullanılarak multidisipliner değerlendirmeler uygulanmasından sonra, zamanla MRG ve MRG füzyon biyopsinin doğruluğunda önemli bir iyileşme gözlemlenebilir [253-256]. PI-RADS puanının (PI-RADSv2.1) güncellenmiş bir versiyonu, yorumlayıcıların standardidazyonunu iyileştirmek için yakın zamanda yayınlanmıştır ve gelişmiş tanılama performansı göstermiştir [153] ancak henüz tam olarak geliştirlmemiştir [248]. Kantitatif yaklaşımların ve bilgisayar destekli tanı sistemlerinin MRG'de görülen lezyonların karakterizasyonunu iyileştirip iyileştirmeyeceğini tahmin etmek için henüz çok erken [257]. Büyük hacimli ve küçük hacimli merkezlerde 'MRI yolunu' optimize etmek için MRG yorumunun ve MRG füzyon biyopsi tekniğinin kalite kontrolünün standardizasyonu gereklidir [258-260].

5.2.4.2.6.2 Hedeflenen biyopsi doğruluğu ve tekrarlanabilirliği

'MRI yolu' tarafından tespit edilemeyen klinik olarak anlamlı PCa, MRI başarısızlığı (görünmez kanser veya okuyucunun yanlış yorumlaması) veya hedefleme başarısızlığı (MRI füzyon biyopsi ile hedef kaçırılmış veya yetersiz örneklenmiş) nedeniyle atlanabilir. Tek taraflı MRG lezyonu olan 211 ve 116 hastayı kapsayan iki retrospektif çalışmada, tek başına füzyon biyopsi tüm csPCa'nın %73,5-85.5'ini saptadı (ISUP derecesi > 2); MRG lezyonu olan lobun MRG füzyon biyopsi ve aynı lobun sistematik biyopsisi ile kombinasyonu, tüm PCa'ların %96-96,4'ünü saptadı ve kontralateral lobun füzyon ve sistematik biyopsisi, CSPC'lerin sadece %81.6-92,7'sini belirledi [261, 262]. Aradaki fark, tümörün yetersiz örneklenmesine yol açan hedefleme hatalarından kaynaklı olabilir. MRI füzyon biyopsinin doğruluğu, biyopsi uygulayanın deneyiminden büyük ölçüde etkilenir [252]. Hedef başına alınan örnek sayısının arttırılmasıyla, hedeflemenın belirsizliği kısmen telafi edebilir. Sıralı olarak etiketlenmiş hedef başına 4 kor ile MRG füzyon biyopsi yapılan 479 hastanın retrospektif bir çalışmasında, ilk 3 kor csPCa'nın %95,1'ini saptadı [263]. Hedef başına en fazla 5 kor ile MRG füzyon biyopsi yapılan 330 ve 744 hastanın incelendiği diğer iki retrospektif çalışmada daha önce 5 kor biyopsi ile tespit edilen ISUP' derece > 2 PCa'ların, tek kor ve 3 kor örnekleme yöntemleriyle sırasıyla %63-75 ve %90-93'ü tespit edildi[264,265].. Bu yüzdelerin lezyon boyutu ve konumundan, prostat hacminden veya operatörün deneyiminden etkilenmesi muhtemeldir, ancak henüz hiçbir çalışma bu faktörlerin etkisini ölçmemiştir.

5.2.4.2.6.3 Risk sınıflandırması

Biyopsiden kaçınmak için risk sınıflandırmasının kullanımı

PSA, PSA-D ve PI-RADS skoru biyopside csPCa'nın anlamlı bağımsız öngörücüleri olduğu için MRG yapılan hastalarda csPCa tanı şansını iyileştirmeye yardımcı olabilir [266, 267]. 8 Çalışmanın meta-analizinde, ISUP grade> 2 kanseri için MRG negatif prediktif değeri tüm kohortta% 84.4 (% 95 CI: 81.3–87.2), biyopsi naif erkeklerde% 82.7 (%95 CI: 80.5–84.7) ve önceki negatif biyopsileri olan erkeklerde %88.2 (%95 CI: 85-91.1). PSA-D <0.15 ng / mL olan hasta alt grubunda NPV oranları sırasıyla 90.4% (95% CI: 86.8–93.4), 88.7% (95% CI: 83.1–93.3) ve 94.1% (95% CI: 90.9–96.6) değerlerine yükseldi. [268]. Buna karşılık, MRG negatif ve PSA-D > 0.15-0.20 ng/mL/cc olan hastalarda csPCa riski %27-40 kadar yüksektir [101, 159, 267, 269-271].

Biyopsi deneyimi olmayan > 3.000 erkeğin meta analizine dayalı olarak, PI-RADS skorunu (1-2, 3 ve 4-5) PSA-D kategorilerine (< 0.10., 0.10–0.15, 0.15–0.20 ve > 0.20 ng/mL) bağlayan, riske uyarlanmış bir csPCa veri tablosu geliştirilmiştir (Tablo 5.5) [157]. PSA-D'ye ve MRG risk değerlendirmelerine dayanan bu riske uyarlanmış matris tablosu, biyopsi yapma kararına rehberlik edebilir. MRG tabanlı PCA risk analizi çalışmalarında MRG lezonlarını psa dansitesi ile kombine edilmesi planlanıyor. [16, 272]. Bununla birlikte, prostat hacmi ölçümünün (DRM ile veya görüntüleme [elipsoid formül veya planimetri gibi çeşitli teknikler kullanılarak TRUS veya MRI] ile değerlendirilir) standardizasyonunun olmaması nedeniyle PSA-D kullanımının şu anda sınırlı kaldığı vurgulanmalıdır.

Tablo 5.5: Klinik olarak önemli bir hastalığa sahip olduğundan şüphelenilen biyopsi almamış erkeklerde PI-RADS skoru ve PSA-D kategorileri ile ilgili klinik olarak anlamlı prostat kanseri risk verileri tablosu [157]*

Klinik olarak önemli prostat kanserinin tespiti (ISUP derece 2 ve üstü)					
		PSA yoğunluklu risk grupları			
PI-RADS risk kategorileri	Yaygınlık ISUP > 2 PCa	Düşük < 0.10	orta-düşük 0.10–015	orta-yüksek 0.15-0.20	Yüksek > 0.20
		%31 (678/2199)	%28 (612/2199)	%16 (360/2199)	%25 (553/2199)
csPCa riskinin derlenmiş toplamları					
PI-RADS 1-2	%6 (48/839)	%3 (11/411)	%7 (17/256)	%8 (8/104)	%18 (12/68)
PI-RADS 3	%16 (41/254)	%4 (3/74)	%13 (11/88)	%29 (12/41)	%29 (15/51)
PI-RADS 4-5	%62 (687/1106)	%31 (59/189)	%54 (144/286)	%69 (148/215)	%77 (336/434)
Tüm PI-RADS'lar	%35 (776/2199)	%11 (73/674)	%28 (172/612)	%47 (168/360)	%66 (363/553)
Biyopsi karar yönetimi için riske uyarlanmış matris tablosu					
PI-RADS 1-2		biyopsi yok	biyopsi yok	biyopsi yok	Biyopsi düşünün
PI-RADS 3		biyopsi yok	Biyopsi düşünün	Biyopsiyi kesinlikle düşünün	Biyopsi yap
PI-RADS 4-5		Biyopsi yap	Biyopsi yap	Biyopsi yap	Biyopsi yap

Çok düşük	%0–5 csPCa (nüfus riskinin altında)*
Düşük	%5–10 csPCa (kabul edilebilir risk)**
Orta-düşük	%10-20 csPCa
Orta-yüksek	%20-30 csPCa
Yüksek	%30-40 csPCa
Çok yüksek	> %40 csPCa

*Thompson IM et al. N Engl J Med. 2004 27 Mayıs;350(22):2239-46. Prostat spesifik antijen düzeyi < veya = 4.0 ng/ml olan erkekler arasında prostat kanseri prevalansı. ** 2019 EAU yönergeleri: csPCa %9 (%95CI: %6-14).

Tablodan uyarlanmıştır: Schoots, IG ve Padhani AR. BJU Uluslararası 2021 127(2):175. Wiley'in izniyle, ilk prostat kanseri tanı değerlendirmesinde biyopsiden daha fazla kaçınma için prostat manyetik rezonans görüntüleme ve prostata özgü antijen yoğunluğuna dayalı riske uyarlanmış biyopsi kararı.

MRG bulgularının *PCA3* skoru ile birleştirilmesi de risk sınıflandırmasını iyileştirebilir [273]. Birkaç çalışma, sonraki biyopsi sonuçlarını tahmin etmek için bir araç olarak MRG bulgularını basit klinik verilerle birleştiren kapsamlı risk hesaplayıcıları geliştirmiştir [274]. Ayrıca, MRI bulgularını (ERSPC ve Prostat Kanseri Önleme Çalışması) içermeyen risk hesaplayıcılarından daha iyi performans gösterme eğilimindeydiler ve iyi bir ayrım gücü gösterir.(AUC ile ölçüldüğü gibi). Bununla birlikte, ISUP derecesi > 2 kanser riskinin gereğinden az veya fazla tahmin edilmesiyle yanlış kalibre edilme eğilimindeydiler [275, 276]. MRG bulgularını ve klinik verileri birleştiren dört risk hesaplayıcıyı olarak değerlendiren bir çalışmada, %15'lik bir yanlış-negatif tahmin riski kabul edildiğinde sadece ikisi belirgin bir net fayda gösterdi. Diğerleri, 'all biyopsi' stratejisine kıyasla bu risk seviyesi için zararlıydı [275]. Lokal metastazı hesaba katan yeniden kalibrasyonlar mümkündür, ancak lokal yaygınlığın tahmin edilmesi zor olduğundan ve zamanla değişebileceğinden, bu yaklaşım rutin klinik uygulamada zordur.

MRI ve biyopsi prosedürlerinden kaçınmak için risk sınıflandırmasını kullanma
MRG ve kombine sistematik ve füzyon biyopsi yapılan hastaların prospektif bir veri tabanından 200 erkeği içeren retrospektif bir analiz, Rotterdam Prostat Kanseri Risk Hesaplayıcısının önceden kullanılmasının 73 erkekte (%37) MRG ve biyopsiden kaçınacağını gösterdi. Bu 73 erkekten 10'unda ISUP derece 1 kanser ve 4'ünde ISUP derece > 2 kanser vardı [277]. Prospektif çok merkezli bir çalışma, MRI ve sistematik ve hedefe yönelik biyopsi yapılan 545 biyopsi yapılmamış erkekte birkaç tanı yolunu değerlendirdi. MRI ve biyopsi yapmak için > 30'luk bir PHI eşiğinin kullanılması, erkeklerin %25'inde, ISUP derecesi > 2 kanserin %8'ini kaçırma riskini göze alarak MRI ve biyopsiden kaçınabilirdi [278]. 532 erkek (prostat biyopsisi geçmişi olan veya olmayan) içeren başka bir prospektif çok merkezli çalışma, Stockholm3 testinin MRI ve biyopsi yapması için > %10'luk bir eşik kullanılmasının, erkeklerin %38'inde ISUP derecesi > 2 kanserin %8'i atlanarak MRG ve biyopsiden kaçınılacağını göstermiştir. [279].

5.2.4.2.6.4 MRG ve MRG füzyon biyopsi ile iyileştirilmiş tanı ile indüklenen potansiyel kanser derecesi
Manyetik rezonans görüntüleme bulguları, prostatektomi numunelerindeki patoloji özelliklerinin ve RP veya RT'den sonra sağkalımsız BCR'nin önemli öngörücüleridir [84, 280-282]. Ek olarak, MRG'de görünen tümörler, görünmez lezyonlarla karşılaştırıldığında moleküler agresiflik özellikleri bakımından zengindir [283]. Bu nedenle, MRI daha agresif tümörleri tanımlar.

Bununla birlikte, MRG füzyon biyopsi, yüksek dereceli kanser alanlarını tespit etmede sistematik biyopsiden daha hassas olduğundan, MRG füzyon biyopsi ile tespit edilen ISUP derece > 2 kanserler, klasik tanı yolu ile tespit edilenlerden ortalama olarak daha iyi prognoza sahiptir (Will Rogers fenomeni [86]). Bu, RP ile tedavi edilen 1.345 hastadan oluşan retrospektif bir seride gösterilmiştir ve tüm risk gruplarında MRG füzyon biyopsi ile teşhis edilen hastaların sadece sistematik biyopsi ile teşhis edilenlerden daha iyi BCR'siz sağkalıma sahip olduklarını göstermiştir [84]. Hedeflenmiş biyopsilerde bu derece değişimini azaltmak için, 2019 ISUP konsensüs konferansı, en yüksek ISUP derecesine sahip kordan gelen sonucu kullanmak yerine, aynı MR lezyonundan alınan tüm biyopsi korlarının sonuçlarını özetleyen toplu bir ISUP derecesinin kullanılmasını tavsiye etti [89]. MRG füzyon biyopsi yapılan hastaların uzun süreli takibi mümkün olduğunda, risk grupları tanımının revizyonu gerekli olacaktır. Bu arada, MRG füzyon biyopsi sonuçları, bu potansiyel derece değişimine göre yorumlanmalıdır [284].

5.2.4.2.7 MRG ve MRG füzyon biyopsi sonuçları, olası csPCa riskine bağlıdır
'MRI yolu', sistematik biyopsi ile karşılaştırıldığında biyopsi prosedürlerinin sayısını azaltabileceğinden, csPCa'nın saptanma şansını korurken (veya hatta iyileştirirken) düşük dereceli PCa'nın saptanmasını azaltabileceğinden caziptir. *Ancak, MRG bulguları olası PCa riski ile ilişkili bilgiler* ışığında yorumlanmalıdır. Klinik verileri, MRI bulgularını ve (belki) diğer biyobelirteçleri birleştiren risk sınıflandırması, gelecekte biyopsiden güvenle kaçınabilecek hastaları tanımlamaya yardımcı olacaktır. İkincisi, MRG'nin yorumlayıcılar arası standardizasyonu en iyi ihtimalle orta düzeydedir. Mevcut biyopsi hedefleme yöntemleri kesin değildir ve doğrulukları operatörün deneyiminden büyük ölçüde etkilenir. Sonuç olarak, US/MR hedefli sistemlerinde bile lezyonu kaçırma veya yetersiz örnekleme riskini azaltmak için hedef başına 3 ila 5 biyopsi çekirdeği gerekebilir. Diğer 'genişletilmiş' MRG füzyon ve perilezyonel biyopsi şablonları araştırılmaktadır (bkz. Bölüm 5.2.7.1.4). Üçüncüsü, biyopsi öncesi MRG kullanımı, biyopside hedeflenen her bir MR lezyonu için toplu bir ISUP derecesi kullanılmasıyla bile derecelendirmenin yanlış neden olabilir (bkz. Bölüm 5.2.4.2.6). Klinisyenler MRG füzyon biyopsi sonuçlarını bu potansiyel derece değişimi bağlamında yorumlamalıdır. MRG ve MRG füzyon biyopsinin daha geniş kullanımını hesaba katmak için gelecekte risk gruplarının tanımlarının gözden geçirilmesi gerekecektir.

Son olarak, 'MR yolunun' yalnızca, PSA dahil klinik incelemeye dayalı standart biyopsiyi hak edecek kadar yüksek csPCa riskinin değerlendirildiği hastalarda uygulandığı vurgulanmalıdır. Herhangi bir PCa şüphesi olmayan bireylerde manyetik rezonans görüntülemenin yanlış pozitif bulgularda ve ardından gereksiz biyopsilerde artışla sonuçlanması muhtemeldir.

5.2.4.3 Biyopsi kararında MRG görüntüleme için kılavuzlar

Tanıtıcı açıklama	LE
MRG'nin olmadığı durumlarda sistematik biyopsi kabul edilebilir bir yaklaşımdır.	3

Tüm hastalar için öneriler	Güç derecesi
İlk tarama aracı olarak manyetik rezonans görüntüleme (MRI) kullanmayın.	Güçlü
MRG yorumlanması için PI-RADS yönergelerine uyun ve MRG sonuçlarını patoloji geri bildirimleriyle multidisipliner toplantılarda değerlendirin.	Güçlü

Daha önce biyopsi almamış hastalar için öneriler	Güç derecesi
Prostat biyopsisinden önce MRI yapın.	Güçlü
MRG pozitif olduğunda (yani PI-RADS > 3), füzyon ve sistematik biyopsiyi birleştirin.	Güçlü
MRG negatif olduğunda (yani, PI-RADS < 2) ve klinik PCa şüphesi düşük olduğunda (örneğin, PSA yoğunluğu < 0.15 ng/mL), hastayla ortak karar vererek biyopsiyi atlayın.	Zayıf

Daha önce biyopsisi negatif olan hastalar için öneriler	Güç derecesi
Prostat biyopsisinden önce MRI yapın.	Güçlü
MRG pozitif olduğunda (yani PI-RADS > 3), yalnızca hedefe yönelik biyopsi yapın.	Zayıf
MRG negatif olduğunda (yani, PI-RADS < 2) ve klinik PCa şüphesi yüksek olduğunda, hastayla ortak karar vermeye dayalı sistematik biyopsi yapın.	Güçlü

5.2.5 ***Temel biyopsi kararı***

Prostat biyopsisi ihtiyacı, PSA düzeyine, diğer biyobelirteçlere ve/veya şüpheli DRM ve/veya görüntülemeye bağlıdır (bkz. Bölüm 5.2.4). Yaş, olası komorbidite ve terapötik sonuçlar da önceden düşünülmeli ve tartışılmalıdır [253]. Risk sınıflandırması, gereksiz biyopsileri azaltmak için potansiyel bir araçtır [285].

PSA yüksekliği tek başına hemen biyopsi yapılmasını gerektirmemelidir. PSA seviyesi birkaç hafta sonra, aynı laboratuvarda standart koşullar altında aynı tahlil kullanılarak doğrulanmalıdır (yani boşalma, manipülasyon ve idrar yolu enfeksiyonu yok [İYE]) [286,
287]. Asemptomatik bir hastada PSA'yı düşürmek için ampirik antibiyotik kullanımı yapılmamalıdır [288].

Ultrason kılavuzluğunda ve/veya MRI füzyon biyopsi artık standart yöntemdir. Prostat biyopsisi ya transrektal ya da transperineal yaklaşımla yapılır. MRG ile önceden görüntüleme yapılmadan gerçekleştirildiğinde kanser saptama oranları, iki yaklaşım arasında benzerdir [257], ancak bazı kanıtlar transperineal yolla enfeksiyon riskinin azaldığını düşündürmektedir (bakınız Bölüm 5.2.6.4) [289, 290]. Prostatın transüretral rezeksiyonu (TURP), kanser tespiti için bir araç olarak kullanılmamalıdır [291].

5.2.6 ***Biyopsi kararını tekrarla***

5.2.6.1 Daha önce negatif biyopsiden sonra biyopsiyi tekrarlayın

Daha önce sistematik biyopsisi negatif olan erkeklere prostat MRG önerilmeli ve PIRADS > 3 bulgu olması durumunda tekrar (füzyon) biyopsi yapılmalıdır. Tekrar biyopsi için diğer endikasyonlar şunlardır:

- yükselen ve/veya sürekli yüksek seyreden PSA (risk tahminleri için bkz. Tablo 5.3);
- şüpheli DRM, %5-30 PCa riski [179, 180];
- soliter bir bulgu olarak intraduktal karsinom, ilişkili yüksek dereceli PCa için > %90 risk [292];

Güncel bir biyopsi dizisinde, atipik küçük asiner proliferasyon ve yüksek dereceli prostat intraepitelyal neoplazisi (PIN) tanısı konulduktan sonra biyopsi tekrarlanmasıyla csPCa bulma olasılığı sadece %6-8 idi. Bu oran negatif biyopsi sonrası tekrar biyopsilerinden anlamlı olarak farklı değildi. [293,294].

Diğer biyobelirteçlerin faydası belirsizliğini koruyor (bkz. Bölüm 5.2.3.1 ve 5.2.3.2).

5.2.6.2 Satürasyon biyopsisi

Satürasyon biyopsisi (> 20 kor) ile saptanan PCa insidansı %30-43'tür ve daha önceki biyopsiler sırasında örneklenen kor sayısına bağlıdır [295]. Satürasyon biyopsisi, transperineal teknikle yapılarak %38 oranında PCa tespit edilebilir. Üriner retansiyon oranı büyük ölçüde %1.2 ila %10 arasında değişmektedir [296-299].

5.2.7 ***Prostat biyopsisi prosedürü***

5.2.7.1 Örnekleme bölgeleri ve kor sayısı

5.2.7.1.1 Ultrason eşliğinde sistematik biyopsi

Sistematik biyopsiler için, örnek bölgeleri, kullanılan yaklaşımdan bağımsız olarak, prostat bezinin periferinde mümkün olduğunca arka ve yan bölgelerde olarak apekstenbazise doğru olmalıdır. Yaklaşık 30 cc büyüklüğündeki prostatlarda en az 8 sistematik biyopsi önerilir [3]. Daha büyük prostatlarda on ila 12 kor biyopsi önerilir, > 12 kor biyopsi almanın önemi henüz kesin değildir [300, 301].

DRM veya biyopsi öncesi MRG'de tanımlanan şüpheli alanlardan ek biyopsiler alınmalıdır; MRG ile görülebilen her lezyondan çok sayıda (3–5) kor alınmalıdır (bkz. Bölüm 5.2.4.2.7.2). Sistematik incelemeler ve meta-analizler dahil mevcut literatür, bir görüntü kılavuzlu tekniğin diğerine açık bir üstünlüğünü göstermez [250, 302-305].

5.2.7.1.2 Ultrason eşliğinde satürasyon biyopsisi

MRG lezyonlarına hedeflenerek alınan ek biyopsi korları, klinik anlamlı kanserin saptanmasını biraz artırabilir, ancak aynı zamanda klinik anlamsız kanserin saptanmasını da artırır [103, 307]. Bunun gerekçesi, bireysel hasta bazında dikkatle düşünülmelidir.

5.2.7.1.3 MRG'ye yönelik füzyon biyopsi

MRG'da şüpheli bir lezyon varlığında MR füzyon biyopsi, bilişsel rehberlik, US/MR füzyon yazılımıyla elde edilebilir. Sistematik incelemeler ve meta-analizler dahil mevcut literatür, bir görüntü kılavuzlu tekniğin diğerine açık bir üstünlüğünü göstermez [250, 302-305]. Ancak yaklaşımla ilgili olarak, MRG füzyon transrektal biyopsi ile MRG füzyon transperineal biyopsiyi karşılaştıran ve 8 çalışmayı analiz eden tek sistematik inceleme ve meta-analiz, transperineal yaklaşım kullanıldığında csPCa'nın saptanması için daha yüksek bir duyarlılık gösterdi (%86'ya karşı 73 %) [306]. Bu fayda özellikle ön bölgedeki tümörler için belirgindi. Her lezyondan çok sayıda (3–5) kor alınmalıdır (bkz. Bölüm 5.2.4.2.7.2).

5.2.7.1.4 'Genişletilmiş' MRI füzyon biyopsi?

Bölüm 5.2.4.2.6.2'de ayrıntılı olarak açıklandığı gibi, sistematik biyopsinin faydası, MRG füzyon biyopsinin hedefleme yanlışlıklarını telafi etmesidir. Bu nedenle, MRI ile yönlendirilen hedeflenmiş korlara ek olarak elde edilen çoklu peri-lezyonel (bölgesel) hedefli korlarla biyopsi stratejileri araştırılmaktadır [261, 262, 307-310]. Bu stratejilerin, pozitif MRI sonucu olan erkeklerde tanısal çalışma olarak şu anda önerilen sistematik ve füzyon biyopsi kombinasyonunun yerini alıp alamayacağını değerlendirmek için ileriye dönük klinik araştırmalara ihtiyaç vardır.

5.2.8 ***Prostat biyopsileri için kanıt ve kılavuzların özeti***

Kanıt özeti	
Çoklu biyopsi şemalarını içeren literatür incelemesi, prostat boyutuna bağlı olarak,başlangıç ve tekrar biyopsi hastalarının çoğunda 10 ila 12 kor bir şemanın optimal olduğunu göstermektedir. Bu biyopsi şemaları, periferik zon örneklemesini en üst düzeye çıkarmak için prostatın lateral yönüne ve apeksine doğru ağırlıklandırılmalıdır [3].	3
MRG füzyon transrektal biyopsi ile MRG füzyon transperineal biyopsiyi karşılaştıran, 8 çalışmayı analiz eden sistematik bir inceleme ve meta-analiz, transperineal yaklaşım kullanıldığında csPCa'nın saptanması için daha yüksek bir duyarlılık gösterdi (%86'ya karşı %73).	2
Sistematik incelemeler ve meta-analizler dahil olmak üzere mevcut literatür, birgörüntü kılavuzlu tekniğin diğerine açık bir üstünlüğünü göstermez.	2

Öneriler	
Yaklaşık 30 cc büyüklüğündeki prostatlarda en az 8 sistematik biyopsi önerilir ve daha büyük prostatlarda 10 ila 12 kor biyopsi önerilir, > 12 kor önemli ölçüde daha kesin değildir.	Güçlü
Transperineal biyopsiler, transrektal biyopsilere göre tercih edilir.	Güçlü
MRG'nin şüpheli bir lezyon gösterdiği durumlarda MR füzyon biyopsi, bilişsel rehberlik, US/MR füzyon yazılımı veya doğrudan rehberlik yoluyla elde edilebilir.	Zayıf

5.2.8.1 Biyopsi öncesi antibiyoterapi

5.2.8.1.1 Transperineal prostat biyopsisi

1.330 hastayı içeren toplam yedi randomize çalışma, biyopsi yolunun enfeksiyöz komplikasyonlar üzerindeki etkisini karşılaştırdı. Enfeksiyöz komplikasyonlar transrektal biyopside (657 erkek hastada 37) transperineal biyopsiye göre (673 erkek hastada 22) (RR: 1.81 [aralık 1.09-3.00], %95 GA) [311-318] anlamlı derecede daha yüksekti. Ek olarak, 162.577 hasta ile 165 çalışmayı içeren sistematik bir derleme, transperineal ve transrektal biyopsiler için sırasıyla %0.1 ve %0.9 sepsis oranlarını tanımlamıştır [319]. Son olarak, Birleşik Krallık'ta 2008-2019 yılları arasında on yıldan fazla bir süre boyunca yapılan 486.467 biyopsiyi içeren popülasyona dayalı bir çalışma, transperineal biyopside transrektal biyopsiye göre düşük sepsis ve enfeksiyon oranları gösterdi (%0.53'e karşı %0.31, p < 0,001) [320]. Mevcut kanıtlar, olası ulaşım zorluklarına rağmen transrektal yaklaşımın transperineal yaklaşım lehine terk edilmesi gerektiğini göstermektedir.

Bugüne kadar, transperineal prostat biyopsisi için farklı antibiyotik profilaksi rejimlerini araştıran hiçbir randomize kontrollü çalışma yayınlanmamıştır. Ancak rektal floradan uzak temiz bir işlem olduğu için kinolonlar veya diğer antibiyotiklerin rektal florada kullanılması gerekmeyebilir. Birçok tekli kohort serilerinde, yalnızca cilt florasını kapsayacak tek bir sefalosporin dozunun yeterli olduğu gösterilmiştir [299, 321]. Önceden negatif orta akım idrar testi ve perineal derinin rutin cerrahi dezenfeksiyon hazırlığı zorunludur. Bugüne kadar yapılmış en büyük çalışmalardan birinde, 1.287 hastaya sadece lokal anestezi altında transperineal biyopsi yapıldı [322]. Antibiyotik profilaksisi, tek bir oral sefuroksim veya sefaleksin dozundan oluşuyordu. Kalp kapağı replasmanı olan hastalara amoksisilin ve gentamisin ve şiddetli penisilin alerjisi olanlara sülfametoksazol verildi. Kinolon kullanılmamıştır. Sadece bir hastada idrar kültürü pozitif olan İYE gelişti ve hastaneye yatış gerektiren ürosepsis yoktu.

Tek doz IV sefazolin profilaksisi kullanılarak transperineal biyopsi yapılan 577 ardışık hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada, bir hastada (%0.2) hastaneye yatış gerektirmeyen prostatit görülmüştür [299]. Sepsis vakası görülmedi. Sadece sefazolin kullanan 485 hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada, 4 hasta (%0.8) enfeksiyöz komplikasyonlar yaşadı [323].

5.2.8.1.2 Transrektal prostat biyopsisi

1.786 erkeğin dahil olduğu sekiz randomize kontrollü çalışma (RKÇ)'nin meta-analizi, biyopsi öncesi rektal povidon-iyot preparatının antimikrobiyal profilaksiye ek olarak kullanımının, önemli ölçüde daha düşük enfeksiyöz komplikasyon oranı ile sonuçlandığını göstermiştir (RR: 0,55, %95 GA: 0,41–0,72). [318, 324-329]. Tek RKÇ'ler perineal cilt dezenfeksiyonu için hiçbir yarar kanıtı göstermedi [330], ancak biyopsi sonrası ile karşılaştırıldığında biyopsi öncesi rektal povidon-iyot uygulamanın bir avantajı olduğunu bildirdi [331].

671 erkek içeren dört RKÇ'nin meta-analizi, transrektal biyopsiden önce lavmanla rektal rektal temizlik yapılamsını değerlendirdi. Enfeksiyöz komplikasyonlar açısından anlamlı bir avantaj bulunmadı (RR: 0.96, %95 GA: 0.64–1.54) [318, 332-334].

3.857 hasta ile 26 RCT'nin meta-analizi, lokal anestezinin peri-prostatik enjeksiyonunun kullanımının enjeksiyon yapılmamasından daha fazla enfeksiyöz komplikasyona yol açtığına dair hiçbir kanıt bulamadı (RR: 1.07, %95 GA: 0.77–1.48) [318]. 2.230 hastayı içeren 9 RKÇ'nin meta-analizi, genişletilmiş biyopsi şablonlarının standart şablonlarla karşılaştırılabilir enfeksiyöz komplikasyonlar gösterdiğini bulmuştur (RR: 0.80, %95 GA: 0.53–1.22) [318]. Ek meta-analizler, iğne kılavuzu tipi (tek kullanımlık vs. yeniden kullanılabilir), iğne tipi (koaksiyel ve koaksiyel olmayan), iğne boyutu (büyük ve küçük) ve peri-prostatik sinir bloğu (standart ve genişletilmiş) için enjeksiyon sayısı ile ilgili enfeksiyon komplikasyonlarında fark bulmadı. [318].

1.753 hastayı içeren 11 çalışmanın meta-analizi, plasebo/kontrol ile karşılaştırıldığında antimikrobiyal profilaksi kullanıldığında transrektal prostat biyopsisinden sonra enfeksiyonların önemli ölçüde azaldığını göstermiştir (RR: 0,56, %95 GA:0,40- 0,77) [335].

Bu amaçla antibiyotik profilaksisi için genellikle florokinolonlar kullanılmıştır; ancak florokinolonların aşırı ve yanlış kullanımı florokinolon direncinde artışa neden olmuştur. Ek olarak, Avrupa Komisyonu, prostat biyopsisi dahil perioperatif antibiyotik profilaksisi amacıyla florokinolonların kullanım endikasyonunun askıya alınmasıyla sonuçlanan katı düzenleyici koşullar uygulamıştır [336].

Prostat biyopsisini takiben enfeksiyöz komplikasyonların önlenmesi için antibiyotik profilaksisine ilişkin sistematik bir inceleme ve meta-analiz, antibiyotik profilaksisi olarak florokinolonlara izin verilen ülkelerde, minimum bir tam günlük uygulamanın yanı sıra florokinolon direnci yada genişletilmiş tedavi için florokinolona ek farklı sınıf antibiyoterapi kombinasyonunun başlanmasının uygun tedavi olduğu sonucuna varmıştır. Direnç veya genişletilmiş profilaksi [335]. İki RKÇ'nin meta-analizi florokinolon kullanımının askıya alındığı ülkelerde, sefalosporinler veya aminoglikozitlerin proflaksi amacıyla kullanılabileceğini göstermiştir [335]. Üç RKÇ'nin meta-analizi, fosfomisinin florokinolonlardan üstün olduğunu bildirdi (RR: 0.49, %95 GA: 0.27-0.87) [335], ancak çalışmalarda bildirilen ilgili enfeksiyöz komplikasyonlar nedeniyle rutin genel kullanım açısından eleştirel olarak değerlendirilmelidir [337]. Başka bir olasılık, bugüne kadar standart bir kombinasyon oluşturulmamış olmasına rağmen, florokinolonlar olmadan güçlendirilmiş profilaksinin kulla-

nılmasıdır. Son olarak, rektal sürüntü/dışkı kültürüne dayalı hedefli profilaksi makuldür, ancak florokinolon olmayanlar üzerinde hiçbir RKÇ mevcut değildir. Enfeksiyon komplikasyonlarını azaltmak için prostat biyopsisi iş akışı için şekil 5.1'e bakın.

Bir meta-analiz temelinde, transrektal biyopsi öncesi önerilen antimikrobiyal profilaksi aşağıdaki şekilde planlanabilir:

1. Hedefe yönelik profilaksi - rektal sürüntü veya dışkı kültürüne dayalı.
2. Artırılmış profilaksi - iki veya daha fazla farklı antibiyotik sınıfı (not: bu seçenek antibiyotik yönetim programlarına aykırıdır).
3. Alternatif antibiyotikler:
   - fosfomisin trometamol (örn. biyopsiden önce 3 g ve biyopsiden 24-48 saat sonra 3 g);
   - sefalosporin (örn. seftriakson 1 g im; biyopsiden 24 saat önce başlayarak 3 gün boyunca 400 mg po sefiksim) aminoglikozid (örn. gentamisin 3 mg/kg iv; amikasin 15 mg/kg im).

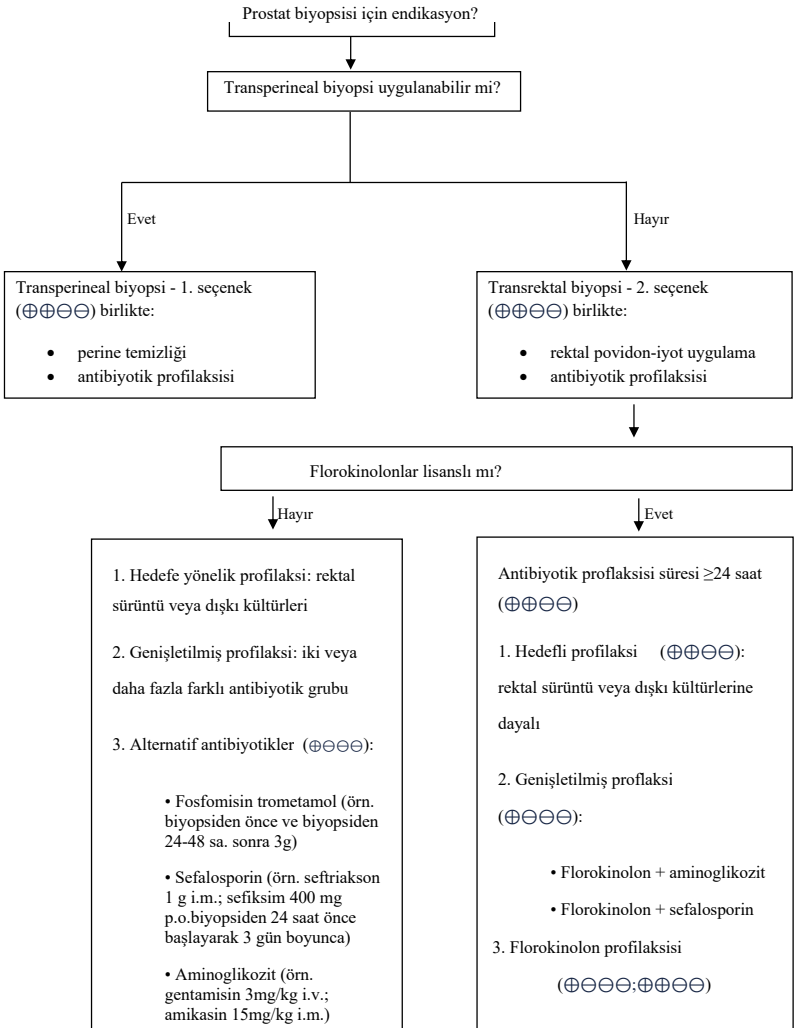
5.2.8.2 ***Prostat biyopsisi yapmak için kanıt ve tavsiyelerin özeti (EAU Ürolojik Enfeksiyonlar Yönergeleri Paneli ile uyumlu)***

Kanıt özeti	LE
1330 hastayı içeren yedi çalışmanın meta-analizi, transrektal biyopsiye kıyasla transperineal biyopsi yapılan hastalarda enfeksiyöz komplikasyonların önemli ölçüde daha az olduğunu göstermiştir.	1 A
1.786 erkeğin dahil olduğu sekiz RKÇ'nin meta-analizi, transrektal biyopsi öncesi rektal povidon-iyot preparatının antimikrobiyal profilaksiye ek olarak kullanımının, önemli ölçüde daha düşük enfeksiyöz komplikasyon oranı ile sonuçlandığını göstermiştir.	1 A
1.753 hastayla yapılan on bir çalışmayı kapsayan bir meta-analiz, plasebo/kontrol ile karşılaştırıldığında antimikrobiyal profilaksi kullanıldığında transrektal biyopsiden sonra enfeksiyonların önemli ölçüde azaldığını göstermiştir.	1 A

Öneriler	Güç derecesi*
Enfeksiyöz komplikasyon riskinin daha düşük olması nedeniyle transperineal yaklaşımı kullanarak prostat biyopsisi yapın.	Güçlü
Transperineal biyopsi için perineal cildin rutin cerrahi dezenfeksiyonunu yapın.	Güçlü
Transrektal prostat biyopsisinden önce erkeklerde rektal povidon-iyot kullanın.	Güçlü
Avrupa Komisyonu'nun EMEA/H/A-31/1452 hakkındaki nihai kararına uygun olarak prostat biyopsisi için florokinolonları kullanmayın.	Güçlü
Rektal sürüntü veya dışkı kültürü sonucuna dayalı proflaktik antibiyoterapi; artırılmış profilaksi (iki veya daha fazla farklı antibiyotik sınıfı); veya transrektal biyopsi için antibiyotik profilaksisi için alternatif antibiyotikler (örn., fosfomisin trometamol, sefalosporin, aminoglikozit) kullanın.	Zayıf
Transperineal biyopsi için antibiyotik profilaksisi olarak tek bir oral doz sefuroksim veya sefaleksin veya sefazolin kullanın. Şiddetli penisilin alerjisi olan hastalara sülfametoksazol verilebilir.	Zayıf
Farklı bölgelerden alınan prostat kor biyopsilerinin patoloji için ayrı olarak gönderildiğinden emin olun.	Güçlü

Yukarıdaki güç derecelendirmeleri, bu yeni önerilerin önemli klinik sonuçları nedeniyle burada açıklanmıştır. Transperineal yaklaşım yoluyla enfeksiyon riskinin daha düşük olduğunu gösteren verilerin kesinliği düşük olsa da, istatistiksel ve klinik önemi Güçlü derecesini garanti eder. Transperineal biyopside cildin rutin cerrahi dezenfeksiyonu ve transrektal biyopside povidon-iyodin rektal temizliği için de güçlü derecelendirmeler verilmiştir, çünkü veri kalitesi düşük olmasına rağmen klinik fayda yüksek ve pratik uygulama basittir. Avrupa'daki yasal nednelerle prostat biyopsisinde florokinolonlardan kaçınmak için 'Güçlü' bir derecelendirme verilir.

Şekil 5.1: Enfeksiyöz komplikasyonları azaltmak prostat biyopsisi yönetimi



GRADE Çalışma Grubu kanıt dereceleri.

- Yüksek kesinlik: (⊕⊕⊕⊕) gerçek etkinin, etki tahmininkine yakın olduğundan çok emin.
- Orta düzeyde kesinlik: (⊕⊕⊕ ⊖) etki tahmininden orta düzeyde emin: gerçek etkinin etkinin tahminine yakın olması muhtemeldir, ancak önemli ölçüde farklı olma olasılığı vardır.
- Düşük kesinlik: (⊕⊕ ⊖⊖) etki tahminine olan güven sınırlıdır: gerçek etki, etki tahmininden önemli ölçüde farklı olabilir.
- Çok düşük kesinlik: (⊕ ⊖⊖⊖) etki tahmininde çok az güven: gerçek etkinin etki tahmininden önemli ölçüde farklı olması muhtemeldir.

5.2.8.3 Biyopsi öncesi lokal anestezi

Ultrason eşliğinde periprostatik blok önerilir [339]. Enjeksiyonun apikal veya bazal yapılması önemli değildir. Lokal anestezinin rektum içerisine yapılmasının etkinliği, peri-prostatik enjeksiyondan daha düşüktür [340]. Lokal anestezi, MRI füzyon ve sistemik transperineal biyopsi için de etkili bir şekilde kullanılabilir [341]. Hastalar litotomi pozisyonuna alınır. Bupivakain perineal cilt ve ciltaltı dokulara enjekte edilir, ardından iki dakika sonra peri-prostatik blok uygulanır. Transperineal ve transrektal biyopsileri karşılaştıran 3 çalışmada ağrı derecesini karşılaştıran sistematik bir derleme, transperineal yaklaşımın önemli ölçüde daha ağrılı olduğunu bulmuştur. (RR: 1.83 [1.27–2.65]) [342]. RKÇ, peri-prostatik ve pudendal blok anestezi kombinasyonunun, sadece peri-prostatik anestezi ile karşılaştırıldığında, transperineal biyopsiler sırasında ağrıyı azalttığını göstermiştir [343].

5.2.8.4 Komplikasyonlar

TRUS biyopsisinin komplikasyonları Tablo 5.6'da [316] listelenmiştir. Prostat biyopsisinden sonra ölüm son derece nadirdir ve çoğu sepsis sonucudur [126]. Düşük doz aspirin biyopsi için artık mutlak bir kontrendikasyon değildir [346].

Sistematik bir derleme, benzer hematüri, hematospermi ve idrar retansiyonu oranlarına sahip TRUS biyopsilerine kıyasla transperineal için daha düşük oranda enfeksiyon oranları bulmuştur [347]. Transperineal ve TRUS biyopsileri karşılaştıran 4280 hasta içeren 13 çalışmada, komplikasyon oranlarında anlamlı bir fark bulamadı, ancak, TRUS biyopsisi yapılan 497 hastaya karşılık transperineal biyopsi yapılan 474 hastada sepsis geliştiği görüldü. Transperineal yaklaşımın daha fazla (lokal) anestezi gerektirdiği görüldü. [348].

Tablo 5.6: Kor sayısından bağımsız olarak TRUS biyopsi seansı başına komplikasyon yüzdesi

Komplikasyonlar	Etkilenen hastaların yüzdesi
Hematospermi	37.4
Hematüri > 1 gün	14.5
Rektal kanama < 2 gün	2.2
Prostatit	1.0
Ateş > 38,5°C	0,8
Epididimit	0.7
Rektal kanama > 2 gün +/– cerrahi müdahale	0.7
İdrar retansiyonu	0,2
Hastanede yatmayı gerektiren diğer komplikasyonlar	0,3

5.2.8.5 Seminal vezikül biyopsisi

SV (evreleme) biyopsileri için endikasyonlar tam olarak tanımlanmamıştır. > 15 ng/mL'lik bir PSA'da, tümör tutulumu olasılığı %20-25'tir [349]. Bir SV evreleme biyopsisi, yalnızca radikal tümör rezeksiyonu veya olası RT için tutulumu ekarte etmek gibi tedavi üzerinde belirleyici bir etkisi varsa yararlıdır. MRI ile karşılaştırıldığında faydası tartışmalıdır.

5.2.8.6 Transizyonel zon biyopsisi

İlk biyopsi sırasında transizyonel zon biyopsisinde tümör saptama oranı düşüktür ve sadece MRG lezyonu olması veya tekrarlayan biyopsi durumunda uygulanmalıdır [350].

5.2.9 ***Prostat iğne biyopsilerinin patolojisi***

5.2.9.1 İşleme

Prostatın farklı bölgelerinden alınan biyopsiler ayrı ayrı işleme alınır. İşlemden önce alınan patoloji korlarının sayısı ve uzunluğu kaydedilir. Biyopsi dokusunun uzunluğu, PCa saptama oranı ile önemli ölçüde ilişkilidir [351]. Optimum düzleştirme ve hizalamayı elde etmek için, doku kaseti başına en fazla üç kor yerleştirilmeli korları gergin ve düz tutmak için sünger veya kağıt kullanılmalıdır [352,353]. Küçük lezyonların saptanmasını optimize etmek ve derecelendirmenin hassasiyetini iyileştirmek için parafin bloklar üç seviyede kesilmeli ve immünohistokimya (IHC) için aradaki boyanmamış bölümler saklanmalıdır [354].

5.2.9.2 Mikroskopi ve raporlama

PCa tanısı histolojiye dayanır. Tanı kriterleri, kanserin patognomonik özellikleri, kanseri destekleyen majör ve minör özellikleri içerir. Şüpheli bir lezyon tanımlanırsa yardımcı boyama ve ek (daha derin) kesitler düşünülmelidir [354-356]. Patolojinin belirsizliği durumunda bölüm içi ve dışı konsültasyonlar ile ileri inceleme yapılır[354]. Bölüm 5.2.8.3, prostat biyopsilerini bildirmek için önerilen terminolojiyi listeler [352]. Prostat kanserinin küçük oranlarda olsa da alt tipleri bulunmkatadır; örneğin asiner adenokarsinom (PCa'nın > %95'i), duktal adenokarsinom (< %5) ve kötü diferansiye küçük veya büyük hücreli nöroendokrin karsinom (< %1) gibi PCa tipi ve alt tipi bildirilmelidir. PCa'nın, duktal adenokarsinom ve küçük/büyük hücreli nöroendokrin karsinomun agresif seyirli olacağı patoloji raporunda yorumlanmalıdır [352].Son yıllarda, Gleason grade 4 kribriform patern olan hastalarda biyokimyasal nüks, metastatik hastalık ve hastalığın mortal seyretme riskinin arttığını destekleyen önemli kanıtlar mevcuttur. [357,358].Belirlenen sebeplerle kribriform paternin raporlanması önerilir) [89, 359]. Kanser hücrelerinin bazal hücrelerin korunarak var olan prostat kanallarına ve asiner yapı içerisine yayılması ve bu yapıları genişletmesi[89] olarak tanımlanan intraduktal karsinom, yüksek dereceli PIN'den [360] ayırt edilmelidir. Biyokimyasal nüks ve kansere özgü sağkalım (CSS) açısından olumsuz prognoz taşır.[361, 362]. İzole olarak yada adenokarsinom ilişkili olarak varlığı mutlaka bildirilmelidir. [89].

5.2.9.2.1 Prostat biyopsilerini raporlamak için önerilen terminoloji [287]

Öneriler	Güç derecesi
Malignite için negatif/benign; uygunsa, bir açıklama ekleyin.	Güçlü
Aktif inflamasyon.	
Granülomatöz inflamasyon.	
Yüksek dereceli prostat intraepitelyal neoplazisi (PIN).	
Adenokarsinom (PINATYP) için şüpheli, atipik bezleri olan yüksekdereceli PIN.	
Adenokarsinom/atipik küçük asiner proliferasyon içinşüpheli atipik bezlerin/lezyonun odağı, kanser için şüpheli.	
Adenokarsinom tipini ve alt tipini ve kribriform paterninin varlığını	
İntraduktal karsinom.	

Her biyopsi bölgesi, konumu (örnekleme bölgesine göre) ve histolojik tipi ve ISUP 2014 derecesini içeren histopatolojik bulgular dahil olmak üzere ayrı ayrı rapor edilmelidir [88]. Hedef başına çok sayıda kor içeren MRI füzyon biyopsiler için, ISUP derecesi ve yüksek dereceli karsinom yüzdesi, hedeflenen lezyon başına rapor edilmelidir [89]. Hedeflenen biyopsiler negatifse, yoğun inflamasyon, fibromüsküler hiperplazi veya granülomatöz inflamasyon gibi spesifik iyi huylu patolojinin varlığından söz edilmelidir [89, 363]]. Tüm sistematik (hedeflenmemiş) ve hedeflenmiş biyopsileri içeren global bir ISUP derecesi de rapor edilmektedir (bkz. Bölüm 4.2). ISUP derecesi, mevcut her Gleason derecesinin toplam kapsamını tahmin ederek, karsinom için pozitif olan tüm biyopsileri hesaba katar. Örneğin, üç biyopsi bölgesi tamamen Gleason derece 3'ten ve yalnızca bir biyopsi bölgesi Gleason derece 4'ten oluşuyorsa, global ISUP derecesi 2 (yani GS 7[3+4]) veya 3 (yani GS 7[4+3)] olur. Gleason derecesi 3'ün büyüklüğü Gleason derecesi 4'ü aşıp aşmamasına bağlıdır, oysa daha kötü Gleason derecesi ISUP derecesi 4 olacaktır (yani GS 8[4+4]). Son yayınlar, global ISUP derecesinin, prostatektomi ISUP derecesini [364] ve biyokimyasal nüks (BCR)'yi [365] öngörmede biraz daha üstün olduğunu göstermiştir.

Lenfovasküler invazyon (LVI) ve ekstraprostatik uzanım, her ikisi de olumsuz prognostik bilgi taşıdığından, tespit edilirse rapor edilmelidir [366-368].

Sistematik (hedeflenmemiş) biyopside karsinom pozitif korların oranı ve biyopsi çekirdeği başına tümör tutulumunun derecesi; RP örneklerinde ISUP derecesi, tümör hacmi, cerrahi sınır ve patolojik evre ile koreledir ve BCR, prostatektomi sonrası progresyon ve RT başarısızlığını öngörür. Bu parametreler, RP ve RT başarısızlığından sonra patolojik evreyi ve SV invazyonunu tahmin etmek için oluşturulan nomogramlara dahil edilir [369-371]. Bu nedenle bir patoloji raporu, hem karsinom pozitif korların oranını hem de her bir kor için kanser tutulumunun derecesini sağlamalıdır. Biyopsideki mm cinsinden uzunluk ve karsinom yüzdesi eşit prognostik etkiye sahiptir [372]. Tek bir korda adenokarsinomun %50'den fazla oluşu, bazı aktif izlem protokollerinde [373] ISUP derece 1 olan hastalar için aktif izleme karşılık erken tedavi protokolü açısından sınır noktasıdır.(bkz. Bölüm 6.1.1.2).

Glandüler doku içermeyen prostat biyopsisi tanısal olarak yetersiz olarak bildirilmelidir. Karsinom pozitif prostat biyopsisi için bildirilmesi zorunlu unsurlar şunlardır:

- karsinom türü;
- birincil ve ikincil/en kötü Gleason derecesi (biyopsi bölgesi başına ve tamamı);
- Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği derecesi (ISUP)(tamamı);
- yüksek dereceli karsinom yüzdesi (tamamı);
- karsinomun boyutu (mm veya yüzde olarak) (biyopsi bölgesi başına);
- varsa: ekstraprostatik uzanım, SV invazyonu, lenfovasküler invazyon, intraduktal karsinom/kribriform patern, peri-nöral invazyon;
- Birden fazla kor içeren MRI füzyon biyopsiler için, hedeflenen bölge başına toplu ISUP derecesi ve yüzde yüksek dereceli karsinom raporu;
- Karsinom-negatif MRG füzyon biyopsi için spesifik iyi huylu patoloji, örneğin, varsa fibromüsküler hiperplazi veya granülomatöz inflamasyon rapor edin [89].

5.2.9.3 Doku bazlı prognostik biyobelirteç testi

Kapsamlı bir literatür taraması ve birkaç panel tartışmasından sonra, bir ASCO-EAU-AUA multidisipliner uzman paneli, doku bazlı PCa biyobelirteçlerinin kullanımına ilişkin önerilerde bulundu. Öneriler, preparat olarak mevcut 5 testle (Oncotype Dx ®, Prolaris ®, Decipher ®, Decipher PORTOS ve ProMark ®) sınırlıydı ve büyük retrospektif çalışmalarda kapsamlı doğrulama ve test sonuçlarının klinik karar almayı gerçekten etkileyebileceğine dair kanıtlar vardı [374].

Seçilmiş ticari olarak temin edilebilen testler, aktif izlem(AS)'den fayda görecek erkekleri ve küratif tedavi gerektiren csPCa'ıları belirlemek ve ayrıca RP sonrası hasta yönetimine rehberlik etmek için klinik çok değişkenli modellerin prognostik doğruluğunu önemli ölçüde iyileştirdi. Ek olarak, birkaç çalışma doku biyobelirteç testleri ve MRG bulgularının bir AS planında csPCa tespitini bağımsız olarak geliştirdiğini gösterdi, ancak hangi hastaların her iki testten de yararlanacağı belirsizliğini koruyor. Ticari olarak mevcut bu testlerin kullanımının onkolojik sonuç üzerindeki uzun vadeli etkisi kanıtlanmadığından ve ileriye dönük denemeler büyük ölçüde eksik olduğundan, Panel bu testlerin rutin olarak değil, yalnızca test sonucunun klinik olarak uygulanabilir olduğu hasta alt gruplarında sunulması gerektiği sonucuna varmıştır.

5.2.9.4 Radikal prostatektomi örneklerinin histopatolojisi

5.2.9.4.1 Radikal prostatektomi örneklerinin işlenmesi

RP örneklerinin histopatolojik incelemesi, PCa'nın patolojik evresini, histopatolojik tipini, derecesini ve cerrahi sınırlarını tanımlar. RP örneklerinin kanser lokasyonunun, çok odaklılığın ve heterojenliğin değerlendirilmesini sağlamak için tamamen bloklanması önerilir. Maliyet etkinliği için, özellikle > 60 g prostatlar için kısmi bloklama da düşünülebilir. Toplam bloklama ile karşılaştırıldığında, bu yöntemle kısmi bloklama, pozitif sınırların %5'ini ve ekstraprostatik uzanımın %7'sinin atlanmasına neden olur. [375].

Tüm RP numunesi, cerrahi sınırları göstermek için laboratuvara teslim edildikten sonra boyanmalıdır. Boyama sonrası numuneler, tercihen kesit alınmadan önce en az 24 saat tamponlu formalin içine sabitlenir. Daha homojen fiksasyon sağlayan formalin enjekte edilerek ve 24 saat sonra kesit alınarak fiksasyon arttırılabilir [376]. Fiksasyondan sonra apeks ve taban (mesane boynu) çıkarılır ve (para)sagital veya radyal kesitler halinde kesilir; traşlama önerilmez [87]. Numunenin geri kalanı, üretranın uzun eksenine dik olarak enine, 3-4 mm'lik kesitler halinde kesilir. Elde edilen doku parçaları bloklanabilir ya da kesitlemeden sonra dörde bölünerek mikroskopik inceleme için işleme alınabilir. Bütün halde lama alınmış spesmenler daha iyi topografik görselleştirme, daha hızlı histopatolojik inceleme ve ameliyat öncesi görüntüleme ile daha iyi korelasyon sağlar, ancak daha zaman alıcıdır ve uzmanlaşma gerektirir. Rutin kesitleme için, bütün montajların avantajları dezavantajlarından daha fazla değildir.

5.2.9.4.1.1 Prostatektomi numunelerinin işlenmesi için yönergeler

Öneriler	**Güç derecesi**
Dörde bölerek ya da bütün halde lama yerleştirerek bloklama sağlayın.	Güçlü
Cerrahi sınırı değerlendirmek için kesmeden önce tüm yüzeyi boyayın.	Güçlü
Sagital veya radyal kesitli koni yöntemini kullanarak apeksi vetabanı ayrı ayrı inceleyin.	Güçlü

5.2.9.4.1.2 Radikal prostatektomi numune raporu

Patoloji raporu, klinik karar verme sürecine ilişkin prognostik özellikler hakkında temel bilgiler sunmaktadır (Tablo 5.7). Her RP örneği için sağlanacak karmaşık bilgilerin bir sonucu olarak, sinoptik (benzeri) veya kontrol listesi raporlamasının kullanılması önerilmektedir (Tablo 5.8). Sinoptik raporlama daha şeffaf ve eksiksiz patoloji raporlaması ile sonuçlanır [377].

Tablo 5.7: Patoloji raporu tarafından sağlanan zorunlu unsurlar

Patoloji raporu ile elde edilen zorunlu unsurlar
Histopatolojik tip: PCa'nın > %95'i geleneksel (asiner) adenokarsinomu temsil eder.
ISUP derecesine göre derecelendirme
İntraduktal ve/veya kribriform karsinom varlığı.
Tümör (alt) evreleme ve cerrahi sınır durumu: ekstraprostatik uzanımın yeri ve büyüklüğü, mesane boynu invazyonunun varlığı, ekstraprostatik uzanımın veya seminal vezikül invazyonunun yönü, pozitif cerrahi sınırların yeri ve büyüklüğü.
Baskın tümörün çok odaklılığı, çapı/hacimi ve bölgesel konumu hakkında ekbilgi sağlanabilir.

Tablo 5.8: Örnek kontrol listesi: prostatektomi örneklerinin raporlanması

Histopatolojik (alt) tip
Karsinom tipi, örneğin geleneksel asinaradenokarsinom, (küçük hücreli) nöroendokrinhücreli karsinom veya duktal adenokarsinom
Alt tip, örneğin geleneksel asiner, duktal, müsinöz
Histolojik derece
Birincil (baskın) Gleason derecesi İkincil Gleason derecesi Üçüncül Gleason derecesi (varsa) Genel ISUP derecesi Gleason derecesi 4 veya 5'in yaklaşık yüzdesi
Tümör miktar tayini (isteğe bağlı)
İlgili prostat yüzdesi Baskın tümör nodülünün boyutu/hacmi
Patolojik evreleme (pTNM)
Ekstraprostatik uzantı varsa: • odak mı yoksa yaygın mı olduğunu belirtin (bkz. Bölüm 5.2.9.4.4); • yerini belirtin; • seminal vezikül invazyonu olup olmadığını belirtin. *Varsa, bölgesel lenf nodu:* • yer; • alınan nodu sayısı; • invaze nod sayısı.
Cerrahi sınırlar
Sınırda karsinom varsa: • yerini belirtin; • Yayılım: odak veya yaygın (bkz. Bölüm 5.2.9.4.6) • Sınırdaki derece (en yüksek).
Diğer
Lenfovasküler/anjiyo invazyon varlığıBaskın tümörün yeri İntraduktal karsinom/kribriform patern varlığı

5.2.9.4.3. Prostatektomi numunelerinde ISUP derecesi
(ISUP 2014 modifiye edilmiş) Gleason sistemi kullanılarak klasik prostat adenokarsinomunun derecelendirilmesi klinik davranış ve tedavi yanıtı için en güçlü prognostik faktördür [88]. ISUP derecesi, prostatektomiden sonra hastalığa özgü sağkalımı öngören nomogramlara dahil edilmiştir [378].

ISUP derecesi, en çok ve ikinci en baskın (hacim açısından) Gleason derecesinin toplamına dayanır. ISUP derece 1 Gleason skor 6'dır. ISUP derece 2 ve 3 Gleason skor 3 ve 4 bileşenlerini içerir; >%50 Gleason skor 3 olduğunda ISUP derece 2 ve <%50 olduğuna ISUP derece 3 olarak raporlanır. Neredeyse tamamen Gleason derece 3'ten oluşan bir karsinomda, minör (< %5) bir Gleason patern 4 bileşeninin varlığı Gleason skora dahil edilmez (ISUP derece 1), ancak varlığı hakkında bilgilendirme yapılır.

ISUP derece 4 büyük ölçüde Gleason derece 4 ve ISUP derece 5 Gleason derece 4 ve 5'in bir kombinasyonunun veya yalnızca Gleason derece 5'ten oluşur. Birden fazla tümör için genel bir ISUP derecesi verilir, ancak daha yüksek ISUP derecesine sahip ayrı bir tümör odağı hakkında da bilgilendirme yapılmalıdır. Tersiyer Gleason derece 5, eğer PCa hacminin > %5'i ise ve BCR(biyokimyasal nüks) için olumsuz bir prognostik gösterge ise ISUP derecesine dahil edilmelidir. %5'ten az ise, varlığı raporda minör dereceli bileşen olarak belirtilmelidir [89, 379].

5.2.9.4.4 Ekstraprostatik uzanım
Ekstraprostatik uzanım, periprostatik yağ dokusu veya prostat bezi sınırlarının dışına uzanan doku (örneğin, nörovasküler demet, anterior prostat) olarak tanımlanır. Mikroskobik mesane boynu invazyonu ekstraprostatik uzanım olarak kabul edilir. Ekstraprostatik uzanımın yerini ve boyutunu bildirmek gereklidir çünkü sonraki dönemde nüks riski ile ilişkilidir [380].

Ekstraprostatik uzanımın belirli kabul görmüş bölgesel, yaygın veya mikroskopik gibi bir tanımı yoktur. Lokal ekstraprostatik uzanım bazı yazılarda tutulan gland sayısı ile tanımlanırken bazı yazılarda invazyon derinliğinin milimetre cinsinden ölçümü şeklinde tanımlanır.

Prostat apeksinde çizgili kas ile birlikte görünen tümör dokusu ekstraprostatik uzanım olarak değerlendirilmez. Mesane boynundaki düz kasların mikroskobik invazyonu mesane duvar invazyonu ile eşdeğer değildir.(T4 olarak değerlendirilmez). Prognoz açısından önemi olmadığı için ekstraprostatik uzanım olarak(pT3a) bildirilmelidir. Evre pT4, tümör makroskopik olarak mesane duvarına invazyon gösterdiğinde raporlanır. [386].

5.2.9.4.5 PCa hacmi

RP numunelerinde PCa hacminin prognostik değeri belirlenmemiştir [382,387-390]. Bununla birlikte, klinik olarak anlamlı kanserden önemsizi ayırt etmek için geleneksel olarak 0,5 mL'lik bir sınır değeri kullanılır [387]. Prostat görüntülemesindeki iyileştirmeler, kanser hacminin ameliyat öncesi daha doğru bir şekilde ölçülmesini sağlar. En azından baskın tümör nodülünün çapının/hacminin değerlendirilmesi veya kanser dokusu yüzdesinin kaba bir tahmininin yapılmasını sağlar[391].

5.2.9.4.6 Cerrahi sınır durumu

Cerrahi sınır, biyokimyasal nüks için bağımsız bir risk faktörüdür. Tümör hücreleri numune yüzeyindeki mürekkeple temas halindeyse cerrahi sınır pozitiftir. Tümör hücreleri boyalı yüzeye yakınsa [388] veya boyanmayan doku yüzeyindeyse cerrahi sınr negatiftir. Ezilme artefaktları olan dokularda cerrahi sınırı belirlemek mümkün olmayabilir [392].

Cerrahi sınır patolojik evrelemeden ayrı değerlendirilir ve pozitif cerrahi sınır ekstraprostatik uzanım olduğunu göstermez [393]. Cerrahi sınır pozitifliği ile nüks riski arasında bir ilişki olduğuna dair kanıtlar vardır [394, 395]. Bununla birlikte, multifokalite ve cerrahi sınır pozitifliğinin genişliği hakkında bazı göstergeler verilmelidir, örneğin, tutulumun mm cinsinden genişliği: fokal, <1 mm yaygın > 1 mm [396] veya pozitif cerrahi sınır tutulumu olan blok sayısı. Pozitif sınırdaki Gleason skorunun raporlanması gerekir [394,397].

5.3 Tanı - Klinik Evreleme

*5.3.1 **T-evreleme***

Risk tablosunda kullanılan cT kategorisi yalnızca DRM bulgusuyla ilişkilidir. Lokal evreleme için görüntüleme parametreleri ve biyopsi sonuçları şimdiye kadar risk kategorisi sınıflandırmasının bir parçası değildir [398].

5.3.1.1 TRUS

Transrektal US, organa sınırlı hastalığı öngörmede DRM'den daha doğru değildir [399]. Bazı tek merkezli çalışmalar, 3D TRUS veya renkli Doppler kullanılarak lokal evrelemede daha iyi sonuçlar bildirmiştir ancak bu iyi sonuçlar büyük ölçekli çalışmalarla doğrulanmamıştır [400, 401].

5.3.1.2 MR

MRG'de lokal evreleme için T2 ağırlıklı görüntüleme en kullanışlı yöntem olmaya devam etmektedir. Bir meta-analizden toplanan veriler,sırasıyla ekstraprsotatik uzanım, seminal vezikül invazyonu, T3 evre için 0.57 (95% CI: 0.49–0.64) ve 0.91 (95% CI: 0.88–0.93), 0.58 (95% CI: 0.47–0.68) ve 0.96 (95% CI: 0.95–0.97), ve 0.61 (95% CI: 0.54–0.67) ve 0.88 (95% CI: 0.85–0.91) oranlarında duyarlılık ve özgüllük gösterdi.

Ekstraprostatik uzanım ve seminal vezikül invazyonu yüksek alan gücünde daha net görünmektedir (3 Tesla) [402], fonksiyonel görüntülemenin faydaları tartışılmaya devam etmektedir [402,403].

Hollanda'da yedi farklı merkezde RP ile tedavi edilen 552 erkekte, MRG, organa sınırlı hastalık belirlemede DRM'ye göre önemli ölçüde daha yüksek duyarlılık (%51'e karşı %12; p < 0,001) ve daha düşük özgüllük (%82'ye karşı %97; p < 0,001) gösterdi. DRM bulguları yerine MRI bulguları kullanılarak yeniden tanımlanan tüm risk grupları, gelişmiş ayırt etme gücü ve Will Roger fenomeni nedeniyle daha iyi BCR'siz sağkalım gösterdi [404].

Geleneksel olarak, EPE/SVI, doğrudan kalitatif işaretler (örneğin, prostat sınır düzensizliği, kapsül yapısında bozulma, periprostatik yağ içinde tümör varlığı, rektoprostatik açının obliterasyonu, nörovasküler demetlerin asimetrisi veya SV'lerde fokal düşük sinyal yoğunluğu) kullanılarak MRG'de teşhis edilir. [405). Bu tür öznel değerlendirmelerde, yorumlayanın deneyimi büyük önem taşır [406] ve yorumlayıcılar arası uyum, 0,41 ile 0,68 arasında değişen kappa (κ) değerleriyle orta düzeydedir [407]. Tümör kapsülü temasının (LCC) uzunluğu da ekstraprostatik uzanımın önemli bir göstergesi olabilir; ideal sınır değeri tartışmalı olmasına rağmen nicel olma avantajına sahiptir [408]. Sübjektif nitel işaretleri ve/veya LCC'yi bir puanda birleştiren birkaç derecelendirme sistemi, yorumlayıcılar arasında önemli bir uyum oranıyla (κ = 0,63-0,74), ancak düşük özgüllük (0,71-0,77) pahasına EPE (0,68–0,82) için iyi bir duyarlılık göstermiştir; ancak bu değerlerin hiçbiri diğerlerine göre kesin bir üstünlük göstermemiştir [409].

Manyetik rezonans görüntüleme bulguları, klinik ve biyopsi verileriyle birleştirildiğinde patolojik evre tahminini iyileştirebilir. Sonuç olarak, EPE/SVI veya pozitif cerrahi sınırları öngörmek için çok değişkenli risk hesap-

layıcıları geliştirildi [410]. Bu risk hesaplayıcılarının, MRI tabanlı özellikleri olmayan nomogramlardan önemli ölçüde daha iyi ayrım yaptığını göstermiştir [411-413]. Bununla birlikte, önemli ölçüde yanlış kalibrasyon nedeniyle sınırlı kalırlar ve bu nedenle sonuçları dikkatle yorumlanmalıdır.

Fokal (mikroskopik) ekstraprostatik uzanım için düşük duyarlılığı nedeniyle, düşük riskli hastalarda lokal evreleme için MRG önerilmez [414-416]. Bununla birlikte, MRG tedavi planlaması için hala yararlı olabilir.

5.3.2 ***N-evreleme***

5.3.2.1 Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme

Abdominal BT ve T1-T2 ağırlıklı MRG, LN çapı ve morfolojisini kullanarak nodal invazyonu dolaylı olarak değerlendirir. Bununla birlikte, metastatik olmayan LN'lerin boyutu büyük ölçüde değişir ve LN metastazlarının boyutuyla örtüşebilir. Genellikle kısa ekseni pelvis içinde > 8 mm ve pelvis dışında > 10 mm olan LN'ler malign olarak kabul edilir. Bu sınır değerleri azaltmak duyarlılığı artırır, ancak özgüllüğü azaltır. Sonuç olarak, boyut için ideal değerler belirsizliğini koruyor [417, 418]. Bilgisayarlı tomografi ve MRI duyarlılığı %40'tan azdır [419, 420]. ISUP derecesi < 4 kanser, PSA < 20 ng/mL veya lokalize hastalığı [421-423] olan hastalarda BT ile mikroskobik LN metastazı saptanması < % 1'dir.

Difüzyon ağırlıklı MRG (DW-MRI) normal büyüklükteki düğümlerdeki metastazları saptayabilir, ancak negatif bir DW-MRI, LN metastazlarının varlığını ekarte edemez ve DW-MRI, geleneksel görüntülemeye göre LN evrelemesi için yalnızca orta düzeyde bir iyileşme sağlar [424].

5.3.2.2 MRI bulgularını ve klinik verileri içeren risk hesaplayıcıları

BT ve MRG, pozitif LN'lerin doğrudan saptanması için hassasiyete sahip olmadığı için, lenf nodu pozitif hastaların riskini tahmin etmek için klinik ve biyopsi bulgularını birleştiren nomogramlar kullanılmıştır [425-427]. Bu nomogramlar iyi risk hesaplamada etkili olsa da sistematik biyopsi bulguları kullanılarak geliştirilmiştir ve bu nedenle kombine MRG füzyon biyopsi ve sistematik biyopsi ile tanısı konan hastalar için uygun olmayabilir.

MRG füzyon biyopsi bulgularını ve MRG'den türetilen bulguları birleştiren iki model yakın zamanda doğrulamaya tabi tutulmuştur [428, 429]. Bir model, LN metastazı prevalansı %13.9 olan (geliştirme kohortunda %16.9) 187 hastadan oluşan harici bir kohortta test edildi. C-endeksi 0.73 idi (geliştirme kohortunda 0.81'e karşı); Kalibrasyon analizinde, model gerçek riski yüksek tahmin etme eğilimindeydi [428]. Diğer model, %8 LN invazyonu prevalansı olan (geliştirme kohortunda %12,5'e kıyasla) 487 hastadan oluşan çok merkezli bir kohortta doğrulanmıştır. AUC(eğri altındaki alan) 0,79 idi (geliştirme kohortunda 0,81'e karşı). %7'lik bir risk cut off kullanmak, 273 hastada (kohortun %56'sı) LN diseksiyonunu önlerken, 7 hastada LN invazyonunu atladı (%7 eşiğinin altındaki hastaların %2.6'sı; LN invazyounu olan 38 hastanın %18'i). [430]. Bu nedenle, genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu (eLND) adaylarını belirlemek için MRG füzyon biyopsiden sonra bu nomogram ve %7'lik bir eşik kullanılmalıdır.

5.3.2.3. Kolin PET/CT

609 hastanın meta-analizinde, kolin PET/BT'nin pelvik LN metastazları için duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %62 (%95 GA: %51-66) ve %92 (%95 GA: %89-94) olmuştur. [431]. Orta derecede nodal tutulum riski (%10-35) olan 75 hastayı kapsayan prospektif bir çalışmada, duyarlılık bölge bazlı analizde sadece %8.2 ve hasta bazlı analizde %18.9 idi, bu da klinik anlamlı olamayacak kadar düşük [7]. 432]. Kolin PET/BT'nin duyarlılığı, yüksek risk altındaki hastalarda %50'ye ve çok yüksek risk altındaki hastalarda %71'e yükselir, her iki durumda da kontrastlı BT'den daha iyi performans gösterir [433]. Kolin PET/CT ve DW-MRI arasındaki karşılaştırmaların sonuçları çelişkilidir. [432, 434-436].

Düşük duyarlılığı nedeniyle, kolin PET/BT, LN metastazlarının saptanması veya risk faktörleri veya nomogramlara dayalı bir nod diseksiyonunun ekarte edilmesi için klinik olarak kabul edilebilir tanısal doğruluğa ulaşmaz (bkz. Bölüm 6.3.4.1.2).

5.3.2.4 Prostata özgü membran antijen bazlı PET/CT

Prostata özgü membran antijeni (PSMA) pozitron emisyon tomografisi (PET)/BT için birkaç farklı radyofarmasötik ajan kullanır; yayınlanmış çalışmaların çoğu, PSMA PET görüntüleme için ^{68}Ga kullandı, ancak az bir çalışmada ^{18}F-etiketleme kullanıldı. Şu anda, geliştirilmekte olan ilave yeni radyoizotoplar ile bu tür izotopların karşılaştırılması hakkında kesin bir veri bulunmamaktadır. Prostata özgü membran antijeni, prostat dokusuna özgüllüğü nedeniyle de etkili bir hedeftir, ancak diğer prostat dışı malignitelerde veya iyi huylu koşullarda ekspresyon, yanlış pozitif bulgulara neden olabilir [437-441].

Prospektif, çok merkezli bir çalışma, yeni tanı konmuş PCa ve negatif kemik taraması bulguları olan hastalarda ^{68}Ga-PSMA PET/CT kullanımını ele aldı·Pozitron emisyon tomografisi 17 hastada pozitifti ve hasta bazında sırasıyla %41.5 (%95 GA: 26.7-57.8) ve %90.9 (%95 GA: 79.3-96.6) duyarlılık ve özgüllük ile sonuçlandı. Hastaların %12.6'sında bir tedavi yaklaşımını etkiledi. [442]. Başka bir prospektif çok merkezli çalışma, ePLND ile

RP öncesi primer PCa'lı 117 hastada LN evrelemesi için ^{18}F-DCFPyL PET/CT'nin tanısal doğruluğunu araştırdı.^{18}F-DCFPyL PET/CT, pelvik LN metastazlarının saptanması için yüksek bir özgüllük (%94.0; CI: %86.9-97.5) ve sınırlı bir duyarlılık (%41.2, GA: 19.4-66.5) gösterdi [443]. Bir faz II/III prospektif, çok merkezli çalışmada (OSPREY) karşılaştırılabilir sonuçlar gösterilmiştir. Yüksek riskli prostat kanseri olan 252 hastayı içeren çalışmada PLND ile birlikte RP uygulanan hastalarda, pelvik nodal tutulum için ^{18}F-DCFPyL PET/CT medyan özgüllüğü %97,9 (%95 GA: %94,5-99,4) ve medyan duyarlılığının %40,3 (%28,1-52,5) olduğu gösterildi. [444]. Bu, mevcut PSMA tabanlı PET/CT görüntülemenin henüz tanısal ePLND'nin yerini alamayacağını göstermektedir.

Prostata özgü antijen, pozitif bir PSMA PET/CT'nin öngörücüsü olabilir. PSA düzeyleri > 10 ng/mL olan hastalar, PSA düzeyleri < 10 ng/mL olan hastalara göre anlamlı ölçüde daha yüksek tutulum gösterir [446].

PSMA PET/CT ve MRI karşılaştıran, 13 çalışmayı (n = 1.597) içeren sistematik bir inceleme ve meta-analizde yapıldı [447]. ^{68}Ga-PSMA'nın orta ve yüksek riskli PCa'da ameliyat öncesi LN metastazlarını evrelemek için daha yüksek bir duyarlılığa ve karşılaştırılabilir bir özgüllüğe sahip olduğu bulundu. Başka bir prospektif çalışma, 36 yüksek riskli PCa hastasının nodal evrelemesinde MRG'ye kıyasla PSMA PET/CT'nin üstün duyarlılığını bildirdi [448].

PSMA PET/CT, LN tutulumu için klinik karar vermeyi etkileyen iyi bir duyarlılığa ve özgüllüğe sahiptir. 37 makaleyi içeren bir derleme ve meta-analizde, ilk evreleme için PSMA PET/BT yapılan hastalarda bir alt grup analizi yapılmıştır. Hasta bazlı bir analizde,^{68}Ga-PSMA PET'in duyarlılığı ve özgüllüğü, RP sırasında eLND'den sonra sırasıyla %77 ve %97 idi. Lezyon bazlı analizde, duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %75 ve %99'du [445].

Özetle, PSMA PET/BT N-evrelemede MRG, abdominal kontrastlı BT veya kolin PET/BT'ye kıyasla daha uygundur; bununla birlikte, PET'in çözünürlüğü (~5 mm) altında küçük LN metastazları yine de gözden kaçabilir.

5.3.2.5 MRI ve PSMA bulgularını içeren risk hesaplayıcıları

Son zamanlarda, uluslararası, çok merkezli bir çalışma, PCa hastalarında pelvik LN metastatik hastalığını tahmin etmek için PSMA PET'i mevcut nomogramlara dahil etti. RARP ve ePLND uygulanan 757 hastada 3 nomogramın performansı değerlendirildi. Nomogramlara PSMA PET eklenmesi, elde eden modellerin ayırt etme kabiliyetini önemli ölçüde arttırdı: çapraz doğrulanmış AUC sırasıyla 0.76 (95% CI: 0.70–0.82), 0.77 (95% CI: 0.72–0.83), ve 0.82 (95% CI: 0.76–0.87).

5.3.3 ***M-evreleme***

5.3.2.1 Kemik taraması

99mTc-Bone taraması, malign ve benign hastalıklara bağlı iskelette aktif kemik tutulumunu dağılımının değerlendirilmesini sağlayan oldukça hassas bir geleneksel görüntüleme tekniğidir. Bir meta-analiz, hasta düzeyinde sırasıyla %79 (%95 GA: %73-83) ve %82 (%95 GA: %78-85) oranlarında duyarlılık ve özgüllük değerleri gösterdi [450]. Kemik taraması tanı değeri, PSA seviyesi, klinik evre ve tümör ISUP derecesinden önemli ölçüde etkilenir [417, 451]. Retrospektif bir çalışma, kemik sintigrafisi önerilen 703 yeni tanı konmuş PCa hastasında yaş, PSA ve Gleason skoru arasındaki ilişkiyi araştırdı. Kemik metastazlarının insidansı, PSA'nın ve Gleason skoru'nun yükselmesiyle önemli ölçüde arttı [452]. İki çalışmada, Gleason paterni 4'ün baskın olduğu hastalarda, pozitif kemik taramasının anlamlı ölçüde daha yüksek bulunabileceğini öngördü [453, 454]. PSA düzeyi, ISUP derecesi veya klinik evreden bağımsız olarak semptomatik hastalarda kemik taraması yapılmalıdır [417].

5.3.3.2 Florür PET ve PET/CT, kolin PET/CT ve MRI

^{18}F-sodyum florür (^{18}F-NaF) PET veya PET/CT, kemik sintigrafisine benzer şekilde, yalnızca kemik metastazlarının varlığını değerlendirir. ^{18}F-NaF PET veya PET/BT'nin, yeni teşhis edilmiş yüksek riskli PCa'lı hastalarda kemik metastazlarını saptamak için kemik sintigrafisine benzer özgüllüğe ve üstün duyarlılığa sahip olduğu bildirilmiştir [455, 456]. Ancak, prospektif bir çalışmada ^{18}F-NaF PET, yeni teşhis edilmiş orta veya yüksek riskli PCa ve negatif kemik sintigrafisi sonuçları olan hastalarda kemik sintigrafisine göre hiçbir fayda göstermedi [457]. Son zamanlarda araştırmacılar ^{18}'in F-NaF PET/BT nin kemik mestastazlarını göstermedeki başarısını araştırdı. Araştırma sonuçları birbirleri ile uyumlu olarak 219 hastanın 211'inde kemik metastazları tanımlandı ve bu,^{18}F-NaF PET/BT'nin PCa'lı hastalarda osteoblastik lezyonların saptanması için güçlü bir araç olduğunu gösterdi [458].

Kolin PET/BT'nin kemik taramasından daha duyarlı olup olmadığı belirsizliğini koruyor ancak daha küçük boyutlu kemik lezyonlarını saptamada daha yüksek özgüllüğe sahiptir [446, 459, 460]. Kolin PET/CT ayrıca viseral ve nodal metastazları saptama avantajına sahiptir.

Difüzyon ağırlıklı tüm vücut ve aksiyal iskelet MRG, yüksek riskli PCa'da kemik metastazlarını saptamada kemik taramasından ve hedefe yönelik konvansiyonel radyografiden daha duyarlıdır. Tüm vücut

MRG'si ayrıca viseral ve nodal metastazları da saptayabilir; kombine kemik taraması, hedefe yönelik radyografi ve abdominopelvik BT'den daha duyarlı ve özgül olduğu gösterilmiştir [461].

Bir meta-analiz, kolin PET/CT'nin en yüksek özgüllüğe sahip olmasına rağmen, hasta başına kemik metastazlarını saptamak için tüm vücut MRG'sinin kolin PET/CT ve kemik taramasından daha duyarlı olduğunu bulmuştur [450].

5.3.3.3 Prostata özgü membran antijen bazlı PET/CT

12 çalışmayı (n = 322) içeren sistematik bir inceleme, ilk evreleme için^{68} Ga-PSMA PET/BT duyarlılığında yüksek değişiklikler gösterdiğini bildirdi (aralık %33-99; lezyon başına analizde medyan duyarlılık %33-92 ve hasta başına %66-91), iyi bir özgüllük ile (lezyon başına %82-100 ve hasta başına %67-99), çoğu çalışmada geleneksel görüntüleme modalitelerine (kemik taraması ve BT) göre artan saptama oranları gösterilmiştir [462]. Tablo 5.9, histopatolojik korelasyonu içeren 5 çalışmanın verilerini göstermektedir.

Tablo 5.9: Yalnızca birincil evrelemede PSMA PET/BT sonuçları [462]

Çalışmak	Duyarlılık (lezyon başına)	Ögüllük (lezyon başına)	PPV (lezyon başına)	NPV (lezyon başına)
Budaus	%33	%100	%100	%69
Herlemann	%84	%82	%84	%82
Van Leeuwen	%58	%100	%94	%98
Maurer	%74	%99	%95	%94
Rahbar	%92	%92	%96	%85

NPV = negatif tahmin değeri; PPV = pozitif tahmin değeri.

Bir prospektif çok merkezli çalışma, evreleme için değerlendirilen 108 orta ve yüksek riskli hastada PSMA PET/BT öncesi ve sonrası hastalık yönetimindeki değişiklikleri değerlendirdi. Geleneksel evreleme ile karşılaştırıldığında, hastaların sırasıyla %25 ve %6'sında ek LN'ler ve kemik/visseral metastazlar saptandı [463]; hastaların %21'inde hastalık yönetiminde değişiklikleri yapıldı. Retrospektif bir inceleme, 1.253 hastada (yüksek riskli hastalık %49.7) ilk evrelemede ^{68} Ga-PSMA ile tanımlanan metastaz riskini araştırdı [464]. PSMA PET/BT ile hastaların %12.1'inde metastatik hastalık tanımlandı; hastaların %8.2 sinin PSA düzeyi < 10 ng/mL ve %43 ünün PSA düzeyi > 20 ng/mL di. 107 erkekte lenf nodu metastazlarından şüphelenildi ve %47.7'si ePLND sınırlarının dışındaydı. %4.7'sinde kemik metastazı tespit edildi. Orta riskli erkeklerde PCa metastazları %5,2'de, yüksek riskli hastalıkta ise %19,9'da tanımlandı.

Küratif amaçlı cerrahi veya RT (proPSMA) öncesi yüksek riskli PCa'lı hastalarda yapılan PSMA PET/BT prospektif çok merkezli çalışmada, 302 hastada BT ve kemik sintigrafisi veya ^{68} Ga-PSMA-11 PET/CT ile geleneksel görüntüleme yapıldı. Birincil sonuç, 6 aylık takipte histopatoloji, görüntüleme ve biyokimyadan oluşan önceden tanımlanmış bir referans standardı kullanılarak pelvik LN veya uzak metastazların tanımlanması için birinci basamak görüntülemenin gerekliğini doğrulandı. ^{68} Ga-PSMA PET/BT'nin doğruluğu %27 (%95 GA: 23-31)di. Bu oran CT ve kemik sintigrafisinden daha yüksekti. (%92 [88-95] ve %65 [60-69]; p < 0,0001]). Geleneksel görüntüleme, PSMA PET/CT'den daha düşük bir duyarlılığa (%38 [24–52] karşı %85 [74–96]) ve özgüllüğe (%91 [85–97] karşı %98 [95–100]) sahipti. Üstelik, ^{68} Ga-PSMA PET/BT taraması, geleneksel görüntülemeye kıyasla (41 [28%] men [21–36] vs. 23 [15%] hasta [10–22], p = 0.08) ile karşılaştırıldığında hastalık yönetim değişikliğini daha sık gerektirdi. Ayrıca daha az şüpheli lezyon (%7 [4-13]'e karşı %23 [17-31]) görüldü ve daha düşük radyasyon maruziyeti mevcuttu (8,4 mSv'ye karşı 19,2 mSv; p < 0,001) [465]. Küçük bir çalışmada ^{18} F-PSMA-1007 PET/CT'nin DWI ve Tek Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi (SPECT) CT'li tüm vücut MR'ından üstün olduğu kanıtlanmıştır [466].

5.3.4 İlk N/M evrelemeye ilişkin kanıtların özeti ve pratik düşünceler

PCa hastalarının non-invaziv N ve M evrelemesi alanı çok hızlı bir şekilde gelişmektedir. Kanıtlar, kolin PET/CT, PSMA PET/CT ve tüm vücut MRG'nin, kemik taraması ve abdominopelvik BT ile yapılan klasik çalışmaya göre LN ve kemik metastazlarının daha hassas bir şekilde saptanmasını sağladığını göstermektedir. Randomize, çok merkezli proPSMA çalışmasının [465] sunduğu kanıtlar ışığında, evreleme yapılan yüksek riskli PCa'lı hastalarda kemik taraması ve abdominopelvik BT'nin daha hassas görüntüleme modaliteleri ile değiştirilmesi düşünülebilir. Bununla birlikte, sağkalım yararını gösteren prospektif çalışmaların yokluğu nedeniyle, terapötik kararlar alınırken dikkatli olunmalıdır [467]. Daha duyarlı testlerle metastatik olarak teşhis edilen hastaların prognozu ve ideal yönetimi bilinmemektedir. Özellikle, yalnızca PET/CT veya tüm vücut MRG ile saptanabilen metastazları olan hastaların sistemik tedaviler kullanılarak mı yoksa agresif lokal ve metastaza yönelik tedaviler mi yapılması gerektiği açık değildir [468].

Kolin PET/CT, PSMA PET/CT ve MRI ile metastaz saptanan (veya saptanmayan) hastaların yönetimini ve sonuçlarını değerlendiren randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen sonuçlar, bu testlerin sonuçlarına dayanarak hastaları tedavi etmek için bir karar verilmeden önce beklenmesi yönündedir [469].

5.3.5. Prostat kanseri evrelemesi için kanıt ve kılavuzların özeti

Kanıt özeti	
PSMA PET/CT, evreleme için yüksek riskli hastalık için BT ve kemik taramasından daha doğrudur, ancak bugüne kadar hastalık yönetimini bilgilendirecek hiçbir sonuç verisi mevcut değildir.	1b

Öneriler	**Güç derecesi**
Herhangi bir risk grubu evrelemesi	
Lokal evreleme bilgileri için biyopsi öncesi MRI kullanın.	Zayıf
Düşük riskli lokalize hastalık	
Evreleme amacıyla ek görüntüleme kullanmayın.	Güçlü
Orta riskli hastalık	
ISUP derece 3'te, en azından kesitsel abdominopelvik görüntüleme ve metastatik tarama için kemik taramasını dahil edin.	Zayıf
Yüksek riskli lokalize hastalık/lokal olarak ilerlemiş hastalık	
En azından kesitsel abdominopelvik görüntüleme ve kemiktaraması dahil metastatik tarama gerçekleştirin.	Güçlü
Duyarlılığı artırmak için PSMA PET veya tüm vücut MRI kullanırken, sonraki tedavi değişikliklerinin sonuç verilerinin eksikliğinin farkında olun.	Güçlü

5.4 Yaşam beklentisini ve sağlık durumunu değerlendirme

5.4.1 Giriş

PCa taraması, teşhisi ve tedavisi için klinik karar vermede yaşam beklentisi ve sağlık durumunun değerlendirilmesi önemlidir. Prostat kanseri yaşlı erkeklerde (ortanca yaş 68) yaygındır ve > 65 erkeklerde, Avrupa ve ABD'de 2030 yılına kadar yıllık tanı sayısında %70 oranında artış olacaktır [470, 471].

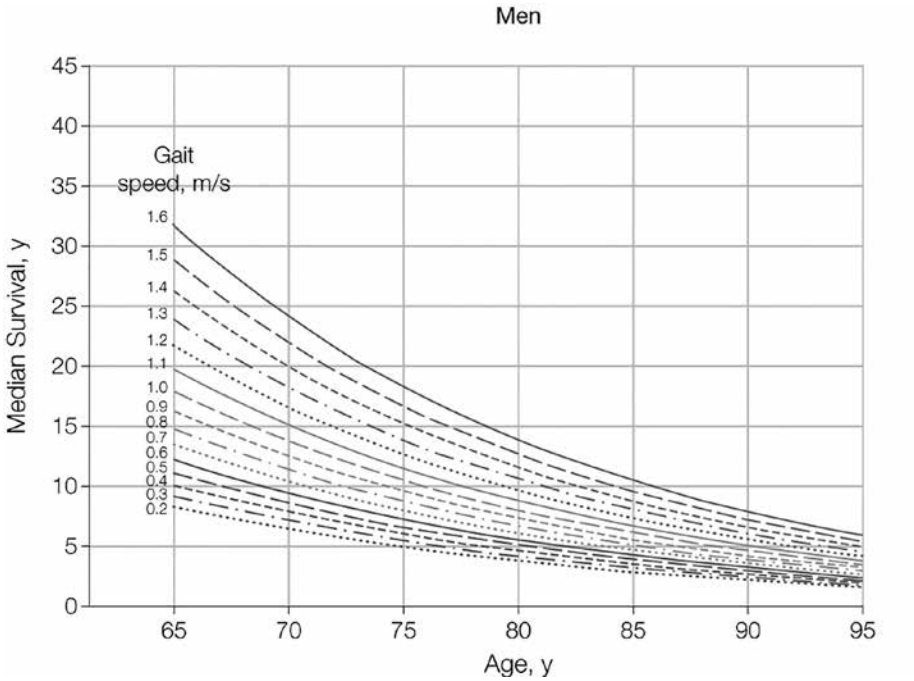
Aktif tedavi çoğunlukla orta veya yüksek riskli PCa'lı ve beklenen uzun sağkalımlı hastalara yarar sağlar. Lokalize hastalıkta, lokal tedaviden herhangi bir fayda için 10 yıldan fazla yaşam beklentisi zorunlu kabul edilir ve kanser spesifik hayatta kalmada (CSS) bir iyileşmenin ortaya çıkması daha uzun sürebilir. Daha ileri yaş ve bazal sağlık durumu daha kötü hastalarda, cerrahinin aktif ileme göre PCa'ya özgü mortalitede (PCSM) daha küçük bir fayda sağladığı gösterilmiştir.[472]. Bir RKÇ'de PCa'ya bağlı mortalitede cerrahinin yararı <65 yaş erkeklerde en fazla olmasına rağmen (RR: 0.45) RP, yaşlı erkekler arasında metastaz riskinin azalması ve androjen yoksunluğu tedavisi (ADT) kullanımı ile ilişkilendirildi. (RR: 0,68 ve 0,60 sırasıyla) [473]. Eksternal RT'si, yoğunluk modülasyonlu veya görüntü kılavuzlu RT kullanıldığında > 72 Gy'lik bir doz varsayılarak, yaştan bağımsız olarak benzer hastalık kontrolü gösterir [474].

Yaşlı erkeklerin PCa insidansı daha yüksektir ve yüksek yüzdeli mortalite oranlarına rağmen aktif tedaviden kaçınılabilir [475,476]. PCa'ya bağlı ölümlerin %71'i >75 yaş erkeklerde görülmektedir [477], muhtemelen ileri hastalık insidansının daha yüksek olması nedeniyle ve diğer nedenlerden kaynaklanan daha yüksek ölüm oranlarına rağmen PCa'dan ölüm [478-480] meydana gelir. ABD'de, orta ve yüksek riskli hastalığı olan > 75 yaşındaki hastaların sadece %41'i iyileştirici tedavi alırken, bu oran 65-74 yaş aralığında %88'dir [481].

5.4.2 Yaşam beklentisi

Avrupalı erkekler için yaşam beklentisi tabloları çevrimiçi olarak mevcuttur: https://ec.europa.eu/eurostat/web/productsdatasets/-/tps00205. Yaşam beklentisi kişiden kişiye değişebilir, bu nedenle yaşam beklentisi tahminleri bireyselleştirilmelidir. Yürüme hızı, yaşam beklentisinin iyi bir tahmini yöntemidir (durarak başlangıçtan, normal hızda, genellikle 6 metrenin üzerinde). 75 yaşındaki erkekler için, 10 yıllık sağkalım > 1.4 m/s için %87 ve < 0.4 m/sn için %19 arasında değişmektedir [482].

Şekil 5.2: Erkekler için Yaş ve Yürüyüş Hızına Göre Öngörülen Medyan Yaşam Beklentisi* [482]



**Şekil, Studenski S, et al. JAMA 2011 305(1)50.*

5.4.3 ***Sağlık durumu taraması***

Heterojenlik ilerleyen yaşla birlikte artar, bu nedenle tedavi seçeneklerini değerlendirirken yaş veya performans durumu (PS) dışındaki ölçülerin kullanılması önemlidir. Uluslararası SIOG PCa Çalışma Grubu, 70 yaşın üzerindeki yetişkinlerin tedavisinin, G8 (Geriatrik 8) tarama aracı kullanılarak sistematik bir sağlık durumu değerlendirmesine dayandırılması gerektiğini tavsiye etmektedir (bakınız Tablo 5.10) [151]. Bu araç, stres faktörlerine yanıt verme yeteneğinin azalması sendromu olan genel durumu iyi olanlar ile kırılgan olanlar arasında ayrım yapmaya yardımcı olur. Kırılganlığı olan hastalarda ölüm riski daha yüksektir ve kanser tedavisinin olumsuz yan etkileri vardır [483]. G8 skoru > 14 olan sağlıklı hastalar veya geriatrik sorunlarının çözülmesinden sonra geri dönüşümlü bozukluğu olan kırılgan hastalar, genç hastalarla aynı tedaviyi almalıdır. Geri dönüşü olmayan bozukluğu olan kırılgan hastalar hastaya uygun tedavi almalıdır. Genel durumu kötü olan hastalar sadece palyatif tedavi almalıdır (bakınız Şekil 5.3) [151]. G8 skoru < 14 olan hastalar, bu skor 3 yıllık mortalite ile ilişkili olduğundan kapsamlı bir geriatrik değerlendirmeden (CGA) geçmelidir. Bir CGA, komorbidite, beslenme durumu, bilişsel ve fiziksel işlev ve bozuklukların geri döndürülebilir olup olmadığını ve sosyal destek durumunu belirlemek için oluşturulan çok alanlı bir değerlendirmedir [484]. Yaşlı kanser hastaları için geriatrik değerlendirmenin etkisinin sistematik bir incelemesi, iyileştirilmiş tedavi toleransını ve tedaviyi tamamlama oranlarında artışı gösterdi [485].

Klinik Kırılganlık Ölçeği (CFS), kırılganlık için başka bir tarama aracıdır (bakınız Şekil 5.4) [486]. Kanser açısından sık kullanılmamasına rağmen, kırılganlık derecesini ifade etmek için ortak bir dil olarak kabul edilir. Ölçek, 1'den 9'a kadar değerlendirilir ve yüksek puanlar artan kırılganlığı gösterir. CFS skoru daha yüksek olan hastaların postop 30 günlük mortalitesi daha yüksektir ve taburcu edilme olasılıkları daha düşüktür [487].

Klinik gözlemin kanserli yaşlı hastalarda kırılganlığı öngörmede yetersiz kaldığı gösterildiğinden, G8 veya CFS gibi kırılganlığı belirlemek için onaylanmış bir araç kullanmak önemlidir [488].

5.4.3.1 Komorbidite

Komorbidite, RP ile tedavi edilen lokalize PCa'da kansere özgü olmayan ölümün ana belirleyicisidir ve yaştan daha önemlidir [489, 490]. PCa için aktif tedavi aymayan hastalarda on yıl içerisinde, yüksek komorbidite skoru olan erkeklerin çoğu, yaş veya tümör agresifliğinden bağımsız olarak, komorbiditeleri nedeniyle ölmüştür [489]. Ko-morbidite için ölçümler şunları içerir: Kümülatif Hastalık Skoru Derecelendirmesi-Geriatri (CISR-G) [491, 492] (Tablo 5.11) ve Charlson Komorbidite İndeksi (CCI) [493].

5.4.3.2 Beslenme durumu

Malnütrisyon, süreçteki 3 ay içerisinde kilo değişimi ile değerlendirilir. (iyi beslenme durumu < %5 kilo kaybı; malnütrisyon riski: %5-10 kilo kaybı; şiddetli malnütrisyon: > %10 kilo kaybı) [494].

5.4.3.3 Kognitif durum

Üç kelime hatırlama ve saat çizme testinden oluşan ve 5 dakikada tamamlanabilen mini-COG (https://mini-cog.com/) kullanılarak bilişsel durum taranabilir. < 3/5 puan, hastayı tam bilişsel değerlendirme için sevk etme ihtiyacını gösterir. Herhangi bir bilişsel bozukluğu (örneğin, Alzheimer veya vasküler demans) olan hastalar, sağlık durumu değerlendirmesinde giderek daha önemli bir faktör olan bilinçli bir karar verme kapasitesinin değerlendirmesine ihtiyaç duyabilir [495-497]. Bilişsel bozulma aynı zamanda cerrahi geçiren hastalar için önemli olan deliryum riskini de öngörmektedir [498].

5.4.3.4 Fiziksel Durum

Genel fiziksel işlevsellik için ölçümler şunları içerir: Karnofsky puanı ve ECOG puanları [499]. Günlük aktivitelerde bağımlılık ölçümleri şunları içerir: Günlük Yaşam Aktiviteleri (ADL; temel aktiviteler) ve Enstrümantal Günlük Yaşam Aktiviteleri (IADL; daha yüksek biliş ve muhakeme gerektiren aktiviteler) [500-502].

5.4.3.5 Hastayla Karar Verme

Yukarıdaki faktörlerin yanı sıra hastanın kendi değerleri ve tercihleri de dikkate alınmalıdır. Paylaşılan bir karar verme süreci aynı zamanda QoL'de beklenen değişiklikleri, fonksiyonel yeteneği ve hastanın gelecekle ilgili umutlarını, endişelerini ve beklentilerini içerir [503]. Özellikle yaşlı ve zayıf hastalarda, karar verme sürecinde bu yönlere hastalık özelliklerine eşit önem verilmelidir [504]. Daha yaşlı hastalar aile üyelerini de dahil etmek isteyebilir ve özellikle bilişsel bozukluğun olduğu durumlarda önemlidir.

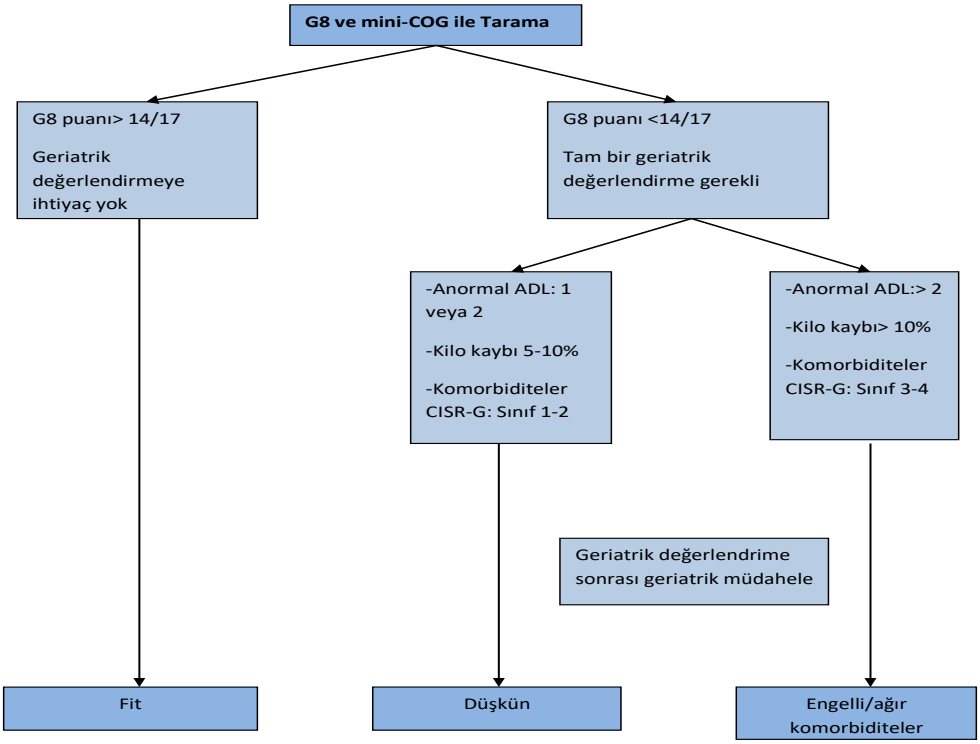
5.4.4 ***Çözüm***

PCa için tarama, teşhis ve tedavi ile ilgili klinik kararlarda sadece yaş değil, bireysel yaşam beklentisi, sağlık durumu, kırılganlık ve komorbidite de merkezi olmalıdır. 10 yıllık bir yaşam beklentisi, en yaygın olarak lokal tedaviden yararlanma eşiği olarak kullanılır. Yaşlı erkekler tedavi edilmeden takip edilebilir. Kırılganlığı olan 70 yaş ve üstü hastalar kapsamlı bir geriatrik değerlendirmeye tabi tutulmalıdır. Komorbiditeleri olan erkeklerdeki bozuklukların çözümü, fit hastalardakine benzer bir ürolojik yaklaşıma izin verir.

Tablo 5.10: G8 tarama aracı ([505]'ten uyarlanmıştır)

	Öğeler	**Olası yanıtlar (puan)**
A	İştahsızlık, sindirim sorunları, çiğneme veya yutma güçlüğü nedeniyle son 3 ayda gıda alımı azaldı mı?	0 = gıda alımında ciddi azalma
		1 = gıda alımında orta derecede azalma
		2 = gıda alımında azalma yok
B	Son 3 ayda kilo kaybı?	0 = kilo kaybı > 3 kg
		1 = bilmiyor
		2 = 1 ile 3 kg arasında kilo kaybı
		3 = kilo kaybı yok
C	Hareketlilik?	0 = yatağa veya sandalyeye bağlı
		1 = yataktan/sandalyeden kalkabilir ama dışarı çıkamaz
		2 = dışarı çıkar
D	Nöropsikolojik sorunlar?	0 = şiddetli bunama veya depresyon 1 = hafif bunama
		2 = psikolojik sorun yok
E	BMI? (kg cinsinden ağırlık)/(m 2 cinsinden yükseklik)	0 = VKİ < 19 1 = BMI 19 ila < 21
		2 = BMI 21 ila < 23
		3 = VKİ > 23
F	Günde üçten fazla reçeteli ilaç alıyor mu?	0 = evet 1 = hayır
G	Aynı yaştaki diğer insanlarla karşılaştırıldığında, hasta kendi sağlık durumunu nasıl değerlendiriyor?	0.0 = o kadar iyi değil
		0,5 = bilmiyor
		1.0 = iyi
		2.0 = daha iyi
H	Yaş	0 = > 85
		1 = 80-85
		2 = < 80
	Toplam puan	**0-7**

Şekil 5.3: Sağlık durumu taraması için karar (erkek > 70 yaş) [151]**



Mini-COG™ = Mini-COG™ bilişsel testi; ADL'ler = günlük yaşam aktiviteleri; CIRS-G = Kümülatif Hastalık Derecelendirme Puanı - Geriatri; CGA = kapsamlı geriatrik değerlendirme.
** Mini-COG™ için < 3/5 kesme noktası, potansiyel demansın tam değerlendirmesi için hastayı sevk etme ihtiyacını gösterir.*
***Boyle HJ, et al., Elsevier'in izniyle çoğaltılmıştır. Eur J Yengeç 2019:116; 116 [151].*

Şekil 5.4: Klinik Kırılganlık Ölçeği sürüm 2.0 [486]*

KLİNİK KOMORBİDİTE ÖLÇEĞİ

1	ÇOK SAĞLIKLI	Güçlü, aktif, enerjik ve insanlar. Düzenli olarak egzersiz yapma eğilimindedirler ve yaşlarına göre en zinde olanlar arasındadırlar.
2	SAĞLIKLI	Aktif hastalık semptomları olmayan ancak kategori 1'den daha az formda olan kişiler. Genellikle egzersiz yaparlar veya ara sıra, örneğin mevsimsel olarak çok aktiftirler.
3	KONTROL ALTINDA	Ara sıra semptomatik olsalar bile tıbbi sorunları iyi kontrol edilen, ancak genellikle rutin yürüyüşün ötesinde düzenli olarak aktif olmayan kişiler.
4	ÇOK HAFİF KOMORBİT	Önceden "hassas" olan bu kategori, tam bağımsızlıktan erken geçişi işaret eder. Günlük yardım için başkalarına bağımlı olmamakla birlikte, genellikle semptomlar aktiviteleri sınırlar. Yaygın bir şikayet, gün içinde "yavaşlamak" ve/veya yorulmaktır.
5	HAFİF KOMORBİT	Genellikle daha belirgin bir yavaşlama yaşayan ve günlük yaşamın enstrümental aktivitelerinde(finans, ulaşım, ağır ev işleri) yüksek düzeyde yardıma ihtiyaç duyan insanlar. Tipik olarak hafif kırılganlık, alışverişi ve tek başına dışarıda yürümeyi, yemek hazırlamayı, ilaç kulanmalarını aşamalı olarak bozar ve hafif ev işlerini kısıtlamaya başlar.
6	ORTA DERECE KOMORBİT	Tüm dış faaliyetlerde ve evde bakımda yardıma ihtiyacı olan insanlar. Evde, genellikle merdivenlerle ilgili sorunlar yaşarlar ve banyo yapmak için yardıma ihtiyaç duyarlar ve giyinmek için çok az yardıma (işaretleme, bekleme) ihtiyac duyabilirler.
7	ŞİDDETLİ KOMORBİT	Herhangi bir nedenle (fiziksel veya bilişsel) tamamen kişisel bakıma bağımlı. Buna rağmen stabil görünürler ve yüksek ölüm riski taşımazlar (~6 ay içinde).
8	ÇOK ŞİDDETLİ KOMORBİT	Tamamen kişisel bakıma bağımlı ve yaşamının sonuna yaklaşıyor. Tipik olarak, küçük bir hastalıktan bile kurtulamazlar.
9	SON EVRE HASTALIK	Hayatın sonuna yaklaşıyor. Bu kategori, yaşam beklentisi <6 ay olan ve başka türlü şiddetli komorbiditeyle yaşamayan kişiler için geçerlidir. (Ölümcül hastalığa sahip birçok kişi, ölüme çok yaklaşana kadar egzersiz yapabilir.)

DEMANSLI KİŞİLERDE KOMORBİDİTE PUANLAMASI

Komorbidite derecesi genellikle demansın derecesine karşılık gelir. Hafif bunamada sık görülen semptomlar arasında, yakın zamanda yaşanan bir olayın ayrıntılarını unutmak, ancak olayın kendisini hala hatırlamak, aynı soruyu/öyküyü tekrarlamak ve sosyal geri çekilme sayılabilir.

Orta dereceli demansta, geçmiş yaşam olaylarını iyi hatırlıyor gibi görünseler de yakın zaman hafızası çok bozulmuştur. Kişisel bakımlarını yönlendirme ile yapabilirler. Şiddetli demansta kişisel bakımlarını yardım almadan yapamazlar. Birçoğu neredeyse konuşmaz.

DALHOUSIE UNIVERSITY
www.geriatricmedicineresearch.ca

Clinical Frailty Scale ©2005–2020 Rockwood, Version 2.0 (EN). All rights reserved. For permission: www.geriatricmedicineresearch.ca
Rockwood K et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. CMAJ 2005;173:489–495.

**CFS'yi çoğaltma izni, telif hakkı sahibi tarafından verilmiştir.*

Tablo 5.11: Kümülatif Hastalık Puanı Derecelendirmesi-Geriatri (CISR-G)

1	Kardiyak (sadece kalp)
2	Hipertansiyon (derecelendirmeşiddete dayalıdır; etkilenen sistemler ayrı olarak derecelendirilir)
3	Vasküler (kan, kan damarları ve hücreler, kemik iliği, dalak, lenfatikler)
4	Solunum (akciğerler, bronşlar, trakea)
5	KBB (göz, kulak, burun, boğaz, trakea)
6	Üst GI (yemek borusu, mide, duodenum. Biliyer ve pankreatik dallar; diyabeti içermez)
7	Alt GI (bağırsaklar, fıtıklar)
8	Hepatik (sadece karaciğer)
9	Böbrek (sadece böbrekler)
10	Diğer GU (üreterler, mesane, üretra,prostat, genital organlar)
11	Kas-İskelet-Fasya (kaslar, kemik, deri)
12	Nörolojik (beyin, omurilik, sinirler;demans içermez)
13	Endokrin-Metabolik (diyabet, yaygınenfeksiyonlar, toksisiteyi içerir)
14	Psikiyatrik/Davranışsal(demans, depresyon, anksiyete, ajitasyon,psikozu içerir)
	Tüm vücut sistemleri 0 - 4 arasındapuanlanır. - 0: Bu sistemi etkileyen bir sorun yok. - 1: Mevcut hafif sorun veyageçmişteki önemli sorun. - 2: Orta derecede sakatlık veyamorbidite ve/veya birinci basamak tedavigerektirir. - 3: Şiddetli sorun ve/veya sürekli ve önemli sakatlık ve/veya kontrol edilmesi zor kronik sorunlar. - 4: Aşırı derecede ciddi problem ve/veya acil tedavi gerekli ve/veya organyetmezliği ve/veya ciddi fonksiyonel bozukluk.
Toplam puan Ø-56	

5.4.5 ***Sağlık durumunu ve yaşam beklentisini değerlendirmek için kılavuzlar***

Öneriler	**Güç derecesi**
PCa yönetiminde bireysel yaşam beklentisi, sağlık durumu ve komorbiditeyi kullanın	Güçlü
Sağlık durumu taraması için Geriatri-8, Klinik Kırılganlık Ölçeği veya mini-COG araçlarını kullanın	Güçlü
G8 skoru <14 olan hastalarda tam uzman geriatrik değerlendirme yapın	Güçlü
Yaşam beklentisi >10 yıl ise, formda hastalara benzer şekilde geri döndürülebilir bozuklukları olan (geriatrik sorunların çözülmesinden sonra) hassas hastalarda standart tedaviyi düşünün	Zayıf
Geri dönüşü olmayan bozukluğu olan hastalara uyarlanmış tedavi önerin	Zayıf
Kırılgan hastalara tek başına semptoma yönelik tedavi önerin	Güçlü

6. TEDAVİ

Bu bölüm, mevcut tedavi yöntemlerini gözden geçirmekte, ardından çeşitli hastalık evrelerinin tedavisini ele alan ayrı bölümler içermektedir.

6.1 Tedavi modaliteleri

6.1.1 ***Ertelenmiş tedavi (aktif gözetim/dikkatli bekleme)***

Lokalize hastalıkta, aktif tedaviden herhangi bir fayda için en az 10 yıllık bir yaşam beklentisi zorunlu kabul edilir. GS (genel sağkalım) ve KSS (kanser spesifik sağkalım) sonlanım noktaları ile 25 yıla kadar takipte lokal tedavi görmemiş hastalara ilişkin veriler mevcuttur. Birkaç seri, 10 yılda %82–87 [506-511] ve T1/T2 ve ISUP derecesi < 2 PKa [512] için %80–95 tutarlı bir KSS oranı göstermiştir. 15 yıldan fazla verileri olan üç çalışmada, HSS (hastalık spesifik sağkalım) %80, %79 ve %58 [508, 510, 511] idi. İki çalışma 20 yıllık KSS oranlarını sırasıyla %57 ve %32 olarak bildirdi [508, 510]. Sonuçlarda gözlenen heterojenlik, PSA öncesi döneme ait bazı eski çalışmaların daha kötü sonuçlar gösterdiği dahil edilme kriterlerindeki farklılıklardan kaynaklanmaktadır [510]. Ek olarak, ISUP derece 1 olarak sınıflandırılan birçok hasta artık 2005 Gleason sınıflandırmasına dayalı olarak ISUP derece 2–3 olarak sınıflandırılacaktır, bu da yukarıda belirtilen sonuçların minimum olarak kabul edilmesi gerektiğini düşündürmektedir. İyi, orta ve kötü diferansiye tümörleri olan hastalarda 10 yıllık KSS oranları sırasıyla %91, %90 ve %74 olup, havuzlanmış analizden elde edilen verilerle korelasyon göstermiştir [512]. Gözlem, düşük riskli PCa'lı 65-75 yaşındaki erkeklerde en etkili olarak saptanmıştır [513].

PCa'lı erkeklerde yaşam beklentisini öngörmede yaş kadar komorbidite de önemlidir. Artan komorbidite, PKa ile ilişkili olmayan nedenlerden ve kısa yaşam beklentisi olan erkeklerde ölme riskini büyük ölçüde artırır. Küratif tedavi verilmeyen 65 yaş üstü 19.639 hastanın analizinde, Charlson Comorbidity Index (CCI) skoru > 2 olan erkeklerin çoğu, tanı anındaki yaşlarına bakılmaksızın 10 yıllık takipte rakip nedenlerden ölmüştü. Tümör agresifliğinin GS üzerinde çok az etkisi vardı, bu da hastaların biyopsiden ve kanser teşhisinden kurtulabileceğini düşündürdü. CCI skoru < 1 olan erkeklerde, özellikle iyi veya orta derecede farklılaşmış lezyonlar için 10 yıllık süreçte düşük ölüm riski vardı [489]. Bu, biyopsiyi düşünmeden önce komorbiditeyi değerlendirmenin önemini vurgulamaktadır.

Tarama sonucu çıkan lokalize PKa'da, çok çok erken tanı koyma ihtimali yüksektir. ISUP derece 1-2 olan hastalarda tedavi edilmeyen tarama sonucu saptanan PCa'dan ölüm, 15 yıllık takipte %7 kadar düşük olabilir [514]. Sonuç olarak, PSA ile saptanan PCa'lı erkeklerin yaklaşık %45'i sağlam bir sürveyans programı aracılığıyla yakın takip için uygundur. Aşırı tedaviyi azaltmayı amaçlayan konservatif yönetim için iki farklı strateji vardır: Aİ ve DB (Tablo 6.1.1).

6.1.1.1 Tanımlar

Aktif izlem, klinik olarak lokalize PCa'lı ve acil tedavi gerektirmeyen erkeklerde gereksiz tedaviden kaçınmayı amaçlar, ancak aynı zamanda sonunda tedavi görenlerde iyileştirici tedavi için doğru zamanlamayı sağlar [515]. Hastalar, PSA testi, klinik muayene, MRG ve prostat biyopsilerinin tekrarlanmasından oluşan düzenli takip ile yapılandırılmış izlem programları aracılığıyla yakın gözetim altında tutulur ve küratif tedavi, potansiyel olarak yaşamı tehdit eden hastalığa işaret eden önceden tanımlanmış eşikler tarafından yönlendirilir; potansiyel olarak tedavi edilebilir, ancak bireysel yaşam beklentisi göz önüne alındığında tetikte bekleme, başlangıçtan itibaren küratif tedavi için uygun olmadığı düşünülen hastalar için konservatif tedavi anlamına gelir ve hastalar hastalıkla ilgili şikayetlerle lokal veya sistemik progresyon gelişimi için klinik olarak izlenir ve bu aşamada daha sonra duruma göre palyatif olarak tedavi edilirler.

Tablo 6.1.1: Aktif izlem ve dikkatli bekleyiş tanımları [514]

	Aktif İzlem	**Dikkatli Bekleyiş**
Tedavi amacı	Küratif	Palyatif
Takip etmek	Önceden tanımlanmışprogram	Hastaya özel
Kullanılan değerlendirme/ belirt eçler	DRM, PSA, işe alımda MRG,yeniden biyopsi	Önceden tanımlanmamıştır, ancak progresyonsemptomlarının gelişimine bağlıdır
Yaşam beklentisi	> 10 yıl	< 10 yıl
Hedef	Sağkalımı tehlikeye atmadan tedaviyebağlı toksisiteyi en aza indirin	Tedaviye bağlı toksisiteyi enaza indirin
Uygun hastalar	Çoğunlukla düşük riskli hastalar	Tüm evreleri olan hastalara uygulanabilir

DRM = dijital rektal muayene; PSA = prostata spesifik antijen; MRG = manyetik rezonans görüntüleme.

6.1.1.2 Aktif izlem

Bu modaliteyi standart tedaviyle karşılaştıran resmi bir RKÇ mevcut değildir. ProtecT denemesi, resmi bir Aİ stratejisi değil, klinik takip, görüntüleme ve tekrar biyopsiler açısından önemli ölçüde daha az sıkı bir izlem stratejisi olan aktif izleme (Aİ) olduğu için daha sonra tartışılacaktır [516].

Birkaç kohort, bulguları sistematik bir derlemede özetlenen organa sınırlı hastalıkta Aİ'yi araştırmıştır [517]. Daha yakın zamanlarda, Aİ tarafından yönetilen düşük riskli PKa'lı erkeklerin en büyük prospektif serisi yayınlandı [518]. Tablo 6.1.2, seçici Aİ kohortlarının sonuçlarını özetlemektedir. Aİ'li hastaların uzun vadeli GS ve KSS'lerinin son derece iyi olduğu açıktır. Bununla birlikte, hastaların üçte birinden fazlası takip sırasında 'yeniden sınıflandırılır' ve çoğu hastalığın ilerlemesi, hastalığın yaygınlığında artış, hastalık evresi, ilerleme veya hasta tercihi nedeniyle küratif tedavi görür. Hasta seçimi ve uygunluğu, takip politikaları (MRG gibi görüntüleme sıklığı ve türü, MRG hedefli biyopsiler veya transperineal şablon biyopsiler gibi tekrar prostat biyopsilerinin türü ve sıklığı dahil) ile ilgili çalışmalar arasında önemli farklılıklar ve heterojenlik vardır. PSA kinetiği ve yoğunluğu ve klinik takip sıklığı), aktif tedavinin ne zaman başlatılması gerektiği (yani yeniden sınıflandırma kriterleri) ve hangi sonuç ölçütlerine öncelik verilmesi gerektiği [515]. Bunlar bölüm 6.2.1'de daha ayrıntılı olarak tartışılacaktır.

Tablo 6.1.2: Tarama ile saptanan prostat kanserinde aktif sürveyans
(uzun vadeli takipli büyük gruplar)

Çalışmalar	N	Median takip (ay)	Evre pT3 RP hastalar *	10 yıllık GS (%)	10-yıllık KSS (%)
Van As, ve ark. 2008 [519]	326	22	8/18 (44%)	98	100
Carter, ve ark. 2007 [520]	407	41	10/49 (20%)	98	100
Adamy, ve ark. 2011 [521]	533-1,000	48	4/24 (17%)	90	99
Soloway, ve ark. 2010 [522]	99	45	0/2	100	100
Roemeling, ve ark. 2007 [523]	278	41	-	89	100
Khatami, ve ark. 2007 [524]	270	63	-	r.	100
Klotz, ve ark. 2015 [525]	993	77	-	85	98.1
Tosoian, ve ark. 2015 [518]	1,818	60	-	93	99.9
Total	**4,724-5,191**	**46.5**	**-**	**93**	**99**

** İlk aktif gözetimin ardından aktif tedavi alan hastalar.*
KSS = Kanser-spesifik sağkalım; n = hastaların numarası; r = raporlanmamış;
GS = genel sağkalım; RP = radikal prostatektomi.

6.1.1.3 Dikkatli Bekleme

6.1.1.3.1 Aktif tedavi ile karşılaştırıldığında dikkatli beklemenin sonucu

SPCG-4 çalışması, PSA öncesi döneme ait, hastaları DB veya RP'ye randomize eden bir RKÇ idi (Tablo 6.1.3) [526]. Çalışma, RP'nin ortalama 23.6 yıllık (3 hafta-28 yıl arası) takipte DB'ye kıyasla üstün KSS, GS ve ilerlemesiz sağkalım sağladığını buldu. Bununla birlikte, RP'nin DB'ye göre yararı ancak 10 yıl sonra ortaya çıktı. PIVOT denemesi, erken PSA döneminde yürütülen bir RKÇ idi ve 731 erkekte RP ile DB arasında benzer bir karşılaştırma yaptı (%50 palpabl olmayan hastalık ile), ancak SPCG-4'ün aksine, 18.6 yıllık medyan takip döneminde çok az buldu (çeyrekler arası aralık, 16.6 ila 20 yıl) [527]. Alt grup analizi, RP'den elde edilen sınırda yararın en çok orta riskli hastalık için belirgin olduğunu gösterdi (RR: 0,84, %95 GA: 0,73-0,98), ancak düşük veya yüksek riskli hastalığı olan hastalarda yarar saptanmadı. Genel olarak, ilk 5 yılda sağlıkla ilgili yaşam kalitesi ve psikolojik iyilik hali üzerinde hiçbir olumsuz etki görülmedi [528]. Ancak, PIVOT çalışmasına yönelik eleştirilerden biri, daha çağdaş serilerle karşılaştırıldığında DB grubundaki genel ölüm oranının nispeten yüksek olmasıdır. Bir Cochrane incelemesi, RP ile DB'yi [529] karşılaştıran RKÇ'lerin bir havuzlanmış analizini gerçekleştirdi. Üç çalışma dahil edildi (PSA öncesi dönemde [530] yürütülen Veteran's Administration Cooperative Urological Research Group [VACURG] çalışması, SPCG-4 ve PIVOT dahil). Yazarlar, 29 yıllık takipte DB ile karşılaştırıldığında, RP'nin daha düşük genel mortaliteye (HR: 0,79, %95 GA: 0,70–0,90) ve daha düşük kansere özgü mortaliteye (HR: 0,57, %95 GA: 0,44–0,73) sahip olduğunu bulmuşlardır. Radikal prostatektomi ayrıca daha düşük ilerleme riskine (HR: 0,43, %95 GA: 0,35–0,54) ve daha düşük metastatik hastalık riskine (HR: 0,56, %95 GA: 0,46–0,70) sahipti. Bununla birlikte, RP daha yüksek üriner inkontinans (RR: 3.97, %95 GA 2.34–6.74) ve erektil disfonksiyon (ED) (RR: 2.67, %95 GA: 1.63–4.38) ile ilişkilendirildi.

Genel kanıtlar, asemptomatik, klinik olarak lokalize PKa'lı ve komorbiditelere ve/veya yaşa bağlı olarak yaşam beklentisi < 10 yıl olan erkekler için, aktif tedavinin DB'ye göre onkolojik avantajlarının onlarla ilgili olma ihtimalinin düşük olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak, bu tür hastalar için DB benimsenmelidir.

Tablo 6.1.3: 23.6 yıllık medyan takipte SPCG-4'ün sonucu [526]

	RP (n = 348) (%)	Yakın izlem (n = 348) (%)	Göreceli risk (95% GA)	p değeri
Hastalığa özgü mortalite	19.6	31.3	0.55 (0.41–0.74)	< 0.001
Genel mortalite	71.9	83.8	0.74 (0.62–0.87)	< 0.001
Metastatik progresyon	26.6	43.3	0.54 (0.42–0.70)	< 0.001

GA = güven aralığı; RP = radikal prostatektomi.

6.1.1.4 ProtecT denemesi

ProtecT denemesi 1.643 hastayı üç kola randomize etti: RP veya EBRT ile aktif tedavi ve aktif izleme (AM) [525]. Bu AM programında, 12 ayda PSA artışı %50'den fazla olan hastalara tekrar biyopsi yapıldı, ancak hiçbirinde sistematik tekrar biyopsi olmadı. Hastaların yüzde elli altısında düşük riskli hastalık vardı, %90'ında PSA < 10

ng/mL, %77 ISUP derece 1 (%20 ISUP derece 2-3) ve %76'sı T1c iken, diğer hastalarda esas olarak orta riskli hastalık mevcuttu. 10 yıllık takipten sonra KSS, aktif olarak tedavi edilenler ve AM'de olanlar arasında (sırasıyla %99 ve %98.8) GS ile aynıydı. Yalnızca metastatik progresyon farklıydı (tedavi edilen gruptaki %2.6'ya kıyasla AM grubunda %6). Anahtar bulgu, AM'nin 10 yılda aktif tedavi kadar etkili olması, bunun pahasına artan ilerleme ve metastatik riski ikiye katlamasıydı. Metastazlar nadirdi (%6), ancak Aİ protokollerinde görülenden daha sık; muhtemelen izleme yoğunluğundaki ve hasta seçimindeki farklılıklardan kaynaklanmaktadır. ProtecT'deki AM kolunun, neredeyse tamamen yalnızca PSA ölçümlerine dayalı bir izleme stratejisi açısından çağdaş Aİ protokolleri ile DB arasında bir ara yaklaşımı temsil ettiğini belirtmek önemlidir; ne işe alım sırasında ne de izleme periyodu sırasında MRG taraması kullanılmadı ve düzenli aralıklarla protokol tarafından zorunlu kılınan prostat biyopsileri tekrarlanmadı. Ayrıca, randomize hastaların yaklaşık %40'ında orta riskli hastalık vardı. Bununla birlikte, ProtecT çalışması, düşük dereceli ve düşük evreli hastalığı olan hastalarda aktif iyileştirici müdahalelere uygulanabilir bir alternatif olarak ertelenmiş aktif tedavinin (yani, Aİ veya bir tür başlangıç AM'nin) rolünü güçlendirmiştir. Aİ'nin işe alımda daha doğru risk sınıflandırmasına ve takip, görüntüleme, tekrar biyopsi ve yeniden sınıflandırma ile ilgili daha katı kriterlere dayalı olarak özellikle genç erkeklerde daha fazla güvence vermesi muhtemel olmasına rağmen, 10 yıldan sonra hiçbir veri mevcut değildir. Düşük riskli hastalarda ve 10 yıla kadar bireysel yaşam beklentisi olanlarda herhangi bir aktif tedavi düşünülmeden önce bireysel yaşam beklentisi değerlendirilmelidir [531].

Yakın zamanda Bryant ve ark., ProtecT çalışma kohortunun kapsamlı bir karakterizasyonunu gerçekleştirerek, klinik evre, tanı anındaki derece ve PSA düzeyini kullanarak başlangıçtaki hastaları progresyon riskine göre sınıflandırdı [531]. Ek olarak, RP alan katılımcılara ilişkin ayrıntılı klinikopatolojik bilgiler analiz edildi. Yazarlar, prognostik belirteçleri belirlemek için hastalık progresyonu olan katılımcıların klinikopatolojik özelliklerinin stabil hastalığı olanlardan farklı olduğu hipotezini test etmeyi amaçladılar. Sonuçlar, randomize edilen tüm hastalardan (n = 1,643), %34'ünün (n = 505) orta veya yüksek riskli hastalığa ve %66'sının (n = 973) düşük riskli hastalığa sahip olduğunu gösterdi. Randomizasyondan sonraki 12 ay içinde (n = 1.607) AM, RP veya RT alan tüm hastalardan, medyan 10 yıllık takipte, hastaların %12'si (n = 198) progresyon geliştirdi, bunların %72'si (n = 142) AM geçirmişti. Alınan tedavi, yaş (65-69'a karşı 50-64 yıl), PSA, tanı sırasındaki GG, cT evresi, risk grubu, PKa ile ilgili biyopsi kor sayısı, maksimum tümör uzunluğu (medyan 5.0'a karşı 3.0 mm), toplam tümörün uzunluğu (ortalama 8,0 mm'ye karşılık 4,0 mm) ve perinöral invazyon varlığının her biri, artan hastalık progresyonu riski ile ilişkiliydi (her biri için p < 0,001). Bununla birlikte, bu faktörler, bireylerde ilerlemeyi güvenilir bir şekilde tahmin edemezdi. Özellikle, ilerleyen hastaların %53'ünde (n = 105) biyopsi GG 1 hastalığı vardı, ancak tersine, RP alan ve ardından ilerleyen katılımcıların hiçbirinde patolojik GG 1 tümörleri yoktu. Bu tutarsızlık, PSA testi ve 10 çekirdekli TRUS kılavuzluğundaki biyopsilerle yetersiz örnekleme ile açıklanabilir.

*6.1.2 **Radikal prostatektomi***

6.1.2.1 Giriş

Herhangi bir yaklaşımla RP'nin amacı, mümkün olduğunda pelvik organ fonksiyonunu korurken kanserin eradike edilmesidir [532]. Prosedür, tüm prostatın kapsülü sağlam ve SV'ler ile çıkarılmasını ve ardından vezi-ko-üretral anastomozu içerir. Cerrahi yaklaşımlar perineal ve retropubik açık yaklaşımlardan laparoskopik ve robotik yardımlı tekniklere doğru genişlemiştir; anastomozlar, Vest yaklaşım sütürlerinden, doğrudan görüş ve dorsal venöz kompleksin (DVK) ve kavernöz sinirlerin anatomisinin haritalanması altında sürekli sütür su geçirmez anastomozlara evrimleşmiştir, mükemmel görselleştirmeye ve erektil fonksiyonun korunması için potansiyele yol açmıştır [533]. RP'yi içeren çok merkezli RKÇ'lerin ana sonuçları Tablo 6.1.4'te özetlenmiştir.

Tablo 6.1.4: RKÇ'lerde organa sınırlı hastalıkta radikal prostatektominin onkolojik sonuçları

Çalışma	Kısaltma	Populasyon	Treatment period	Median takip (ay)	Risk kategori	KSS (%)
Bill-Axelson, ve ark. 2018 [526]	SPCG-4	PSA öncesi dönem	1989-1999	283	Düşük ve Orta risk	80.4 (23 yıllık)
Wilt, ve ark. 2017 [534]	PIVOT	PSA testinin ilk yılları	1994-2002	152	Düşük ve Orta risk	95.9 91.5 (19.5 yıllık)
Hamdy, ve ark. 2016 [516]	ProtecT	Taranan popülasyon	1999-2009	120	Esas olarak düşük ve orta risk	99 (10 yıllık)

KSS = kansere özgü sağkalım; PSA = prostata özgü antijen

6.1.2.2 Ameliyat öncesi hazırlık

6.1.2.2.1 Ameliyat öncesi hasta eğitimi

Herhangi bir ameliyattan önce olduğu gibi, RP'den önce de uygun eğitim ve hasta onayı zorunludur. Perioperatif eğitimin RP'yi takiben uzun vadeli hasta memnuniyetini iyileştirdiği gösterilmiştir [535]. İnteraktif multimedya araçlarının kullanımı [536, 537] ve ameliyat öncesi hastaya özel 3B yazdırılmış prostat modelleri gibi standart sözlü ve yazılı eğitim materyallerinin arttırılmasının, hasta anlayışını ve memnuniyetini iyileştirdiği gösterilmiştir ve hasta merkezli bakımı optimize ettiği düşünülmelidir [538].

6.1.2.2.2 Ameliyat öncesi pelvik taban egzersizleri

RP uygulanan birçok hasta üriner kontinansa dönüş yaşayacak olsa da [539], geçici üriner inkontinans cerrahiden sonra erken dönemde sık görülür ve yaşam kalitesini azaltır. Bu erken postoperatif inkontinansı azaltmak amacıyla biofeedback içeren veya içermeyen ameliyat öncesi pelvik taban egzersizleri (PTE) kullanılmıştır. RP öncesi PTE'nin ameliyat sonrası üriner inkontinans üzerindeki etkisinin sistematik bir incelemesi ve meta-analizi, ameliyat sonrası 3 ayda OR 0.64 (p = 0.005) ile inkontinans oranlarında anlamlı bir iyileşme gösterdi, ancak 1 ayda veya 6 ayda anlamlı iyileşme saptanmadı [540]. Preoperatif PTE bu nedenle bir miktar fayda sağlayabilir, ancak analiz, çeşitli PTE rejimleri ve inkontinansın tanımı konusunda fikir birliği olmaması nedeniyle engellenmiştir.

6.1.2.2.3 Profilaktik antibiyotikler

Profilaktik antibiyotikler kullanılmalıdır; bununla birlikte, RP'den önce spesifik profilaktik antibiyotikler önermek için hiçbir üst düzey kanıt mevcut değildir (Bkz. EAU Ürolojik Enfeksiyonlar Kılavuzu [541]). Ek olarak, bakteriyel patojenlerin duyarlılığı ve antibiyotik bulunabilirliği dünya çapında değişiklik gösterdiğinden, herhangi bir profilaktik antibiyotik kullanımı yerel kılavuzlara uygun olmalıdır.

6.1.2.2.4 Neoadjuvan androjen yoksunluğu tedavisi

Birçok RKÇ, neoadjuvan androjen deprivasyon tedavisi (ADT) 'nin RP'den önceki etkisini analiz etmiştir, bunların çoğu 3 aylık bir süreyi kullanmaktadır. Ana bulgular bir Cochrane incelemesinde özetlenmiştir [542]. Neoadjuvan ADT, azalmış bir pT3 oranı (düşük evreleme), azalmış pozitif marjlar ve daha düşük pozitif LN insidansı ile ilişkilidir. Bu faydalar, artan tedavi süresi (8 aya kadar) ile daha da artar. Bununla birlikte, ne PSA relapssız sağkalım ne de KSS'nin iyileşme gösterdiği gösterilmediğinden, neoadjuvan ADT standart klinik uygulama olarak kabul edilmemelidir. Yakın tarihli bir RKÇ, 65 lokalize yüksek riskli PKa hastasında RP'den önce tek başına neoadjuvan luteinize edici hormon salgılatıcı hormon (LHRH) ile LHRH artı abirateron asetat artı prednizon (AAP) karşılaştırdı [543]. Kombinasyon kolundaki hastaların > 4 yıllık takipte hem önemli ölçüde düşük tümör hacmine hem de önemli ölçüde düşük BKR'ye sahip olduğu bulundu (p = 0.0014). 117 hastayı içeren ve yoğun neoadjuvan yoksunluk tedavisinin etkisini değerlendiren 3 RKÇ'nin birleştirilmiş analizi, tam yanıt verenlerde BKR sonuçlarında iyileşme ile birlikte %9,4'lük bir tam patolojik yanıt oranı bildirmiştir [544]. RP öncesi abirateron dahil neoadjuvan kombinasyon tedavisini önermeden önce daha fazla destekleyici kanıt gereklidir. Klinik olarak yüksek riskli lokalize PKa için docetaxel içeren neoadjuvan kemo-hormonal terapi (KHT) ile tek başına RP'yi RP ile karşılaştıran başka bir RKÇ (CALGB 90203), erken kurtarma RT ile kontaminasyon nedeniyle ameliyattan 3 yıl sonra çalışmanın birincil biyokimyasal ilerlemesiz sağkalım sonuçlarını karşılamadı. Sonuç olarak, uzun vadeli veriler klinik sonlanım noktaları kullanılarak sağkalım yararı göstermedikçe KHT şu anda önerilmemektedir [545].

6.1.2.3 Cerrahi teknikler

Prostatektomi açık, laparoskopik veya robot yardımlı (RYRP) yaklaşımlarla yapılabilir. Young tarafından 1904'te açıklanan ilk açık RP tekniği perine yoluylaydı [533] ancak pelvik LN'lere erişim eksikliği dezavantajıydı. Perineal RP sırasında lenfadenektomi gerekiyorsa, ayrı bir açık retropubik (RRP) veya laparoskopik yaklaşımla yapılmalıdır. Açık retropubik yaklaşım, 1982'de Walsh tarafından DVK'nin anatomik tanımını takiben popüler hale getirildi, erken kontrolünü ve kavernöz sinirleri mümkün kıldı ve bilateral sinir koruyucu prosedüre izin verdi [546]. Bu, perineal RP'nin popülaritesinin azalmasına ve nihayetinde 1997'de retropubik prensipler kullanılarak bildirilen, ancak transperitoneal olarak gerçekleştirilen ilk laparoskopik RP'ye yol açtı [547]. İlk 9 vaka, tekniğin önemli teknik ve ergonomik zorluklarının bir göstergesi olarak ortalama 9.4 saatti. En son olarak, RYRP 2002'de Binder tarafından da Vinci Surgical System® kullanılarak tanıtıldı [548]. Bu teknoloji, laparoskopik RP'nin minimal invaziv avantajlarını, gelişmiş cerrah ergonomisi ve vezikoüretral anastomozun sütür rekonstrüksiyonunda daha fazla teknik kolaylık ile birleştirdi ve şimdi mevcut olduğunda tercih edilen minimal invaziv yaklaşım haline geldi.

Randomize bir faz III çalışmasında, RYRP'nin kabul sürelerini ve kan kaybını azalttığı, ancak açık RP'ye kıyasla daha erken (12 hafta) fonksiyonel veya onkolojik sonuçlara sahip olmadığı gösterildi [549]. 24 aylık takip ile güncellenmiş bir analiz, yaklaşımlar arasında fonksiyonel sonuçlarda önemli bir farklılık ortaya koymadı [550].

Artan cerrahi deneyim, RP'nin komplikasyon oranlarını düşürdü ve kanser tedavisini iyileştirdi [510-513]. Yüksek hacimli cerrahlar için daha düşük pozitif cerrahi sınır oranları, deneyimin ve cerrahi ayrıntılara gösterilen özenin RP ile kanser kontrolünü iyileştirebileceğini düşündürmektedir [551-553]. Bu uzun vadeli sonuçlar için farklı cerrahi modaliteleri karşılaştıran çalışma eksikliği vardır [509, 528, 534, 554]. RKÇ olmayanların sistematik bir incelemesi ve meta analizi, önemli metodolojik belirsizlik olmasına rağmen, RYRP'nin laparoskopik prostatektomiye (LRP) kıyasla daha düşük perioperatif morbiditeye ve daha düşük pozitif cerrahi sınır riskine sahip olduğunu göstermiştir [555]. 12 ayda üriner inkontinansta farklılıklar olduğuna dair bir kanıt yoktu ve kansere bağlı, hasta odaklı veya acil servis sonuçlarındaki farklılıklara dayalı sonuçlar çıkarmak için yeterli kanıt yoktu. Başka bir sistematik inceleme ve meta-analiz, RYRP ile LRP'yi karşılaştıran iki küçük RKÇ'yi içeriyordu [556]. Sonuçlar, RYRP grubunda erektil fonksiyonun (RR: 1.51, %95 CI: 1.19–1.92) ve kontinans fonksiyonuna dönüşün (RR: 1.14, %95 GA: 1.04–1.24) daha yüksek oranlarını önerdi. Bununla birlikte, RYRP veya LRP ile açık RP'yi karşılaştıran bir Cochrane incelemesi, iki RKÇ'yi içermiştir ve onkolojik, üriner ve cinsel işlev sonuçları için karşılaştırmalar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır, ancak RYRP ve LRP'i açık RP'ye göre her ikisi de hastanede kalış süresinde ve kan transfüzyon oranları istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler sağlamıştır [557]. Bu nedenle hiçbir cerrahi yaklaşım diğerine tercih edilemez.

Prostatektomi sonrası sonucun hem cerraha [558] hem de hastane hacmine [559] bağlı olduğu gösterilmiştir. Dünya çapında çeşitli hacim kriterleri belirlenmiş olmasına rağmen, kanıt düzeyi belirli bir alt hacim sınırını saptamak için yetersizdir.

6.1.2.3.1 Robotik anteriora karşı Retzius koruyucu diseksiyon

Robot yardımlı RP tipik olarak anterior yaklaşım yoluyla gerçekleştirilmektedir. Önce Retzius boşluğunu ortaya çıkarmak için mesane düşürülmüştür. Bununla birlikte, prostatı çevreleyen yapıları desteklemek için yaralanmayı en aza indirmek için posterior yaklaşım (Retzius koruyucu [RK-RYRP]) kullanılmıştır. Galfano ve diğerleri, ilk olarak 2010'da RK-RYRP'yi tanımladı [560].

Bu yaklaşım, önce SV'leri keserek ve prostatın arkasında kaudal olarak ilerleyerek, Douglas poşunda posterior olarak diseksiyona başlar. Tüm ön destek yapılarından kaçınılır, bu da erken postoperatif kontinans için varsayımsal mekanizmaya yol açar. Böylece Retzius koruyucu-RYRP, açık perineal yaklaşımla aynı potansiyel avantajı sunar, ancak perineal kas sisteminde rahatsızlık yaratmaz.

Retzius-koruyucu-RYRP yakın zamanda, 2020 Cochrane sistematik incelemesi [564] ve büyük bir eğilim skoru eşleştirme analizi [565] dahil olmak üzere dört sistematik inceleme ve meta analiz [561-563] ile sonuçlanan RKÇ'lerde araştırılmıştır. Cochrane incelemesi, en titiz metodolojiyi kullandı ve 502 hasta ile 5 RKÇ'yi analiz etti. Standart RYRP ile karşılaştırıldığında, RK RYRP'nin kateterin çıkarılmasından 1 hafta sonra kontinansı iyileştirdiğini orta düzeyde bir kesinlikle bulmuştur (RR: 1.74). Kontinans, ameliyat sonrası 3 ayda da düzelebilir (RR: 1.33), ancak bu düşük kesinlikli verilere dayanmaktadır. Kontinans sonuçlarının 12 ayda eşitlendiği görüldü (RR: 1.01). Bu bulgular diğer sistematik incelemelerinkilerle eşleşti. Bununla birlikte, önemli bir endişe, RK-RYRP'nin pozitif marj riskini artırıyor görünmesiydi (RR: 1.95), ancak bu aynı zamanda düşük kesinlikli kanıttı. 1.863 hastanın tek cerrahlı eğilim skoru eşleştirilmiş analizi, daha erken kontinansa dönüşle ilgili sistematik incelemelerle aynı sonuca ulaştı, ancak cerrahi sınır durumu hakkında veri gösterilmedi [565].

Bu verilere dayanarak, bir teknik için diğerine tavsiyede bulunulamaz. Bununla birlikte, pozitif marjın riskleri ile erken kontinans iyileşmesi riskleri arasındaki dengeler, olası hastalarla tartışılmalıdır. Ayrıca, RK-RYRP'ın pT3 sonuçlarına dayalı olarak artan bir pozitif marj oranı sağlayabileceğine dair bazı endişelerle birlikte yüksek riskli hastalık hakkında hiçbir üst düzey kanıt mevcut değildir. Ek olarak, RK-RYRP, anterior yerleşimli tümörler, TURP sonrası, büyük ölçüde büyümüş bir bez veya hacimli bir medyan lob gibi çeşitli senaryolarda teknik olarak daha zorlayıcı olabilir [566].

6.1.2.3.2 Pelvik lenf nodu diseksiyonu

Sistematik bir gözden geçirme, RP sırasında PLND gerçekleştirmenin sağkalım dahil onkolojik sonuçları iyileştirmede başarısız olduğunu göstermiştir [567]. Ayrıca, iki RKÇ, erken onkolojik sonuçlar üzerinde sınırlı bir PLND'ye karşı genişletilmiş bir yaklaşımın faydasını göstermede başarısız olmuştur [568, 569]. Ancak, gLND'nin evreleme ve prognoz için şu anda mevcut başka herhangi bir prosedürle eşleştirilemeyen önemli bilgiler sağladığı genel olarak kabul edilmektedir [567].

Genişletilmiş LND, eksternal iliak arter ve veni örten lenf nodlarının, obturator sinire kranial ve kaudal olarak yerleştirilmiş obturator fossa içindeki lenf nodlarının ve internal iliak arterin mediali ve lateralindeki lenf nodlarının çıkarılmasını içerir. Bu şablonla hastaların %94'ü doğru şekilde evrelendirilir [570].

Pozitif LN'leri barındıran hastaların bireysel riski, onaylanmış nomogramlara dayalı olarak tahmin edilebilir. Briganti nomogramı [426, 427], Roach formülü [571] veya Partin ve MSKCC nomogramları [572] LN metastazı-

nı tahmin etmede benzer tanısal doğruluk göstermiştir. Bu nomogramların tümü, sistematik rastgele biyopsiye dayalı MRG öncesi ortamda geliştirilmiştir. RP sırasında gLND ile nodal örnekleme adaylarını belirlemek için %5'in üzerinde bir nodal metastaz riski kullanılabilir [573-575].

Güncellenmiş bir nomogram, MRG hedefli biyopsinin ardından MRG'ye dayalı olarak teşhis konulan erkeklerde harici olarak doğrulanmıştır [427]. Bu nomograma dayanarak, nodal tutulum riskleri %7'den az ise hastalar bir ePLND'den kurtulabilir; bu da nodal invazyonu olan hastaların sadece %1.5'inin kaybolmasına neden olur [427, 430]. Bu %7'lik eşik, yalnızca sistematik rastgele biyopsi ile teşhis edilen hastalarda Briganti nomogramının %5'lik eşik değeri ile karşılaştırılabilir. Bu nedenle, bu yeni nomogram ve %7'lik bir eşik, gLND adaylarını belirlemek için MRG hedefli biyopsiden sonra kullanılmalıdır [429].

6.1.2.3.3 Sentinel düğüm biyopsisi analizi

Bir sentinel düğüm biyopsisinin (SNB) mantığı, bir sentinel düğümün, göç eden tümör hücrelerinin ilk dahil olduğu kavramına dayanır. Bu nedenle, bu düğüm negatif olduğunda bir ePLND'den kaçınmak mümkündür. SNB ile ilgili tekniklerde heterojenlik ve çeşitlilik vardır (örneğin optimal izleyici) ancak çok disiplinli bir işbirliği çabası, konsensüs yöntemlerini kullanarak SNB teknikleriyle ilgili tanımları, eşikleri ve stratejileri standartlaştırmaya çalışmıştır [576].

Lenfadenektomi sırasında prostatla ilişkili LN'leri görselleştirmek için intraprostatik indosiyanin yeşili (ICG) enjeksiyonları kullanılmıştır. Randomize bir karşılaştırmada, Harke ve ark., ICG kılavuzluğunda LN diseksiyonu uygulanan erkeklerde LN'ler içeren daha fazla kanser buldu, ancak 22.9 aylık takipte BKR'de fark yoktu [577]. Sistematik bir gözden geçirme, gLND'de metastazlı erkekleri saptamada SNB için %95.2 duyarlılık ve %98,0 NPV gösterdi [578]. Bununla birlikte, nodal evreleme için SNB'nin onkolojik etkinliğini destekleyen yüksek kaliteli kanıtlar hala yetersizdir. Sentinel düğüm biyopsisi bu nedenle hala deneysel bir düğüm evreleme prosedürü olarak kabul edilmektedir.

6.1.2.3.4 Prostat ön yağ yastığı diseksiyonu ve histolojik analiz

Birkaç çok merkezli ve büyük tek merkezli seri, endopelvik fasyanın önündeki yağ yastığı içinde lenfoid doku varlığını göstermiştir; prostat ön yağ yastığı (PAFP) [579-585]. Bu lenfoid doku vakaların %5,5–10.6'sında bulunur ve orta ve yüksek riskli hastaların %1.3'üne kadar metastatik PKa içerir.

Pozitif olduğunda, PAFP genellikle LN metastazının tek bölgesidir. Bu nedenle PAFP, hastalığın nadir fakat tanınan bir yayılma yoludur. PLND'den farklı olarak, PAFP'nin çıkarılmasıyla ilişkili herhangi bir morbidite yoktur. PAFP, endopelvik fasyanın açığa çıkması için her zaman RP'de çıkarılır ve çıkarılan tüm dokulara göre histolojik analiz için gönderilmelidir.

6.1.2.3.5 Dorsal venöz kompleksin yönetimi

1980'lerde Walsh ve Donker tarafından anatomik açık RP'nin tanımlanmasından bu yana, görselleştirmeyi optimize etmek için DVK'den kanamayı kontrol etmek için çeşitli yöntemler önerilmiştir [546]. Açık ortamda, transeksiyondan önce DVK bağlanırken kan kaybı ve transfüzyon oranlarının önemli ölçüde azaldığı bulunmuştur [586]. Bununla birlikte, DVK'nin hem prostatik apekse hem de üretral sfinkter kas liflerine yakınlığı nedeniyle, önceki DVK ligasyonunun apikal sınır pozitifliği ve kontinans iyileşmesi üzerindeki etkisine ilişkin endişeler dile getirilmiştir. Robot yardımlı laparoskopik teknikte, pnömoperitoneum basıncının artması nedeniyle, daha önce DVK ligasyonu uygulanmış olsun ya da olmasın, bir çalışmada kan kaybı anlamlı olarak farklı bulunmamıştır [587]. Başka bir çalışmada, önceki DVK ligasyonu ile ortalama kan kaybı önemli ölçüde daha azdı (184'e karşı 176 mL, $p = 0.033$), ancak bunun klinik olarak anlamlı olup olmadığı tartışmalıdır [588]. Pozitif apikal marj oranı farklı değildi, ancak ikinci çalışma tam kontinansa daha erken dönüşü gösterdi.

Daha önce DVK ligasyonu yapılmamış grupta ameliyattan 5 ay sonra (%61'e karşı %40, $p < 0.01$). DVK'nin ligasyonu, standart sütür veya bir vasküler zımba kullanılarak gerçekleştirilebilir. Bir çalışma, stapler kullanıldığında önemli ölçüde azalmış kan kaybı (494 mL'ye karşı 288 mL) ve apikal marj durumunu iyileştirdiğini (%13'e karşı %2) buldu [589].

Sonuçlardaki nispeten küçük farklılıklar göz önüne alındığında, cerrahın transeksiyondan önce ligasyon yapıp yapmama veya sütür veya stapler kullanıp kullanmama seçimi, mevcut tekniğe ve ekipmana aşinalıklarına bağlı olacaktır.

6.1.2.3.6 Sinir koruyucu cerrahi

Prostatektomi sırasında, pelvik pleksusun parasempatik sinir dalları ile nörovasküler demetlerin korunması erektil fonksiyonu koruyabilir [590, 591].

Yaş ve ameliyat öncesi işlev, ameliyat sonrası erektil işlevin en önemli belirleyicileri olmaya devam etse de, sinirlerin korunması ayrıca iyileştirilmiş kontinans sonuçlarıyla ilişkilendirilmiştir ve bu nedenle, erek-

til işlevi zayıf olan erkekler için hala geçerli olabilir [592, 593]. Kontinans ile ilişki, esas olarak sinir koruyucu cerrahi sırasında kullanılan diseksiyon tekniğinden kaynaklanabilir ve sinir demetlerinin kendilerinin korunmasından kaynaklanmayabilir [592].

Ekstra-, inter- ve intra-fasiyal diseksiyon planları, prostata daha yakın olanlar ile planlanabilir ve daha üstün (erken) fonksiyonel sonuçlarla ilişkili olarak bilateral olarak gerçekleştirilir [594 597]. Ayrıca, anterior serbest bırakmadan sonra retrograd yaklaşım (antegrada karşı) ve demetlerin atermal ve traksiyonsuz kullanımı gibi birçok farklı teknik uygulanmaktadır [598-600]. Hastalar tümörün yeri, boyutu ve derecesine göre dikkatli bir şekilde seçilirse, sinirlerin korunması kanser kontrolünü tehlikeye atmaz [601-603].

6.1.2.3.7 Radikal prostatektomi sırasında lenf nodu pozitif hastalar

Hiçbir RKÇ mevcut olmasa da, pelvik lenf nodu pozitif olan hastalarının sağkalımını karşılaştıran prospektif kohort çalışmalarından elde edilen veriler (RP'den sonra patolojik incelemeyi takiben tanımlandığı gibi), düğüm pozitif vakalarda RP'nin RP'nin terk edilmesine göre bir sağkalım yararına sahip olabileceğini desteklemektedir [604]. Sonuç olarak, şüpheli LN'lerin donmuş kesitini gerçekleştirme rolü yoktur.

6.1.2.3.8 Seminal veziküllerin çıkarılması

PKa'nın daha agresif formları doğrudan SV'lere yayılabilir. Onkolojik temizleme için, SV'ler geleneksel olarak prostat dokusu ile beraber bozulmadan çıkarılmıştır [605]. Bununla birlikte, bazı hastalarda SV'lerin uçlarını incelemek zor olabilir. Ayrıca, kavernöz sinirler, SV uçlarından geçmekte olup gelişigüzel diseksiyonu potansiyel olarak ED'ye yol açabilir. [606]. Bununla birlikte, sinir koruyucu RP'yi SV koruyucu yaklaşımla ve koruyucu yaklaşım olmadan karşılaştıran bir RKÇ, sınır durumu, PSA nüksü, kontinans veya erektil fonksiyon sonuçlarında hiçbir fark bulmadı. Ardışık 71 RP'nin bir başka çalışması, SV invazyonu olan 12 hastada bile distal 1 cm'lik SV'lerin hiçbirinde kanser olmadığını gösterdi [607]. Varsayılan olarak SV'nin tamamen çıkarılması gerekirken, invazyon riskinin düşük olduğu durumlarda SV uçlarının korunması düşünülebilir.

6.1.2.3.9 Veziko-üretral anastomoz teknikleri

Prostatın çıkarılmasını takiben, mesane boynu membranöz üretraya anastomoz edilir. Amaç, intrensek sfinkter mekanizmasının bütünlüğünü koruyan, tam olarak hizalanmış, su geçirmez, gerilimsiz ve strüktürsüz bir anastomoz oluşturmaktır. Doğrudan veya dolaylı yaklaşıma, sütür tipine (ör. iğneli ve iğnesiz/monofilament) ve sütür tekniğindeki varyasyona (ör. sürekli veya kesintili veya tek iğneye karşı çift iğne) bağlı olarak çeşitli yöntemler tanımlanmıştır. Direkt veziko-üretral anastomoz, çevresel olarak yerleştirilmiş 6 adet kesintili sütür kullanılarak mesane boynunun membranöz üretraya primer uçtan uca intermukozal anastomozunun yapılmasını içerir, açık RP için standart rekonstrüksiyon yöntemi haline gelmiştir [608].

RP yapmak için laparoskopik ve robotik destekli tekniklerin geliştirilmesi, anastomoz için yeni sütür tekniklerinin kullanılmasını kolaylaştırmıştır. Robotik yardımlı laparoskopik prostatektomi (RYLP) sırasında veziko-üretral anastomoz için tek yönlü iğneli sütür ile geleneksel iğneli olmayan sütür karşılaştıran bir sistematik inceleme ve meta analiz [609]. İnceleme 3 RKÇ'yi içeriyordu ve tek yönlü iğneli sütür tekniği lehine anastomoz süresi, ameliyat süresi ve posterior rekonstrüksiyon süresinin önemli ölçüde azaldığını buldu, ancak ameliyat sonrası sızıntı oranı, kateterizasyon uzunluğu ve kontinans oranı açısından hiçbir fark yoktu. Ancak, verilerin nispeten düşük kalitesi nedeniyle kesin bir sonuca varılamadı. Sütür tekniği ile ilgili olarak, sistematik bir inceleme ve meta-analiz, RP sırasında veziko-üretral anastomoz için sürekli ve kesintili sütür uygulamasını karşılaştırmıştır [610]. Çalışma, 60 hastayı içeren sadece bir RKÇ'yi içeriyordu [611]. İnceleme, kateterizasyon süresi, anastomoz süresi ve ekstravazasyon hızı açısından sürekli sütürleme için kesintili sütüre göre hafif avantajlar bulsa da, genel kanıt kalitesi düşüktü ve net öneriler mümkün değildi. Yakın tarihli bir RKÇ [612], laparoskopik RP'de tek bir emilebilir har eketli sütür kullanarak dikiş atma tekniğini, çift iğneli tek düğümlü hareketli sütür (yani Van Velthoven tekniği) ile karşılaştırdı [613]. Çalışma, tek akan sütür tekniği ile anastomoz süresinin biraz azaldığını, ancak anastomoz kaçağı, darlık ve kontinans oranlarının benzer olduğunu bulmuştur.

Genel olarak, veziko-üretral anastomozu gerçekleştirmek için çeşitli yaklaşımlar, yöntemler ve teknikler olmasına rağmen, kesinliği yüksek kanıtların olmaması nedeniyle net öneriler mümkün değildir. Uygulamada, seçilen yöntem cerrahın deneyimine ve bireysel tercihe dayanmalıdır [608-619].

6.1.2.3.10 Mesane boynu yönetimi

Mesane boynu mukozal eversiyonu

Bazı cerrahlar, mukozadan mukozaya veziko-üretral anastomoz sağlamak ve anastomoz darlığını önlemek amacıyla açık RP'de kendi adımı olarak mesane boynunun mukozal eversiyonunu gerçekleştirir. Bu adımı mesane kas tabakasını kaplayan dışa dönük mesane mukozası ile mesane ve üretral mukozayı bir araya geti-

rirken aslında kas tabakalarının iyileşmesini geciktirebilir. Bir alternatif, mesane mukozasının tam kalınlıktaki anastomotik sütürlere dahil edilmesini sağlamaktır. Mesane boynu mukozal eversiyonu olan ve olmayan 211 hastayı içeren randomize olmayan bir çalışma, anastomoz darlığı oranında anlamlı bir fark göstermedi [620]. RP'de anastomoz darlığının en güçlü belirleyicisi mevcut sigara içimidir [621].

Mesane boynunun korunması

Üriner kontinansın çoğunluğu, membranöz üretradaki eksternal üretral sfinkter tarafından sağlanırken (aşağıya bakınız), mesane boynundaki internal sfinkter tarafından minör bir bileşen katkıda bulunur [622]. Bu nedenle mesane boynunun korunmasının, RP sonrası kontinans iyileşmesini iyileştirdiği öne sürülmüştür. 12 ay ve 4 yılda kontinans iyileşmesini değerlendiren bir RKÇ, onkolojik sonuç üzerinde herhangi bir olumsuz etki olmaksızın hem kısa hem de uzun vadede iyileştirilmiş objektif ve subjektif üriner kontinans göstermiştir [623]. Bu bulgular sistematik bir inceleme ile doğrulanmıştır [624]. Bununla birlikte, prostat tabanında yer alan kanserler için sınır durumu ile ilgili endişeler devam etmektedir.

Sahaya özgü sınır durumunu ele alan sistematik bir gözden geçirme, mesane boynu koruması ile ortalama tabana özgü pozitif sınır oranı %4.9'a karşılık, olmaksızın sadece %1.9'luk bir oran buldu [622]. Bu çalışma sonuçsuz kaldı, ancak prostat tabanında önemli bir kanserin olduğu biliniyorsa, mesane boynunun korunması düşünülürken dikkatli olunması mantıklı olacaktır. Mesane boynunun korunması, kanser tabandan uzaktayken rutin olarak yapılmalıdır. Ancak büyük bir medyan lob veya geçirilmiş TURP varlığında mesane boynu korunamaz.

6.1.2.3.11 Üretral uzunluğun korunması

Membranöz üretra, prostatik apeksin hemen distalinde yer alır ve üriner kontinans için çevredeki pelvik taban destek yapıları ile birlikte başlıca sorumludur. Bir iç düz kas tabakasını çevreleyen dış rabdosfinkterden oluşur. Ameliyat öncesi MRG kullanılarak, membranöz üretra uzunluğunun büyük ölçüde değiştiği gösterilmiştir. Sistematik bir gözden geçirme ve meta-analiz, ameliyat öncesi MRG'de görülen her ekstra milimetre membranöz üretral uzunluğun, RP sonrası erken kontinansa dönüşü iyileştirdiğini bulmuştur [625]. Bu nedenle, RP sırasında mümkün olduğunca fazla üretral uzunluğun korunmasının, erken kontinansa dönüş şansını en üst düzeye çıkarması muhtemeldir. Hastalara erken postoperatif kontinans olasılıkları konusunda danışmanlık verilmesini kolaylaştırmak için üretral uzunluğunun ameliyat öncesi ölçülmesi de yararlı olabilir.

6.1.2.3.12 Kateter çıkarılmadan önce sistografi

Önemli bir anastomoz kaçağı olup olmadığını kontrol etmek için kateter çıkarılmadan önce sistografi kullanılabilir. Böyle bir sızıntı bulunursa, anastomozun daha fazla iyileşmesini ve sızdırmazlığını sağlamak için kateterin çıkarılması ertelenebilir. Bununla birlikte, küçük karşılaştırmalı çalışmalar, anastomoz kaçağını değerlendirmek için bir sistogramın, cerrahiden 8 ila 10 gün sonra kateter çıkarılmadan önce standart olarak endike olmadığını düşündürmektedir [626]. Bir sistogram kullanılırsa, AÜSS, büyük prostat, önceki TURP veya mesane boynu rekonstrüksiyonu olan erkekler, bu faktörler sızıntı ile ilişkili olduğundan fayda görebilir [627, 628]. Kontrastlı transrektal US bir alternatiftir [629].

6.1.2.3.13 Üriner Kateter

Vezikoüretral anastomoz iyileşirken mesanenin dinlenmesini ve idrarın boşaltılmasını sağlamak için RP sırasında rutin olarak bir idrar sondası yerleştirilir. Yaklaşık 1 haftalık geleneksel bir kateter süresiyle karşılaştırıldığında, bazılar merkezler transüretral kateteri erken (ameliyat sonrası 2. gün) çıkarır, genellikle arka rekonstrüksiyon ile kapsamlı anastomozdan sonra veya anastomoz kalitesi temelinde perioperatif olarak seçilen hastalarda [630-633]. Daha yüksek komplikasyon oranları bulunamadı. Daha kısa kateterizasyon daha olumlu kısa vadeli fonksiyonel sonuçlarla ilişkilendirilmiş olsa da, uzun vadeli fonksiyonlarda hiçbir farklılık bulunmamıştır [634]. Bir RKÇ, kalıcı kateterin (IDC) çıkarılmasından sonra İYE oranlarında, IDC'nin çıkarılmasından önce profilaktik siprofloksasin verilip verilmediğine bakılmaksızın, hiçbir fark göstermemiştir, bu da kateter çıkarıldığında antibiyotik verilmemesi gerektiğini düşündürmektedir [635].

Transüretral kateterizasyona alternatif olarak RP sırasında suprapubik kateter takılması önerilmiştir. Bazı raporlar, ameliyat sonrası hijyen ve ağrı konusunda daha az rahatsızlık olduğunu öne sürerken [636-640], diğerleri herhangi bir farklılık bulmadı [641, 642]. Uzun vadeli fonksiyonel sonuçlar üzerinde herhangi bir etki görülmedi.

6.1.2.3.14 Pelvik dren kullanımı

Bir PLND yapıldığında veziko-üretral anastomozdan, kandan veya lenfatik sıvıdan sızan idrarın potansiyel drenajı için RP'de geleneksel olarak bir pelvik dren kullanılmıştır. Robot yardımlı laparoskopik ortamda iki RKÇ gerçekleştirilmiştir [643, 644]. İntraoperatif anastomoz su geçirmezlik testinde idrar kaçağı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Her iki çalışma da dren kullanılmadığında komplikasyon oranlarında bir azalma olmadığını gösterdi. Anastomozun intraoperatif olarak su geçirmez olduğu tespit edildiğinde, pelvik dren yerleştirmekten kaçınmak mantıklıdır. PLND'de pelvik drenaj kullanımına rehberlik edecek hiçbir kanıt yoktur.

6.1.2.4 Cerrahinin akut ve kronik komplikasyonları

Postoperatif inkontinans ve ED, PKa cerrahisini takiben sık görülen problemlerdir. Önemli bir husus, bu sorunların RYLP gibi daha yeni teknikler kullanılarak azaltılıp azaltılmayacağıdır. Sistematik incelemeler, RYLP'den sonra komplikasyon oranlarını belgelemiştir [555, 645-648] ve radikal RRP'den sonraki eş zamanlı raporlarla karşılaştırılabilir [649]. RYLP veya RRP kullanan 14 merkezde RP uygulanan hastalardan oluşan prospektif kontrollü bir RKÇ olmayan bir hasta, RYLP'den 12 ay sonra hastaların %21.3'ünün inkontinan olduğunu ve RRP'den sonra %20.2'sinin (düzeltilmiş OR: 1.08, %95 GA: 0.87-1.34) olduğunu göstermiştir.) [650]. RYLP sonrası %70.4 ve RRP sonrası %74.7 erektil disfonksiyon gözlendi. Ayarlanan OR 0,81 (%95 GA: 0,66–0,98) [650] idi.

RP sonrası planlanmamış hastane ziyaretlerinin ve yeniden kabullerin sistematik bir incelemesi ve meta-analizi 2020'ye kadar 20 yıllık bir süre boyunca 400.000'den fazla hastayla yapılan 60 çalışmayı analiz etti. Ameliyattan sonraki 30 gün içinde acil servise ziyaret oranı %12 ve hastaneye yeniden başvuru oranı %4 buldu [651].

RYLP ve RRP'yi karşılaştıran bir RKÇ, 326 hastada 12 haftada sonuçları ve 2 yılda fonksiyonel sonuçları bildirdi [549]. Üriner fonksiyon skorları, ameliyat sonrası 6. ve 12. haftalarda RRP ve RYLP arasında anlamlı bir farklılık göstermedi (74–50'ye karşı 71–10, p = 0.09; 83–80'e karşı 82 50, p = 0.48), karşılaştırılabilir sonuçlarla cinsel işlev puanları için (30-70'e karşı 32-70, p = 0.45; 35-00'e karşı 38-90, p = 0.18). RRP grubunda 14 (%9) hastada ameliyat sonrası komplikasyon görülürken, RYLP grubunda 6 (%4) hasta vardı. Retropubik RP ve RYLP'nin intra ve perioperatif komplikasyonları Tablo 6.1.5'te listelenmiştir. Penil rehabilitasyonda fosfodiesteraz-5 (PDE5) inhibitörlerinin erken kullanımı tartışmalı olmaya devam etmekte ve bu da net tavsiyelerin bulunmamasına neden olmaktadır (bkz. Bölüm 8.3.2.1).

6.1.2.4.1 Ön ve arka rekonstrüksiyonun kontinans üzerindeki etkisi

Eksternal üretral sfinkterin bütünlüğünün korunması, RP sonrası kontinans için kritik öneme sahiptir. Kontinansa dönmek için çevredeki destek yapılarının yeniden yapılandırılmasının etkisi daha az nettir. Birkaç küçük RKÇ yürütülmüştür, ancak havuzlama analizleri, açık ve robotik ve intraperitoneal ve ekstraperitoneal gibi inkontinans ve cerrahi yaklaşım tanımlarındaki farklılıklar nedeniyle engellenmektedir. Ek olarak, hem anterior süspansiyonu hem de rekonstrüksiyonu ve posterior rekonstrüksiyonu gerçekleştirmek için kullanılan teknikler çeşitlidir. Örneğin, ön süspansiyon ya pubisin periostu yoluyla ya da bağlanmış DVK ve puboprostatik ligamanların (PPL) kombinasyonu yoluyla gerçekleştirilir. Rabdosfinkterden posterior rekonstrüksiyon, ya mesanenin posteriorundaki Denonvilliers fasyasına ya da mesanenin posterior duvarının kendisine tarif edilir.

RYLRP'de posterior rekonstrüksiyonu değerlendiren iki çalışma, kontinansa dönüşte anlamlı bir iyileşme bulmadı [652,653]. Rekonstrüksiyon için arka mesane duvarını kullanan üçüncü bir deneme, günde 1 pede yalnızca daha erken bir geri dönüşü gösterdi (ortalama 18'e karşı 30 gün, p = 0.024) [654]. PPL'nin anterior mesane boynuna dikildiği, hem anterior hem de posterior rekonstrüksiyonu birleştirirken, başka bir RKÇ, rekonstrüksiyonu olmayan standart bir anastomozla karşılaştırıldığında hiçbir gelişme bulamadı [655].

Anterior süspansiyonu içeren dört RKÇ da çelişkili sonuçlar göstermiştir. Ekstraperitoneal RYLRP ayarında kasık periostundan tek başına ön süspansiyon hiçbir avantaj göstermedi [656]. Bununla birlikte, RRP'de posterior rekonstrüksiyon ile birleştirildiğinde, bir RKÇ bir ayda (%7,1'e karşı %26.5, p = 0.047) ve 3. ayda (%15.4'e karşı %45.2, p = 0.016) kontinansa dönüşte anlamlı iyileşme gösterdi. ancak 6 ayda değil (%57,9'a karşı %65,4, p = 0,609) [657]. İleri VezikoÜretral Desteğin Yeniden Yapılandırılması (ARVUS) tekniğini ve katı kontinans tanımını "pedsiz" kullanan başka bir ön artı arka rekonstrüksiyon RKÇ'si, 2 haftada (%43.8'e karşı %11.8), 4 haftada kontinansta istatistiksel olarak anlamlı iyileşme gösterdi (Standart posterior Rocco rekonstrüksiyonu ile karşılaştırıldığında %62.5'e karşı %14.7), 8 hafta (%68.8'e karşı %20.6), 6 ay (%75'e karşı %44.1) ve 12 ay (%86.7'ye karşı %61.3) [658]]. RRP ortamında arka yapı olmadan kombine DVK ve PPL yoluyla tek başına ön süspansiyon, bir ayda (%20'ye karşı %53, p = 0.029), 3 ayda (%47'ye karşı %73, p = 0,034) ve 6 ay (%83'e karşı %100, p=0,02), ancak 12 ayda değil (%97'ye karşı %100, p = 0,313) [659]. Birlikte, bu sonuçlar olası bir daha erken kontinansa dönüşü önerir, ancak uzun vadeli bir fark yoktur.

Anterior ve/veya posterior rekonstrüksiyonun RP sonrası kontinansa dönüş üzerindeki etkisine dair çelişkili kanıtlar bulunduğundan, herhangi bir öneri yapılamaz. Bununla birlikte, hiçbir çalışma olumsuz onkolojik sonuçlarda veya rekonstrüksiyonla ilgili komplikasyonlarda bir artış göstermedi.

6.1.2.4.2 Derin ven trombozu profilaksisi

RP sonrası derin ven trombozu profilaksisine ilişkin EAU Yönergeleri önerileri için lütfen Tromboprofilaksi Yönergeleri Bölüm 3.1.6'ya [660] bakın. Ancak, bu tavsiyeler, mümkün olduğunda, ulusal tavsiyelere dayalı olarak uyarlanmalıdır.

Tablo 6.1.5: Retropubik RP ve RYLP'nin intra ve perioperatif komplikasyonları ([555]'ten uyarlanmıştır)

Tahmin edilen komplikasyon olasılığı	RYLP (%)	Laparoskopik RP (%)	RRP (%)
Mesane boynu kontraktürü	1.0	2.1	4.9
Anastomoz sızıntısı	1.0	4.4	3.3
Enfeksiyon	0.8	1.1	4.8
Organ hasarı	0.4	2.9	0.8
İleus	1.1	2.4	0.3
Derin ven trombozu	0.6	0.2	1.4
Tahmin edilen komplikasyon olasılığı	**RYLP (%)**	**Laparoskopik RP (%)**	**RRP (%)**
Clavien I	2.1	4.1	4.2
Clavien II	3.9	7.2	17.5
Clavien IIIa	0.5	2.3	1.8
Clavien IIIb	0.9	3.6	2.5
Clavien IVa	0.6	0.8	2.1
Clavien V	< 0.1	0.2	0.2

RYLP = robot yardımlı laparoskopik prostatektomi; RP = radikal prostatektomi; RRP = radikal retropubik prostatektomi.

6.1.2.4.3 Genişletilmiş lenf nodu diseksiyonunun erken komplikasyonları

Pelvik gLND (genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu), PCa tedavisinde morbiditeyi artırır [567]. gLND'ye karşı sınırlı LND için sırasıyla %19,8'e karşı %8,2'lik genel komplikasyon oranları kaydedildi ve lenfoseller (%10,3'e karşı %4,6) en yaygın advers olaydı. Diğer yazarlar daha kabul edilebilir komplikasyon oranları bildirmiştir [661]. RYLP serilerinde benzer lenfosel oranları gözlenmiştir; bununla birlikte, bir alt grup analizinde lenfoseller ekstraperitoneal yaklaşımda (%19) transperitoneal yaklaşımda (%0) daha yaygındı [662,663]. Briganti ve ark., [664] da sınırlı LND ile karşılaştırıldığında uzatıldıktan sonra daha fazla komplikasyon gösterdi. Erkeklerin yüzde yirmisi gLND'den sonra bir tür komplikasyon yaşar. Tromboembolik olaylar vakaların %1'inden daha azında meydana gelir.

6.1.3 ***Radyoterapi***

Görüntü kılavuzluğunda RT (IGRT) ile yoğunluk modülasyonlu RT (IMRT) veya hacimsel ark radyasyon tedavisi (VMAT), şu anda EBRT için mevcut en iyi yaklaşım olarak kabul edilmektedir.

6.1.3.1 Eksternal ışın radyasyon tedavisi

6.1.3.1.1 Teknik hususlar

Yoğunluk modülasyonlu EBRT ve hacimsel ark harici ışınlı RT (VMAT), her ışın tarafından görülen hedef hacmin dış hatlarına otomatik ve sürekli olarak uyum sağlayan dinamik çok yapraklı kolimatörler kullanır. Viani ve diğerleri, 215 hastadan oluşan bir RKÇ'de IMRT lehine anlamlı derecede azalmış akut ve geç dereceli > 2 genitoüriner (GU) ve gastrointestinal (GI) toksisite gösterirken, BKR içermeyen oranlar, IMRT ile üç boyutlu konformal karşılaştırıldığında önemli ölçüde farklılık göstermedi. [665]. Yu ve arkadaşları tarafından yapılan bir meta-analiz (23 çalışma, 9,556 hasta), IMRT'nin 3D-CRT ile karşılaştırıldığında derece 2-4 akut GI toksisitesi, geç GI toksisitesi ve geç rektal kanama oluşumunu önemli ölçüde azalttığı ve daha iyi PSA nüksü olmayan sağkalım sağladığı sonucuna varmıştır. Yoğunluk modülasyonlu EBRT ve 3D-CRT, karşılaştırılabilir akut rektal toksisite, geç GU toksisitesi ve GS gösterirken, IMRT, akut GU toksisitesinin morbiditesini hafifçe artırır [666]. Wortel ve arkadaşları, 3D-CRT ile karşılaştırıldığında, görüntü kılavuzlu IMRT'nin önemli ölçüde azaltılmış geç GI toksisitesi ile ilişkili olduğu, buna karşın GU toksisitelerinin karşılaştırılabilir kaldığı sonucuna varmıştır (242 IMRT hastası ile 189 3D-CRT hastası) [667]. Son olarak, Zapatero ve diğerleri, 733 ardışık hastayı temel alan (295 IMRT'ye karşı 438 3D-CRT), 3D-CRT ile karşılaştırıldığında, yüksek doz IMRT/IGRT'nin daha yüksek radyasyon dozuna rağmen daha düşük geç üriner komplikasyon oranı ile ilişkili olduğu bulundu [668]. Sonuç olarak, IMRT artı IGRT, PKa tedavisi için standart tedavi olarak yer almaktadır.

VMAT'ın IMRT'ye göre avantajı, genellikle iki ila üç dakika gibi daha kısa tedavi süreleridir. Her iki teknik verilecek dozun daha karmaşık bir dağılımına izin verir ve rektumu korumanın bir yolu olarak özellikle yararlı olan içbükey izodoz eğrileri sağlar. IMRT ve VMAT için radyoterapi tedavisi planlaması, geleneksel EBRT'de kullanılandan farklıdır ve "ters planlama" yapabilen bir bilgisayar sistemi ve uygun fizik uzmanlığı gerektirir. Tedavi planları, normal doku hasarı riski taşıyan kritik organlar için önceden belirlenmiş doz kısıtlamalarına uymalı ve resmi bir kalite güvence süreci rutin olmalıdır. IMRT/VMAT kullanılarak doz artışı ile organ hareketi hem tümör kontrolü hem de tedavi toksisitesi açısından kritik bir konu haline gelir. Bu nedenle teknikler, IMRT/VMAT'ı bir tür IGRT (genellikle altın işaretleyici veya koni ışınlı CT) ile birleştirecektir; bu formda, organ hareketinin gerçek zamanlı olarak görselleştirilip düzeltilebildiği, ancak en uygun yol (haftada uygulama sayısı) elde edilmesidir. bu hala belirsizdir [669, 670]. Tomoterapi, spiral CT taramasına benzer şekilde, hasta halkanın

merkezinden iletilirken dönen bir halka gantri üzerine monte edilmiş doğrusal bir hızlandırıcı kullanılarak IMRT'nin verilmesi için başka bir tekniktir.

6.1.3.1.2 Doz yükseltme

Yerel kontrol, PKa'nın RT'sinin sonucu için kritik bir konudur. Yetersiz toplam doza bağlı lokal başarısızlığın, 5 ila 10 yıl sonra ikinci bir metastaz dalgası görüldüğünden, PCa'dan ölüm için prognostik olduğu gösterilmiştir [671]. Birkaç RKÇ, doz artışının (74-80 Gy aralığı), metastazlar ve hastalığa özgü mortalitenin yanı sıra 10 yıllık biyokimyasal nüksetme üzerinde önemli bir etkisi olduğunu göstermiştir [672-679]. Bu denemeler genellikle birkaç risk grubundan hastaları içermiştir ve neoadjuvan/adjuvan HT kullanımı değişiklik göstermiştir (bkz. Tablo 6.1.6). Orta veya yüksek riskli PCa'sı olan, ancak düşük riskli PCa'sı olmayan hastalarda bir GS yararına dair en iyi kanıt, toplam 42.481 dahil olmak üzere ABD Ulusal Kanser Veritabanının randomize olmayan ancak iyi yürütülmüş eğilim eşleştirmeli retrospektif analizinden elde edilir [680]. MRG'de baskın intraprostatik lezyona fokal boost konsepti, 571 orta ve yüksek riskli hastadan oluşan bir RKÇ'de başarıyla doğrulanmıştır [681]. Hastalar, 2,2 Gy'lik 35 fraksiyonda 77 Gy ve aynı doz artı 18 Gy'ye kadar fokal boost arasında randomize edildi. Her iki koldaki hastaların %65'ine ek ADT verildi. Yine de ADT'nin süresi bildirilmemiştir. 72 aylık medyan takip ile sadece biyokimyasal ilerlemesiz sağkalım'da (birincil sonuç) orta derecede bir iyileşme oldu. Geç GU veya GI toksisite derecesi > 2 (%23 ve %12'ye karşı %28 ve %13) için önemli bir fark belgelenmemiştir. Derece > 3 GU toksisitesi için bu sayılar %3.5 ve %5.6'dır (p > 0.05). Ancak, geç GU toksisitesini değerlendirmek için daha uzun takip gereklidir. Tek tek 18 Gy'ye kadar verilen boost dozu ile biyokimyasal başarısızlıkta net bir azalma olduğu not edilmelidir. Uygulamada, hastanın risk grubuna göre farklı bir öneri olmaksızın EBRT artı HT için her gün minimum > 74 Gy doz önerilir. Doz artışı için IMRT/VMAT ve IGRT kullanılıyorsa, şiddetli geç yan etkilerin (> derece 3) oranları rektum için %2–3 ve GU yolu için %2–5'tir [674, 677, 682-695].

Tablo 6.1.6: Lokalize PKa'da doz artışına ilişkin randomize çalışmalar

Çalışma	n	PKa durumu	Radyoterapi	Takip (medyan)	Bulgular	Sonuç
MD Anderson çalışma 2011 [679]	301	T1-T3, N0, M0, PSA < 10 ng/mL PSA 10-20 ng/mL PSA > 20 ng/mL	70 vs.78 Gy	15 yıl	DM, DSM, FFF	Tüm hastalar: 70 Gy'de %18,9 FFF 78 Gy'de %12 FFF (p = 0.042) 70 Gy'de %3.4 DM 78 Gy'de %1.1 DM (p = 0.018) 70 Gy'de %6.2 DSM 78 Gy'de %3.2 DSM (p = 0.043) Genel sağkalımda fark yok (p > 0.05)
PROG 95-09 2010 [673]	393	T1b-T2b PSA < 15 ng/mL %75 düşük riskli puan. Düşük riskli: T1-2a, PSA < 10 mg/mL,	70.2 vs.79.2 Gy içermek proton artışı 19.8'e karşı 28.8 Gy	8.9 yıl	10 yıl ASTRO BCF	Tüm hastalar: 70,2 Gy'de %32 BF 79.2 Gy'de %17 BF (p < 0,0001) Düşük riskli hastalar: 70,2 Gy'de %28 BF 79.2 Gy'de %7 BF
		GS < 6 Ara risk: PSA 10-15 ng/mL veya GS 7 veya T2b Yüksek risk: GS 8-10				(p < 0,0001)
MRC RT01 2014 [678]	843	T1b-T3a, N0, M0 PSA < 50 ng/mL neoadjuvan HT	64 vs. 74 Gy	10 yıl	BFS, OS	64 Gy'de %43 BFS 74 Gy'de %55 BFS (p = 0.0003) Her ikisi de %71 ortalama sağkalıma sahip gruplar (p = 0.96)

Dutch randomize faz III çalışması 2014 [677]	664	T1b-T4 143 puan. ile (neo) adjuvan HT	68 vs. 78 Gy	110 ay	Freedom biochemical (Phoenix) and/or clinical failure at 10 yıl	68 Gy'de %43 FFF 78 Gy'de %49 FFF (p = 0.045)
GETUG 06 2011 [676]	306	T1b-T3a, N0, M0 PSA < 50 ng/mL	70 vs. 80 Gy	61 ay	BCF (ASTRO)	70 Gy'de %39 BF 80 Gy'de %28 BF
RTOG 0126 2018 [672]	1,532	T1b-T2b ISUP grade 1 + PSA 10-20 ng/mL or ISUP grade 2/3 + PSA < 15 ng/mL	70.2 vs. 79.2 Gy	100 ay	OS, DM, BCF (ASTRO)	70,2 Gy'de %75 ortalama sağkalım 79.2 Gy'de %76 ortalama sağkalım 70,2 Gy'de %6 DM 79.2 Gy'de %4 DM (p = 0.05) 70,2 Gy'de %47 BCF 79.2 Gy'de %31 BCF (p < 0,001; Phoenix, p < 0,001)
FLAME Çalışması [681]	571	EAU riski sınıflandırma: orta risk (%15) Yüksek risk (%84)	77 Gy (35 fx. 2.2 Gy) vs. 77 Gy (35 Fx.) + odak artırma (18 Gy'ye kadar) ADT (%65 her iki kol – süre bilinmiyor)	72 ay (median)	BFS (5 yıl) DSM (5 yıl)	BFS: 77 Gy'de %92 + %85 artış 77 Gy (p < 0,001, HR: 0,45) DSM: p = 0.49

BF = biyokimyasal başarısızlık; BFS = biyokimyasal ilerlemesiz sağkalım; DM = uzak metastazlar; DSM = hastalık spesifik mortalite; FFF = biyokimyasal veya klinik başarısızlık olmaması; HT = hormon tedavisi; n = hasta sayısı; OS = genel sağkalım; PSA = prostat spesifik antijen

6.1.3.1.3 Hipofraksiyonasyon

Fraksiyone RT, normal ve tümör dokusunun DNA onarım kapasitesindeki farklılıkları kullanır ve yavaş çoğalan hücreler, fraksiyon başına artan doza çok duyarlıdır [696]. > 14.000 hastayı içeren 25 çalışmanın meta-analizi, PKa'nın yavaş proliferasyon hızına sahip olduğundan, hipofraksiyone RT'nin 1.8-2 Gy'lik geleneksel fraksiyonlardan daha etkili olabileceği sonucuna varmıştır [697]. Hipofraksiyonasyon (HFX), daha düşük maliyetle hasta için daha uygun olma avantajına sahiptir. Orta HFX, 2.5–3.4 Gy/fx ile RT olarak tanımlanır.

Birkaç çalışma, kısmen [698-708] HT de dahil olmak üzere çeşitli tekniklerde uygulanan orta düzeyde HFX hakkında rapor vermektedir. Sistematik bir gözden geçirme, geleneksel 3D-CRT/IMRT ile sağlanan orta düzeyde HFX (2,5–3,4 Gy/fx) üzerine yapılan çalışmaların, bunu desteklemek için yeterli takibe sahip olduğu sonucuna varmıştır. Bu tedavinin güvenliği ancak uzun vadeli etkinlik verileri hala eksiktir [707]. Bu sonuçlar, klinik olarak lokalize PKa [709] için orta derecede HFX üzerine yakın zamanda yapılan bir Cochrane incelemesi ile doğrulanmıştır. PKa'ya özgü sağkalımda çok az veya hiç fark göstermeyen (HR: 1.00) medyan takip süresi 72 ay olan 11 çalışma dahil edildi (n = 8.278). 4 çalışmaya (n = 3,848) dayanarak, hipofraksiyonasyon muhtemelen geç radyasyon GU toksisitesi (RR: 1.05) veya GI toksisitesi (RR: 1.1) için çok az fark yaratır veya hiç fark etmez, ancak bu sonuç nispeten kısa takip süresine dayanmaktadır ve bu bulguları doğrulamak için 15 yıllık verilere ihtiyaç duyulacaktır [709].

Orta düzeyde HFX, yalnızca IGRT ve IMRT/VMAT kullanılarak yüksek kaliteli EBRT kullanan deneyimli ekipler tarafından yapılmalı ve yayınlanmış faz III protokollerine uyulmalıdır (bkz. aşağıdaki Tablo 6.1.7).

Tablo 6.1.7: Birincil tedavi için orta dereceli hipofraksiyonasyonun majör faz III randomize çalışmaları

Çalışma/ Yazar	n	Risk, ISUP grade, veya NCCN	ADT	RT Rejimi	BED, Gy	Median takip, ay	Bulgular
Lee, ve ark. 2016 [702]	550 542	düşük risk	Yok	70 Gy/28 fx 73.8 Gy/41 fx	80 69.6	70	**5 yıl DFS 86.3%** (n.s.) **5 yıl DFS 85.3%**
Dearnaley, *ve ark. CHHiP* 2012 [698] ve 2016 [703]	*1077/19 fx* *1074/20 fx* *1065/37 fx*	15% düşük 73% orta 12% yüksek	3-6 ay önce ve EBRT sırasında	57 Gy/19 fx 60 Gy/20 fx 74 Gy/37 fx	73.3 77.1 74	62	**5 yıl BCDF** **85.9% (19 fx)** **90.6% (20 fx)** **88.3% (37 fx)**

Aluwini, *ve ark., 2016* & De Vries, *ve ark., 2020* [704, 710]	403 392	30% ISUP grade 1 45% ISUP grade 2-3, 25% ISUP grade 4-5	Yok	64.6 Gy/19 fx 78 Gy/39 fx	90.4 78	89	**8-yıl OS 80.8% vb. 77.6%** (p = 0.17) **8 yıl TF 24.4% vb. 26.3%**
Catton, ve ark. 2017 [706]	608	Orta risk 53% T1c 46% T2a-c	Yok	60 Gy/20 fx	77.1	72	**5 yıl BCDF her iki kolda 85%** HR: 0.96 (n.s)
	598	9% ISUP grade 1 63% ISUP grade 2 28% ISUP grade 3		78 Gy/39 fx	78		

Ultra-HFX, fraksiyon başına > 3.4 Gy olan RT olarak tanımlanmıştır [708]. IGRT ve stereotaktik vücut RT (SBRT) gerektirir. Tablo 6.1.8, seçilen çalışmalara genel bir bakış sağlar. Kısa vadeli biyokimyasal kontrol, geleneksel fraksiyonlama ile karşılaştırılabilir. Bununla birlikte, yüksek dereceli GU ve rektal toksisite ile ilgili endişeler vardır ve tam uzun vadeli yan etkiler henüz bilinmemektedir [707, 711, 712]. Widmark ve arkadaşları tarafından yapılan HYPO-RT-PC randomize çalışmasında (n = 1200), konvansiyonel veya ultra-HFX için hastalıksız sağkalım açısından bir fark görülmedi, ancak akut derece > 2 GU toksisitesi %23'e karşı %28'di. (p = 0.057), geleneksel fraksiyonlama lehine. Uzun vadeli toksisitede önemli farklılıklar yoktu [713]. Jackson ve arkadaşları tarafından yapılan sistematik bir derleme, < 10 fraksiyon ve > 5 Gy fraksiyon ile RT alan 6.116 hastayla yapılan 38 çalışmayı içeriyordu. Beş ve 7 yıllık biyokimyasal nükssüz sağkalım oranları sırasıyla %95.3 ve %93.7 idi ve tahmini geç derece > 3 GU ve GI toksisite oranları sırasıyla %2.0 ve %1.1 idi [714]. Yazarlar, bu derlemedeki medyan takip süresi sadece 39 ay olmasına ve 3D-kullanan en az bir çalışmayı (HYPO-RT-PC) içermesine rağmen, lokalize PKa için standart bir tedavi seçeneği olarak SBRT'yi desteklemek için yeterli kanıt olduğu sonucuna varmıştır. Ultra HFX için %80'de CRT ve geri kalanda IMRT/VMAT. SBRT üzerine yaptıkları incelemede, Cushman ve arkadaşları 2.038 hastayı içeren 14 çalışmayı değerlendirdiler ve uzun süreli takip olmamasına ve mevcut kanıtların heterojenliğine rağmen prostat SBRT'nin birkaç yüksek dereceli toksisite ile uygun biyokimyasal kontrol sağladığı sonucuna vardılar [715]. Yoğunluk modülasyonlu fraksiyone RT'ye karşı PKa (PACE-B) için stereotaktik vücut RT'si çalışmasında, akut derece > 2 GU veya GI toksisiteleri, geleneksel fraksiyonasyon ve ultraHFX arasında önemli ölçüde farklılık göstermedi [716]. Penil ampul için planlama doz kısıtlamalarının benimsenmesi, özellikle genç hastalarda ED'yi en aza indirebilir [717].

Prostata 5x9 Gy ile aşırı hipofraksiyone stereotaktik vücut RT rejimi ile karşılaştırıldığında, 24 Gy ile 'ultra yüksek tek doz RT'nin (SDRT) orta riskli PKa'sında küçük (n = 30) bir randomize faz II çalışmasının ilk sonuçları, yakın zamanda yayınlanmıştır (bkz. Tablo 6.1.8) [718]. Birincil sonuçlar toksik etkilerdi. Tüm zaman sonuçlarında SDRT'den sonra daha yüksek oranda GU yan etkilerine doğru bir eğilim olmasına rağmen, medyan 48 aylık takip ile SDRT nispeten iyi tolere edildi. Bu yaklaşımdan herhangi bir sonuç çıkarılmadan önce daha uzun takip beklenmelidir. Sonuç olarak, aşırı HFX'i ileriye dönük klinik deneylerle sınırlamak ve hastaları uzun vadeli sonuçların belirsizlikleri hakkında bilgilendirmek ihtiyatlı görünmektedir.

Tablo 6.1.8: Sağlam lokalize PKa için ultra hipofraksiyonasyon üzerine seçilmiş denemeler

Çalışma	n	Takip süresi (ay)	Risk-Grup	Rejim (TD/fx)	Bulgular
Widmark ve ark. 2019 HYPO-RT-PC [713]	1,200	60	%89 orta %11 yüksek	78 Gy / 39 fx, 8 hafta 42,7 Gy / 7 sabit, 2,5 hafta SBRT yok	5 yılda hastalıksız sağkalım her iki kolda %84

Brand ve ark. 2019 PACE-B [716]	847	değişken	%8 düşük %92 orta	78 Gy / 39 fx, 8 hafta. 36.25 Gy / 5 fx, 1-2 hafta. SBRT	Grade > 2 acute GI 12% vs. 10%, p = 0.38 Grade > 2 acute GU 27% vs. 23%, p = 0.16
Greco ve ark., 2021 PROSINT Randomised phase 2 [718]	30	48	100% orta	24 Gy (tek doz) 45 Gy, 5 fx, günlük SBRT ADT yok	Birincil uç nokta: 'toksik etkiler' Grade 1 geç GU: HR: 0,41 (SBRT lehinde) Grade> 2 geç GU: İK: 1.07 Grade 1 geç GI: HR: 0.37 (SBRT lehinde)

FFS = hatasız hayatta kalma; fx = sayı kesirleri; GI = gastrointestinal toksisite; GU = genito-üriner toksisite; HR = tehlike oranı; n = hasta sayısı; TD = toplam doz; SBRT = stereotaktik vücut radyoterapisi

6.1.3.1.4 Neoadjuvan veya adjuvan hormon tedavisi artı radyoterapi

RT ile LHRH ADT kombinasyonu, faz III RKÇ'lerde [719-723] gösterildiği gibi, tek başına RT ve ardından nüks üzerine ertelenmiş ADT ile karşılaştırıldığında üstünlüğünü kesin olarak kanıtlamıştır (Tablo 6.1.9). Ana mesaj, tüm orta riskli hastalıklar için, NCCN tanımına göre yüksek riskli hastalar için yaklaşık 3 yıllık daha uzun bir süreye ihtiyaç duyulurken, yaklaşık 6 aylık kısa bir sürenin optimal olduğudur (bkz. Bölüm 4.2). Bununla birlikte, uygun orta riskli hastalık için kısa vadeli ADT eklemenin GS etkisi bir tartışma konusu olmaya devam etmektedir [91].

İki RKÇ'den (RTOG 9413 ve Ottawa 0101) alınan bireysel hasta verilerine dayanan bir meta-analiz, prostat RT ile birlikte neoadjuvan/eş zamanlı ile adjuvan ADT'yi (olumlu ve olumsuz orta riskli hastalık arasında bir alt tabaka oluşturmadan) karşılaştırmış ve adjuvan ADT ile üstün ilerlemesiz sağkalım bildirmiştir [724]. Bu, gelecekteki klinik araştırma tasarımını ve sonuçların değerlendirilmesini etkilemesi gereken önemli bir gözlemdir. Bununla birlikte, hasta özellikleri, neoadjuvan +/- eş zamanlı ADT'nin tam zamanlaması, hormonal hazırlık ve RT programı açısından iki deneme arasında farklılıklar vardır. Şu anda, neoadjuvan veya adjuvan ADT, EBRT ile birlikte kısa süreli ADT gerektiren hastalar için kabul edilebilir seçenekler olmaya devam etmektedir.

Tablo 6.1.9: PKa için RT ile birlikte ADT'nin kullanım ve süresine ilişkin seçilmiş çalışmalar

Çalışma	TNM evresi	n	Deneme	ADT	RT	Genel sağkalıma etkisi
RTOG 85-31 2005 [720]	T3 or N1 M0	977	EBRT ± ADT	Orşiektomi veya LHRH agonisti %15 RP	65–70 Gy	ISUP derece 2-5 olan hastalar kombine tedaviden önemli fayda (p = 0,002) görüyor olarak görünmektedir.
RTOG 94-13 2007 [725]	T1c–4 N0–1 M0	1,292	ADT zamanlama karşılaştırması	2 ay neoadjuvan artı beraberinde 4 ay adjuvan baskılama	Tüm pelvik RT'ye karşı prostat sadece; 70.2 Gy	Neoadjuvan artı eşzamanlı ve adjuvan androjen baskılama tedavi grupları arasında anlamlı fark yok (etkileşimden şüpheleniliyor)
RTOG 86-10 2008 [721]	T2–4 N0–1	456	EBRT ± ADT	Goserelin artı flutamid 2 ay önce, artı eş zamanlı tedavi	65–70 Gy RT	10 yıl içinde anlamlı bir fark yok.

D'Amico AV, ve ark. 2008 [722]	T2 N0 M0 (lokalize olumsuz risk)	206	EBRT ± ADT	6 ay LHRH agonisti artı flutamid	70 Gy 3D-CRT	Yalnızca komorbiditesi olmayan veya minimum düzeyde komorbiditesi olan erkekler için geçerli olabilecek önemli fayda (HR: 0,55, %95
RTOG 92-02 2008 [726]	T2c–4 N0–1 M0	155 4	Kısa ve uzun ADT	4 ay sonra neoadjuvan olarak adjuvan olarak 2 yıl süreyle verilen LHRH agonisti	65–70 Gy	p = 0,73, p = 0,36 genel olarak; ISUP derecesi 4-5 olan alt kümede önemli fayda (p = 0.044) (p = 0.0061)
EORTC 22961 2009 [727]	T1c–2ab N1 M0, T2c–4 N0–1 M0	970	Kısa ve uzun ADT	6 aya karşı 3 yıl LHRH agonisti	70 Gy 3D-CRT	3 yıllık tedavi ile 6 aylık tedaviden daha iyi sonuç (5 yılda sağkalımda %3.8 iyileşme)
EORTC 22863 2010 [719]	T1–2 zayıf farklılaşmı ş ve M0 veya T3–4 N0–1 M0	415	EBRT ± ADT	3 yıl boyunca LHRH agonisti (adjuvan)	70 Gy RT	Kombine tedavi için 10 yılda önemli fayda (HR: 0,60, %95 GA: 0,45-0,80, p = 0,0004).
TROG 96-01 2011 [723]	T2b–4 N0 M0	802	Neoadjuvan ADT Süresi	Goserelin artı flutamid 3 veya 6 ay önce, artı birlikte baskılama	66 Gy 3D-CRT	Bildirilen işletim sisteminde önemli bir fark yok; PKa'ya özgü sağkalımda fayda (HR: 0,56, %95 GA: 0,32-0,98, p = 0,04) (10 yıl: HR: 0,84, 0,65-1,08, p = 0,18)
RTOG 99-10 2015 [728]	orta risk 94% T1–T2, 6% T3–4	1,57 9	Kısa ve uzun ADT	LHRH agonisti 8 + 8'e karşı 8 + 28 hafta.	70.2 Gy 2D/3D	%67'ye karşı %68, p = 0,62, standart olarak 8 + 8 hafta LHRH'yi onaylar.

ADT = androjen yoksunluğu tedavisi; GA = güven aralığı; EBRT = standart fraksiyonasyonda harici ışın radyoterapisi; HR = tehlike oranı; LHRH = luteinize edici hormon salan hormon; n = hasta sayısı; OS = genel sağkalım; RP = radikal prostatektomi; RT = radyoterapi.

EBRT'nin ADT ile birlikte önemi sorunu 3 RKÇ ile netleştirilmiştir. Hepsi, uzun vadeli ADT'ye EBRT eklemenin açık bir faydasını gösterdi (bkz. Tablo 6.1.10).

Tablo 6.1.10: PKa için RT ile veya RT olmadan kombinasyon halinde ADT'nin seçilmiş çalışmaları

Çalışma	TNM evre	n	Dizayn	ADT	RT	Genel sağkalıma etkisi
SPCG-7/ SFUO-3 2016 [729]	T1b–2 WHO Grade 1–3, T3 N0 M0	875	ADT ± EBRT	LHRH agonist 3 ay artı devamlı flutamide	70 Gy 3D-CRT vs. no RT	34% (95% CI: 29–39%) vb. 17% (95% CI: 13–22% CSM at 12 (15) yr. favouring combined treatment (p < 0.0001 for 15-yıl sonuçlar) NCIC CTG PR.3/MRC
PRO7/NCIC 2011 [730] ve 2015 [731]	T3–4 (88%), PSA > 20 ng/mL (64%), ISUP grade 4–5 (36%) N0 M0	1,205	ADT ± EBRT	Devamlı LHRH agonist	65–70 Gy 3D-CRT vs.RT yok	10-yr. OS = 49% vb. 55% kombine tercih tedavi HR: 0.7, p < 0.001)
Sargos, ve ark. 2020 [732]	T3–4 N0 M0	273	ADT ± EBRT	LHRH agonist 3 yıl	70 Gy 3D-CRT vb.RT yok	Klinik ilerlemede önemli azalma; 5 yıl OS 71.4% vb. 71.5%

6.1.3.1.5 Kombine doz artırılmış radyoterapi ve androjen yoksunluğu tedavisi

Zelefsky ve diğerleri, düşük riskli PKa'lı 571; orta riskli PKa ile 1.074 ve yüksek riskli PKa ile 906 hastayı içeren bir retrospektif analiz bildirmiştir. Üç boyutlu konformal RT veya IMRT uygulandı [733]. Prostat dozu 64,8 ila 86.4 Gy arasında değişmekteydi; Çalışmanın son 10 yılında görüntü kılavuzlu IMRT kullanılarak 81 Gy'nin üzerindeki dozlar verildi. 623 yüksek riskli (%69), 456 orta riskli (%42) ve 170 düşük riskli (%30) PKa hastasına tedavi eden doktorun takdirine bağlı olarak tam androjen blokajı uygulandı. ADT süresi, RT'den 3 ay önce başlayarak, düşük riskli hastalar için 3 ay ve orta riskli ve yüksek riskli hastalar için 6 aydı. 10 yıllık biyokimyasal hastalıksız oran düşük riskte 75,6 Gy'nin üzerinde ve orta ve yüksek risk gruplarında 81 Gy'nin üzerinde doz artırımı ile önemli ölçüde iyileştirildi. Ayrıca orta ve yüksek riskli hastalarda 6 aylık ADT eklenerek geliştirilmiştir. Çok değişkenli analizde, ne > 81 Gy doz ne de ADT eklenmesi GS'yi etkilemedi. Dört RKÇ, ADT'nin faydalarının doz artışından bağımsız olduğunu ve ADT kullanımının daha düşük bir RT dozunu telafi etmeyeceğini göstermiştir:

1. GICOR çalışması, uzun süreli ADT ile kombine edildiğinde 3D-CRT radyasyon dozu > 72 Gy için yüksek riskli hastalarda daha iyi bir biyokimyasal hastalıksız sağkalım göstermektedir [687].
2. DART01/05 GICOR, 2 yıllık adjuvan ADT'nin yüksek doz RT ile birleştirilmesi durumunda yüksek riskli hastalarda iyileştirilmiş biyokimyasal kontrol ve GS gösterir [734].
3. EORTC 22991 denemesi, orta riskli ve düşük hacimli yüksek riskli lokalize PKa hastalarında 6 aylık ADT'nin doza (70, 74, 78 Gy) bakılmaksızın biyokimyasal ve klinik hastalıksız sağkalımı iyileştirdiğini göstermektedir [735].
4. 600 orta riskli hasta üzerinde yapılan bir Kanada denemesi, EBRT'ye ADT eklenmesinin, 70 Gy veya 76 Gy ile tedavi edilen hastalarda biyokimyasal başarısızlığı ve PKa ölümlerini azalttığını göstermiştir [736]. İki RKÇ'nin post-hoc meta-analizi, eşlik eden/adjuvan

ADT'nin neoadjuvan ADT'den üstün olabileceğini öne sürmüştür, ancak bunların heterojenliği, bu gözlemin yalnızca hipotez üreten olduğu anlamına gelir [724]. Bununla birlikte, Kanadalı iki kollu doz artırılmış (76 Gy) bir RKÇ, orta riskli PKa'lı 432 hastada neoadjuvan ve eş zamanlı adjuvan kısa süreli ADT'yi karşılaştırdı. 10 yıl sonra GS veya RT ile ilişkili derece > 3 GI veya GU toksisitesinde anlamlı bir fark görülmedi [737]. Bu nedenle, doz artırma ile kombinasyon halinde her iki rejim de makul standartlardır [737].

6.1.3.2 Proton ışını tedavisi

Teoride, proton ışınları, PKa için foton ışınlı RT'ye çekici bir alternatiftir, çünkü neredeyse tüm radyasyon dozlarını, yolları boyunca radyasyon biriktiren fotonların aksine, parçacığın yolunun sonunda dokuda (Bragg zirvesi) biriktirirler.. Ayrıca birikim derinliklerinin ötesinde proton ışınları için çok keskin bir düşüş vardır, bu da bu derinliğin ötesindeki kritik normal dokuların etkin bir şekilde korunabileceği anlamına gelir. Buna karşılık, foton ışınları, bir çıkış dozu da dahil olmak üzere, vücuttan ayrılana kadar enerji depolamaya devam eder. Doz artışına ilişkin bir RKÇ (70.2'ye karşı 79.2 Gy), 19.8'lik veya 28.8 Gy takviye dozları için protonları dahil etmiştir. Bu deneme, daha yüksek dozla daha iyi sonuç alındığını göstermektedir, ancak proton tedavisinin üstünlüğü için kanıt olarak kullanılamaz [673]. Bu nedenle, IMRT foton tedavisine göre protonların avantajını gösteren kesin bilgi hala mevcut değildir. SEER veri tabanından ve Harvard'dan toksisiteyi ve hasta tarafından bildirilen sonuçları açıklayan çalışmalar, protonların doğal bir üstünlüğüne işaret etmemektedir [738, 739]. Daha uzun süreli GI toksisitesi açısından, proton tedavisi IMRT'den daha düşük bile olabilir [739]. IMRT ile eşdeğer dozlarda proton ışını tedavisini karşılaştıran bir RKÇ devam etmektedir. Bu arada proton tedavisi, foton ışını tedavisine deneysel bir alternatif olarak görülmelidir.

6.1.3.3 Harici ışın radyasyon tedavisi sırasında spacer

Biyobozunur spacer yerleştirme, prostat ve rektum arasındaki mesafeyi artırmak ve sonuç olarak rektuma ulaşan radyasyon miktarını azaltmak için sıvı bir jel veya balon kullanmayı içerir. CE işaretli hidrojel spacerlar için çoğu kanıt mevcut olan çeşitli malzemeler kullanılmıştır [740]. Bir RKÇ ve hidrojel spacer kullanan altı kohort çalışmasını içeren bir meta-analiz, çalışmalar arasında heterojenlik bulunmasına rağmen, yüksek doz radyasyon alan rektal hacimde %5-8'lik bir azalma olduğunu göstermiştir [741]. Ortalama takip süresi 37 ay olan ve hastaların yaklaşık üçte ikisi değerlendirilebilir olan RKÇ'nin son analizinde, spacer in situ ile tedavi edilenlerde başlangıçtaki bağırsak fonksiyonunda herhangi bir bozulma olmazken, spacer olmadan tedavi edilenlerde daha düşük bir ortalama bağırsak özeti vardı. 4-6 puanlık minimal önemli bir fark için eşiği karşılayan 5,8 puanlık bir puan [742].

Bu meta-analiz, prosedürle ilgili komplikasyonların tutarsız raporlamasını vurgulamaktadır. Ek olarak, daha yaygın klinik kullanımla güvenlik raporları, yaygın olmayan, ancak ciddi ve yaşamı değiştiren, prostat apsesi, fistül ve sepsis gibi komplikasyonları tanımlamaktadır [743]. İmplantasyon, bir öğrenme eğrisi ile ilişkilidir ve yalnızca TRUS ve transperineal prosedürler konusunda deneyimli ekipler tarafından, sağlam denetim raporlaması yürürlükte olan ekipler tarafından gerçekleştirilmelidir [744]. Orta veya aşırı hipofraksiyonasyon bağlamındaki rolü henüz belirsizdir.

6.1.3.4 Brakiterapi

6.1.3.4.1 Düşük doz hızlı brakiterapi

Düşük doz hızlı (LDR) brakiterapi, prostata kalıcı olarak implante edilen radyoaktif tohumları kullanır. Uluslararası Prostat Semptom Skoru (IPSS) < 12 ve NCCN tanımına göre idrar akış testlerinde maksimum akış hızı > 15 mL/dak olarak tanımlanan düşük veya olumlu orta riskli ve iyi üriner fonksiyon için LDR monoterapisinden [745] sonra en iyi sonuçları olan hasta grubu üzerinde bir fikir birliği vardır. (bkz. Bölüm 4.2) [746]. Ek olarak, doz dağılımına dikkat edilerek, daha önce TURP geçirmiş hastalar, üriner toksisite riskinde bir artış olmaksızın brakiterapi alabilirler. Prostatın postero-lateral taraflarında TURP sonrası üretral defekt çevresinde en az 1 cm prostat dokusu bırakarak minimal rezeksiyon önerilir ve TURP ile brakiterapi arasında yeterli iyileşme için en az 3 aylık bir aralık olmalıdır [747-750].

RP ve LDR brakiterapisini monoterapi olarak karşılaştıran mevcut tek RKÇ, zayıf tahakkuk nedeniyle kapatıldı [751]. Sonuç verileri, olgun takibi olan bir dizi büyük popülasyon kohortundan elde edilebilir [752-759]. ISUP derece 1 hastaları için 5 ve 10 yıl sonra biyokimyasal hastalıksız sağkalım sırasıyla %71 ila %93 ve %65 ila %85 arasında değiştiği bildirilmiştir [752-759]. İmplante edilen doz ile biyokimyasal kontrol arasında önemli bir korelasyon gösterilmiştir [760]. > 140 Gy'lik bir D90 (prostat hacminin %90'ını kaplayan doz) 4 yıl sonra önemli ölçüde daha yüksek biyokimyasal kontrol oranına (PSA < 1.0 ng/mL) yol açar (%92'ye karşı %68). LDR monoterapisine neoadjuvan veya adjuvan ADT eklenmesinin GS yararı yoktur [761].

Düşük doz hızlı brakiterapi, olumsuz orta riskli PKa'da (Bkz. Bölüm 4.2) ve yüksek riskli hastalarda EBRT ile kombine edilebilir. ASCENDE-RT randomize çalışmasında, orta riskli ve yüksek riskli hastalarda her iki kolda da 12 ay ADT tedavisi alan hastalar eksternal ışın RT (toplam doz 78 Gy) EBRT (toplam doz 46 Gy) ve ardından LDR brakiterapi desteği (öngörülen doz 115 Gy) ile karşılaştırılmıştır. [762]. LDR artışı, 5 ve 7 yıllık PSA ilerlemesiz sağkalım artışıyla sonuçlandı (%84 ve %75'e kıyasla sırasıyla %89 ve %86). Bu gelişme, artan geç dereceli 3+ GU toksisitesi pahasına elde edildi (%8'e kıyasla %18) [763]. Toksisite esas olarak üretral darlıkların ve inkontinansın gelişmesine neden olmuştur ve tedavi planlaması sırasında çok dikkatli olunmalıdır.

6.1.3.4.2 Yüksek doz hızlı brakiterapi

Yüksek doz hızlı (HDR) brakiterapi, radyasyon vermek için prostata geçici olarak verilen radyoaktif bir kaynak kullanır. Teknik farklılıklar Tablo 6.1.11'de özetlenmiştir. GEC (Groupe Europeen de Curietherapie)/ESTRO Yönergelerinin kullanılması şiddetle tavsiye edilir [764]. Yüksek doz hızlı brakiterapi, tekli veya çoklu fraksiyonlar halinde uygulanabilir ve sıklıkla en az 45 Gy EBRT ile kombine edilir [765]. RKÇ olmayanların sistematik bir incelemesi ve popülasyon çalışmalarından elde edilen veriler, EBRT artı HDR brakiterapi ile elde edilen sonuçların tek başına EBRT'den daha üstün olduğunu göstermektedir [766, 767].

EBRT (20 fraksiyonda 55 Gy) ile EBRT (13 fraksiyonda 35.75 Gy) ve ardından HDR brakiterapi (24 saatte iki fraksiyonda 17 Gy) ile ilgili tek merkezli bir RKÇ bildirilmiştir [768]. T1–3 N0M0 PKa'lı 218 hastada EBRT ve HDR brakiterapi kombinasyonu, biyokimyasal hastalıksızlık oranında (p = 0.04) 5 ve 10 yılda (%61 ve %39'a kıyasla %75 ve %46) önemli bir iyileşme gösterdi.). Bununla birlikte, muhtemelen kullanılan mevcut standarttan daha düşük bir doz nedeniyle, 2 yıl sonra bile tek başına EBRT kolunda beklenmedik şekilde yüksek bir erken nüks oranı gözlendi [768].

TROG 03.04 RADAR denemesinden HDR güçlendirmenin yararına dair destekleyici, ancak kesin olmayan kanıtlar mevcuttur. Bu çok merkezli çalışmada, 66, 70 veya 74 Gy EBRT veya 46 Gy EBRT artı HDR brakiterapi desteği ile önceden radyasyon dozu artışı (randomize olmayan) ve lokal olarak gelişmiş PKa'lı 6 veya 18 aylık ADT'ye randomize edilmiş erkekler vardı.. Minimum 10 yıllık bir takipten sonra HDR desteği, uzak ilerlemeyi önemli ölçüde azalttı, çalışmanın birincil sonuçları (alt HR: 0,68, %95 GA: 0,57-0,80; p <0,0001), tek başına EBRT ile karşılaştırıldığında ve süresinden bağımsız olarak ADT, HDR güçlendirmesi, tedaviden 18 ay sonra 3 puanlık IPSS artışı ile 3 yıl içinde düzeldi, ancak EBRT ile karşılaştırıldığında rektal semptomları azalttı [769].

Brakiterapi desteği kullanılarak radyasyon dozu artırımı çok daha yüksek biyolojik dozlar sağlasa da, TROG 03.04 RADAR RKÇ ve sistematik incelemeler, ADT kullanımının radyasyon dozu yoğunlaşmasından bağımsız olarak daha iyi sonuçları öngördüğünü göstermektedir [761, 769, 770]. ADT'nin atlanması, daha düşük işletim sistemi ile sonuçlanabilir ve mevcut kanıtlara dayalı olarak ADT kullanımı ve süresi, tek başına EBRT verilirken kullanılanla aynı doğrultuda olmalıdır.

Fraksiyone HDR brakiterapi, monoterapi olarak düşük ve orta riskli PKa'lı hastalara önerilebilir ve sonuçların çok deneyimli merkezlerde yalnızca sınırlı serilerden alınabileceği konusunda bilgilendirilmelidir. Düşük ve orta riskli PKa için sırasıyla %97.5 ve %93.5'lik beş yıllık PSA kontrol oranları, ileri derece 3+ GU toksisite oranları <%5 ve hiç veya çok düşük derece 3+ GI toksisite oranları ile rapor edilmiştir. [771]. Fraksiyone HDR monoterapisine kıyasla daha düşük biyokimyasal kontrol oranlarına sahip olduğu için tek fraksiyonlu HDR monoterapisi kullanılmamalıdır [772].

Tablo 6.1.11: LDR ve HDR brakiterapi arasındaki fark

	Prostat brakiterapi tekniklerindeki farklılıklar
Düşük doz oranı (LDR)	• Kalıcı çekirdek implante edildi. • İyot-125 (I-125) (en yaygın), Palladium-103 (Pd-103) veya Sezyum-131 izotopları • Haftalar ve aylar boyunca verilen radyasyon dozu • Akut yan etkiler aylar içinde çözülür • Hasta ve bakıcılar için radyasyondan korunma sorunları
Yüksek doz oranı (HDR)	• Geçici implantasyon • Iridyum-192 (IR-192) izotopu, implante edilmiş iğneler veya kateterler yoluyla tanıtıldı • Dakikalar içinde verilen radyasyon dozu • Akut yan etkiler haftalar içinde çözülür. • Hasta veya bakıcılar için radyasyondan korunma sorunu yok.

6.1.3.5 Harici ışın radyoterapisi ve brakiterapinin akut yan etkileri

EBRT sırasında ve sonrasında gastrointestinal ve üriner yan etkiler yaygındır. EORTC 22991 çalışmasında, hastaların yaklaşık %50'si derece 1, %20'si derece 2 ve %2'si derece 3 akut GU toksisitesi bildirdi. Aynı çalışmada yaklaşık %30 oranında GI derece 1 hasar, %10 derece 2 ve %1'den az derece 3 bildirildi. Yaygın toksisiteler olarak dizüri, idrar sıklığı, idrar retansiyonu, hematüri, diyare, rektal kanama ve proktit mevcuttu [686]. Ayrıca yorgunluk gibi genel yan etkiler de yaygındır. Akut yan etkilerin insidansının geç etkilerden daha fazla olduğuna dikkat edilmelidir (bkz. Bölüm 8.2.2.1), bu da çoğu akut etkinin düzeldiğini gösterir. Konvansiyonel doz EBRT'ye karşı EBRT ve LDR brakiterapisini içeren bir RKÇ'de, brakiterapi kolunda akut proktit insidansı azaldı, ancak diğer akut toksisiteler eşdeğerdi [762]. HDR brakiterapinin akut toksisitesi herhangi bir RKÇ'de belgelenmemiştir, ancak geriye dönük raporlar, tek başına EBRT ile karşılaştırıldığında daha düşük GI toksisite oranları ve %10 veya daha az hastada 3. derece GU toksisitesi, ancak daha yüksek üriner retansiyon insidansı olduğunu doğrulamaktadır [773]. Benzer bulgular HFX kullanılarak rapor edilmiştir; Aşırı HFX ve stereotaktik RT kullanılarak tedavi edilen 864 hastanın birleştirilmiş analizinde, idrar ve bağırsak alanlarındaki düşüşler 3 ayda kaydedildi ve bu düşüşler 6 ayda başlangıca veya daha iyiye döndü [774].

6.1.4 ***Hormonal tedavi***

6.1.4.1 Giriş

6.1.4.1.1 Farklı hormonal tedavi türleri

Androjen yoksunluğu, testiküler androjenlerin salgılanmasının farklı şekillerde baskılanması ile sağlanabilir. Bu, eski moda antiandrojenler [775] kullanılarak tam (veya maksimal veya toplam) androjen blokajı (CAB) olarak bilinen, dolaşımdaki androjenlerin reseptörlerinin seviyesindeki etkisinin engellenmesi ile birleştirilebilir.

6.1.4.1.1.1 Testosteron düşürücü tedavi (kastrasyon)

6.1.4.1.1.1.1 Kastrasyon seviyesi

Testosteronun kastrasyon seviyesi < 50 ng/dL (1.7 nmol/L) olup, bu, testosteron testinin daha az duyarlı olduğu 40 yıldan daha uzun bir süre önce tanımlanmıştır. Güncel yöntemler, cerrahi kastrasyon sonrası ortalama değerin 15 ng/dL olduğunu göstermiştir [776]. Bu nedenle daha uygun bir seviye < 20 ng/dL (1 nmol/L) olarak tanımlanmalıdır. 50 ng/dL [777-779] ile karşılaştırıldığında daha düşük testosteron seviyeleri ile daha iyi sonuçlar tekrar tekrar gözlemlendiğinden bu tanım önemlidir. Bununla birlikte, düzenleyici makamlar tarafından ve PKa'da kastrasyonu ele alan klinik araştırmalarda dikkate alınan kastrasyon düzeyi hala tarihi < 50 ng/dL'dir (1.7 nmol/L).

6.1.4.1.1.1.2 Bilateral orşiektomi

Bilateral orşiektomi veya subkapsüler pulpektomi hala ADT için birincil tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir. Basit, ucuz ve neredeyse komplikasyonsuz bir cerrahi işlemdir. Lokal anestezi altında kolayca gerçekleştirilir ve genellikle on iki saatten daha kısa sürede ulaşılan bir hadım etme seviyesine ulaşmanın en hızlı yoludur. Geri döndürülemez ve bu nedenle aralıklı tedaviye izin vermez [780].

6.1.4.1.1.1.3 Östrojenler

Östrojenlerle tedavi, testosteron supresyonu ile sonuçlanır ve kemik kaybı ile ilişkili değildir [781]. İlk çalışmalar, oral dietilstilbestrolü (DES) birkaç dozda test etti. Şiddetli yan etkiler, özellikle tromboembolik komplikasyonlar nedeniyle, daha düşük dozlarda bile bu ilaçlar standart birinci basamak tedavi olarak kabul edilmez [782-784].

6.1.4.1.1.1.4 Luteinize edici hormon salgılatıcı hormon agonistleri
Uzun etkili LHRH agonistleri şu anda ADT'nin ana formlarıdır. LHRH'nin bu sentetik analogları, 1, 2, 3, 6 aylık veya yıllık bazda depo enjeksiyonları olarak verilir. İlk enjeksiyon, luteinize edici hormonda (LH) ve folikül uyarıcı hormonda (FSH) geçici bir artışa neden olur ve uygulamadan iki ila üç gün sonra başlayan ve yaklaşık bir hafta süren "testosteron dalgalanması" veya "flare-up" fenomenine yol açar. Bu, artmış kemik ağrısı, akut mesane çıkışı obstrüksiyonu, obstrüktif böbrek yetmezliği, omurilik kompresyonu ve hiper pıhtılaşma durumuna bağlı kardiyovasküler ölüm gibi zararlı klinik etkilere (klinik alevlenme) yol açabilir [785]. Risk altındaki hastalar genellikle yüksek hacimli semptomatik kemik hastalığı olanlardır. Bir antiandrojen ile eşzamanlı tedavi, klinik alevlenme insidansını azaltır, ancak riski tamamen ortadan kaldırmaz. Anti-androjen tedavisine genellikle 4 hafta devam edilir, ancak anti-androjen tedavisinin ne zamanlaması ne de süresi güçlü kanıtlara dayanmaz. Ek olarak, "alevlenmeyi" önlemenin uzun vadeli etkisi bilinmemektedir [786, 787].

LHRH agonistlerine kronik maruz kalma, LHRH reseptörlerinin down regülasyonu ile sonuçlanır, LH ve FSH salgılanmasını ve dolayısıyla testosteron üretimini baskılar. Kastrasyon düzeyi genellikle 2 ila 4 hafta içinde elde edilir [788]. Çeşitli bileşikler arasında resmi bir doğrudan karşılaştırma olmamasına rağmen, eşit derecede etkili oldukları kabul edilir [789]. Şimdiye kadar, LHRH agonistleri ile orşiektomi arasında yüksek kaliteli çalışmaların olmaması nedeniyle sağkalım farkı bildirilmemiştir [790].

Farklı ürünlerin, saklama sıcaklığı, bir ilacın hemen kullanıma hazır olup olmadığı veya yeniden yapılandırılması gerekip gerekmediği ve bir ilacın deri altı veya kas içi enjeksiyon yoluyla verilip verilmediği dahil olmak üzere günlük uygulamada dikkate alınması gereken pratik farklılıkları vardır.

6.1.4.1.1.1.5 Lüteinize edici hormon salgılatıcı hormon antagonistleri
Lüteinize edici hormon salgılatıcı hormon antagonistleri hemen LHRH reseptörlerine bağlanır ve herhangi bir alevlenme olmaksızın LH, FSH ve testosteron seviyelerinde hızlı bir düşüşe yol açar. Bu bileşiklerin pratikteki eksikliği, şimdiye kadar sadece aylık formülasyonların mevcut olduğu uzun etkili bir depo formülasyonunun olmamasıdır. Degarelix bir LHRH antagonistidir. Standart doz, ilk ayda 240 mg'dır, ardından aylık 80 mg'lık enjeksiyonlar yapılır. Çoğu hasta üçüncü günde bir kastrasyon düzeyine ulaşır [788]. Bir faz III RCT, hastaları 12 ay boyunca takip eden degarelix ile aylık leuprorelini karşılaştırdı ve aylık leuprorelin ile karşılaştırıldığında degarelix 240/80 mg için daha iyi bir PSA kontrolü olduğunu ortaya koydu [791]. Sistematik bir derleme, agonistler ve degarelix arasında büyük bir fark göstermedi ve 12 aydan sonra tedavi verilerinin yetersizliğinin yanı sıra sağkalım verilerinin eksikliğini vurguladı [792]. LHRH analoglarına göre kesin üstünlüğü kanıtlanmayı beklemektedir. Bir meta analizden elde edilen kısa vadeli takip verileri, GnRH antagonistinin kullanımının, agonistlere kıyasla önemli ölçüde daha düşük genel mortalite ve kardiyovasküler olaylar ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Öte yandan, libido azalması, sıcak basması, ED, kilo artışı ve enjeksiyon bölgesi reaksiyonları gibi diğer yan etkiler agonistlerle daha az görülür [793, 794].

Relugolix, oral gonadotropin salgılatıcı hormon antagonistidir. Randomize bir faz III çalışmasında LHRH agonisti leuprolid ile karşılaştırılmıştır [795]. Birincil son nokta, 48 hafta boyunca kastrasyon seviyelerine kadar sürekli testosteron baskılanmasıydı. Relugolix'in daha geri planda olmadığını ve üstünlüğünü gösteren yüzde 7,9 puanlık (%95 GA: 4,1–11,8) önemli bir fark vardı. Majör advers kardiyovasküler olayların insidansı, relugolix (önceden belirlenmiş güvenlik analizi) ile önemli ölçüde daha düşüktü. Relugolix FDA tarafından onaylanmıştır [796].

6.1.4.1.1.1.6 Anti-androjenler
Bu oral bileşikler kimyasal yapılarına göre şu şekilde sınıflandırılır:
- steroidal, örneğin siproteron asetat (CPA), megestrol asetat ve medroksiprogesteron asetat;
- steroidal olmayan veya saf, örneğin nilutamid, flutamid ve bikalutamid.

Her iki sınıf da androjenlerle reseptör düzeyinde rekabet eder. Bu, değişmemiş veya hafifçe yükselmiş bir testosteron seviyesine yol açar. Tersine, steroidal antiandrojenler, kan-beyin bariyerini geçerek merkezi inhibisyona yol açan progestasyonel özelliklere sahiptir.

6.1.4.1.1.1.6.1 Steroid antiandrojenler
Bu bileşikler, hidroksiprogesteronun sentetik türevleridir. Başlıca farmakolojik yan etkileri, kastrasyona ikincildir (jinekomasti oldukça nadirdir), farmakolojik olmayan yan etkileri ise kardiyovasküler toksisite (CPA için %4-40) ve hepatotoksisitedir.

Cyproterone asetat ilk lisanslı anti androjendi ancak en az çalışılanıydı. Monoterapi olarak en etkili dozu hala bilinmemektedir. EBM nispeten uzun bir yarı ömre (31-41 saat) sahip olmasına rağmen, genellikle her biri 100 mg'lık iki veya üç fraksiyonlu dozda uygulanır. Bir RKÇ'de CPA, LHRH analogları ile karşılaştırıldığında [797] daha kötü bir GS gösterdi. M1b PKa'da CPA monoterapisini flutamid ile karşılaştıran yetersiz güçlü bir RKÇ,

medyan 8,6 yıllık takipte DSS ve GS'de herhangi bir fark göstermedi [798]. Diğer CPA monoterapi çalışmaları, kesin sonuçlara varılmasını engelleyen metodolojik sınırlamalardan muzdariptir.

6.1.4.1.1.1.6.2 Steroid olmayan anti-androjenler

Steroidal olmayan anti-androjen monoterapisi örneğin; nilutamid, flutamid veya bikalutamid testosteron salgılanmasını baskılamaz ve libido, genel fiziksel performans ve kemik mineral yoğunluğunun (BMD) sıklıkla korunduğu iddia edilir [799]. Androjene bağlı olmayan farmakolojik yan etkiler ajanlar arasında farklılık gösterir. Bikalutamid, flutamid ve nilutamide göre daha uygun bir güvenlik ve tolere edilebilirlik profili göstermektedir [800]. CAB'de kullanım için lisanslanan doz 50 mg/gün ve monoterapi için 150 mg'dır. Androjen farmakolojik yan etkileri başlıca jinekomasti (%70) ve meme ağrısıdır (%68). Bununla birlikte, steroid olmayan anti-androjen monoterapisi, LHRH analogları ve muhtemelen LHRH antagonistleri ile karşılaştırıldığında net kemik koruması sağlar [799,801]. Her üç ajan da, hastaların karaciğer enzimlerinin düzenli olarak izlenmesini gerektiren karaciğer toksisitesi (bazen ölümcül) potansiyelini paylaşır.

6.1.4.1.1.2 Yeni androjen yolu hedefleme ajanları (ARTA)

Bir kez ADT'de kastrasyon direncinin (CRPC) gelişimi sadece bir zaman meselesidir. İki ana örtüşen mekanizmanın aracılık ettiği kabul edilir: androjen reseptöründen (AR) bağımsız ve AR'ye bağlı mekanizmalar (bkz. Bölüm 6.5 - Kastrate dirençli PKa). CRPC'de, hücre içi androjen seviyesi, androjene duyarlı hücrelere kıyasla artmıştır ve AR'nin aşırı ekspresyonu gözlenmiştir, bu da adaptif bir mekanizmayı düşündürür [802]. Bu, androjen eksenini hedefleyen birkaç yeni bileşiğin geliştirilmesine yol açmıştır. mCRPC'de AAP ve enzalutamid onaylanmıştır. ADT'ye (sürekli kastrasyon) ek olarak, AAP, apalutamid ve enzalutamid, FDA ve EMA tarafından metastatik hormona duyarlı PKa'nın (mHSPC) tedavisi için onaylanmıştır. Güncellenmiş onay durumu için EMA ve FDA web sitelerine bakın [803-807]. Son olarak, apalutamid, darolutamid ve enzalutamid, ileri metastaz riski yüksek olan metastatik olmayan CRPC (nmCRPC) için onaylanmıştır [808-812].

6.1.4.1.1.2.1 Abirateron asetat

Abirateron asetat bir CYP17 inhibitörüdür (17a hidrolaz ve 17,20-liyaz inhibisyonunun bir kombinasyonu). Abirateron asetat, CYP17'yi bloke ederek, adrenal düzeyde ve kanser hücrelerinin içindeki sentezini baskılayarak hücre içi testosteron seviyesini önemli ölçüde azaltır (intrakrin mekanizma). Bu bileşik, ilaca bağlı hiperaldosteronizmi önlemek için prednizon/prednizolon ile birlikte kullanılmalıdır [803, 806].

6.1.4.1.1.2.2 Apalutamid, darolutamid, enzalutamid (alfabetik sıra)

Bu ajanlar, AR reseptörüne bikalutamidden daha yüksek afiniteye sahip yeni nonsteroidal anti-androjenlerdir. Önceki steroidal olmayan anti-androjenler hala AR'lerin çekirdeğe transferine izin verirken ve kısmi agonistler olarak işlev görürken, üç ajan da AR transferini bloke eder ve bu nedenle olası herhangi bir agonist benzeri aktiviteyi bastırır [807-809]. Darolutamid yapısal olarak benzersiz özelliklere sahiptir [808]. Özellikle klinik öncesi çalışmalarda kan-beyin bariyerini geçmediğini göstermiştir [813, 814].

6.1.4.1.1.3 Yeni bileşikler

6.1.4.1.1.3.1 PARP inhibitörleri

Poli (ADP-riboz) polimeraz inhibitörleri (PARPi), poli ADP riboz polimeraz (PARP) enzimini bloke eder ve BRCA mutasyonlarını ve homolog rekombinasyon eksikliğini indükleyen diğer mutasyonları barındıran kanser hücrelerini seçici olarak hedeflemeyi ve duyarlılığa sahip yüksek düzeyde replikasyon basıncını hedefleyerek geliştirilmiştir. PARPI tedavisi. Bazı DNA onarım efektörlerinin onkojenik kaybı ve eksik DNA onarım repertuarı nedeniyle, bazı kanser hücreleri Poli (ADP-riboz) polimeraz (PARP) ile ilgili tek zincirli kırılma onarım yolu gibi belirli DNA onarım yollarına bağımlıdır. BRCA ve PARP arasındaki etkileşim, bir tür sentetik öldürücü etkidir; bu, iki genin aynı anda işlevsel kaybının hücre ölümüne yol açması anlamına gelirken, herhangi bir tek gendeki bir kusur, hücre canlılığı üzerinde yalnızca sınırlı bir etkiye sahiptir [815]. PKa için terapötik endikasyon Bölüm 6.5.8.1'de tartışılmıştır.

6.1.4.1.1.3.2 Bağışıklık kontrol noktası inhibitörleri

Bağışıklık kontrol noktaları, bağışıklık sisteminin kilit düzenleyicileridir. Antijen sunan hücreler (APC) üzerindeki B7-1/B7-2 ve T hücreleri üzerindeki CTLA-4 gibi kontrol noktası proteinleri, bağışıklık tepkilerini bir dengede tutmaya yardımcı olur. B7-1/B7-2'nin CTLA-4'e bağlanması, T hücrelerini inaktif durumda tutarken, bir bağışıklık kontrol noktası inhibitörü (anti-CTLA-4 antikoru), T hücrelerinin aktif olmasına ve tümör hücrelerini öldürmesine izin verir. Onaylı kontrol noktası inhibitörleri, CTLA4, programlanmış hücre ölüm proteini 1 (PD1) ve programlanmış ölüm ligandı 1 (PD-L1) moleküllerini hedefler. Programlanmış ölüm-ligandı 1,

PD-L1 (PD-1 ligandı 1) ile etkileşime giren transmembran programlı hücre ölümü 1 proteinidir. PD-L1'in hücre yüzeyinde kanser aracılı up regülasyonu, T hücrelerini inhibe edebilir. PD-1 veya PD-L1'e bağlanan ve dolayısıyla etkileşimi bloke eden antikorlar, T hücrelerinin hücre öldürmeyi indüklemesine izin verebilir. PD-1 inhibitörlerinin örnekleri pembrolizumab ve nivolumab'dır; PD-L1 inhibitörleri, atezolizumab, avelu-

mab ve durvalumab ve CTLA4 inhibitörlerinin bir örneği ipilimumabdır [816,817]. Terapötik kullanım Bölüm 6.5.10'da tartışılmaktadır.

6.1.4.1.1.3.3 Protein kinaz B (AKT) inhibitörleri

PI3K (fosfatidilinositol-4,5 bifosfat 3-kinaz)/AKT yolunun, ağırlıklı olarak PTEN kaybı (kromozom 10'dan silinen fosfataz ve tensin homologu) nedeniyle anormal aktivasyonu, PKa'da yaygındır (mCRPC'nin %40-60'ı) ve daha kötü prognozla ilişkilidir. Androjen reseptör sinyali ve AKT yolu karşılıklı olarak çapraz regüle edilir, böylece birinin inhibisyonu diğerinin up regülasyonuna yol açar. AKT inhibitörleri, PI3K/AKT yolunun önemli bir bileşeni ve kanser hücresi büyümesinin önemli bir sürücüsü olan AKT'nin üç izoformunun tümünü hedeflemek ve bunlara bağlanmak üzere tasarlanmış küçük moleküllerdir. Ipatasertib, tümör içinde tümör baskılayıcı protein PTEN (IHC'de) kaybı olan hastalarda abirateron asetat ile kombine edildiğinde klinik olarak anlamlı aktivite gösteren oral, oldukça spesifik bir AKT inhibitörüdür [818, 819]. PKa için terapötik endikasyon Bölüm 6.5.6.5'te tartışılmıştır.

6.1.4.1.1.3.4 Radyofarmasötik tedavi

Radyofarmasötik tedavi (RPT), radyoaktif atomların tümörle ilişkili hedeflere verilmesine dayanır. RPT'nin etki mekanizması, hücrelerin radyasyona bağlı olarak öldürülmesidir. Radyasyonu iletmek için farklı emisyon özelliklerine sahip radyonüklidler kullanılır. En yaygın olarak kullanılan radyonüklidler, β-parçacıkları (örn., 177Lu) veya α-parçacıkları (örn. 223Ra, 225Ac) ile temsil edilir. 177Lu, optimal görüntüleme aralığı (100-200 keV), uygun yarı ömrü (6.6 gün) ve tedavi için uygun β-parçacık enerjisi nedeniyle giderek daha fazla kullanılmaktadır.

β-parçacıklarının kısa yolu (0,05-0,08 mm), bitişik sağlıklı dokuda minimum toksik etkilerle sonuçlanır. Bu özellikler, bu tür radyonüklidlerin teranostik olarak kullanılmasını mümkün kılar (yani, aynı radyonüklid hem teşhis hem de terapötik amaçlar için kullanılabilir). Bununla birlikte, herhangi bir RPT'den önce temel bir gereklilik, esas olarak tümör ekspresyonunu ve kanserin yaygınlığını gösteren PET tekniklerini kullanarak ajanın hedeflenmesini değerlendirmektir [820].

6.1.5 ***Araştırma tedavileri***

6.1.5.1 Arka Plan

RP, EBRT ve brakiterapinin yanı sıra, klinik olarak lokalize PKa'lı hastalarda potansiyel terapötik seçenekler olarak başka modaliteler ortaya çıkmıştır [821-824]. Bu bölümde, özellikle yüksek yoğunluklu odaklanmış US (HIFU), prostatın kriyoterapötik ablasyonu (kriyoterapi) ve fokal fotodinamik tedaviye bakarak, hem tüm bez yapısının tedavisi hem de fokal tedavi ele alınacaktır, çünkü yeterli veri mevcuttur. bazı ilk yargılar. Diğerlerinin yanı sıra radyofrekans ablasyonu (RFA) ve elektroporasyon gibi diğer seçeneklerin de değerlendirmenin erken aşamalarında olduğu düşünülmektedir [825]. Ek olarak, nispeten daha yeni bir gelişme, lezyon hedefli ablasyonun kesin organ koruyucu bir şekilde gerçekleştirildiği fokal ablatif tedavidir [825, 826]. Tüm bu modaliteler, eşdeğer onkolojik güvenlik, azaltılmış toksisite ve iyileştirilmiş fonksiyonel sonuçlar sağlamak amacıyla minimal invaziv prosedürler olarak geliştirilmiştir.

6.1.5.2 Kriyoterapi

Kriyoterapi, protein denatürasyonu, hücresel membranların buz kristalleri ve vasküler staz ve mikrotrombiyle doğrudan yırtılması ile sonuçlanan dehidrasyon yoluyla hücre ölümünü indüklemek için dondurma tekniklerini kullanır, bu da mikrosirkülasyonun ardışık iskemik apoptoz ile durgunlaşmasına neden olur [821-824]. Prostatın dondurulması, TRUS rehberliğinde 17 gauge kriyo-iğnelerin yerleştirilmesi, termosensörlerin eksternal sfinkter ve rektal duvar seviyesine yerleştirilmesi ve bir üretral ısıtıcının yerleştirilmesi ile sağlanır. TRUS kılavuzluğunda iki donma-çözülme döngüsü kullanılır, bu da bezin ortasında ve nörovasküler demette -40°C'lik bir sıcaklık ile sonuçlanır. Şu anda ağırlıklı olarak üçüncü ve dördüncü nesil kriyoterapi cihazları kullanılmaktadır. Kriyoterapi başlangıcından bu yana, PKa'da tüm bez tedavisi için birincil veya kurtarma tedavisi seçeneği olarak kullanılmıştır. Kriyocerrahinin ana yan etkileri ED (%18), üriner inkontinans (%2-20), üretral sarkma (%0-38), rektal ağrı ve kanama (%3) ve rekto-üretral fistül oluşumudur (%0-6) [827]. Lokalize PKa'lı erkekler için küratif bir tedavi seçeneği olarak tüm bez kriyocerrahinin onkolojik sonuçlarına ilişkin prospektif karşılaştırmalı veri eksikliği vardır ve çoğu çalışma kısa takipli karşılaştırmalı olmayan tek kollu vaka serileridir [827].

6.1.5.3 Yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason

Yüksek yoğunluklu odaklanmış US, kavitasyonun yanı sıra mekanik ve termal etkilerle doku hasarına neden olan bir dönüştürücüden yayılan odaklanmış US dalgalarından oluşur [828]. HIFU'nun amacı, kötü huylu dokuyu koagülatif nekroz tarafından yok edilecek şekilde 65 °C'nin üzerinde ısıtmaktır. Yüksek yoğunluklu odaklı US, genel veya spinal anestezi altında, hasta lateral veya supin pozisyonda yatarken yapılır. Yüksek yoğunluklu odaklı US, daha önce tüm bez tedavisi için yaygın olarak kullanılmıştır. HIFU'nun başlıca yan etkileri arasında akut idrar retansiyonu (%10), ED (%23), üretra darlığı (%8), rektal ağrı veya kanama (%11), rekto-ü-

retral fistül (%0-5) ve idrar kaçırma yer alır. (%10) [827]. HIFU'nun dezavantajları arasında, özellikle 40 mL'den büyük bezlerde prostatın tam ablasyonunu sağlamada ve prostatın ön bölgesindeki kanserleri hedeflemede zorluk yer alır. Kriyocerrahiye benzer şekilde, onkolojik sonuçlarla ilgili herhangi bir uzun vadeli ileriye dönük karşılaştırmalı verinin olmaması, tüm bez HIFU'nun yerleşik iyileştirici tedavi seçeneklerine makul bir alternatif olarak değerlendirilmesini engellemektedir [827].

6.1.5.4 Fokal Terapi

Son yirmi yılda, hem resmi hem de gayri resmi tarama stratejilerinin benimsenmesine yol açan daha fazla kamu ve profesyonel farkındalığın bir sonucu olarak PKa'nın daha erken teşhisine yönelik bir eğilim olmuştur. Bunun etkisi, erkeklerin prostat hacminin sadece %5 10'unu kaplayan daha küçük tümörlerle daha erken bir aşamada tanımlanması ve tek odaklı veya tek taraflı hastalık için daha büyük bir eğilimin olması olmuştur [829-831]. Bugüne kadar fokal tedavilerin çoğu ablatif teknolojilerle elde edilmiştir: kriyoterapi, HIFU, fotodinamik terapi, elektroporasyon ve brakiterapi veya CyberKnife® Robotik Radyocerrahi Sistemi teknolojisi ile fokal RT (Accuray Inc., Sunnyvale, CA, ABD). Fokal tedavinin ana amacı, nörovasküler demetleri, sfinkteri ve üretrayı koruyarak toksisiteyi sınırlarken tümörleri seçici olarak ablasyon yapmaktır [832-834].

Lokalize PKa'lı erkeklerde ablatif terapi üzerine sistematik bir gözden geçirme ve ağ meta-analizi, fokal terapiye karşı RP ve EBRT'nin bir alt grup analizini gerçekleştirdi [827]. Fokal tedavi hakkında rapor veren dokuz vaka serisi belirlendi (prostatın [CSAP] fokal kriyocerrahi ablasyonunu bildiren 5 çalışma, fokal HIFU hakkında üç çalışma ve her ikisi hakkında rapor edilen bir çalışma). Fokal CSAP ve RP veya EBRT için, 3 yılda BKR için istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Fokal HIFU ve RP veya EBRT için, bir yıl veya daha fazla onkolojik, kontinans veya potens sonuçları hakkında karşılaştırılabilir veriler yoktu. Daha yakın zamanda, Valerio ve ark., lokalize PKa'da fokal tedavinin etkinliğine ilişkin kanıtları özetlemek için sistematik bir inceleme yaptı [826]. HIFU, CSAP, fotodinamik terapi, lazer interstisyel termoterapi, fokal brakiterapi, geri dönüşü olmayan elektroporasyon ve radyofrekans ablasyonu dahil olmak üzere farklı enerji kaynaklarını kapsayan 37 çalışmadan 3230 hastadan elde edilen veriler dahil edildi. Çalışmaların çoğunluğunun tek merkezli olması, karşılaştırmalı olmaması ve tasarım açısından geriye dönük olması, tanımların ve yaklaşımların heterojenliği, takip stratejileri, sonuçları ve takip süresi nedeniyle kanıtların genel kalitesi düşüktü. İnceleme, fokal tedavinin kısa ve orta vadede olumlu bir toksisite profiline sahip olduğunu öne sürse de, RP ve EBRT gibi standart müdahalelere karşı güvenilir karşılaştırmalı verilerin olmaması nedeniyle onkolojik etkinliği kanıtlanmamıştır.

Kanıt tabanını güncellemek için, 1 Ocak 2000 ile 12 Haziran 2020 arasında yayınlanan, fokal ablatif tedavi ile radikal tedaviyi, AS veya alternatif fokal ablatif tedaviyi değerlendiren karşılaştırmalı çalışmalar da dahil olmak üzere, Panel tarafından bir anlatı sentezini içeren sistematik bir inceleme yapıldı [835]. Özetle, tanımlanan 1.119 makaleden 4 birincil çalışma (1 RKÇ ve 3 retrospektif kohort çalışması) [836-840] 3.961 hasta ve 10 sistematik inceleme dahil edildi [827]. Klinik heterojenite nedeniyle sadece nitel sentez mümkündü. Genel önyargı (ROB) ve kafa karıştırıcı olma riski orta ila yüksekti. Fokal tedavi ile ilgili karşılaştırmalı etkinlik verileri sonuçsuz kalmıştır. Klinik heterojenlik, RoB ve kafa karıştırıcı, uzun vadeli veri eksikliği, uygun olmayan sonuç ölçütleri ve zayıf dış geçerlilik nedeniyle veri kalitesi ve uygulanabilirliği zayıftı. Sistematik incelemelerin çoğu, düşük veya kritik derecede düşük güven derecesine sahipti.

Tanımlanmış tek RKÇ, Azzouzi ve ark., tartışmayı hak ediyor [836]. Yazarlar, çok düşük riskli PKa'lı erkeklerde padeliporfin bazlı vasküler hedefli fotodinamik tedavi (PDT) ile AS'yi kullanan fokal tedaviyi karşılaştırdılar. Çalışma, 24 aylık medyan takipte, AS koluna kıyasla PDT kolunda daha az hastanın ilerlediğini (düzeltilmiş HR: 0,34, %95 GA: 0,24 0,46) ve daha az radikal tedaviye ihtiyaç duyduğunu (%6'ya karşı %6) buldu. %29, $p < 0.0001$). Ek olarak, AS kolundaki erkeklerden iki yılda FDT kolundaki erkeklerin daha fazla negatif prostat biyopsisi vardı (düzeltilmiş RR: 3.67, %95 GA: 2.53 5.33). Güncellenmiş sonuçlar 2018'de yayınlandı ve bu faydaların dört yıl sonra da korunduğunu gösterdi [837]. Bununla birlikte, çalışmanın sınırlamaları, düşük riskli PKa'lı erkeklerde kanser dokusunu yok etmek için tasarlanmış bir müdahaleyi, öncelikle düşük riskli PKa'lı erkeklerde gereksiz tedaviden kaçınmayı amaçlayan bir müdahaleyle uygunsuz bir şekilde karşılaştırmayı ve AS kolu (iki yılda %58) alışılmadık derecede yüksek bir hastalık ilerlemesi oranını içerir. Ayrıca, AS kolundaki daha fazla hasta, kafa karıştırıcı yanlılığa yol açabilecek klinik bir endikasyon olmaksızın radikal tedaviyi tercih etti. Son olarak, AS kolu, çağdaş uygulamayı temsil etmeyen herhangi bir doğrulayıcı biyopsi veya MRG taramasından geçmedi. İyileştirici müdahalelere (yani RP veya EBRT) karşı fokal tedavi için orta ila uzun vadeli onkolojik sonuçlara ilişkin sağlam karşılaştırmalı verilerin eksikliği göz önüne alındığında, AS veya radikal tedaviye kanıtlanmış bir alternatif olarak fokal tedavi konusunda önemli belirsizlikler devam etmektedir. Sonuç olarak, rutin klinik uygulama için fokal tedaviyi destekleyen sınırsız önerilerde bulunulmadan önce standart sonuçları bildiren güçlü prospektif araştırmalara [841] ihtiyaç vardır [825, 841, 842]. Şimdilik, mevcut kanıtlar, fokal tedavinin bir klinik deney ortamı veya iyi tasarlanmış prospektif kohort çalışması bağlamında yapılması gerektiğini göstermektedir. Önümüzdeki birkaç yıl içinde uzun vadeli etkinliği gösteren daha olgun ve sağlam verilerin, daha geniş uygulama ve kabulünü kolaylaştıracak gerekli kanıtları sağlayacağı umulmaktadır.

6.1.6 *Prostat kanseri tedavisi için genel kurallar*

Öneriler	Güç derecesi
Hastaları, 12 yıla kadar takip süresi olan sağlam güncel verilere dayanarak, klinik olarak lokalize düşük / orta riskli hastalık için genel ve PKa'ya özgü sağkalım açısından hiçbir aktif tedavi modalitesinin diğer aktif yönetim seçeneklerine veya ertelenmiş aktif tedaviye göre üstünlük göstermediğini bilgilendirin.	Güçlü
Klinik olarak lokalize hastalığı olan ve yaşam beklentisi <10 yıl olan (komorbiditelere ve yaşa bağlı olarak) asemptomatik hastalara dikkatli bir bekleme politikası sunun.	Güçlü
Hastalara tüm aktif lokal tedavilerin yan etkileri olduğunu bildirin.	Güçlü
Cerrahi tedavi	
Hastalara hiçbir cerrahi yaklaşımın (açık, laparoskopik veya robotikradikal prostatektomi) fonksiyonel veya onkolojik sonuçlaraçısından açıkça üstünlük göstermediğini bildiriniz.	Zayıf
Bir lenf nodu diseksiyonu (LND) gerekli görüldüğünde, optimalevreleme için genişletilmiş bir LND şablonu uygulayın.	Güçlü
İpsilateral ekstrakapsüler ekstansiyon riski olduğunda (BT evresine göre, yükseltme, manyetik rezonans görüntüleme veya bu bilgi bir nomograma birleştirildiğinde) sinir koruyucu cerrahi uygulamayın.	Zayıf
Ameliyattanönce neoadjuvan androjen yoksunluğu tedavisi önermeyin.	Güçlü
Radyoterapötik tedavi	
PKa'nın dış ışın radyasyon tedavisi ile kesin tedavisi için yoğunluk modülasyonlu radyasyon tedavisi (IMRT) veya hacimsel arkradyasyon tedavisi (VMAT) artı görüntü kılavuzlu radyasyon tedavisi (IGRT) sunar.	Güçlü
Lokalize hastalığı olan hastalara prostata IMRT / VMAT artı IGRTile orta derecede hipofraksiyonasyon (HFX) sunun.	Güçlü
Orta derecede hfx'in eşdeğer sonuç ve toksisiteye sahipdenemelerden radyoterapi protokollerine, yani 4 haftada 60 Gy / 20 fraksiyona veya 6 haftada 70 Gy / 28 fraksiyona uyduğundan emin olun.	Güçlü
ISUP grade 2 ve biyopsi çekirdeklerinin <% 33'ü ile iyi idrar fonksiyonu ve düşük veya orta riskli hastalığı olan hastalara düşük doz oranı (LDR) brakiterapi monoterapisi sunun.	Güçlü
ISUP G3 ve / veya PSA 10-20 ng / mL olan iyi üriner fonksiyon orta riskli hastalığı olan hastalara IMRT / VMAT artı IGRT ile birlikte LDR veya yüksek doz oranı (HDR) brakiterapi desteği sunun.	Zayıf
İyi idrar fonksiyonu ve yüksek riskli ve / veya lokal olarak ilerlemiş hastalığı olan hastalara IMRT / VMAT artı IGRT ile birlikte LDR veya HDR brakiterapi desteği sunun.	Zayıf
Cerrahi veya radyoterapi dışında aktif tedavi seçenekleri	
Klinik çalışma ortamında veya iyi tasarlanmış prospektif kohortçalışmasında tüm bez kriyoterapisi ve yüksek yoğunlukluodaklanmış ultrason sunun.	Güçlü
Klinik çalışma ortamında veya iyi tasarlanmış prospektif kohortçalışmasında fokal tedavi sunun.	Güçlü

6.2 Evrelere Göre Tedavi

6.2.1 Düşük Riskli Hastalık Tedavisi

6.2.1.1 Aktif İzlem

Düşük riskli hastalıkta esas risk aşırı tedavidir. (Bknz. Bölüm 6.1.1.2 ve Bölüm 6.1.1.4) Bu nedenle bu tür hastalarda aktif izlem düşünülmelidir.

6.2.1.1.1 Aktif İzlem- Dahil Etme Kriterleri

Aktif izlem için hasta seçim kriterleri ileriye dönük randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen verilerin eksikliği nedeniyle sınırlıdır. Bu nedenle Panel tarafından ortak konsensüsü sağlamak için sağlık uygulayıcıları ve hastaların katılımı ile ortak çalışma yapılmıştır (DETECTIVE Study)[248][843]. En sık kullanılan kriterler şunları içermektedir: ISUP Grade 1, Klinik evre T1c veya cT2a, PSA<10 ng/ml/cc.[517,844] Bu eşik değer ise gerçekte tartışmalıdır[844,845], ancak DETECTIVE grubu tarafından da desteklenmiştir. MRI daki yaygın hastalık varlığında aktif izlemin dışlanması gerektiği kabul edilse de pozitif kor sayısı veya maksimum kor tutulum yüzdesi konusunda bir netlik söz konusu değildir. [284]. Bir sistemik derleme ve metaanalizde; yeniden sınıflandırma yöntemi ile PSA-D, >2 pozitif kor ve Afro-Amerikan ırkı içeren 3 klinikopatolojik değişken saptamıştır[846]. Ek olarak önceki patoloji konsensus grubu baskın duktal karsinom(saf intraduktal karsinom dahil), kribriform histoloji, sarkomatoid karsinom, küçük hücreli karsinom, iğne biyopsisinde EPE veya LVI [382]ve

perinöral invazyon [847] özelliklerinden herhangi biri olması durumunda hastaların aktif izlem dışında tutulmasını önermiştir.

Son zamanlarda, germ hücrelerin değerlendirilmesi amacı ile yapılan multidisipliner bir konferansta bir genetik uygulama çerçevesi geliştirmeye çalışmıştır[165].Bu konsensus aktif izlem tartışmaları için BRCA-2 gen testi yapılmasını önermiştir. Bununla birlikte bu tür tartışmaların sonuçlarının aktif izlemi nasıl yönlendireceği proje kapsamı dışındaydı. Özetle BRCA2 gen mutasyonuna sahip hastalar aktif izlem protokolüne alındıysa dikkatle izlenmeleri gerekmektedir. Çünkü bu konudaki bilgilerimiz yeterli değildir.

6.2.1.1.2 Doku temelli prognostik biomarker test yöntemleri

Oncotype Dx®, Prolaris®, Decipher®, PORTOS ve ProMark® gibi biyomarkerlar umut vericidir. (Bkz. 5.2.8.3). Bununla birlikte bu tür biyomarkerların klinik uygulamalarda kullanılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır[236].

6.2.1.1.3 Aktif İzlem Seçiminde MRI'ın rolü

Yalnızca sistematik biyopsi bulgularına dayalı olarak aktif izlem için uygun olan ve biyopsi öncesi MR görüntülemesi bulunmayan erkeklerde 6-12 ay içerisinde yeniden biyopsi(konfirmatif biyopsi olarak adlandırılmakta) hatayı dışlamak için zorunlu gözükmektedir[844,848]. MR görüntülemesi agresif kanserleri saptama ihtimalini artırır[849,850]. Sistematik bir review a göre pozitif MR görüntülemesi bulunan hastaların negatif MR görüntülemesi olan hastalara göre ISUP Grade>2 kansere ilerleme şansı 3 kat (RR: 2.77, 95% CI: 1.76–4.38) daha yüksektir[851]. ISUP Grade 1 kanserli aktif izlem hastaları üzerinde yapılan yakın tarihli çalışmalarda pozitif başlangıç MR görüntülemesinin ISUP Grade >2 kansere ilerleme ve RP de olumsuz hastalık için önemli bir prediktör olduğunu göstermiştir [852,853]. Bu ISUP Grade >3 kansere ilerleme olarak tanımlandığında da geçerlidir.[854,855] Kayda değer bir şekilde MRG yaş ve PSAD gibi diğer güçlü prediktörlerde de olduğu gibi ilerlemede önemli bir öngörücüdür[853,855,856]

Konfirmatif biyopside MRİ-targetted biyopsinin kullanılması çalışmalara bağlı olmakla birlikte 100 erkekte 3,3-7,9 luk artışlarla ilerleme saptama oranlarını iyileştirir[857]. Bununla birlikte sistematik biyopsi yerini korumaktadır[851].

Yapılan bir meta analiz sistematik TRUS biyopsi dayalı aktif izlem tanısı alan hastaların MRI-targeted biyopsi(%17) ve sistematik konfirmatif biyopsi(%20) ile değerlendirilmiş ve aktif gözetim için uygun olan hastalar belirlenmiştir[851]. Hastaların her iki biyopsi yöntemiyle de %10 unun ileri evreye geçtiği görülmüştür. MRI-targeted biyopsilerde %7(95% CI: 5–10%), sistematik konfirmatif biyopsilerde % 10 (95% CI: 8–14%) ileri evreye geçiş saptanmıştır. Analiz edilen serilerde ileri evreye geçiş için farklı tanımlar kullanılsa da konfirmatif biyopside aktif izlem hastaları için en iyi yol iki biyopsi tekniğini birleştirmektir. The Active Surveillance Magnetic Resonance Imaging Study (ASIST) çalışmasında konfirmatif biyopsi 12 kor sistematik biyopsi veya MRI-targetted biyopsi ile sistematik biyopsi kombinasyonu kullanılarak hastalar randomize edilmiştir. 2 yıllık takip sonrası doğrulayıcı biyopsiden önce MRI kullanılması ile daha az sürveyans başarısızlığı (19% vs. 35%, p = 0.017) ve daha az hastada ISUP Grade> 2 kansere (9.9% vs. 23%, p = 0.048) ilerleme saptanmıştır[858].

DETECTIVE çalışma toplantısında kombine sistematik ve MRI targetted biyopsiden sonra aktif izlem için uygun olan hastalarda konfirmatif biyopsiye ihtiyaç duyulmadığı konusunda anlaşmaya varılmıştır[284].

6.2.1.1.4 Aktif İzlemde Takip

DETECTIVE çalışma grubun sonuçlarına dayalı olarak takip kontrol dijital rektal muayene (en az yılda 1), kontrol PSA(en az yılda 1, her 6 ayda 1) ve tekrarlanan biyopsiler ile yapılır. Aynı zamanda PSA progresyonu veya PSA kinetiğinde değişikliğin ancak tekrar biyopsilerle birlikte olması durumunda yeniden sınıflandırma yapılması konusunda fikir birliği olmuştur[284].

2016 yılında seri MRI da tümör progresyonunun değerlendirmesini standardize etmek için Prostat Kanseri Radyolojik Tahmini Değişiminini Değerlendirilmesi(PRECISE) kriterleri oluşturulmuştur[859]. Ayrıca PRECISE kriterlerinde tanımlanmış olsun ya da olmasın MRI daki progresyon histolojik progresyonun güçlü bir göstergesidir[860]. İki sistematik meta analiz histoloji ilerlemeyi(Sıklıkla ISUP Grade >2 ye ilerlemek olarak tanımlanır) öngörmek için MRI da ilerleme kriterlerinin önemini değerlendirmiştir. Histolojik progresyon oranı her iki çalışmada da %27 olarak saptanmıştır. Eğer biyopsiler yalnızca MRI progresyon bulgularıyla değerlendirilseydi, biyopsilerin yaklaşık üçte ikisi, histoloji progresyon gösteren hastaların %40 ını kaçırma söz konusu olurdu. Ayrıca, biyopsi yapılan erkeklerin yarısından fazlasında histoloji ilerleme gözlenmeyecekti ve bu nedenle gereksiz biyopsilere maruz kalacaklardı. Histolojik ilerleme ISUP Grade >3 olarak tanımlansaydı, histoloji progresyonun %30 u gözden kaçacak, biyopsilerin ise %80 i gereksiz yapılmış olacaktı. PRECISE kriterlerinin kullanılması bu sonuçları değiştirmemektedir[861,862]

MRI bulgularının PSA-D [855,863,864] veya PSA [850,865] kinetiği ile birlikte kullanılması histolojik progresyon tahminini iyileştirebilir. Örneğin; MRI bulgularından bağımsız olarak PSA-D si yükselmiş olan tüm

hastalardan biyopsi alınması, MRI bulgularında değişiklik izlenmeyen ve PSA seviyesi sabit olan hastalarda biyopsiden kaçınmak.MR bulgularını diğer biomarkerlar ile birlikte kullanımı takip biyopsisi için hastaların seçimine yardımcı olabilir[866,867] Bununla birlikte bu çalışmaların kanıt düzeyi düşük kalmaktadır. Bu nedenle takip protokolleri tarafından zorunlu kılınan biyopsiler gerekli görülmektedir[284].

İki yüz altmış üç sürveyans protokolünü içeren bir Panel sistematik incelemesinde takip protokollerinin %78,7 sinin ilk 2 yıl içinde konfirmatif biyopsileri zorunlu kıldığını, %57,7 sinin aktif izlem başladıktan sonraki 10 yıl boyunca en az 3 yılda bir biyopsisi yaptığını göstermiştir [843]. Tanıdan sonra en az 3 kez zorunlu biyopsi (konfirmatif biyopsi ve ek iki süreveyans biyopsisi) yapılan 514 aktif izlem hastasında oluşan bir kohortta 1 negatif biyopsisi olan (konfirmatif veya ikinci biyopsi), veya ard arda iki negatif biyopsisi olan erkeklerde pozitif üçünücü biyopsi olasılığı daha düşük ve 10 yıllık tedavisiz sağkalım önemli ölçüde daha iyiydi [868]. Bu durum tekrarlayan negatif biyopsisi bulunan erkeklerin en azından daha az sıklıkla takip biyopsilerle aktif izleminin sürdürülebileceğini düşündürmektedir.

6.2.1.1.5 Aktif İzlemde Tedavi değişikliği

Hastalar 10 yıldan uzun bir yaşam beklentisine sahiptir ve devam etmeyi istedikleri sürece aktif izlemde kalabilirler. Aktif izlem hastalarının yaklaşık %10 unda[869] devam eden sürveyansla ilgili anksiyete ortaya çıkar. Bu durum aktif tedavi için bir geçerli neden olarak kabul edilmiştir[284]. Daha yaygın görülen ise diğer komorbiditelerin gelişimine bağlı bir bekle gör stratejisine geçiştir.

Tek başına PSA parametresi değişikliği (PSA-DT<3 yıl dahil olmak üzere) grade ilerlemesi[870,871] olarak kabul edilip yönetimi değiştirmemeli daha ziyade daha fazla araştırmayı tetiklemelidir. DETECTIVE topluluğu PSA daki bir değişikliğin tekrar MRI görüntüleme ve biyopsi yapılması için konsensus oluşturmuştur. Ayrıca yapılan MR görüntülemelerdeki değişikliklerin aktif tedaviye geçiş kararı verdirmeden önce konfirmatif bir biyopsiyi gerekli kılacağını bildirmişlerdir[284].

Bununla birlikte planlanan biyopsi döneminde yapılan biyopsilerde tedavi stratejilerini belirleyecek histopatolojik kriterler tartışmalıdır. MR targeted biyopsi ile tespit edilen ISUP Grade 2-3 kanserler evre kaymasına sebep olabilir. Bu biyopsi sonuçları sistematik örnekleme ile tespit edilenlerden ortalama olarak daha iyi prognoza sahiptir (bkz. Bölüm 5.2.4.2.6.4). Uygun orta riskli hastalığı olan artan sayıda hasta aktif izlem ile tedavi edildiğinden, yeniden sınıflandırma için tek kriter olarak hedeflenen biyopsilere dayalı ISUP derece 2'ye ilerlemeyi kullanmak mantıksız görünmektedir. Ek olarak DETECTIVE konsensus toplantısında kabul edildiği gibi pozitif çekirdek sayısı hedeflenen biyopsiler kullanıldığında tümör hacmi için bir gösterge değildir[284,866]. Yine DETECTIVE konsensus toplantısında yönetimde bir değişiklik yapmak için gereken herhangi bir patolojik kriter üzerinde anlaşma sağlanamamıştır[284]. Bununla birlikte 271 yeniden evreleme protokolünü içeren sistematik bir review in bulgularına dayanarak düşük hacimli ISUP Grade 2 hastalığı olan, >3 kor pozitifliği ve/veya kor başına >%50 tutulumu olan MR kullanılmadan yapılan biyopsiler yeniden değerlendirilmelidir[843].

6.2.1.2 Aktif İzleme Alternatifler

Düşük riskli hastalığı olan hastaların yönetiminde aktif izleme alternatif tedaviler açısından randomize çalışmalardan elde edilen bazı veriler mevcuttur. PIVOT(Bölüm 6.1.1.3.1) çalışmasında gözlem ve cerrahi kıyaslanmış olup %42 hasta düşük risklidir[527]. Alt grup analizlerinde cerrahi uygulanan hastalar ile gözlem yapılan hastalarda mortalite açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir(RR0.93,%95 GA:0.78-1.11) Aktif izlem, cerrahi ve EBRT(eksternal ışın radyasyon tedavisi)'yi kıyaslayan ProtecT(Bölüm 6.1.1.4) çalışmasındaki hastaların %56 sı düşük riskli gruptaydı[516]. Bununla birlikte bu çalışmada hastalık riski üzerine bir subgrup analizi yapılmamıştır. Bu çalışmada hastalıksız yaşam, kansere özgü yaşam açısından her üç kolda da farklılık izlenmemiştir. Ancak aktif izlem grubunda cerrahi ve EBRT ye kıyasla yüksek oranda metastatik progresyona izlenmiştir. (%6 vs %2.6). Düşük riskli hastalığı olan hastalarda çağdaş aktif izlem yöntemlerini cerrahi ve EBRT ile kıyaslayan güçlü veriler bulunmamaktadır. Her ne kadar düşük riskli hastalığı olan ve yaşam beklentisi >10 yıl olan hastalarda varsayılan yönetim stratejisi aktif izlem olsa da, bu tür tedavilere uygun ve toksisite ve hastalığın önlenmesi konusunda tartışmayı kabul eden hastalarda alternatif olarak cerrahiyi ve EBRT yi düşünmek mantıklı olacaktır.

6.2.1.2.1 ADT Monoterapisi

Düşük riskli lokalize hastalığı olan erkeklerde ADT monoterapisinin kullanımına ilişkin veriler 2006 yılında yayınlanan Erken Prostat Kanseri(EPC) Çalışması Programından dolaylı olarak elde edilebilir[872]. EPC programı lokalize (cT1-2,N 0/NXM0) veya lokal ileri (cT3-4, herhangi bir N; veya herhangi bir T, N+, M0) 8113 hastadan oluşan 3 randomize kontrollü çalışmayı değerlendirir. Standart tedavi (Radikal Prostatektomi, radikal EBRT, bekle gör) sonrasında plaseboya karşı 150 mg oral bikalutamid monoterapisi değerlendirilmiştir. Bu çalışmaların birincil sonlanım noktaları progresyonsuz yaşam beklentisi ve toplam yaşam beklentisidir. Hastalar sadece klinik evreye göre sınıflandırılmıştır. PSA ve Gleason skoru ile ilgili veriler değerlendirilmemiştir. Yazarlar lokalize hastalığı olan hastalarda ADT monoterapisinin plaseboya kıyasla alt grupların hiçbirinde progresyonsuz yaşam beklentisinin veya toplam yaşam beklentisini iyileştirmediğini göstermiştir. Bekle gör protokolü izlenen grupta ise ADT ile daha kötü toplam yaşam beklentisine doğru istatistiksel anlamsız bir sayısal eğilim

de mevcuttur (HR: 1.16, %95 GA: 0.99–1.37; p = 0.07). Araştırma düşük riskli hastalığı olan erkekleri doğrudan ele almasa da lokalize hastalığı olan semptomatik erkeklerin ADT monoterapisi almaması gerektiğini düşündüren kanıtlar sunmuştur. Şu anda herhangi bir lokal/ radikal tedavi için uygun olmayan düşük riskli hastalığı olan asemptomatik erkeklerde ADT monoterapisini destekleyen herhangi bir kanıt yoktur. Bu erkeklerde tek başına bekle gör tedavisi önerilmelidir.

Prostat total ablasyonu (kriyoterapi veya HIFU) veya fokal ablatif tedavi gibi diğer tedavilerin düşük riskli hastalıkta aktif izlem veya radikal tedavi seçeneklerine göre kanıtlanmış verisi bulunmamaktadır Bunlar bölüm 6.1.5 te ayrıntılı olarak anlatılmıştır.

6.2.1.3 Düşük riskli hastalık tedavisi için özet

Kanıt Özeti	**KD**
Aktif izlem protokollerinde sistematik biyopsiler planlanmıştır, biyopsilerinsayısı ve sıklığı değişkendir, onaylanmış bir standart yoktur.	NR

Öneriler	**Güç Derecesi**
Aktif İzlem	
Hasta Seçimi	
Yaşam beklentisi > 10 yıl olan düşük riskli hastalığı olan hastalaraaktif izlem önerin.	Güçlü
Biyopsi sonucu intraduktal ve kribriform histolojide olan hastalaraktif izlemden çıkarılmalıdır.	Güçlü
İlk biyopsiden önce MRI yapılmamışsa, doğrulayıcı biyopsiden öncemanyetik rezonans görüntüleme yapın.	Güçlü
Konfirmatif biyopsi yapılıyorsa hem targetted biyopsi (herhangi birPIRADS>3 lezyondan) hem de sistematik biyopsi uygulayın.	Güçlü
MRG mevcut değilse yalnızca doğrulayıcı prostat biyopsileriyapılmalıdır.	Zayıf
Hasta MRG sonrası targeted biyopsi yapılarak takip ediliyor isekonfirmasyon biyopsilerine gerek yoktur.	Zayıf
Hasta Takibi	
10 yıl boyunca en az 3 yılda bir tekrarlayan biyopsiler yapılmalıdır.	Zayıf
PSA progresyonu veya DRM veya MRI bulgularında değişiklik olması durumunda tekrar biyopsi yapılmadan aktif tedaviye geçilmemelidir.	Güçlü
Aktif Tedavi	
Aktif izlemi kabul etmeyen hastalara cerrahi veya radyoterapi öner.	Zayıf
Pelvik Lenf Nodu Diseksiyonu	
Pelvik Lenf Nodu Diseksiyonu uygulamayın	Güçlü
Radyoterapi	
Düşük riskli PCa ve iyi idrar fonksiyonu olan hastalara düşük brakiterapi önerin.	Güçlü
Yoğunluk ayarlı radyasyon tedavisi/ hacimsel modülasyonlu ark tedavisi toplam doz 74- 80 Gy veya orta derecede hipofraksiyonasyon (4 haftada 60 GY/ 20 fx veya 6 hafta 70 GY/28 fx) ile ADT kullanmadan görüntü kılavuzlu radyasyon tedavisi uygulayın.	Güçlü
Diğer Tedavi Seçenekleri	
Herhangi bir lokal tedavi alamayan semptomatik erkeklerde ADT monoterapisi önermeyin.	Güçlü
Yalnızca klinik deney ortamında veya iyi tasarlanmış prospektif kohort çalışmasında lokal tedaviler veya prostat ablasyon tedavilerini (kriyoterapi,HIFU(Yüksek yoğunluklu odaklanmış Ultrason) önerin.	Güçlü

6.2.2 ***Orta Risk Hastalığın Tedavisi***

Orta riskli hastalığa non küratif yaklaşım ile yaklaşıldığında sırasıyla 10 yıllık ve 15 yıllık prostat kanseri spesifik mortalite oranları %13 ve %19,6 dır. Bu oranlar sistematik biyopsilere dayanmaktadır ve oranların MRI hedefli biyopsiler döneminde daha fazla olduğu tahmin edilmektedir.

6.2.2.1 Aktif İzlem

ProtecT çalışmasında aktif izlem kolundaki hastaların %22 kadarı ISUP grade>1 ve %10 u PSA>10 ng/ml olan hastalardan oluşmaktaydı. Kanadalı bir konsensus grubu düşük hacimli ISUP Grade 2'de (sistematik biyopsilarde %10 un altında Gleason 4 patern) aktif izlemin düşünülebileceğini önermektedir. Bu tavsiyeler Ameri-

kan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO)[874] ve son DETECTIVE konsensus toplantısı[284] tarafından PSA<10 ng/ml ve düşük kor pozitifliği olan hastalar için onaylanmıştır. DETECTIVE çalışması uygun ISUP 2 (PSA<10 ng/ ml, klinik evre <cT2a ve düşük pozitif kor sayısı) kanseri olan erkeklerinde ertelenmiş tedavi açısından değerlendirilmesi gerektiği sonucuna varmıştır[284]. Bu durumda gelecekte [875] örnekleme hatasını gidermek için 6-12 ay içerisinde yeniden biyopsi yapılması zorunludur[844,848] DETECTIVE çalışma grubu ISUP 3 hastalığı olanların aktif izlem için uygun olmadığı konusunda ise net bir görüş bildirmiştir. ISUP grade 1 e kıyasla herhangi bir grade 4 patern varlığında 3 kat artmış metastaz riski mevcuttur. Oysa düşük PSA-D bağlamında 20 ng/ml PSA için bir eşik değer olabilir. [848, 876, 877], Ek olarak, MRI ve targetted biyopsiler küçük Gleason 4 kanser odaklarını tespit edebilir. Bu nedenle de özellikle yaşam beklentisi en uzun olan hastalara bu tedavi stratejisi anlatılırken dikkatli olunmalıdır.

Eniikeev ve ark. düşük riskli hastalıkla orta riskli hastaların aktif izlem sonuçlarını mevcut verilerle değerlendirmek için bir inceleme ve sistematik meta-analiz gerçekleştirdi.[878]. Aktif izlem tanımı yazalar tarafından belirtilmemiş olup sadece bir arama terimi olarak "aktif izlem" ifadesini içeriyordu ve önceden hiç bir çalışma protokolü mevcut değildi. Primer sonlanım noktası aktif izlemde kalan hastaların oranı iken, ikincil sonlanım noktası kanser spesifik sağkalım, toplam sağkalım ve metastazsız sağ kalımı idi. Bu sistematik review a orta riskli hastalığı olan 6591 hastayı içeren 17 çalışma dahil edildi. Düşük ve orta riskli hastalığı olan hastaları içeren 16 çalışma, havuzlanmış analiz yoluyla karşılaştırmalı sonuç değerlendirmesine olanak sağlamıştır. Sadece bir çalışmanın takiplerinde MRI kullanılmıştır. Orta riskli hastalıkları dahil etme kriterleri için anlamlı bir klinik heterojenite mevcuttur. Sonuçlar aktif izlemde kalan hastaların 10-15 yıllık takipten sonra düşük ve orta risk grupları arasında karşılaştırılabilir olduğunu göstermiştir. (OR: 0.97, %95 GA: 0.83-1.14; ve OR: 0.86, 95 % GA: 0.65–1.13). 10 yıllık (OR: 0,47, %95 GA: 0,31–0,69) ve 15 yıllık (OR: 0,34, %95 GA: 0,2–0,58) kanser spesifik sağkalım orta risk grubunda daha kötüydü. Beş yıllık genel sağkalımda (OR:0.84, %95 GA: 0.45-1.57) istatistiksel anlamlı farklılık saptanmazken 10 yıllık (OR:0.43, %95 GA:0.35-0.53) genel sağkalım orta riskli hastalıkta anlamlı derecede daha kötüydü. Metastazsız sağ kalımda 5 yıllık takipte (OR:0.55, %95 GA:0.2-1.53) anlamlı farklılık izlenmedi ancak 10 yıllık metastazsız sağ kalım (OR:0.46 %95 GA:0.28-0.77) orta risk grubunda daha kötüydü. Yazarlar orta risk grubundaki hastalara aktif izlemin önerilebileceği ancak daha yüksek ilerleme hızı konusunda bilgilendirilmeleri gerektiği sonucuna varmıştır.

DETECTIVE çalışmasıyla ilgili yapılan kalitatif bir sistematik derleme, orta riskli hastalığın aktif izlem protokollerine dahil edilmesi için gereken kriterleri belirlemeyi amaçladı]843] İncelemeye dahil edilen 371 aktif izlem hastasının %50 den fazlası orta riskte PSA'sı 20 ng/ml ye kadar olan (%25.3) ISUP Grade 2 veya 3(%27.7) klinik evre cT2b/c ve/veya direk D'Amico risk grubu orta veya yüksek olan (%51.1)hastaları içermekteydi.

Sonuç olarak, düşük hacimli ISUP 2(<3 pozitif çekirdek ve kanser tutulumu < %50 çekirdek tutulumu-çekirdek başına) veya başka bir orta risk unsuru olan (ISUP Grade 3 hastalıklar hariç) hastalarda aktif izlem dikkatli bir şekilde düşünülebilir. Düşük riskli hastalığa göre ilerleme, bölgesel veya uzak metastaz geliştirme ve ölüm riskinin önemli ölçüde daha yüksek olduğu göz önüne alındığında hastaların takip programı da daha yoğun olmalıdır. Takip sırasında MR bazlı olmayan sistematik biyopsilerin tekrarında > 3 pozitif kor veya kor başına %50 den fazla tutulum olan ISUP 2 hastalık yeniden sınıflandırılmalıdır.(Aktif tedavi için)

6.2.2.2 Radikal Prostatektomi

Orta riskli prostat kanseri hastaları iki randomize kontrollü çalışma olan radikal prostatektomi ve bekle gör yöntem şekillerini kıyaslayan SPCG-4 ve PIVOT çalışması hakkında bilgilendirilmelidir. SPCG-4 çalışmasında 18 yıllık süreçte herhangi bir nedenden ölüm (RR: 0,71, %95 GA: 0,53–0,95) prostat kanserinden ölüm (RR: 0,38, %95 GA: 0,23–0,62) ve uzak metastaz (RR: 0,49, 95) % CI: 0,32-0,74) anlamlı şekilde azalmıştır. PIVOT çalışmasında orta riskleri tümörleri olan hastalar arasında önceden planlanmış alt grup analizine göre radikal prostatektomi tüm nedenlere bağlı mortaliteyi önemli ölçüde azaltmıştır (HR: 0.69, %95 GA: 0.49-0.98).Ancak 10 yıllık süreçte prostat kanserinden ölümü azaltmamıştır.(0.50, 95% GA: 0.21–1.21) SPCG-4, PIVOT ve ProtecT çalışmalarının bulgularına dayanan bir meta analiz radikal prostatektomiye bağlı yakın takibin %9 oranında anlamlı bir şekilde ölüm oranında azalma, %43 hastalık progresyonununa yönelik bir yararını gösterdi[879].Bununla birlikte hastalık evrelerine göre herhangi bir sınıflandırma yapılmamıştır. Orta riskli prostat kanserinden pozitif lenf noduna sahip olma riski %3.7-20.1 arasındadır[880]. Orta riskli prostat kanserinde pN+ lik riski % 5'in üzerinde ise veya MR kılavuzluğunda biyopsileri içeren Gandaglia ve ark nomogramına göre % 7 yi aşarsa eLND yapılmalıdır. Diğer tüm durumlarda eLND yapılmayabilir. Bu da düşük ihtimalle pozitif lenf nodlarını kaçırma riskinin kabul edilmesi anlamına gelir. Sinir koruyucu cerrahi Bölüm 6.1.2.3.6 da tartışılmıştır.

6.2.2.3. Radyoterapi

6.2.2.3.1 Orta riskli prostat kanseri için önerilen IMRT/VMAT

ADT için uygun hastalara kısa süreli ADT(4-6 ay) [881-883]ile kombine IMRT/VMAT verilebilir.[881-883]. Uygun olmayan (komorbiditeler nedeniyle) veya ADT'yi kabul etmek istemeyen (cinsel yaşamlarını korumak için)

hastalar için önerilen tedavi IMRT/VMAT(76-78Gy) veya bölüm 6.2.3.2.3 de açıklandığı gibi IMRT/VMAT ve brakiterapi kombinasyonudur.

6.6.6.3.2 Orta riskli prostat kanserinde Brakiterapi

LDR brakiterapisinin sistematik bir incelemesinin yazarları, monoterapi şeklinde LDR brakiterapisini NCCN kılavuzuna uygun orta riskli hastalığı olan ve iyi üriner fonksiyonu olan hastalara önermektedir[884].(Bkz Bölüm 4.2) Fraksiyone HDR brakiterapisini seçilmiş orta riskli prostat kanseri hastalarına monoterapi olarak önerilebilir. Ancak hastalar bu sonuçların çok deneyimli merkezlerde küçük serilerde alınabileceği hakkında bilgilendirilmelidir. Geç dönem derece 3+ genitoüriner toksisite oranları<%5 ve hiç veya çok düşük derece genitoüriner toksisite oranları ile % 90 ın üzerinde 5 yıllık psa kontrol oranları bildirilmiştir{771]. Bu durumda ADT kullanımı hakkında bilgi verecek doğrudan veri ise bulunmamaktadır.. IMRT ile birlikte brakiterapi ve kısa dönem ADT trimodal tedavisi NCCN'de ameliyat için uygun olmayan orta riskli prostat kanseri (benz bölüm 4.2)için düşünülebilir. Ancak hastalar biyokimyasal kontroldeki iyileşmenin iyi olacağı, üriner problem riskinin artması riskiyle karşı karşıya kalınabileceği konusunda bilgilendirilmelidir[762,763,767].

6.2.2.4 Orta Riskli Prostat kanserinde diğer primer tedavi seçenekleri (deneysel tedaviler)

6.2.2.4.1 Fokal Tedaviler

Lokalize orta riskli prostat kanseri hastalarında HIFU kullanılan prospektif bir çalışma mevcuttur; ancak bu çalışmada veriler kontrolsüz tek kollu bir vaka serisinden oluşmaktaydı[842] Orta riskli hastalık için tüm bezin veya fokal bölgelerin ablatif tedavileri için kesinliği yüksek olan veri sayısı çok azdır. Sonuç olarak ne tüm bez ne de fokal ablasyon tedavileri standart olarak kabul edilemez. Sadece klinik deneyler ortamında uygulanmalıdır [825].

6.2.2.4.2 ADT monoterapisi

ADT monoterapisinin orta riskli hastalıkta kullanımına ilişkili verilerT0-4N0-2M0 hastalığı olan 985 hastada yapılan ertelenmiş ve erken ADT uygulamalarını kıyaslayan EORTC 30891 çalışmasından elde edilmiştir[880] Çalışmadan erken ADT uygulaması lehine küçük ama anlamlı bir genel sağkalım farkı ortaya çıkardı; ancak kansere özgü sağkalım da farklılık izlenmedi. Bunun başlıca nedeni PSA<8 NG/ ML olan hastalarda kansere özgü ölüm riskinin düşük olmasıdır. Sonuç olarak hastalar radikal tedaviler için uygun olmasalar dahi ADT monoterapisinin bu gruplarda kullanımı standart kabul edilmemektedir.

6.2.2.5 Orta riskli hastalık tedavisi için kılavuzlar

Öneriler	**Güç Derecesi**
Aktif İzlem	
ISUP Grade 2 hastalığı(<%10 patern 4, psa<10 ng/ml,cT2a, biyopsi ve görüntülemede düşük biyopsi kapsamı[<3 pozitif kor ve her korda <%50 kor tutulum oranı olarak tanımlanır]) olan veya görüntülemede düşük hastalık kapsamı, patolojide düşük biyopsi kapsamı ile birlikte orta riskli hastalığın başka bir tek unsuru olan yüksek derecede seçilmiş hastalara potansiyel metastatik ilerleme riskini kabul ederek aktif izlemi önerin.	Zayıf
ISUP Grade 3 hastalığı olan hastaları aktif izlem grubuna almayın.	Güçlü
Aktif izlem esnasında gerçekleştirilen MRI bazlı olmayan sistematik biyopsilerin tekrarında> 3 + kor veya + kor başı >%50 den fazla tutulum olması halinde aktif izlem protokollerine dahil edilen ISUP Grade 2 hastalığı olan hastaları yeniden sınıflandırın.	Zayıf
Radikal Prostatektomi (RP)	
Hayat beklentisi 10 yılın üzerinde olan orta riskli prostat kanserihastalarına radikal prostatektomi önerin.	Güçlü
Ekstrakapsüler hastalık riski düşük olan hastalara sinir koruyucuyöntem önerin	Güçlü
Pelvik Lenf Nodu Diseksiyonu (ePLND)	
Öngörülen lenf nodu invazyonu riskine dayalı olarak orta riskli hastalıkta ePLND uygulayın. (valide edilmiş nomogram benz. Bölüm 6.1.2.3.2)	Güçlü
Radyoterapi	
İyi üriner fonksiyonu ve uygun orta riskli hastalığı olan hastalaradüşük doz(LDR) brakiterapi önerin	Güçlü
Yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT)/hacim ayarlı radyoterapi(VMAT)+ görüntü kılavuzlu radyoterapi(IGRT) total doz 76-78 Gy veya orta derece hipofraksiyonda(4 hafta 60gy/20FX veya 6 hafta 70Gy/28fx) kısa süreli ADT(4-6ay) ile kombinasyon halinde uygulayın	Güçlü

İyi üriner fonksiyonu ve olumsuz orta riskli hastalığı olan hastalara IMRT/VMAT+IGRT ile birlikte brakiterapi desteğini kısa süreli androjen yoksunluğu (ADT) ile birlikte önerin.	Zayıf
İyi üriner fonksiyonu ve olumsuz orta riskli hastalığı olan hastalara kısa süreli ADT(4-6 ay) ile birlikte IMRT/VMAT artı IGRT ile birlikte yüksek doz hızlı(HDR) brakiterapi desteği önerin.	Zayıf
ADT almak istemeyen hastalarda, total doz IMRT/VMAT artı IGRT(76-78Gy) veya orta derecede hipofraksiyonasyone (4 hafta 60/20 fx veya 6 hafta 70/28fx) veya LDR /HDR brakiterapisi ile kombine kullanın.	Zayıf
Diğer tedavi seçenekleri	
Tam (kriyoterapi, yüksek yoğunluklu ultrason[HIFU]) veya fokal gland ablasyon tedavileri orta riskli hastalıkta sadece klinik çalışma ortamında veya ileriye dönük kohort çalışmalarında önerin.	Güçlü
Herhangi bir lokal tedavi almayan semptomatik orta riskli erkeklere ADT monoterapisi önermeyin.	Zayıf

*6.2.3 **Yüksek riskli Lokalize Hastalık***

Yüksek riskli prostat kanserli hastalar artan prostat kanseri başarısızlığı, sekonder tedavi ihtiyacı metastatik ilerleme ve prostat kanserinden ölüm için risk altındadır. Yine de tüm yüksek riskli prostat kanseri hastaları radikal prostatektomi sonrası tek tip kötü prognoza sahip değildir[885]. Yüksek riskli prostat kanseri non küratif bir şekilde yönetildiğinde 10 yıllık ve 15 yıllık sırasıyla %28.8 %35.5 ilk kanser spesifik mortaliteye sahiptir[886]. Yüksek riskli prostat kanserli erkeklerin optimal tedavisi konusunda bir konsensus yoktur.

6.2.3.1 Radikal Prostatektomi

Tümörün pelvik duvara fikse veya üretral sfinkter invaze olmaması şartıyla, tümör hacmi düşük olan seçilmiş hastalarda radikal prostatektomi uygun bir seçenektir. Genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonu(PLND) tüm yüksek riskli prostat kanseri hastalarına uygulanmalıdır [426,427]. Hastalar ameliyattan önce, adjuvan veya kurtarma radyoterapisi veya ADT nin dahil olduğu multimodal tedavinin uygulanabileceğinin farkında olmalıdır. ADT veya ADT ile birlikte kullanılan yeni nesil hormon tedavisi veya docetaxel neoadjuvan tedavisi endike değildir. (Bkz Bölüm 6.1.2.2.4)[542,543] Sinir koruyucu cerrahi uygulaması bölüm 6.1.2.3.6 da tartışılmıştır.

6.2.3.1.1 ISUP Grade 4-5

Sistematik biyopside ISUP Grade>4 saptanan hastalarda organa sınırlı hastalık insidansı %26-31'dir. Biyopsi ISUP Grade' i ile rezeke edilen spesmenin ISUP Grade'i arasında yüksek miktarda bir düşük evreleme mevcuttur[886]. Birkaç retrospektif vaka serisi biyopsi sonucu ISUP Grade 5 olan hastalarda multimodal yaklaşımda radikal prostatektomi sonrası 15 yıllık kanser spesifik sağkalım oranlarının % 60 ın üzerinde olduğunu göstermiştir[473,549,887,888].

6.2.3.1.2 Prostat spesifik antijen>20 ng/ml

Multimodal tedavinin bir parçası olarak başlangıç tedavisi olarak cerrahi uygulanan ve PSA>20 ng/ml olan hastalarda 15 yılda %70 in üzerinde bir kanser spesifik sağkalım izlenmiştir[473,549,556,889-891}.

6.2.3.1.3 Patolojik olarak doğrulanmış Lenf nodu invazyonu (pN1) saptanan cN0 hastalarda radikal prostatektomi

15 yıllık takipte cN0 olup radikal prostatektomi yapılan ancak patoloji PN1 saptanan hastaların genel kanser spesifik sağ kalımı ve genel sağ kalımının sırasıyla %45 ve %42 olduğu bildirildi[892-898]. Bir sistematik review pN1 hastalarda 10 yıllık biyokimyasal rekürrens, kanser spesifik sağkalım ve genel sağ kalımın oranlarının sırasıyla %28-56, %72-98 ve %60-87.6 arasında değiştiğini bildirmiştir[899] Bu bulgular pN1 hastaların çok heterojen bir hasta grubunu içerdiğini ve gelecek tedavilerin risk faktörlerine göre bireyselleştirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır (Bknz Bölüm 6.2.5.2 ve 6.2.5.6).

6.2.3.2 EBRT(Eksternal Işın Radyoterapisi)

Yüksek riskli lokalize prostat kanseri için IMRT/VMAT artı uzun vadeli ADT den oluşan kombine bir tedavi modalitesi kullanılmalıdır. ADT süresi için performans derecesi,komorbiditeler ve kötü prognostik faktörlerin sayısı hesaba katılmalıdır. Bir kaç çalışmada EBRT artı kısa süreli ADT nin yüksek riskli lokalize prostat kanserinde genel sağkalımı iyileştirmediğini ve şu anda bu hastalar için uzun süreli ADT(en az 2-3 yıl) nin önerildiği bilinmelidir.[721,722,725]

6.2.3.2.1 cN0 da lenf nodu ışınlaması

Randomize kontrollü çalışmalar orta ve yüksek riskli hastalıkta pelvik LN'larının profilaktik ışınlanmasından(46-50 Gy) fayda sağlandığını göstermediği için profilaktik pelvik ışınlama için düşük düzeyde kanıt var-

dır[900-902]. Orta riskli ve yüksek riskli lokalize prostat kanseri hastalarını randomize eden NRG/RTOG 9413 çalışmasının(1322 cN0 hasta dahil edilmiştir) uzun dönem sonuçları neoadjuvan hormonal tedavi artı pelvik RT'nin, yalnızca neoadjuvan ADT art prostat RTsi ve pelvik RT + adjuvan ADT ile karşılaştırmasının PFS'yi iyileştirdiğini göstermiştir[903]. Bununla birlikte grade >3 gastrointestinal toksisite de artmıştır. ADT ve RT arasında bir etkileşim önerisinin olması sebebiyle neoadjuvan ADT olmadan pelvik RT den kaçınılmalıdır.

İyi yürütülmüş bir randomize kontrollü çalışma %20 nin üzerinde pozitif lenf nodu riski olan(Roach Formülü ile); lokalize yüksek riskli ve lokal ileri kanserlerde(cN0) prostat radyoterapisi(PORT) ve tüm pelvik radyoterapiyi(WPRT) kıyaslamıştır. 68 aylık medyan takip ile uzak metastazsız sağ kalım(%95,9 vs %89.2 HR:0.35 P=0,01) ve hastalıksız yaşam beklentisi(%89.5 vs %77.2 p=0.02) açısından anlamlı bir iyileşme görüldü. Ancak önemli oranda yüksek geç genitoüriner >2 etki oranı mevcuttu.(%17.7 vs 7.5%, p = 0.02) Aynı zamanda çalışmanın boyutu küçüktü ve ek sınırlamalar mevcuttu, bu sebeple bu uygulamalar pratikte değişikliği tanımlamak için yetersizdi [904,905]. IMRT/VMAT kullanılarak pelvik nodal ışınlamanın faydaları, RTOG ve Birleşik Krallık Ulusal Kanser Araştırma Enstitüsü(NCRI) tarafından yürütülen büyük ölçekli daha fazla randomize kontrollü çalışmaları hak ediyor. Pelvik RT için pelvik lenf nodu diseksiyonu (kombine EBRT+ADT ye ek olarak) gerçekleştirmek için yüksek düzeyde kanıt olmadığında deneysel olarak kalır.

6.2.3.2.2 Brakiterapi Uygulaması

Orta ve yüksek riskli prostat kanserinde EBRT ve hormon tedavisine ek olarak brakiterapi uygulaması düşünülebilir. Yalnız EBRT ve EBRT ile kombine LDR veya HDR tedavilerinin kıyaslayan randomize kontrollü çalışma ayrıntıları için Bölüm 6.1.3.4.1 ve 6.1.3.4.2 ye bakınız.

6.2.3.3 Lokalize prostat kanserinde RT veya cerrahi dışı tedavi seçenekleri

Mevcut durumda lokalize yüksek riskli prostat kanserinde radikal prostatektomi ve radikal radyoterapi dışında herhangi bir tedavi seçeceğini destekleyen kanıtlarda eksiklikler mevcuttur. ADT monoterapisi kullanımı EORTC 30891 çalışmasında ele alınmıştır[880](Bkz Bölüm6.2.4.4.2) Acil ADT yalnızca PSA DT<12 Ay ve PSA>50 ng/ml olan veya kötü diferansiyel tümörü olan hastalara fayda sağlayabilir.[880,931]

6.2.3.4 Yüksek riskli lokalize hastalık için adikal tedavi kılavuzu

Öneriler	Güç Derecesi
Radikal Prostatektomi(RP)	
Yüksek riskli prostat kanserinde seçilmiş hastalarda multimodal tedavinin parçası olarak radikal prostatektomi uygulayın.	Güçlü
Genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu(ePLND)	
Yüksek riskli prostat kanserinde ePLND uygulayın.	Güçlü
Lenf nodu direksiyonuna devam edip etmeme kararı için Radikal Prostatektomi esnasında Frozen Section incelmesi yapmayın.	Güçlü
Radyoterapi	
Yüksek riskli lokalize prostat kanseri olan olgularda yoğunluk ayarlı radyoterapi(IMRT)/hacim ayarlı radyoterapi(VMRT) ye ek olarak görüntü kılavuzlu radyoterapi(IGRT) (76-78 Gy) tedavisini uzun dönem(2-3 yıl arası) ADT ile birlikte uygulayın	Güçlü
Yüksek riskli lokalize hastalığı ve iyi üriner fonksiyonu olan hastalarda IMRT/VMAT +IGRT ye ek olarak brakiterapi(yüksek doz veya düşük doz) uzun dönem ADT (2-3 yıl arası) ile kombinasyon halinde kullanılmalıdır.	Zayıf
Radyoterapi ve radikal prostatektomi dışındaki tedavi seçenekleri	
Yüksek riskli lokalize prostat kanseri hastaların fokal veya total gland ablasyonu önermeyin	Güçlü
PSA-DT <12 ay ve PSA>50 ng/mL veya kötü diferansiyel tümör varsa herhangi bir lokal tedavi alamayan hastalara ADT monoterapisi önerin	Güçlü

6.2.4 ***Lokal İleri Prostat kanseri tedavisi***

Üst düzey kanıtların olmamasıyla birlikte yakın zamanda yapılan bir sistematik review en uygun tedavi seçeceğini belirleyememiştir [906].Sadece EBRT ile ilgili randomize kontrollü çalışma verisi mevcuttur. Lokal tedavinin sistematik tedaviyle kombinasyonu hasta her iki tedavi için hazır ve sağlıklıysa en iyi sonuçları verir.

6.2.4.1 Radikal Prostatektomi

Cerrahi multimodal tedavinin bir parçası olarak bildirilmiştir[886,907,808] Bununla birlikte lokalize prostat kanserinde multimodal tedavinin bir parçası olan radikal prostatektominin, ADT ile birlikte uygulanan EBRT ye karşı onkolojik etkinliği bilinmemektedir. Ancak lokal ileri(T3) hastalığı olan hastalarda radikal prostatektomiyi(adjuvan veya salvaj EBRT ile birlikte ya da birlikte olmadan) primer EBRT ve ADT ye karşı kıyaslayan

şu anda hasta toplama aşamasında faz 3 kontrollü bir çalışma (SPCG-15) mevcuttur [909]. Retrospektif vaka serilerinden elde edilen verilere göre 15 yılda %60 ın üzerinde kanser spesifik sağkalım ve 10 yılda %75 in üzerinde toplam sağkalım izlenmiştir[886,907,908,910-914]. cT3b-T4 hastalık için yapılan kohort çalışmaları 10 yıllık kanser spesifik sağ kalımın %87 nin üzerinde olduğunu ve toplam sağkalımın ise %65'in üzerinde olduğunu göstermiştir.[915-917] Daha önce açıklanan tüm aşamalarda radikal prostatektomi endikasyonu klinik olarak tespit edilebilir lenf nodu varlığının olmadığını(cN0) varsayar. Radikal prostatektomi esnasında lenf nodu pozitifliğinde şüphelenilmesi durumunda ise radikal prostatektomilerin bu hastalarda sağ kalım yararı sağlayacağı düşünüldüğü için operasyon sürdürülmelidir. Bu vakalarda intraoperatif frozen kullanımı ile ilgili doğrulanmış veri yoktur[604] Radikal prostatektomi planlanıyorsa ePLND standart kabul edilmektedir.

6.2.4.2 Lokal ileri prostat kanseri için radyoterapi

Lokal ileri prostat kanserinde yapılan randomize kontrollü çalışmalar RT ile birlikte uzun süreli ADT kullanımının tek başına RT veya ADT kullanımına göre daha iyi bir genel sağkalım gösterdiğini ortaya çıkarmıştır (Bknz Bölüm 6.1.3.1.4 ve Tablo 6.1.9 ve 6.1.10) [906]. T3N0M0 prostat kanserinde LDR ve HDR brakiterapi uygulamaları için Bölüm6.1.3.4.1 ve 6.1.3.4.2 ye bakınız.

6.2.4.3 cN1M0 Lenf nodu metastazlı prostat kanseri tedavisi

Lenf nodu metastazlı prostat kanseri lokal tedavi ve sistemik tedavinin çakıştığı yerdir. Yeni tanı konulan prostat kanseri hastalarının yaklaşık %5 ila 10 unda kemik veya viseral metastaz olmadan konvansiyonel görüntülemelerde(BT/kemik taraması) saptanan pelvik lenf nodu metastazı(cN1M0) bulunur. Yapılan meta-analizler PSMA-PET/CT nin kemik taraması ve pelvik BT/MRI a göre vakaların %32 sinde prostat dışında hastalık tespit ettiğini göstermiştir[445]. Yüksek riskli prostat kanserinde evreleme aracı olarak kullanılan PSMA PET/CT yi değerlendiren bir randomize kontrollü çalışmada bu bulguları doğruladı ve pelvik lenf nodu metastazlarının saptanması için geleneksel görüntüleme yöntemlerine göre doğrulukta %32 ilk bir artış gösterdi[465]. Özellikle, daha sensitif görüntüleme yöntemleri cN1 olarak sınıflandırılan hastaların artışı ile birlikte evre atlamaya neden olur. Ancak ortalama olarak daha düşük bir nodal hastalık yükü ortaya çıkarır.

cN1M0 prostat kanserinin temeli lokal tedavi ile birlikte uzun dönem ADT ye dayanmaktadır. Lokal tedavi eklemenin yararı yalnızca 5 çalışmayı[919-923] içeren tek bir sistematik derlemede (review)[918] özetlenmiş ve çeşitli retrospektif çalışmalarda değerlendirilmiştir. Bu bulgular gösteriyor ki lokal tedavinin (RT veya RP) ADT ile kombine kullanımı ile ADT yalnız kullanımı kıyaslandığında genel sağkalım ve kanser spesifik sağkalım açısından bir avantaj mevcuttur. Bu değerlendirmenin en önemli kısıtlayıcıları randomizasyonun eksikliği, RP ve RT arasındaki karşılaştırmaların yanı sıra PLND ve RT alanının genişliğininin kıyaslanmamasıdır. cN+ hastalarda RP yi destekleyen sınırlı sayıda kanıt mevcuttur. Moschini ve ark. cN+ 50 hasta ile pN1 ancak cN0 olan 252 hastanın sonuçlarını karşılaştırdıkları çalışmada cN+ liğin kanser spesifik sağkalım açısından anlamlı bir prediktör olmadığını göstermiştir[924].

cN1 hastaları içeren retrospektif çalışmalarda görülen faydaya dayanarak tanı anında cN1 hastalığı olan hastalarda uzun süreli ADT ye ek olarak lokal tedavi önerilmiştir.(Bkz Tablo 6.2.4.1)

1650 cN1 hastanın çok değişkenli ayarlama ve eğilim skoru eşleştirmesinden sonra değerlendirildiği bir retrospektif çalışmada ADT + EBRT ye brakiterapi desteği eklenmesi ile genel sağ kalımda avantaj elde edilememiştir [925].

Randomize kontrollü çok kollu STAMPEDE çalışmasının planlanmamış alt grup analizlerinde cN+ ve M+ durumu için yoğunlaştırılmış sistemik tedavi (abiraterone asetat, docetaxel, zoledronik asit) değerlendirilmiştir. [40,922] Analizler nodal yayılım ve STAMPEDE çalışmasında RT kullanımının randomizasyonu ve analizlerine göre dengelenmiştir. Abirateron asetatın non metastatik hastalarda (N0/N+M0) kullanımı ile genel sağkalımda anlamlı bir iyileşme saptanmamıştır (HR: 0.75, 95% CI: 0.48–1.18). Ancak genel sağkalım verileri düşük sayıda yetersiz veri ile değerlendirilmiştir. Ayrıca, bu en iyi ihtimalle güçsüz bir subgrup analizi idi. Üstelik,N+M0(n=369, toplam kohortun %20 si) hastalar için spesifik veriler olmadan metastatik ve/ non metastatik durum(N0/N+M0) ve nodal tutulum(herhangi bir M) durumuna göre sub grup analizleri yapıldı. Yeni tanı konulan N+M0 prostat kanseri hastalarının spesifik olmayan sub grup analizlerini yapıldığı STAMPEDE çalışması docetaxel kolunda da benzer aynı prosedür uygulandı.(n=171 toplam kohortun %14ü) Bununla birlikte M0 ve N+ lige göre sınıflandırma yapıldığında docetaxel, zoledronik asit ve bunların kombinasyonunun tedaviye eklenmesi genel sakalımda fayda sağlamamıştır.

ADT'ye ek olarak docetaxel artı estramustin tedavisini kıyaslayan AFU GETUG 12 çalışmasında dahil edilen yüksek riskli non metastatik prostat kanseri hastalarının %29 unda nodal tutulum mevcuttur[926]. OS açısından yararı olmayan tedavi kolunda, daha iyi nüks sağkalım oranlarına yönelik anlamlı olmayan bir yönelim bildirilmiştir. (HR 0.66; 0.43–1.01) [926]. N0M0-M1 hastalarda yapılan docetaxel tedavisinin bir meta analizi genel sağkalımda bir yarar olmaksızın başarısızlık sağ kalımı açısından docetaxel kombine tedavisinin tek başına ADT ile karşılaştırıldığında %8 4 yıllık sağkalım avantajı saptanmıştır[927].

STAMPEDE çalışması, de novo yüksek riskli/lokal ileri M0 hastalığı olan veya yüksek riskli özelliklere sahip birincil küratif tedaviden sonra nüks olan 1.974 erkekte bildirmiştir. [928]. De novo hastalık için uygunluk kriterleri şun-

lardı: T-kategori klinik T3 veya T4, Gleason toplam skoru 8–10, PSA > 40 ng/mL veya düğüm pozitifliğinden en az ikisinin olmasıydı. Nüks eden hastalar için uygunluk kriterleri şunlardan herhangi biriydi: lenf nodu pozitifliği ; PSA > 4 ng/mL ve iki katına çıkma süresi < 6 ay ise; veya PSA > 20 ng/mL. Hastalar tek başına ADT veya enzalutamid içeren veya içermeyen ADT artı abirateron tedavisine randomize edilmiştir. N0 hastalığı için radyoterapi zorunluydu ve N1 hastalığı için ise önerilmişti. 3 yıl ADT tedavisi ve 2 yıl abirateron/enzalutamid uygulandı.

Dört yüz elli dokuz hasta ADT artı abirateron ve 527 hasta ADT artı abirateron artı enzalutamid ile tedavi edildi. Randomize edilen hastaların yüzde doksan yedisi de novo hastalığı için tedavi edildi. Hastaların yüzde otuz dokuzu N+ idi. N0 hastalarının %99'unda ve cN1 hastaların %71'inde radyoterapi uygulandı. Birincil sonlanım noktası metastazsız sağkalımdı. Ortalama 72 aylık takip ile kombinasyon tedavisi, metastazsız sağkalımı (HR 0,53, p = 2,9x10-11) ve OS'yi (HR: 0,60, p = 9,3x10-7) önemli ölçüde iyileştirdi. Enzalutamid eklenmesi etkililiği iyileştirmedi. Kombine ADT (3 yıl) ve ek abirateron (2 yıl) artı primer tedavi durumunda prostat ve tüm pelvik RT, bu hasta grubunda standart tedavi yaklaşımı olmalıdır.

Tablo 6.2.4.1: (Herhangi bir cT) cN1 M0 prostat kanseri hastalarında lokal tedaviyi değerlendiren seçilmiş çalışmalar

Çalışma	n	Tasarı	Çalışma periyodu/ Takip süresi	Tedavi kolu	Sağkalıma etkisi
Bryant ve ark. 2018 [929]	648	Retrospektif (National Veterans Affairs)	2000-2015 61 ay.	ADT ± EBRT	Sadece PSA değeri ortalamanın altındaysa(26ng/mL) tüm mortalite sebepleriiçin kombine tedaviye anlamlı fayda HR: 0.50CSS, HR: 0.38
Sarkar, veark. 2019 [930]	741	Retrospektif (National Veterans Affairs)	2000-2015 51 ay.	ADT ± local treatment (surgery orRT)	Tüm nedenlere bağlı Mortalite için RP de anlamlı fayda HR 0.36CSS, HR: 0.32 RP ve RT arasındaanlamlı fark yok. (p > 0.1) Tüm mortalitesebepleri HR: 047 CSS, HR: 0.88
Lin, ve ark. 2015 [920]	983 eğilimskoru eşleşmesi öncesi	Retrospektif (NCDB)	2004-2006 48 ay.	ADT ± EBRT	Kombine tedavide anlamlı fayda 5-yıl OS:73% vs. 52% HR: 0.5
Tward, ve ark. 2013 [919]	1,100	Retrospektif (SEER)	1988-2006 64 ay.	EBRT (n = 397) vs. no EBRT (n=703) ADT hakkında bilgi yok)	EBRT de anlamlı fayda 5-yıl CSS 78% vs. 71% HR: 0.66 5-yıl. OS: 68% vs. 56%, HR: 0.70
Rusthoven, ve ark. 2014 [923]	796	Retrospektif (SEER)	1995-2005 61 ay.	EBRT vs. EBRT uygulamam a(ADT hakkında bilgi yok)	EBRT de anlamlı fayda 10-yıl. OS: 45% vs. 29% HR: 0.58
Seisen, ve ark. 2018 [921]	1,987	Retrospektif (NCDB)	2003-2011 50 ay.	ADT ± lokal tedavi (cerrahi veya RT)	Kombine tedavide anlamlı fayda 5-yıl. OS: 78.8% vs. 49.2% HR: 0.31 No difference between RP and RT
James, ve ark. 2016 [922]	177	Planlanmamış Alt Grup Analizi RCT	2005-2014 17 ay.	ADT ± EBRT	Kombine tedavide anlamlı fayda 5-yıl. OS: 93% vs. 71% 2-yıl. FFS: 81% vs 53% FFS, HR: 0.48

ADT = androjen deprivasyon tedavisi ; CSS = kanser spesifik sağkalım ; EBRT = eksternal ışın radyoterapisi ; FFS = Başarısızlıksız sağ kalım ; HR = hazard ratio; n = hasta sayısı; OS = toplam sağkalım; RP = radikal prostatektomi; RT = radyoterapi

6.2.4.4 Birincil tedavi için cerrahi veya radyoterapi dışındaki seçenekler

6.2.4.4.1 Araştırma tedavileri

Halihazırda kriyoterapi, HIFU veya fokal tedavilerin, lokal-ileri PCa'nın yönetiminde yeri yoktur.

6.2.4.4.2 Androjen yoksunluğu tedavisi monoterapisi

ADT'nin tek tedavi modalitesi olarak ertelenmiş kullanımı, EORTC 30891 çalışması [880] tarafından değerlendirilmiştir. T0–4 N0–2 M0 PCa'lı dokuz yüz seksen beş hasta, ya hemen ya da semptomatik progresyondan veya ciddi komplikasyonların ortaya çıkmasından sonra tek başına ADT aldı. 12.8 yıllık medyan takipten sonra, OS açısından acil tedavi tercih edildi. (HR: 1,21, %95 GA: 1,05-1,39). Şaşırtıcı bir şekilde, hastalıksız veya semptomsuz sağkalım da fark gözlemlenmedi, bu da hayatta kalma yararı sorusunu gündeme getirdi. Cerrahi veya RT için uygun olmayan, lokal olarak ilerlemiş T3–T4 M0 hastalığında, acil ADT sadece PSA > 50 ng/mL ve PSA-DT'si < 12 ay olan veya semptomatik olan hastalara fayda sağlayabilir [880, 931]. Ertelenmiş tedaviye başlamak için medyan süre 7 yıldı. Ertelenen tedavi kolunda hastaların %25,6'sı tedaviye ihtiyaç duymadan öldü.

6.2.4.5 Lokal ileri prostat kanserinde radikal tedavi kılavuzu

Öneriler	**Güç Derecesi**
Radikal Prostatektomi(RP)	
Multimodal tedavinin bir parçası olarak seçilmiş hastalara RP önerin	Güçlü
Genişletilmiş Pelvik Lenf nodu diseksiyonu(ePLND)	
Lokal ileri prostat kanserinde RP ile birlikte ePLND uygulayın	Güçlü
Radyoterapi	
Hastalara, uzun süreli androjen yoksunluğu tedavisi (ADT) ile birlikte lokal olarak gelişmiş hastalık yoğunluğu ayarlı radyasyon tedavisi (IMRT)/ hacimsel modülasyonlu ark tedavisi (VMAT) artı görüntü kılavuzlu radyasyon tedavisi önerin.	Güçlü
Lokal olarak ilerlemiş hastalığı ve iyi üriner fonksiyonu olan hastalara IMRT/VMAT artı IGRT ile brakiterapi desteğini (yüksek doz hızı veya düşük doz hızı) uzun süreli ADT ile birlikte önerin.	Zayıf
En az 2 yıl boyunca uzun dönem ADT önerin.	Güçlü
cN1 veya > 2 yüksek risk faktörü olan M0 hastalar için uzun süreli ADT ile birlikte prostat ve pelvise IMRT/VMAT artı IGRT (cN1 için) uygularken 2 yıllık abirateron uygulayın(cT3–4, Gleason > 8 veya PSA >40 ng/mL).	Güçlü
Cerrahi ve radyoterapi dışı tedavi seçenekleri	
Lokal ileri prostat kanserinde fokal veya tüm prostata yönelik tedaviönermeyin	Güçlü
Prostat spesifik antijen (PSA) ikiye katlanma süresi < 12 ay veya PSA > 50 ng/mL, kötü diferansiye tümör varsa, herhangi bir lokal tedavi biçimini almak istemeyen veya alamayan hastalara ADT monoterapisi önerin.	Güçlü
cN1 hastalığa uzun dönem ADT ile birlikte lokal tedavi önerin.(RP orIMRT/VMAT artı IGRT) plus long-term ADT.	Güçlü

6.2.5 ***Radikal prostatektomi sonrası adjuvan tedavi***

6.2.5.1 Giriş

Adjuvan tedavi; tanım gereği, nüks riskini azaltmak amacıyla birincil veya başlangıç tedavisine ektir. Ameliyat sonrası saptanabilir bir PSA, kalıcı prostat hücrelerinin bir göstergesidir (bkz. Bölüm 6.2.6). Aşağıda listelenen tüm bilgiler, ameliyat sonrası saptanamayan PSA'sı olan hastalara ilişkindir.

6.2.5.2 Nüks için risk faktörleri

Ekstraprostatik yayılım (pT3a) ile kombinasyon halinde ISUP derecesi > 2 olan hastalar ve özellikle seminal vezikül invazyonu (pT3b) ve/veya pozitif cerrahi sınırları olan hastalar, 5 yıl sonra %50'ye kadar çıkabilen yüksek progresyon riski altındadır [932]. pT evresinden bağımsız olarak, çıkarılan nodların sayısı [933-940], LN'ler içindeki tümör hacmi ve nodal metastazların kapsüler perforasyonu, pN1 hastalığı için RP sonrası erken rekürrensin öngördürücüleridir [941]. %20'nin üzerindeki bir LN yoğunluğunun ("analiz edilen/çıkarılan LN'lerin toplam sayısına göre pozitif LN'lerin yüzdesi" olarak tanımlanır) kötü prognoz ile ilişkili olduğu bulunmuştur [942]. İlgili lenf nodlarının sayısı, nüksü öngörmede önemli bir faktör gibi görünmektedir [935, 936, 943]; dikkate alınan eşik, bir ePLND'den [567, 935, 943] 3 pozitif lenf nodundan azdır. Ancak, kesin bir eşik değeri tanımlamadan önce ileriye dönük verilere ihtiyaç vardır.

6.2.5.2.1 Radikal prostatektomi sonrası biyobelirteç tabanlı risk sınıflandırması

Decipher® gen belirteci, birden fazla biyolojik yolu temsil eden 22 genlik bir panelden oluşur ve kesin tedaviden sonra sistemik ilerlemeyi tahmin etmek için geliştirilmiştir. Beş çalışmanın meta analizi, Decipher® Genomic Classifier (GC) testinin RP sonrası erkekler üzerindeki performansını analiz etti. Yazarlar çok değişkenli analizde, Decipher® GC'nin skorda 0.1 birimlik artış başına istatistiksel olarak anlamlı bir metastaz öngörücüsü olarak kaldığını (HR: 1.30, %95 GA: 1.14–1.47, p < 0.001) gösterdi ve bağımsız olarak RP sonrası hemen hemen tüm klinikopatolojik, demografik ve tedavi alt grupları için hastaların prognozunu iyileştirebileceği sonucuna vardı. [944]. Decipher® GC için kanıtların sistematik bir incelemesi, bu testin RP sonrası karar vermede klinik faydasını doğrulamıştır [945]. Decipher® GC'nin klinik karar verme sürecine en iyi şekilde nasıl dahil edileceğini belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

6.2.5.3 RP (cN0 veya pN0) sonrası acil (adjuvan) radyasyon tedavisi

Dört prospektif RKÇ, yüksek riskli hastalarda (örn., pozitif cerrahi sınırlara sahip pT2/pT3 ve GS 8–10) RP sonrası (Tablo 6.2.5.1) hemen RT'nin (adjuvan RT [ART]) bir avantaj sağlaması açısından (son nokta, BCR gelişimi) rolünü değerlendirmiştir. ARO 96-02 çalışmasında, gözleme randomize edilen pT3/R1/GS 8–10 hastalarının %80'i 10 yıl içinde biyokimyasal nüks gözlendi. PSA'nın yalnızca ARO 96-02 çalışmasına dahil edildiğinde saptanamadığı vurgulanmalıdır; bu, saptanabilir bir PSA'sı olan hastalar artık ART yerine kurtarma tedavisi için düşünüleceğinden, bu durum bulguları yorumlamada büyük bir sınırlama sunar [946].

Tablo 6.2.5.1: RP'den sonra adjuvan radyasyon tedavisi için dört randomize çalışmanın tümüne genel bakış* (ADT hariç)

Çalışma	n	Dahil Etme Kriterleri	Randomizasyon	BCR PSA (ng/ mL) tanımlaması	Medyan Takip (mo)	Biyokimyasal PFS	OS
SWOG 8794 2009 [946]	431	pT3 cN0 ± cerrahi sınır pozitifliği	60-64 Gy vs. Gözlem	> 0.4	152	10 yıl.: 53% vs. 30% (p < 0.05)	10 yıl: 74% vs. 66% Median zaman: 15.2 vs. 13.3 yıl, p= 0.023
EORTC22911 2012 [947]	1,005	pT3 ± cerrahi sınır pozitifliği pN0 pT2 cerrahi sınır pozitifliği pN0	60 Gy vs. Gözlem	> 0.2	127	10 yıl.: 60.6% vs. 41% (p < 0.001)	81% vs. 77% n.s.
ARO96-02 2014 [948]	388	pT3 (± cerrahi sınır pozitifliği) pN0 post-RP ölçülemeyen PSA	60 Gy vs. Gözlem	> 0.05 + doğrulama	112	10 yr.: 56% vs. 35% (p = 0.0001)	10 yıl.:82% vs.86% n.s.
FinnProstate Group 2019 [949]	250	pT2,R1/ pT3a	66.6 Gyvs. Gözlem(+SRT)	> 0.4 (2 ardışıkölçümde)	112 vs. 103 (canlı hasta)	10 yr.: 82% vs. 61% p < 0.001	10 yıl.:92% vs.87% n.s.

**Bakınız 6.3.5.1 (salvaj) post-radikal prostatektomi radyoterapi. BCR = biyokimyasal nüks; n = hasta sayısı n.s. = anlamlı olmayan OS = overall survival; PSA = prostat-spesifik antijen; RP = Radikal prostatektomi; SRT = salvage radyoterapi.*

6.2.5.4 Adjuvan ve kurtarma radyoterapisinin karşılaştırılması

İki retrospektif eşleştirilmiş çalışma (adjuvan RT alan 510 ve 149 hastayı içeren), metastazsız sağ kalım için bir avantaj gösteremedi [950, 951]. Ancak, her iki çalışma da yüksek riskli hastalar için yetersizdi (pT3b/R1/ ISUP derece 4-5 PCa).

Bu çalışmaların aksine, 366 pT3 ve/veya R1 hastasından oluşan iki kohortun eğilim skoru ile eşleştirilmiş bir retrospektif analizi, 0.1 ve 0.5 ng/mL arasında bir PSA'da salvaj RT ile karşılaştırıldığında, saptanamayan bir PSA'da (< 0.1 ng /mL) üç uç noktayı da iyileştirdi; BCR, metastazsız sağkalım ve OS [952].

Adjuvan ADT'nin etkinliği ile birlikte her iki yaklaşım (adjuvan RT ve erken salvaj RT) üç prospektif RKÇ'de karşılaştırılmıştır: Medical Research Council (MRC) Radiotherapy and Androgen Deprivation In Combination After Local Surgery (RADICALS) çalışması [953], Trans-Tasman Oncology Group (TROG) Radiotherapy Adjuvant Versus Early Salvage (RAVES) çalışması [954] ve Groupe d'Etude des Tumeurs Uro-Genitales (GETUG-AFU 17) çalışması [955]. Ek olarak, her üç çalışmanın da önceden planlanmış bir meta-analizi yayınlanmıştır (Tablo 6.2.5.2) [956].

333/470 hasta (RAVES) ve 424/718 (GETUG-AFU-17) hastayı randomize ettikten sonra iki çalışma erken sonlandırıldı. RADICALS-RT, daha sonra RADICALS-HT'ye dahil etme seçeneği olan 1.396 hastayı içeriyordu; Adjuvan RT grubunda başlayan hastaların 154/649'u (%24) neoadjuvan veya adjuvan HT de almıştır; RADICALS-HT dışında 6 ay boyunca 90 hasta/45 2 yıl/19 hasta SRT grubundan 61/228 (%27) 6 ay (n = 33) ve 2 yıl (n = 13) neoadjuvan veya adjuvan HT aldı. Bu hastalardan 15'i araştırma dışında tedavi edildi [953]. GETUG-AFU-17 çalışmasındaki tüm erkekler (n = 424) 6 ay HT aldı. Toplamda 2.153 hastadan 684'ü her iki çalışmada da en az 6 ay boyunca ek ADT almıştır [956]. GETUG-AFU ve RADICALS-RT çalışmalarında pelvik lenfatiklere radyoterapiye izin verildi.

RAVES ve GETUG-AFU 17 için birincil sonlanım noktası biyokimyasal PFS idi.Ayrıca RADICALS-RT için ise metastazsız sağkalımdı. Şimdiye kadar yalnızca PFS verileri rapor edilmiştir ve metastazsız sağkalım veya OS verileri rapor edilmemiştir. 4,9 yıl ile 6,25 yıl arasında bir medyan takip ile, her üç çalışmada da her iki tedavi için de biyokimyasal PFS için istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (bkz. Tablo 6.2.5.2), bu da hastaların çoğunda adjuvan ışınlamadan kaçınılması gerektiğini gösteriyor. Ek olarak, erken salvaj RT lehine derece > 2 GU geç yan etkiler ve derece 3-4 üretral darlıklar açısından anlamlı derecede daha düşük bir oran vardı; buna PSA progresyonu olan hasta sayısının düşük olması ve analiz sırasında erken salvaj RT ihtiyacı (hastaların %40'ı) neden olabilir.

Adjuvan RT endikasyonunun son on yılda ultra hassas PSA testlerinin kullanıma girmesiyle değiştiğini ve erken salvaj RT'yi desteklediğini belirtmek önemlidir. Bu nedenle, bu 3 çalışmada (2006-2008'de tahakkuk eden) randomize edilen birçok hastanın, örneğin pT3R0 veya pT2R1 tümörlerinde düşük bir biyokimyasal ilerleme riski (~%20-30) olduğundan, adjuvan RT'den yararlanma olasılığı yoktur. 3 çalışmanın tümünde medyan salvaj RT öncesi PSA 0.24 ng/mL idi ve bu, erken salvaj RT'yi temel almak için kullanılan geleneksel PSA < 0,5 ng/mL eşik seviyesinden çok daha düşüktü. Bu nedenle, RP sonrası biyokimyasal progresyonun 'düşük risk faktörlerine' sahip hastalar, ultra-duyarlı testler ile yakından takip edilmeli ve ikinci bir PSA ölçümü ile teyit edilmesi gereken PSA yükselmeye başlar başlamaz salvaj RT tartışılmalıdır (bkz. Bölüm 6.3). RP'de advers patolojisi olan hastaların oranı (ISUP dereceli grup 4-5 ve pozitif marjlı veya pozitif marjlar olmadan pT3) düşüktü (%10-20 arasında) ve bu nedenle meta-analiz bile bir sonuç göstermek için yetersiz kalabilir salvaj RT lehine sonuç verebilir. [956]. Ek olarak, yan etki profili, salvaj RT hastalarına kıyasla daha eski 3D tedavi planlama teknikleri ile tedavi gören adjuvan RT hastalarının daha büyük bir bölümünde etkilenmiş olabilir (GETUG-AFU 17: ART, %69 3D ve %46 SRT) ve daha yakın zamanda tedavi edilen hastaların, kanıtlanmış daha düşük geç yan etki oranıyla birlikte IMRT tekniklerine girme olasılıkları daha yüksekti [665].

Bu nedenlerle, nihai sonuçlara varmadan önce 10 yıllık OS ve metastazsız sağkalım sonlanım noktalarının sonuçları beklenmelidir. Bu 3 çalışmaya (%10-20 arasında) dahil edilen advers patolojisi olan hasta sayısının (ISUP dereceli grup 4-5 ve pT3) az olması nedeniyle, adjuvan RT, olumsuz patolojisi olan ('yüksek') yüksek oranda seçilmiş hastalarda önerilen bir tedavi seçeneği olmaya devam etmektedir.[936, 957, 958]. Bu öneri, RP'den sonra yüksek riskli özelliklere (pN1 veya ISUP 4-5 ve pT3/4-tümörler) sahip hastalarda adjuvan RT ve salvaj RT'yi karşılaştıran yayınlanmış geriye dönük çok merkezli bir çalışma tarafından desteklenmiştir [959]. Çalışmaya dahil edilen 26.118 hastanın medyan 8.2 yıllık takibinden sonra, 2.104 hasta öldü, (bunların%25.62 (n = 539)PCa dan) ve 2424 hastada advers patoloji mevcuttu, 23.694 hastada ise olumsuz patoloji görülmemiştir. RP'den sonra kalıcı PSA'sı olan erkekleri dışladıktan sonra, Adjuvan RT erken salvaj RT ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede daha düşük akut mortalite riski gösterdi (p = 0.02, HR: 0.33).

Table 6.2.5.2 Radikal prostatektomi sonrası adjuvan ve erken kurtarma RT ile tedavi edilen hastalar için üç randomize çalışmanın tümü ve bir meta-analizin genel görünümü

Çalışma	n	Dahil etme Kriterleri	Randomizasyon	BCR PSA Tanımlaması (ng/mL)	Medyan Takip süresi (yıl)	BPFS	OS veya MFS	Yan Etkiler
RAVES TROG 08.03/ ANZUP 2020 [954]	Hedef 470, 333 ile tamamlandı.	pT3a/pT3 b herhangi bir T - cerrahi sınır+ PSA post- RP: < 0.1 ng/mL	64 Gy ART PSA: [< 0.1 ng/mL] vs. 64 Gy erken SRT at PSA > 0.2 ng/mL med. pre-SRT: n.r.	> 0.4 post RT	6.1	5 yr.: 86% vs. 87% (p > 0.05)	Bildirilmedi.	Geç toksisite evresi > GU: 70% vs. 54% (p = 0.002)
RADICALS- RT2020 [953]	1,396	pT3a/ pT3b/pT4 PSA> 10 ng/mL pre-RP Herhangi bir T, cerrahi sınır+ Gleason 7-10 PSA post-RP: < 0.2 ng/mL	52.5 Gy (20 Fx) veya 66 Gy (33 Fx) ART erken SRT aynı PSA > 0.1 med.pre-SRT: 0.2 ng/mL	> 0.4 veya 2 herhangi bir zaman	4.9	5 yr.: 85% vs. 88% (p = 0.56)	Bildirilmedi	Bildirilen üriner inkontinans 1 yıl: 4.8 vs. 4 (p = 0.023) üretral darlık grade 3/4 2 yıl: 6% vs. 4% (p = 0.02)
GETUG-AFU 172020 [955]	Hedef 718 idi, 424 ile Tamamlandı	pT3a/pT3 b/ pT4a ve SM+PSA post-RP: < 0.1 ng/mL	66 Gy (ART) vs. 66 Gy erken SRT at PSA 0.1her iki grup: 6 ay. LHRH-A med. pre-SRT 0.24	> 0.4	6.25	5 yr: 92% vs. 90% (p = 0.42)	Bildirilmedi	LT grade > 2 GU27% vs. 7% (p < 0.001) ED: 28% vs. 8% (p < 0.001)
ARTISTIC - Meta-analysis 2020 [956]	2,153	Yukarıya bak	Yukarıya bak	Yukarıya bak	4.5	5 yr.: 89% vs. 88% p = 0.7	Bildirilmedi	Bildirilmedi

ART = adjuvan radyoterapi; BCR = biyokimyasal rekürrens; BPFS = biyokimyasal progressions sağ kalım ; ED = erektil disfonksiyon; Fx = fraksiyon; GU = genitoüriner; LHRH = luteinizan hormon- relasing hormon ; mo = months; med = medyan; MFS = metastazsız sağ kalım OS = genel sağkalım ; PSA = prostat-spesifik antijen; RP = radikal prostatektomi; RT = radyoterapi ; SRT = salvage radiotherapy; + = pozitif;

6.2.5.5 N0 hastalığı olan erkeklerde adjuvan androjen ablasyonu

Günde 150 mg bikalutamid ile adjuvan androjen ablasyonu, lokalize hastalıkta PFS'yi iyileştirmezken, RT'den sonra lokal olarak ilerlemiş hastalık için yaptı. Ancak bu hiçbir zaman bir işletim sistemi avantajına dönüşmedi [960]. Sistematik bir inceleme, adjuvan androjen ablasyonu için OS'nin değil, PFS için olası bir fayda gösterdi [542].

Docetaksel (6 döngü) ile ve olmadan löprolidin (18 ay) rolünü karşılaştıran TAX3501 denemesi, yetersiz tahakkuk nedeniyle erken sona erdi. Lokal olarak ilerlemiş PCa için RP sonrası sürveyansa karşı adjuvan dosetaksel'i karşılaştıran bir faz III RKÇ, adjuvan dosetakselin herhangi bir onkolojik fayda sağlamadığını göstermiştir [961]. Sonuç olarak, RP'den sonra adjuvan kemoterapi yalnızca klinik bir çalışmada düşünülmelidir [962].

6.2.5.6 pN1 hastalığında adjuvan tedavi

6.2.5.6.1 Tek başına adjuvan androjen ablasyonu

RP ve erken adjuvan HT'nin pN+ PCa'da kombinasyonunun, 10 yıllık bir KSS oranı %80'e ulaştığı ve ileriye dönük RKÇ'lerde KSS ve OS'yi önemli ölçüde iyileştirdiği gösterilmiştir [963, 964]. Bununla birlikte, bu denemeler çoğunlukla yüksek hacimli nodal hastalığı ve çoklu olumsuz tümör özellikleri olan hastaları içermiştir ve bu bulgular daha az yaygın nodal metastazı olan erkekler için geçerli olmayabilir.

6.2.5.6.2 pN1 hastalığında ADT ile kombine adjuvan radyoterapi

Retrospektif çok merkezli bir kohort çalışmasında, RP'den sonra pN1'i olan ve sürekli ADT ile "adjuvan olarak" tedavi edilen (PSA'dan bağımsız olarak cerrahiden sonraki 6 ay içinde) PCa hastalarında prostat lojuna RT

ile maksimum lokal kontrolün faydalı olduğu görülmüştür. Adjuvan RT'nin pN1 PCa'lı hastalarda sağkalım üzerindeki yararlı etkisi, tümör özelliklerinden oldukça etkilenmiştir. Düşük hacimli nodal hastalığı (< 3 LN), ISUP derece 2-5 ve pT3-4 veya R1 olan erkeklerin yanı sıra 3 ila 4 pozitif nodu olan erkeklerin ameliyattan sonra RT'den yararlanma olasılığı daha yüksek iken, diğer alt gruplarda [965] değil. Başka bir retrospektif tek merkezli çalışmadan [966] karşılaştırılabilir sonuçlar elde edildi. Bu sonuçlar, 5.498 hastayı temel alan bir ABD Ulusal Kanser Veri Tabanı analizi ile doğrulandı [967]. 8.074 pN1 hastasını içeren başka bir ABD Ulusal Kanser Veritabanı çalışması, tek veya çoklu olumsuz patolojik özelliklere sahip tüm erkeklerde ADT artı EBRT (pelvik LN'ler dahil) ve gözleme ve tek başına ADT'ye karşı OS'de iyileşme olduğunu bildirmektedir. Herhangi bir olumsuz patolojik özelliği olmayan erkekler, acil adjuvan tedaviden fayda görmemiştir [968].

ADT (n = 1.663) veya ADT artı RT (n = 906) alan 2.596 pN1 hastadan oluşan bir seride, kombine tedavi, yalnızca ADT için 1.5 HR ile gelişmiş OS ile ilişkilendirildi [969]. SEER ın retrospektif popülasyona dayalı bir analizinde, RP'ye RT eklenmesi, gelişmiş OS için anlamlı olmayan bir eğilim gösterdi, ancak PCa'ya özgü sağkalım için değildi. Ayrıca bu çalışmada ek RT'nin kapsamına ilişkin veriler eksiktir [923]. Pelvik lenfatiklere ve prostatik fossaya radyoterapi verilmelidir [965, 966, 970, 971]. Literatürün sistematik bir incelemesinde, ADT'li veya ADT'siz RT, lokal olarak ilerlemiş hastalığı ve daha yüksek sayıda pozitif lenf nodu olan erkeklerde sağkalımda iyileşme ile ilişkilendirilmiştir [899].

PSA'sı persistan hastaları hariç tuttuktan sonra, medyan 8.2 yıllık takip süresi olan çok merkezli bir kohorttan (RP'den sonra 1.491 pN1-hasta) elde edilen retrospektif veriler, erken SRT ile karşılaştırıldığında adjuvan RT için tüm nedenlere bağlı mortalite riskinin anlamlı derecede daha düşük olduğunu göstermektedir (p = 0.04, HR: 0.66). ADT'siz adjuvan EBRT'yi ele alan pN1 hastalarında hiçbir veri mevcut değildir [972].

6.2.5.6.3 Radikal prostatektomi ve genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu sonrası pN1 hastalarının takibi

Birkaç retrospektif çalışma ve sistematik bir inceleme, RP'de pN1 PCa'lı hastaların yönetimini ele aldı [899, 943, 965, 966, 973]. Sınırlı nodal hastalığı (1-2 pozitif LN) olan bir hasta alt grubu, olumlu onkolojik sonuçlar gösterdi ve ek tedavi gerektirmedi.

RP'de bir veya iki pozitif LN'si olan 209 pN1 hastasının analizi, medyan 60,2 aylık takipte %37'sinin kurtarma tedavisine ihtiyaç duymadan metastazsız kaldığını gösterdi [973]. Touijer ve ark., 369 LN-pozitif hastanın (40 adjuvan tedavili ve 329'u adjuvan tedavi görmemiş) sonuçlarını bildirmiş ve daha yüksek patolojik dereceli grubun ve > 3 pozitif LN'nin, çok değişkenli analizde artan BCR riski ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir [943]. Adjuvan tedavi uygulanmayan pN1 hastalarında biyokimyasal nükssüz sağkalım oranları 4 yılda %43'ten 10 yılda %28'e kadar değişmekteydi [899]. Bildirilen KSS oranları 5 yılda %78 ve 10 yılda %72 idi. Bu hastaların çoğu ameliyattan sonra ilk gözlemle tedavi edildi, olumlu hastalık özelliklerine sahipti ve %63'ünde sadece bir pozitif lenf nodu vardı [899]. İlk gözlemi takiben nüks anında erken kurtarma tedavisi, düşük hastalık yükü olan seçilmiş hastalarda güvenli bir seçenek olabilir [899].

6.2.5.7 pN0 ve pN1 hastalıkta radikal prostatektomi sonrası adjuvan tedavi kılavuzu

Öneriler	**Güç Derecesi**
pN0 hastalarda adjuvan ADT tedavisi önermeyin	Güçlü
Olumsuz patolojisi olan yüksek riskli hastalara (pN0) yalnızca adjuvan yoğunluk ayarlı radyasyon tedavisi (IMRT)/hacimsel modülasyonlu ark tedavisi (VMAT) artı görüntü kılavuzlu radyasyon tedavisi (IGRT) sunun(ISUP dereceli grup 4-5 ve pT3, pozitif cerrahi sınırlı veya negatif cerrahi sınır).	Güçlü
Nodal tutulum özelliklerine dayalı olarak, genişletilmiş bir lenf nodu diseksiyonu sonrasında pN1 hastalığı olan hastalarla üç tedavi seçeneğini tartışın: 1. Adjuvan ADT önerin; 2. Ek IMRT/VMAT artı IGRT ile adjuvan ADT sunun; 3. eLND ve < 2 düğüm ve bir PSA < 0,1 ng/mL sonrasında bir hastaya gözlem (beklenti yönetimi) önerin.	Zayıf

6.2.5.8 Prostat kanserinde non-küratif veya palyatif tedavi kılavuzu

Öneriler	**Güç Derecesi**
Prostat kanserinde Bekle Gör Tedavisi	
Lokal küratif tedavi için uygun olmayan asemptomatik hastalara veyaşam beklentisi kısa olanlara bekle-gör tedavisini önerin.	Güçlü

Yerel olarak ilerlemiş prostat kanseri için bekle gör	
Prostat spesifik antijen (PSA) katlanma süresi > 12 ay, PSA < 50 ng/mL ve iyi diferansiye tümörü olan, herhangi bir form almak istemeyen veya alamayan M0 asemptomatik hastalara androjen yoksunluğu monoterapisi kullanarak ertelenmiş bir tedavi politikası önerin.	Zayıf

6.2.6 Radikal prostatektomi sonrası kalıcı PSA

Erkeklerin %5 ila %20'si RP'den sonra saptanabilir veya kalıcı PSA'ya sahip olmaya devam eder (çalışmaların çoğunda ameliyattan sonraki 4 ila 8 hafta içinde saptanabilir RP sonrası PSA > 0.1 ng/mL olarak tanımlandığında) [974, 975]. Kalıcı lokal hastalıktan, önceden var olan metastazlardan veya artık iyi huylu prostat dokusundan kaynaklanabilir.

6.2.6.1 RP'den sonra persistan PSA

Birkaç çalışma, RP sonrası kalıcı PSA'nın daha ileri hastalık (pozitif cerrahi sınırlar, patolojik evre > T3a, pozitif nodal durum ve/veya patolojik ISUP derecesi > 3 gibi) ve kötü prognoz ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Başlangıçta > 0.1 ng/mL olarak tanımlanan PSA testlerinin duyarlılığındaki gelişmeler artık çok daha düşük seviyelerde PSA'nın saptanmasına izin vermektedir.

Moreira ve ark., cerrahiden sonraki 6 ay içinde 0.03 ng/mL'den daha düşük bir PSA'ya ulaşamamanın, artan BCR riski ve genel mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir [976, 977]. Bununla birlikte, yayınlanmış literatürün çoğunluğu 0.1 ng/mL PSA eşik değerine dayandığından, bu tanım için önemli ölçüde daha uzun vadeli veriler bulunmaktadır. PSA kalıcılığının öngörücüleri daha yüksek BMI, daha yüksek ameliyat öncesi PSA ve ISUP derecesi > 3 idi [977]. PSA persistansıu olan hastalarda, bir ve 5 yıllık BCR'siz sağkalım, PSA persistansı olmayan erkeklerde sırasıyla %95 ve %72'ye kıyasla %68 ve %36 olmuştur [976]. PSA kalıcılığı olan ve olmayan hastalarda on yıllık OS sırasıyla %63 ve %80 idi.

Spratt ve ark., RP'den sonra persistan PSA'nın onkolojik sonuçla ilişkili en kötü prognostik faktörlerden birini temsil ettiğini doğruladı [978]. Kalıcı PSA'sı olan 150 hastanın %95'i saptanabilir metastazdan önce RT aldı. Çok değişkenli bir analizde, RP sonrası kalıcı olarak saptanabilir bir PSA'nın varlığı, metastaz geliştirme riskinde 4 katlık bir artışla ilişkilendirildi. Bu, kalıcı PSA'nın artan metastaz ve ölüm riskinin prognostiği olduğunu gösteren Preisser ve ark.'nın verileriyle doğrulandı [979]. RP'den 15 yıl sonra, metastazsız sağkalım oranları, OS ve CSS oranları sırasıyla %53.0'a karşı %93.2 (p < 0.001), %64.7'ye karşı %81.2 (p < 0.001) ve %75.5'e karşı %96.2 (p < 0.001) idi.. PSA'sı saptanamayan hastalar için medyan takip 61.8 aya karşılık kalıcı PSA'sı olan hastalar için 46.4 aydı. Çok değişkenli Cox regresyon modellerinde, kalıcı PSA, metastaz (HR: 3,59, p < 0,001), ölüm (HR: 1,86, p < 0,001) ve kansere özgü ölüm (HR: 3,15, p < 0,001) için bağımsız bir öngörücüyü temsil etti.

Bununla birlikte, RP'den sonra kalıcı PSA'sı olan tüm hastalarda hastalık nüksü görülmez. Xiang ve ark., RP'den 6-8 hafta sonra kalıcı PSA düzeyi > 0.1 ama < 0.2 ng/mL olan erkeklerde 5 yıllık BCR'siz %50 sağkalım gösterdi [980].

Rogers ve ark., RP'den sonra sürekli olarak saptanabilir bir PSA düzeyi olan 160 erkeğin klinik sonuçlarını değerlendirdi [981]. Hiçbir hasta kanıtlanmış metastazdan önce adjuvan tedavi görmedi. Çalışmalarında hastaların %38'inde >7 yıl boyunca metastaz kanıtı bulunmazken, hastaların %32'sinde 3 yıl içinde metastaz geliştiği bildirilmiştir. Dikkate değer, hastaların önemli bir bölümünün düşük riskli hastalığa sahip olmasıdır. Çok değişkenli analizde, RP sonrası PSA eğimi (ameliyattan 3 ila 12 ay sonra PSA seviyeleri kullanılarak hesaplandığı gibi) ve patolojik ISUP derecesi, uzak metastaz gelişimi ile önemli ölçüde ilişkiliydi.

6.2.6.2 RP'den sonra persistan PSA'sı olan hastalarda görüntüleme

Kemik taraması ve MRI ile standart görüntüleme, PSA değeri 2 ng/mL'nin altında olan erkeklerde düşük yakalama oranına sahiptir. Bununla birlikte, PSMA PET/CT'nin, RP sonrası PSA aralığı 0-0,19, 0,2-0,49, erkeklerde %33, %46, %57, %82 ve %97 pozitiflik oranlarıyla artık kanseri tanımladığı gösterilmiştir. SRT planlamasına rehberlik edebilen sırasıyla 0,5–0,99, 1–1,99 ve > 2 ng/mL [982-987]. RP sonrası PSA aralıklarına dayanarak, Schmidt-Hegemann ve arkadaşları, RP'den sonra kalıcı PSA'sı (%52) veya BCR'si (%48) olan 129 hastayı incelemiş ve kalıcı PSA'sı olan erkeklerin önemli ölçüde daha fazla pelvik nodal tutulumu olduğunu göstermiştir[989]. 191 hastayı içeren çok merkezli bir retrospektif çalışmada, yüksek riskli PCa özellikleri olan hastaların üçte ikisinden fazlasında RP sonrası 68Ga-PSM lokalize biyokimyasal kalıcılık saptanmıştır. Obturator ve presakral/mezorektal düğümler rezidüel hastalık için yüksek risk olarak tanımlandı [990]. Başka bir retrospektif çalışma, hem 68Ga-PSMA hem de 18F-DCFPyL PSMA ile yeniden evrelenen RARP sonrası kalıcı PSA'sı olan 150 hastayı içeriyordu. Yazarlar, kalıcı PSA varlığında hastaların çoğunluğunun hali hazırda metastatik pelvik LN'lere veya uzak metastazlara sahip olduğunu bulmuşlardır, bu da tedavi stratejilerine rehberlik etmede (kurtarma) PSMA PET/BT görüntülemenin rolünü destekleyecektir [991]. Şu anda, PSMA PET/CT'nin metastatik hastalık göstermesi durumunda en iyi tedaviye ilişkin belirsizlik vardır.

6.2.6.3 Persistan PSA'lı hastalarda postoperatif RT ve/veya ADT'nin etkisi

Persistan PSA'lı hastalarda SRT'nin yararı, RKÇ'lerin olmaması nedeniyle belirsizliğini koruyor, ancak, persistan PSA'sı olan erkeklerin, RT uygulanan BCR'li erkeklere göre daha az başarılı olduğu görülüyor.

Preisser ve ark., SRT alan ve almayan kalıcı PSA'lı hastaların onkolojik sonuçlarını karşılaştırdı [979]. Kalıcı PSA'lı hasta alt grubunda, SRT'li ve RT'siz hastalar arasında 1:1 eğilim skoru eşleşmesinden sonra, RP'den 10 yıl sonra OS oranları sırasıyla tüm kohortta %86.6'ya karşı %72.6 idi ($p < 0.01$), pozitif cerrahi sınırı olan hastalarda %86,3'e karşı %60,0 ($p = 0,02$), pT3b hastalığında %77,8'e karşı %49,0 ($p < 0,001$), ISUP derece 1 hastalıkta %79,3'e karşı %55,8 ($p < 0,01$) ve pN1 hastalığında %87,4'e karşı %50,5($p < 0.01$) idi. Ayrıca, RP'den 10 yıl sonra CSS oranları tüm kohortta SRT ye karşı RT siz takip için sırasıyla %93.7'ye karşı %81.6 ($p < 0.01$), pozitif cerrahi sınırı olan hastalarda %90,8'e karşı %69.7 ($p = 0.04$), pT3b hastalığında %82,7'ye karşı %55,3 idi. ($p < 0.01$), ISUP derece 1 hastalıkta %85.4'e karşı %69.7 ($p < 0.01$) ve pN1 hastalığında %96,2'ye karşı %55.8 ($p < 0.01$). Çok değişkenli modellerde, 1:1 eğilim skoru eşleşmesinden sonra SRT, daha düşük ölüm riski (HR: 0.42, $p = 0.02$) ve daha düşük kansere özgü ölüm (HR: 0.29, $p = 0.03$) ile ilişkilendirildi. Kalıcı PSA'lı ve SRT uygulanan hastalardaki bu sağ kalım sonuçları, fayda sağladıklarını, ancak sonuçların BCR yaşayan erkeklerden daha kötü olduğunu öne sürüyor [992].

Kötü sonuçların RT öncesi PSA düzeyi, RP histolojisinde ISUP derecesi > 4 varlığı ve pT3b hastalığı [993-998] tarafından etkilendiği bir dizi çalışmadan açıkça görülmektedir. Fossati ve arkadaşları, sadece RP'den sonra kalıcı PSA'sı olan ve ISUP derecesi <3 olan erkeklerin anlamlı derecede fayda sağladığını öne sürmüş olsa da [999], bu Preisser ve arkadaşları tarafından desteklenmemektedir. [979]. Mevcut veriler, net bir tedavi kararı verilmesine izin vermemektedir.

ADT'nin eklenmesi PFS'yi iyileştirebilir [994]. Choo ve arkadaşları, patolojik T3 hastalığı (pT3) ve/veya RP sonrası pozitif cerrahi sınırları olan hastalarda prostat yatağına acil RT'ye 2 yıllık ADT eklenmesini inceledi [994]. Dahil edilen 78 hastanın 29'unda ameliyat sonrası kalıcı olarak saptanabilir PSA vardı. RP sonrası saptanamayan PSA'lı hastaları içeren nükssüz oran, 5 yılda %85 ve 7 yılda %68 idi; bu, EORTC'nin ameliyat sonrası RT kollarındaki %74 ve %61'lik 5 yıllık progresyonsuz tahminlerden ve SWOG çalışmalarından üstündü. [946, 947]. Kalıcı olarak saptanabilir ameliyat sonrası PSA'sı olan hastalar, EORTC ve SWOG çalışmalarında çalışma kohortlarının sırasıyla yaklaşık %50 ve %12'sini oluşturmuştur.

Prospektif bir RCT olan ARO 96-02'de, PSA persistansı olan 74 hasta (%20) sadece acil SRT almıştır (protokol başına 66 Gy [kol C]). 10 yıllık klinik relapssız sağkalım %63 idi [993]. RT ile RT artı kısa süreli ADT'yi RP sonrası PSA kalıcılığı (0,2–2,0 ng/mL) için karşılaştıran GETUG-22 çalışması, kombine tedavinin iyi tolere edilebilirliğini bildirdi. Onkolojik son noktalar henüz yayınlanmamıştır [1000].

Persistan PSA'yı ele alan iki sistematik inceleme, PSA persistansı ile kötü onkolojik sonuçlar arasında güçlü bir korelasyon olduğunu doğruladı [974, 975]. Ploussard ve arkadaşları da mevcut kanıtların düşük kalitede olmasına rağmen SRT'nin daha iyi sağkalım sonuçları ile ilişkili olduğunu bildirmiştir [975].

6.2.6.4 Sonuç

Mevcut veriler, RP'den sonra PSA kalıcılığı olan hastaların erken agresif multimodalite tedavisinden fayda görebileceğini düşündürmektedir, ancak prospektif RKÇ'lerin olmaması kesin önerileri zorlaştırmaktadır.

6.2.6.5 RP sonrası persistan PSA da yönetim önerileri

Öneriler	**Güç Derecesi**
Sonuçlar sonraki tedavi kararlarını etkileyecekse, kalıcı prostat spesifikantijeni > 0,2 ng/mL olan erkeklere prostata özgü membran antijeni pozitron emisyon tomografisi (PSMA PET) taraması önerin.	Zayıf
Metastatik hastalık kanıtı olmayan erkekleri kurtarma radyoterapisi veek hormonal tedavi ile tedavi edin.	Zayıf

6.3 Küratif amaçlı tedaviden sonra sadece PSA nüksünün yönetimi

Takip, Bölüm 7'de ele alınacaktır ve bu bölümde ele alınmamıştır.

6.3.1 Giriş

RP veya RT uygulanan tüm hastaların %27 ila %53'ü yükselen bir PSA (PSA nüksü) geliştirir. Yükselen bir PSA seviyesi evrensel olarak metastatik ilerlemeden önce gelse de, doktorlar hastayı yalnızca PSA nüksünün doğal seyrinin uzayabileceği ve ölçülebilir bir PSA'nın klinik olarak belirgin metastatik hastalığa yol açmayabi-

leceği konusunda bilgilendirmelidir. Yalnızca PSA nüksü olan hastaları tedavi eden doktorlar, hastalıkları OS veya yaşam kalitesini asla etkilemeyecek hastalara aşırı tedaviden kaçınırken, metastatik hastalık ve ölümün başlangıcını geciktirmeye çalışırken bir dizi zor kararla karşı karşıyadır. Bu hastalara yönelik tedavi önerilerinin multidisipliner bir ekipte tartışılarak verilmesi gerektiği vurgulanmalıdır.

6.3.2 Klinik olarak anlamlı PSA nüksü tanımlarındaki çelişkiler

Tedavi başarısızlığını tanımlayan PSA düzeyi, birincil tedaviye bağlıdır. RP veya primer RT'den sonra yükselen PSA'sı olan hastalar, PSA seviyesi dahil olmak üzere çeşitli parametrelere dayalı olarak farklı semptomatik metastatik hastalık risklerine sahiptir. Bu nedenle doktorlar, tedavileri karşılaştırırken BCR uç noktalarını dikkatli bir şekilde yorumlamalıdır.

RP'den sonra başka metastazları en iyi öngören eşik PSA > 0.4 ng/mL'dir [1001-1003]. Bununla birlikte, ultra hassas PSA testine erişim ile, bu seviyenin çok altında yükselen bir PSA, hastalar için endişe kaynağı olacaktır.

Kısa süreli hormonal manipülasyon olsun ya da olmasın birincil RT'den sonra, RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference PSA başarısızlığı tanımı (klinik başarısızlık için > %80 doğrulukla) 'herhangi bir PSA artışı, düşük serum konsantrasyonundan bağımsız olarak en düşük değer' PSA'dan > 2 ng/mL daha yüksektir. [1004]. Klinisyenler, EAU BCR risk grupları ışığında bir PSA artışını yorumlamalıdır (bkz. Bölüm 6.3.3).

HIFU veya kriyoterapiden sonra klinik ilerleme veya sağkalıma karşı hiçbir son nokta doğrulanmamıştır; bu nedenle, bu alternatif lokal tedavilerden sonra kabul edilebilir bir PSA eşiği için kesin bir tavsiye vermek mümkün değildir [1005].

6.3.3 Biyokimyasal nüksün doğal öyküsü

Bir PSA nüksü teşhis edildikten sonra, nüksün yerel mi yoksa uzak bölgelerde mi geliştiğini belirlemek önemlidir. Sistematik bir inceleme ve meta-analiz, BCR'nin kesin son noktalar üzerindeki etkisini araştırdı ve BCR yaşayan hastaların uzak metastaz, PCa'ya özgü ve genel mortalite geliştirme riskinin yüksek olduğu sonucuna vardı [1005]. Bununla birlikte, mortalite için bir risk faktörü olarak BCR'nin etki büyüklüğü oldukça değişkendir. Primer RP'den sonra etkisi HR 1.03 (%95 GA: 1.004–1.06) ile HR 2.32 (%95 GA: 1.45–3.71) [1006, 1007] arasında değişmektedir. Primer RT'den sonra, minimal komorbiditesi olan erkeklerde bile 8 ila 10 yıllık takipte OS oranları yaklaşık %20 daha düşüktür [1008, 1009]. Yine de, BCR'nin rapor edilen etki büyüklüklerindeki değişkenlik yüksek kalır ve yalnızca BCR'li belirli hasta alt gruplarının artmış mortalite riski altında olabileceğini düşündürür.

Sonraki metastaz riski, PCa'ya özgü ve genel mortalite, başlangıçtaki klinik ve patolojik faktörler (örn., T kategorisi, PSA, ISUP derecesi) ve PSA kinetiği (PSA-DT ve PSA başarısızlığı aralığı) tarafından tahmin edileceği sistematik inceleme [1005] tarafından daha da araştırıldı.

RP'den sonra BCR'si olan hastalar için, aşağıdaki sonuçların önemli prognostik faktörlerle ilişkili olduğu bulundu:

- uzak metastatik nüks: pozitif cerrahi sınırlar, yüksek RP numunesi patolojik ISUP derecesi yüksek pT kategorisi, kısa PSA-DT, yüksek SRT öncesi PSA;
- prostat kanserine özgü mortalite: yüksek RP numunesi patolojik ISUP derecesi, kısa aralık araştırmacılar tarafından tanımlanan biyokimyasal başarısızlık, kısa PSA-DT;
- genel mortalite: yüksek RP numunesi patolojik ISUP derecesi, biyokimyasal başarısızlığa kısa aralık, yüksek PSA-DT.

RT'den sonra BCR'si olan hastalar için ilgili sonuçlar şunlardır:

- uzak metastatik nüks: yüksek biyopsi ISUP derecesi, yüksek cT kategorisi, kısa biyokimyasal başarısızlık intervali
- prostat kanserine özgü ölüm oranı: biyokimyasal başarısızlığa kadar olan kısa aralık;
- genel mortalite: yüksek yaş, yüksek biyopsi ISUP derecesi, biyokimyasal başarısızlığa kadar kısa aralık, yüksek başlangıç (ön tedavi) PSA.

Bu meta-analiz temelinde, öneri hastaları 'EAU Düşük Riskli BCR' (RP için PSA-DT > 1 yıl ve patolojik ISUP derecesi < 4; RT için biyokimyasal başarısızlık aralığı > 18 ay ve biyopsi ISUP derecesi < 4) olarak sınıflandırmaktır. 'EAU High-Risk BCR' (RP için PSA-DT < 1 yıl veya patolojik ISUP derecesi 4-5, RT için biyokimyasal başarısızlık aralığı < 18 ay veya biyopsi ISUP derecesi 4-5), çünkü BCR'nin benzer sonuçları olacaktır. 'EAU Düşük Risk' veya 'EAU Yüksek Risk' BCR olarak sınıflandırma, yakın zamanda bir Avrupa kohortunda doğrulanmıştır [1010].

6.3.4 ***Yalnızca PSA nüksünde görüntülemenin rolü***

Görüntüleme, yalnızca iyileştirilmiş bir sonuçla sonuçlanan bir tedavi değişikliğine yol açarsa değerlidir. Bununla birlikte, pratikte, nüksde görüntülemeye bağlı sonuçlarla ilgili çok sınırlı veri mevcuttur.

6.3.4.1 Metastazların değerlendirilmesi

6.3.4.1.1 Kemik taraması ve abdominopelvik BT

RP veya RT sonrası BCR, klinik metastazlardan ortalama 7 ila 8 yıl önce gözlendiğinden [937, 1011], asemptomatik hastalarda yaygın görüntüleme tekniklerinin (kemik taraması ve abdominopelvik BT) tanısal verimi düşüktür [1012]. RP'den sonra sadece PSA nüksü olan erkeklerde, PSA seviyesi < 7 ng/mL olduğunda pozitif kemik taraması olasılığı < %5'tir [1013, 1014]. RP sonrası BCR'si olan hastaların sadece %11-14'ünde pozitif BT vardır [1013]. RP'den sonra BCR'si olan 132 erkekten oluşan bir seride, pozitif BT ile ilişkili ortalama PSA düzeyi ve PSA hızı sırasıyla 27.4 ng/mL ve 1.8 ng/mL/ay idi [1015].

6.3.4.1.2 Kolin PET/CT

İki farklı meta-analizde, BCR'li hastalarda tüm nüks bölgeleri için kolin PET/BT'nin birleşik duyarlılıkları ve özgüllükleri sırasıyla %86-89 ve %89-93'tü [1016, 1017].

Kolin PET/BT, kemik taramasında tek bir metastaz gösteren hastalarda çoklu kemik metastazlarını saptayabilir [1018] ve RP ve negatif kemik taramasından sonra BCR'li hastaların %15'e kadarında kemik metastazları için pozitif olabilir [1019]. Kolin PET/BT'nin özgüllüğü de kemik taramasından daha yüksektir ve daha az yalancı pozitif ve belirsiz bulgu sunar [450]. Kolin PET/BT kullanılarak LN metastazlarının saptanması, tekniğin nispeten zayıf duyarlılığı nedeniyle sınırlı kalır (bkz. Bölüm 5.3.2.3). Kolin PET/BT duyarlılığı, PSA düzeyine ve kinetiğine büyük ölçüde bağlıdır [459, 1020, 1021]. RP'den sonra BCR'si olan hastalarda, PET/BT'nin saptama oranları, PSA düzeyi < 1 ng/mL olduğunda yalnızca %5-24 iken, PSA düzeyi > 5 ng/mL olduğunda %67-100'e yükselir. Sınırlamalarına rağmen, kolin PET/BT, birincil tedaviden sonra BCR'li hastaların %18-48'inde tıbbi yönetimi değiştirebilir [1022-1024].

Kolin PET/BT yalnızca küratif lokal-bölgesel kurtarma tedavisi için yeterince uygun hastalarda önerilmelidir.

6.3.4.1.3 Florür PET ve PET/CT

18F-NaF PET/CT, kemik metastazlarını saptamada kemik taramasından daha yüksek bir duyarlılığa sahiptir [1025]. Bununla birlikte, 18F-NaF PET/CT, göreceli bir özgüllük eksikliği ve yumuşak doku metastazlarını değerlendirmemesi nedeniyle sınırlıdır [1026].

6.3.4.1.4 Flusiklovin PET/CT

18F-Fluciclovine PET/CT, ABD ve Avrupa'da onaylanmıştır ve bu nedenle, ticari olarak yaygın olarak bulunan PCa'ya özgü radyo-izleyicilerden biridir [1027-1029].

18F-Fluciclovine PET/CT, BCR'de relaps bölgesini saptamada kolin PET/CT'den biraz daha yüksek duyarlılığa sahiptir [1030]. Karışık bir popülasyonda (RP'den sonra %33,3, RT ± RP'den sonra %59.5, diğer %7,1) BCR'li 596 hastayı değerlendiren çok merkezli bir çalışmada flusiklovin PET/CT, %67.7'lik bir genel saptama oranı göstermiştir; lezyonlar lokal düzeyde (%38.7) veya LN'lerde ve kemiklerde (%9) görüntülenebilir [1031]. Kolin PET/BT'ye gelince, flusiklovin PET/BT duyarlılığı PSA düzeyine bağlıdır ve duyarlılık PSA < 1 ng/mL'de muhtemelen %50'den düşüktür.

Prostatektomi sonrası nüksü olan hastalarda 18F-flusiklovin PET/CT'nin SRT yönetim kararları üzerindeki etkisini değerlendiren prospektif bir RKÇ'da, 79 hastanın 28'inde (%35.4) 18F-flusiklovin PET/CT konvansiyonel görüntülemeye göre 18F-Fluciclovin PET/BT, tüm vücutta (%79.7'ye karşı %13.9, p <0.001), prostat yatağında (%69.6'ya karşı %5.1, p < 0,001) ve pelvik LN'larında (%38,0 ve %10,1, p < 0,001) daha avantajlıydı[1032]. Bununla birlikte, henüz, bu değişikliklerin hayatta kalma yararına dönüştüğünü gösteren hiçbir veri mevcut değildir.

6.3.4.1.5 Prostata özgü membran antijeni bazlı PET/CT

Prostata özgü membran antijeni PET/CT, BCR'li hastalarda iyi bir potansiyel göstermiştir, ancak çoğu çalışma retrospektif tasarımları ile sınırlıdır. Tekrarlama ayarında 68Ga-PSMA PET'in rapor edilen tahmin edicileri yakın zamanda yüksek hacimli bir seriye dayalı olarak güncellendi (bakınız Tablo 6.3.1) [982]. Lezyon başına analizde yüksek duyarlılık (%75) ve özgüllük (%99) gözlendi.

Table 6.3.1: PSA seviyesine göre sınıflandırılmış PSMA Pozitifliği *[982]*

PSA (ng/mL)	^{68}Ga-PMSA PET pozitifliği
< 0.2	33% (CI: 16–51)
02–0.49	45% (CI: 39–52)
0.5–0.99	59% (CI: 50–68)
1.0–1.99	75% (CI: 66–84)
2.0+	95% (CI: 92–97)

PSA = prostat-spesifik antijen; ^{68}Ga-PSMA PET = Gallium-68 prostat-spesifik membran antijen pozitron emisyon tomografisi.

Prostata özgü membran antijeni PET/CT, özellikle < 1 ng/mL PSA seviyeleri için kolin PET/CT'den önemli ölçüde daha duyarlı görünmektedir [1033, 1034]. Tedaviden sonra BCR'si olan ve medyan PSA düzeyi 0,83 ng/mL olan 314 hastayı kapsayan bir çalışmada, 68Ga-PSMA PET/CT 197 hastada (%67) pozitifti [1035]. RP (%41), RT (%27) veya her ikisi (%32) sonrası BCR'si olan 635 hastayı içeren başka bir prospektif çok merkezli çalışmada, 68Ga-PSMA PET/CT için PPV 0.84 (%95 GA: 0.75-0.90) idi.) histopatolojik doğrulama (birincil son nokta, n= 87) ve bir bileşik referans standardı ile 0.92 (%95 GA: 0.75-0.90) ile. Saptama oranları, PSA değeri [1036] ile önemli ölçüde arttı.

Prospektif çok merkezli, çok okuyuculu, açık etiketli, faz II/III çalışması (OSPREY), konvansiyonel görüntülemede olası radyolojik rekürren veya metastatik PCa kanıtı olan hastalarda 18F-DCFPyL'nin tanısal performansını değerlendirdi [444]. Medyan duyarlılık ve medyan PPD sırasıyla %95,8 (%95 GA: %87,8–99,0) ve %81,9 (%95 GA: %73,7–90,2) idi.

Başka bir prospektif çalışma, RP veya RT sonrası BCR'li 208 erkekte 18F-DCFPyL'nin tanısal performansını değerlendirdi. Birincil son nokta, doğru lokalizasyon oranı elde edildi ve negatif standart görüntüleme ortamında DCFPyL PET/CT'de pozitif bulgular gösterildi [1037]. Şu anda bu tür izleyicilerin karşılaştırılması hakkında kesin bir veri yoktur [1038].

6.3.4.1.6 Tüm vücut ve aksiyal MRG

Normal boyutlu LN'lerde erken metastatik tutulumun saptanmasındaki sınırlı değeri nedeniyle tüm vücut MRG'si BCR'de yaygın olarak değerlendirilmemiştir [461, 1039]. BCR'li 68 hastadan oluşan prospektif bir seride, DW-MRI'nin tanısal performansı, kemik metastazlarının teşhisi için 68Ga-PSMA PET/CT ve 18NaF PET/CT'ninkinden önemli ölçüde düşüktü [1040].

6.3.4.2 Lokal nükslerin değerlendirilmesi

6.3.4.2.1 Radikal prostatektomi sonrası lokal nüks

Anastomoz biyopsilerinin duyarlılığı, özellikle < 1 ng/mL PSA seviyeleri için düşük olduğundan [1012], kurtarma RT'sine genellikle lokal nüksün histolojik kanıtı olmaksızın BCR temelinde karar verilir. Prostatik fossaya verilen doz, nüks bölgesinde fokal doz artışının sonucu iyileştirdiği gösterilmediği için tek tipte olmalıdır. Bu nedenle, çoğu hasta lokal görüntüleme olmadan kurtarma RT'sine tabi tutulur.

Manyetik rezonans görüntüleme prostat yatağındaki lokal nüksleri saptayabilir ancak PSA düzeyi < 0,5 ng/mL olan hastalarda duyarlılığı tartışmalıdır [1041, 1042]. Kolin PET/BT, PSA düzeyi < 1 ng/mL olduğunda MRG'den daha az duyarlıdır [1043]. 18F-kolin tüm vücut hibrid PET/MRI uygulanan RP'den sonra BCR'si olan 53 hastayı kapsayan (medyan PSA düzeyi 1.5 ng/mL) retrospektif bir çalışmada, MRG daha fazla lokal nüks tespit ederken, PET daha fazla bölgesel ve uzak metastaz saptadı [1044].

RP sonrası BCR'li hastalarda 68Ga-PSMA PET/CT'nin saptanma oranları PSA düzeyi ile birlikte artar [1045]. Prostata özgü membran antijeni PET/CT çalışmaları, RP sonrası nükslerin önemli bir bölümünün, düşük PSA seviyelerinde bile prostatik fossa dışında yer aldığını göstermiştir [983, 1046]. 68Ga-PSMA PET/CT'ye [1047-1049] kıyasla 68Ga-PSMA PET ve MRI'ı birleştirmek, lokal nükslerin saptanmasını iyileştirebilir.

Tek merkezli, açık etiketli, faz II/III RKÇ olan EMPIRE-1, kurtarma RT için geleneksel görüntüleme ile karşılaştırıldığında 18F-flusiklovin-PET/BT'nin rolünü değerlendirdi. RP'den sonra saptanabilir PSA'sı olan, ancak geleneksel görüntülemede negatif sonuçlar olan üç yüz altmış beş hasta, yalnızca geleneksel görüntüleme ile yönlendirilen RT'ye veya geleneksel görüntüleme artı PET/CT'ye randomize edildi; PET/BT grubundaki (n = 4) M1 hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. cN1'li hastalar pelvik lenfatikler ışınlandı, ancak metastazda bir artış olmadı. Medyan takip süresi 3.5 yıldı. Düzeltilmiş analizlerde, çalışma grubu olaysız sağkalım ile anlamlı şekilde ilişkiliydi (HR: 2.04, %95 GA: 1.06–3.93, p = 0.0327) [1050].

6.3.4.2.2 Radyoterapi sonrası lokal nüks

RT sonrası BCR'si olan hastalarda biyopsi durumu, biyopsilerin ilk tedaviden 18-24 ay sonra alınması şartıyla, sonucun ana belirleyicisidir. Lokal kurtarma seçeneklerinin morbiditesi göz önüne alındığında, hastayı tedavi etmeden önce lokal nüksün histolojik kanıtını elde etmek gereklidir [1012].

Transrektal US, RT sonrası lokal nüksü belirlemede güvenilir değildir. Buna karşılık, MRG mükemmel sonuçlar vermiştir ve lokal nüks hacmini biraz daha az tahmin etse bile [1055] biyopsiyi hedeflemek ve lokal kurtarma tedavisine rehberlik etmek için kullanılabilir [1012, 1051-1054]. Kolin PET/CT ile nükseden kanserin saptanması da mümkündür [1056], ancak kolin PET/CT henüz MRI ile karşılaştırılmamıştır. Prostata özgü membran antijeni PET/CT, RT sonrası lokal nükslerin saptanmasında da rol oynayabilir [982].

6.3.4.3 Biyokimyasal nüks durumunda görüntülemeye ilişkin kanıtların özeti

BCR görüntülemesi olan hastalarda hem lokal nüksler hem de uzak metastazlar saptanabilir, ancak saptamanın duyarlılığı PSA düzeyine bağlıdır. RP'den sonra PSMA PET/CT, düşük PSA seviyelerinde (< 0,5 ng/mL) en yüksek duyarlılığa sahip görüntüleme yöntemi gibi görünmektedir ve prostatik fossaya sınırlı nüksleri olan hastaları, tedaviyi etkileyebilecek uzak metastazları olan hastalardan ayırmaya yardımcı olabilir.. RT'den sonra MRG, lokal nüksleri saptamada ve prostat biyopsisine rehberlik etmede mükemmel sonuçlar göstermiştir. RT sonrası lokal kurtarma tedavilerinin önemli morbiditesi göz önüne alındığında, lokal nüksü olan ve bu kurtarma tedavilerine uygun hastalarda uzak metastazlar ekarte edilmelidir. Bu hastalarda metastazları saptamak için kolin-, flusiklovin- veya PSMA-PET/CT kullanılabilir ancak bu endikasyon için PSMA PET/BT en duyarlı teknik gibi görünmektedir.

6.3.4.4 Biyokimyasal nüksü olan hastalarda görüntüleme için kanıt ve kılavuzların özeti

Öneriler	**Güç Derecesi**
Radikal prostatektomi sonra prostat spesifik antijen (PSA) lüksü	
PSA seviyesi > 0,2 ng/mL ise ve sonuçlar sonraki tedavi kararlarını etkileyecekse, prostata özgü membran antijeni (PSMA) pozitron emisyon tomografisi (PET) bilgisayarlı tomografi (CT) gerçekleştirin.	Düşük
PSMA PET/CT mevcut değilse ve PSA seviyesi > 1 ng/mL ise, sonuçlar sonraki tedavi kararlarını etkileyecekse flusiklovin PET/CT veya kolin PET/CT görüntüleme yapın.	Düşük
Radyoterapi sonrası PSA nüksü	
Anormal alanları lokalize etmek ve lokal salvaj tedavisine uygun hastalarda biyopsileri yönlendirmek için prostat manyetik rezonansgörüntüleme yapın.	Düşük
Küratif kurtarma tedavisine uygun hastalarda PSMA PET/CT (varsa) veyaflusiklovin PET/CT veya kolin PET/CT yapın.	Güçlü

6.3.5 ***Yalnızca PSA nükslerinde tedavi***

RP veya RT sonrası sadece PSA nükslerinin zamanlaması ve tedavi yöntemi, sınırlı kanıtlara dayalı olarak tartışmalı bir konu olmaya devam etmektedir.

6.3.5.1 Radikal prostatektomi sonrası sadece PSA nükslerinin tedavisi

6.3.5.1.1 Radikal prostatektomi sonrası (cTxcN0M0, PET/CT'siz) sadece PSA nüksü için kurtarma radyoterapisi

Erken SRT, RP'den sonra artan PSA'sı olan hastalar için tedavi imkanı sağlar. Boorjian ve arkadaşları, 856 SRT hastasını 1.801 SRT olmayan hastayla karşılaştırırken SRT ile sistemik ilerleme riskinin %75 oranında azaldığını bildirdiler [1057]. PSA düzeyleri 0,1-0,2 ng/mL'yi aşan RP sonrası hastalarda SRT'yi değerlendiren RAVES ve RADICAL çalışmaları, %88'lik 5 yıllık BCR'siz sağkalım ve BCR'siz sağ kalım oranları gösterdi [953, 1058].

BCR'deki PSA seviyesinin prognostik olduğu gösterildi [1057]. PSA düzeyi > 0,5 ng/mL'ye yükselmeden önce tedavi edilen hastaların %60'ından fazlası saptanamayan bir PSA düzeyine [1059-1062] ulaşacaktır, bu da 5 yıl sonra progresyonsuz olma olasılığının ~%80'ine karşılık gelir [1063]. RP'den sonra takip edilen ve BCR ve/veya lokal nüks yaşayan ve BCR'den sonraki 2 yıl içinde hiçbir kurtarma tedavisi (n = 397) veya tek başına kurtarma RT (n = 160) almayan 635 hastanın geriye dönük analizi, salvaj RT'nin salvaj tedavisi almayanlara göre PCa'ya özgü sağkalım da 3 kat artış ile (p < 0,001) ilişkili olduğunu göstermiştir. Salvaj RT'sinin esas olarak kısa PSA-DT'si olan hastalarda etkili olduğu gösterilmiştir [1064].

EAU BCR tanımları doğrulanmıştır ve bu tanımlar bireyselleştirilmiş tedavi kararları için yardımcı olabilir [1010]. Kurtarma RT endikasyonuna rağmen, EAU BCR "Düşük Riskli" grup için bir "bekle ve gör" stratejisi bir seçenek olmaya devam etmektedir [1005, 1065]. Genel bir bakış için Tablo 6.3.2'ye bakın.

Biyokimyasal progresyon artık yaygın olarak PCa nüksünün vekil bir belirteci olarak kabul edilse de; metastatik hastalık, hastalığa özgü ve genel sağkalım, klinik karar vermeyi desteklemek için daha anlamlı son noktalardır. BCR'nin etkisine ilişkin sistematik bir inceleme ve meta-analiz RP'nin SRT'nin OS ve PCa'ya özgü mortalite için uygun olduğunu bildirmesinden sonra özellikle SRT, RP'den sonra hızlı PSA kinetiği olan ve 0.4 ng/mL'lik bir PSA cut-off'u olan hastalarda başlatılmalıdır [1005]. RKÇ'lerden toplanan verilerin uluslararası çok-merkezli analizi, OS üzerindeki etki açısından metastazsız sağ kalımın en geçerli son nokta olduğunu öne sürmüştür [1066, 1067]. Tablo 6.3.3, SRT sonrası klinik sonlanım noktalarına ilişkin son çalışmaların sonuçlarını özetlemektedir.

Table 6.3.2: Salvaj öncesi radyoterapi PSA düzeyine göre sınıflandırılan, prostatektomi sonrası salvaj radyoterapi ile ilgili seçilmiş çalışmalar* *(cTxcN0M0, PET/CT kullanılmadan)*

Çalışma	n	Medyan Takip Süresi (ay)	pre-SRT PSA (ng/mL) medyan	RT dozu ADT	bNED/PFS (yıl)	5-yıllık sonuçlar
Bartkowiak,ve ark. 2018 [1068]	464	71	0.31	66.6 Gy	54% (5.9)	73% vs. 56%; PSA < 0.2 vs. > 0.2 ng/mLp < 0.0001
Soto, ve ark. 2012 [1069]	441	36	< 1 (58%)	68 Gy 24% ADT	63/55% (3) ADT/ no ADT	44/40% ADT/ ADT yokp < 0.16
Stish, ve ark. 2016 [1059]	1,106	107	0.6	68 Gy 16% ADT	50% (5) 36% (10)	44% vs. 58%; PSA < 0.5 vs. > 0.5 ng/mL p < 0.001
Tendulkar, ve ark. 2016 [1070]	2,460	60	0.5	66 Gy 16% ADT	56% (5)	Pre-SRT PSA 71% 0.01–0.2 ng/mL 63% 0.21–0.5 ng/mL 54% 0.51–1.0 ng/mL 43% 1.01–2.0 ng/mL 37% > 2.0 ng/mL p < 0.001

**Androjen yoksunluğu tedavisi sonucu etkileyebilir 'biyokimyasal olarak hastalık kanıtı yok'(bNED)' or 'progresyonsuz sağkalım '. Karşılaştırmaları kolaylaştırmak için Kaplan-Meier grafiklerinden 5 yıllık bNED/PFS okumaları dahil edilmiştir. ADT = androjen deprivasyon tedavisi; bNED = biyokimyasal olarak hastalık kanıtı yok; n = hasta sayısı; PFS = progresyonsuz sağkalım; PSA = prostat-spesifik antijen; SRT = salvaj radiyoterapi*

Tablo 6.3.3: SRT sonrası klinik sonlanım noktalarını bildiren son çalışmalar (cTxcN0M0, PET/CT olmadan) (dahil edilen hastaların çoğu ADT almamıştır)

Çalışma	n	Medyan Takip Süresi (ay)	Rejim	Yanıt
Bartkowiak, ve ark. 2018 [1068]	464	71	66.6 (59.4-72) Gy ADT yok	5.9 yıl OS post-SRT PSA < 0.1 ng/mL 98% post-SRT PSA > 0.1 ng/mL 92% p = 0.005
Jackson, ve ark. 2014 [1071]	448	64	68.4 Gy ADT yok	5 yıl. DM post-SRT PSA < 0.1 ng/mL 5% post-SRT PSA > 0.1 ng/mL 29% p < 0.0001 5 yıl. DSM post-SRT PSA < 0.1 ng/mL 2% post-SRT PSA > 0.1 ng/mL 7% p < 0.0001 OS post-SRT PSA < 0.1 ng/mL 97% post-SRT PSA > 0.1 ng/mL 90% p < 0.0001

Stish, ve ark. 2016 [1059]	1,106	107	68 (64.8-70.2) Gy 39% 2D tedavi planlaması 16% ADT içerir	5 ve 8.9 yıl. DM SRT: PSA < 0.5 ng/mL 7% and 12% SRT: PSA > 0.5 ng/mL 14% and 23% p < 0.001 5 ve 8.9 yıl. DSM SRT: PSA < 0.5 ng/mL < 1% and 6% SRT: PSA > 0.5 ng/mL 5% and 10% p = 0.02 5 ve 8.9 yıl. OS SRT: PSA < 0.5 ng/mL 94% and 86% SRT: PSA > 0.5 ng/mL 91% and 78% p = 0.14
Tendulkar, ve ark. 2016 [1070]	2,460	60	66 (64.8-68.4) Gy 16% ADT içerir	10-yıl. DM (19% tüm hastalar) Pre-SRT PSA 9% 0.01–0.2 ng/mL 15% 0.21–0.5 ng/mL 19% 0.51–1.0 ng/mL 20% 1.01–2.0 ng/mL 37% > 2.0 ng/mL p < 0.001

ADT = androjen deprivasyon tedavisi; DM = uzak metastaz; DSM = hastalığa özgü mortality; n = hasta sayısı; OS = genel sağ kalım; PSA = prostat spesifik antijen; SRT = salvaj radyoterapi.

6.3.5.1.2 Androjen deprivasyon tedavisi ile kombine salvaj radyoterapi (PET/CT olmadan cTxcN0)

RTOG 9601'den elde edilen veriler, SRT'ye 2 yıllık bikalutamid (150 mg o.d.) eklendiğinde hem CSS hem de OS'nin fayda sağladığını göstermektedir [1072]. GETUG-AFU 16'ya göre ayrıca bir LHRH-analoğu ile 6 aylık tedavi, 10 yıllık BCR'yi, biyokimyasal PFS'yi ve mütevazı bir şekilde metastazsız sağkalımı önemli ölçüde iyileştirebilir. Bununla birlikte, goserelin veya plasebo ile kombine edilen SRT, benzer DSS ve OS oranları mevcuttu [1073]. Tablo 6.3.4, bu iki RKÇ'ye genel bir bakış sağlar.

Bu RKÇ'ler, SRT'ye ADT eklenmesini destekler. Ancak, bu verileri yorumlarken RTOG 9601'in güncel olmayan radyasyon dozları (< 66 Gy) ve tekniği kullandığı akılda tutulmalıdır. Hasta risk profili ile ilgili olarak, kombinasyon tedavisinin önerilip önerilmeyeceği ve optimal kombinasyon (LHRH veya bikalutamid) ile ilgili soru henüz çözülmemiştir. EAU BCR risk sınıflandırması bu açıdan yol gösterici olabilir [1005, 1010].

Bu RKÇ'lerden biri iyileştirilmiş OS (RTOG 96-01) ve diğeri metastazsız sağkalımı iyileştirdiğini bildiriyor, ancak takip ve risk paternleriyle de ilgili metodolojik farklılıklar nedeniyle, hangi hastaların hangi tip ADT ve ne kadar süreyle ADT alması gerektiği henüz belli değil. İlerleme riski yüksek olan erkekler (örn., PSA > 0.7 ng/mL ve GS > 8 olan), iki yıllık ADT ile birlikte SRT'den daha fazla yararlanabilir; daha düşük risk altında olanlar için (örn., PSA < 0.7 ng/mL ve GS = 8) 6 aylık ADT ile birlikte SRT yeterli olabilir. Düşük risk profiline sahip erkekler (PSA < 0,5 ng/mL ve GS < 8) tek başına SRT alabilir. PSA'sı 0.61 ila 1.5 (n = 253) olan erkeklerin bir grup alt analizinde, anti-androjen kullanımının bir OS faydası mevcuttu (HR: 0,61, %95 GA: 0,39-0,94). Erken SRT alan hastalarda (PSA 0.6 ng/mL, n = 389), diğer nedenlere bağlı ölümlerde artışla ve ileri dereceli 3-5 kardiyak ve nörolojik toksik yan etkilerin artan olasılıkları ile birlikte OS'de (HR: 1.16, %95 GA: 0.79-1.70) iyileşme olmadı (alt dağılım HR: 1.94, %95 GA: 1.17–3.20, p = 0.01)(OR: 3.57, %95 GA: 1.09–15.97, p = 0.05). Bu sonuçlar, SRT öncesi PSA seviyesinin, SRT ile anti-androjen tedavisinin sonuçları için prognostik bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir. Geç SRT (PSA > 0.6 ng/mL) alan hastalarda hormon tedavisi iyileştirilmiş sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Erken SRT (PSA < 0.6 ng/mL) alan erkeklerde, uzun süreli anti-androjen tedavisi gelişmiş OS ile ilişkili değildi [1074].

HT ile SRT'yi birleştirmenin yararını ele alan bir çalışma, tedaviyi bireyselleştirmek için bir çerçeve olarak SRT öncesi PSA'ya (< 0,5, 0,6-1, > 1 ng/mL), sınır durumuna ve ISUP derecesine dayalı olarak hastaların risk sınıflandırmasını önerdi [1075]]. 525 hastayı içeren retrospektif çok merkezli bir çalışmada, yalnızca daha agresif hastalık özelliklerine sahip hastalarda (pT3b/4 ve ISUP derecesi > 4 veya pT3b/4 ve erken SRT'de PSA > 0.4 ng/mL) eşzamanlı ADT uygulaması, uzak metastazda bir azalma ile ilişkilidir [1076]. Benzer şekilde, 1.125 hastanın retrospektif analizinde, klinik nüks için risk faktörleri olarak evre > pT3b, GS > 8 ve SRT > 5 ng/mL'de bir PSA düzeyi belirlenmiştir. > 2 advers özelliği olan hastalarda uzun süreli ADT'nin önemli bir etkisi olduğu gözlenmiştir. Tek bir risk faktörü olan hastalar için kısa süreli HT yeterliyken, risk faktörleri olmayan hastalarda eşzamanlı ADT'den anlamlı bir fayda görülmemiştir[1077].

Table 6.3.4: ***Androjen deprivasyon tedavisi artı kombine salvaj radyoterapi ile tek başına salvaj radyoterapiyi karşılaştıran randomize kontrollü çalışmalar***

Çalışma	n	Risk Grupları	Medyan Sağkalım	Rejim	Sonuçlar
GETUG-AFU 16 2019 [1073]	369 RT + ADT 374 RT	ISUP grade <2/3 89% ISUP grade >4 11% cN0	112	66 Gy + 6 ayGnRH analogları 6 ay 66 Gy	**10-yıl** **PFS: RT + ADT, 64%** **PFS: RT, 49%** p < 0.0001 **MFS: RT + ADT, 75%** **MFS: RT, 69%** p = 0.034
RTOG 9601 2017 [1072]	384 RT + ADT 376 RT	pT2 R1, pT3 cN0	156	64.8 Gy + bicalutamide 24 ay 64.8 Gy + plasebo	**12-yıl. kümülatif DM** **RT + ADT: 14%** **RT + plasebo: 23%** p = 0.005 **OS** **RT + ADT: 76%** **RT + plasebo: 71%** p = 0.04 **DSM** **RT + ADT: 5.8%** **RT + plasebo: 13.4%** p < 0.001

ADT = androjen deprivasyon therapy; DM = uzak metastaz; DSM = hastalık spesifik mortalite;PFS = progresyonsuz sağkalım; GnRH = gonadotropin-serbestleştirici hormon; MFS= metastazsız sağ kalım ; OS = genel sağkalım ; PFS = progresyonsuz sağkalım; n = hasta sayısı; RT = radyoterapi

6.3.5.1.2.1 Hedef hacim, doz, toksisite

PCa'nın [1078-1081] 'klinik hedef hacimleri' ve normal doku komplikasyonları riski altındaki organlar [1082] için ortak anahatları tanımlamak için çeşitli girişimlerde bulunulmuştur. Bununla birlikte, tekniklerin ve doz kısıtlamalarının varyasyonları göz önüne alındığında, tatmin edici bir fikir birliğine henüz ulaşılamamıştır. Tüm pelvis SRT (± ADT) alan hastalarda biyokimyasal PFS'de bir fayda saptanmış, ancak metastazsız sağkalım bildirilmemiştir, ancak bu avantajlar olası yan etkilere karşı tartışılmalıdır [1083].

Optimal SRT dozu iyi tanımlanmamıştır. Prostatik fossaya göre en az 64 Gy olmalıdır (± RP'den sonraki patolojik evreye bağlı olarak) [958, 1060, 1084]. Sistematik bir gözden geçirmede, SRT öncesi PSA seviyesi ve SRT dozunun her ikisi de BCR ile korele olup, relapssız sağkalımın 0,1 ng/mL PSA başına %2,4 azaldığını ve Gy başına %2,6 arttığını göstererek tedavi dozunun 70'in üzerinde olduğunu düşündürmektedir. 70 Gy, mümkün olan en düşük PSA seviyesinde uygulanmalıdır [1085]. pT evresi, sınır durumu ve ISUP derecesi ve SRT'deki PSA kombinasyonu, biyokimyasal ilerleme, metastaz ve genel mortalite riskini tanımlıyor gibi görünmektedir [950, 1086, 1087]. 894 nod negatif PCa hastası üzerinde yapılan bir çalışmada, 64 ila > 74 Gy arasında değişen dozlar, SRT öncesi PSA sınıfları < 0.1, 0.1-0.2, 0.2-0.4 ve > 0.4 ng/mL ve ISUP derecesi, < 1 vs. 2/3 vs. > 4 tanımlanan on iki risk grubuna atanmıştır. [1088]. Güncellenen Stephenson nomogramları, biyokimyasal başarısızlık ve uzak metastaz için öngörücü faktörler olarak SRT ve ADT dozlarını içermektedir [1070].

Yakın zamanda iki RKÇ yayınlanmıştır (Tablo 6.3.5). SAKK çalışmasındaki hastaların %57'sinde [958] ve Çin çalışmasında tüm hastalarda [1089] yoğunluk ayarlı radyasyon tedavisi artı IGRT kullanıldı. Randomizasyondan önce hiçbir hastada PSMA PET/CT ile değerlendirilmemiştir. Her iki denemede de birincil sonlanım noktası, daha yüksek dozlarla önemli ölçüde iyileşmeyen 'biyokimyasal ilerlemeden bağımsızlık' idi. Bununla birlikte, Çin çalışması bir alt grup analizi, Gleason 8-10 tümörlü hastalar için bu sonlanım noktasında önemli bir gelişme bildirdi (%79.7'ye karşı %55, p = 0.049). Bununla birlikte bu denemede hastalar ART veya SRT ile tedavi edildi ve hasta sayısı nispeten azdı (n = 144). Şu anda optimal toplam RT dozu hakkında nihai sonuçlara varmak zor görünmektedir ve daha uzun takip beklenmelidir.

Tablo 6.3.5: ADT'siz ve PET-CT'siz SRT için doz artışını araştıran randomize çalışmalar

Çalışma	N	PCa koşulları	Radyoterapi dozu	Takip	Sonuç	Sonuçlar
SAKK09/10 çalışması, 2021 [958]	350	pT2a - 3bR0 – R1 pN0 veya cN0PSA post-op tespit edilemeyen (< 0.1 ng/mL)or persistan (> 0.1 ng/mL < 0.4 ng/mL)	64 Gy vs.70 Gy ADT uygulaması yok VMAT + IGRT:57% 3-D planning: 43%	6.2 yıl	Primer sonlanımnoktası: FFBP	**6 yıl. FFBP: 62% vs. 61% OS: fark yokGeç yan etki: GI grade 2: 7.3% vs. 20% GI grade 3: 4.2% vs. 2.3%** p > grade 2/3:0.009
Phase-III-Trial Qi X, ve ark, 2020 [1089]	144 ART:33% SRT:67%	pT2-4 R0-R1 pN0 veya cN0 Med. PSA pre-RT: 0.2 ng/mL	66 Gy vs. 72 Gy All patients VMAT + IGRT ADT uygulaması yok Yüksek risk (pT3–4, GS: 8–10, PSA > 20 ng/mL): tüm pelvis RT: 126 (87.5%)	49 ay	Primer sonlanımnoktası: FFBP	**4 yıl. FFBP: 75.9% vs. 82.6%** (p > 0.05) Yüksek risk **(GS: 8–10): 55.7% vs. 79.7%** p < 0.049) **Geç yan etkiler: GI + GU grade 2p > 0.05 No grade 3**

ADT = androjen deprivasyon tedavisi; ART = adjuvan radyoterapi; FFBP = Biyokimyasal başarısızlıktan bağımsızlık; GI = gastro-intestinal; GU = genito-üriner; Gy: Gray; IGRT = görüntü kılavuzlu radyoterapi; n = hasta sayısı; PSA = prostat-spesifik antijen; RT = radiotherapy; VMAT =hacimsel arklı radyoterapi

Salvaj RT toksisite ile ilişkilidir. Medyan 66.6 (maks. 72) Gy alan 464 SRT hastası ile ilgili bir bildiride, hem GI hem de GU sistem için akut derece 2 toksisite oranı %4.7 olarak kaydedilmiştir. İki erkekte GI sistemde geç derece 3 reaksiyonları vardı, ancak genel olarak ciddi GU sistem toksisitesi gözlenmedi. Geç evre 2 komplikasyonlar sırasıyla %4.7 (GI sistem) ve %4.1 oranında (GU sistem) meydana geldi ve hastaların % 4.5'inde orta dereceli üretra darlığı gelişti [1068].

SRT için doz artışına ilişkin bir RKÇ'de (n = 350), akut derece 2 ve 3 GU sistem toksisitesi sırasıyla 64 Gy ile %13,0 ve %0,6 oranında ve 70 Gy ile sırasıyla %16.6 ve %1.7 oranında gözlenmiştir. Gastro-intestinal sistem derece 2 ve 3 toksisitesi sırasıyla 64 Gy ile %16,0 ve %0,6 oranında ve 70 Gy ile sırasıyla %15,4 ve %2,3 oranında meydana gelmiştir. Geç etkiler henüz bildirilmemiştir [1090, 1091]. Geç derece 2 ve 3 GI toksisitesi, yüksek dozlarla önemli ölçüde artmıştır ancak yaşam kalitesi için önemli farklılıklar izlenmemiştir. Ancak bu çalışmada, rektuma yönelik doz kısıtlamaları oldukça farklıydı ve hastaların %44'ünde modası geçmiş 3-D teknikleri kullanıldı [958].

72 Gy'nin üzerinde ve/veya medyan 76 Gy'ye kadar doz artışı ile, daha yeni planlama ve tedavi teknikleriyle bile ciddi yan etkilerin, özellikle GU semptomlarının oranı belirgin bir şekilde artmaktadır [1092, 1093]. Özellikle, 3D-CRT ile karşılaştırıldığında, IMRT, derece 2 GI sistem toksisitesinde %10,2'den %1,9'a (p=0,02) bir azalma ile ilişkilendirilmiştir, ancak nispeten yüksek GU sistem toksisitesi üzerine hiçbir etki gösterilmemiştir. (5 yıllık, 3D -CRT %15,8'e karşı IMRT %16,8) [1092]. Bununla birlikte, IMRT artı IGRT'si olan tüm hastalarla (n = 144) 66 Gy ve 72 Gy'yi karşılaştıran bir RKÇ'de, GI ve GU sistem toksisitesi için anlamlı bir farklılık gösterilmemiştir [1089]. Ancak 76 Gy'lik bir medyan kurtarma IMRT dozundan sonra, 5 yıllık derece 2-3 toksisite riski GU sistem için %22'ye ve GI sistem için %8'e yükselmiştir. [1093]. PET/BT olmayan hastalarda en az 64 Gy ve 72 Gy'ye kadar dozlar önerilebilir [1068, 1090].

6.3.5.1.2.2 ADT'li veya ADT'siz Kurtarma RT'si (cTx CN0/1) PET/CT'li

BCR'li 323 hastayı kapsayan prospektif çok merkezli bir çalışmada, PSMA PET/CT, geleneksel evreleme ile karşılaştırıldığında hastaların %62'sinde yönetim şeklini değiştirdi. Bunun nedeni, hastalık nüksünün yerinin bilinmediği erkeklerin sayısındaki önemli azalma (%77'ye karşı %19, p < 0,001) ve metastatik hastalığı olan erkeklerin sayısındaki önemli artıştır (%11'e karşı %11). %57) [463]. Düşük PSA'lı (< 0,5 ng/mL) 119 BCR hastasından oluşan bir alt grupta yapılan prospektif bir çalışma, hastaların %30,2'sinde amaçlanan tedavide bir

değişiklik bildirdi [983]; ancak, nihai sonuç üzerindeki etkisi hakkında hiçbir veri bulunmamaktadır. RP'den sonra erken biyokimyasal tekrarlayan PCa'sı olan 272 hastada yapılan başka bir prospektif çalışma, 68Ga-PSMA-ligand PET/CT'nin düşük PSA değerlerinde (0,2-1 ng/mL) daha ileri tedavi kararlarını (örn. lokal ve sistemik tedavi) uyarlayabileceğini gösterdi [985].

Tek merkezli bir çalışmada, PSA seviyeleri < 0,5 ng/mL olan RP'den sonra yükselen PSA için PSMA PET/BT ile görüntüleme yapılan, prospektif bir veri tabanından 164 erkek retrospektif olarak değerlendirildi. PSMA PET/CT'si negatif olan ve kurtarma RT'si alan erkeklerde, %85'i (27 kişiden 23'ü) tedavi yanıtı gösterirken, tedavi edilmeyenlerin %65'inde (34 kişiden 22'si) daha fazla PSA artışı görülmüştür. PSMA'da prostat fossayla sınırlı hastalığı olan 36/99 erkeğin %83'ü (36 kişiden 29'u) salvaj RT'ye yanıt verdi [1094]. Bu nedenle, PSMA PET/CT, hastaları salvaj RT'ye yüksek yanıtlı (negatif bulgular veya prostatla sınırlı nüks) ve zayıf yanıtlı (pozitif düğümler veya uzak hastalık) olan iki gruba ayırabilir. Prospektif faz III verileri olmadığından (özellikle PCa'ya özgü sağkalım veya OS için değil), bir öneri sunulmadan önce bu sonuçların doğrulanması gerekir.

Tek merkezli açık erişimli bir faz II/III RKÇ (EMPIRE-1), salvaj RT için geleneksel görüntüleme ile 18F-flusiklovin-PET/CT' yi değerlendirdi. RP'den sonra saptanabilir PSA'sı olan ancak konvansiyonel görüntülemede negatif sonuçları olan üç yüz altmış beş hasta, tek başına konvansiyonel görüntüleme veya konvansiyonel görüntüleme artı PET/CT görüntüleme yapılan iki gruba randomize edildi; PET/BT grubundaki (n = 4) M1 hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. cN1'li hastalar pelvik lenfatiklerine ışınlanma yapıldı, ancak metastazda bir artış olmadı. Medyan takip süresi 3.5 yıldı. Düzeltilmiş analizlerde, çalışma grubu olaysız sağkalım ile anlamlı şekilde ilişkiliydi (HR: 2.04, %95 GA: 1.06–3.93, p = 0.0327) [1050].

6.3.5.1.2.3 rcN+ liğinde metastaza yönelik tedavi (PET/CT ile)

Radyoaktif PSMA PET/CT, kesin tedaviyi takiben BCR'li hastalarda metastatik hastalık yükünü değerlendirmek için bir tanı aracı olarak giderek daha fazla kullanılmaktadır. 30 çalışma ve 4.476 hastayı içeren bir derleme, pelvik LN'lerde %38 ve ekstra pelvik LN metastazlarında %13'lük bir yeniden evreleme ortamında genel pozitiflik tahminlerini gösterdi [982]. PSMA PET/CT'nin pozitiflik yüzdesinin, daha yüksek PSA değerleriyle arttığı kanıtlanmıştır; < 0,2 ng/mL PSA için %33'ten (%95 GA: 16-51) 0,2-0,49, 0,5-0,99, 1,00-1,99 ve > 2,00 ng/mL PSA alt grup değerleri için sırasıyla 45% (39–52), 59% (50–68), 75% (66–84), ve 95% (92–97) e yükseldiği kanıtlanmıştır[982]. Bu incelemenin sonuçları, lezyon başına analiz edilen duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %75 ve %99 belirlemiş ve PCa'da 68Ga-PSMA PET'in yüksek duyarlılığını ve özgüllüğünü göstermiştir.

Lokal bir tedaviden sonra nüks eden hastalarda (cN+ ve yüksek oranda seçilmiş M1 hastaları dahil), sistemik tedaviyi geciktirmek amacıyla metastazı hedefleyen bir tedavi önerilmiştir. PET/BT'de metastaza yönelik (MDT) tedavi, geniş bir retrospektif çok merkezli çalışmada RP sonrası nodal oligo-tekrarlayan PCa da geniş bir retrospektif çok merkezli çalışmada değerlendirildi (263 hasta MDT ve 1.816 hasta kontrol grubu olarak SOC aldı [eşleşen 3:1]). Metastaza yönelik tedavi, salvaj LN rezeksiyonu (n = 166) ve stereotaktik ablasyon RT'sinden (SABR) (n = 97) oluşuyordu. 70 aylık bir medyan takipten sonra, MDT-grubu önemli ölçüde daha iyi CSS gösterdi (sırasıyla 5 yıllık sağkalım %98.6'ya karşı %95.7, p < 0.01), bununla birlikte, bu sonuçlar geriye dönük bir çalışma olduğundan ve bulgularının ileriye dönük çalışmalarda daha fazla doğrulanması gerektiğinden bu sonuçlar dikkatli değerlendirilmelidir. [1095].

Başka bir retrospektif çalışma, SABR'yi PET/BT ile saptanan nodal oligo-tekrarlayan PCa'da (365'i N1 pelvik nüksü olan 506 hasta) elektif nodal ışınlama (ENRT) ile karşılaştırdı. 36 aylık medyan takip ile ENRT (n = 197), SABR (n = 309) ile karşılaştırıldığında, sırasıyla %2'ye karşı %18'lik önemli bir nodal rekürrens düşüşü ile ilişkilendirildi, ancak ENRT bin daha yüksek yan etki potansiyeli mevcuttu[1096]. Herhangi bir öneride bulunulmadan önce bu sonuçların ileriye dönük denemelerde doğrulanması gerekir. Bu durumlarda SABR, yalnızca prospektif kohortlarda veya klinik çalışmalarda yüksek oranda seçilmiş hastalarda kullanılmalıdır. M1 hastalarında MDT için bkz. Bölüm 6.4.7.

Bir faz II çalışma, 18F-DCFPyL PET/MRI ve MDT'den sonraki biyokimyasal yanıtı değerlendirdi. > %50 PSA düşüşü olarak tanımlanan genel biyokimyasal yanıt oranı, tam biyokimyasal yanıtı olan hastaların %22'si dahil olmak üzere %60 idi [1097].

Phillips ve meslektaşları, SABR veya tek başına gözlem almak üzere randomize edilmiş hormona duyarlı oligometastatik PCa'lı hastalarda faz II ORIOLE (Oligometastatik Prostat Kanseri için Observation vs. Stereotaktik Ablatif Radyasyon) klinik çalışmasının sonuçlarını bildirdiler [1098]. Primer sonlanım noktası, 6 ayda hastalık progresyonu olan hastaların oranıydı. Elli dört hasta randomize edildi ve SABR alan hastaların %19'unda ve gözlem yapılan hastaların %61'inde 6 ayda progresyon meydana geldi. Post-hoc analizde, PSMA-pozitif hastalığın toplam konsolidasyonu 6 ayda yeni lezyon riskini azalttı (%16'ya karşı %63; p.= 0.0006).

Tekrarlayan oligometastatik hormona duyarlı PCa'nın saptanması için yeni nesil görüntüleme modaliteleri (kolin veya flusiklovin veya sodyum florür veya PSMA ile tüm vücut MRI ve PET) üzerine bir inceleme, PSMA ve kolin PET'in MDT'yi yönlendirmeye katkıda bulunabileceğini göstermiştir [1099]. Bununla birlikte, herhangi bir sonucun klinik önemini gösteren hiçbir veri bulunmadığından, bu tür çalışmalar yine de deneysel olarak kabul edilmelidir. M1 hastalarında MDT için bkz. Bölüm 6.4.7.

6.3.5.1.3 Salvaj lenf nodu diseksiyonu

Pelvisteki (tekrarlayan) nodal metastazların cerrahi tedavisi, birkaç retrospektif analizin [1100-1102] ve sistematik bir derlemede [1103] değerlendirilmiştir. Bildirilen 5 yıllık BCR'siz sağkalım oranları %6 ile %31 arasında değişmektedir. Beş yıllık OS ise yaklaşık %84 idi [1103]. Biyokimyasal nüks oranlarının ameliyatta PSA'ya ve pozitif düğümlerin yeri ve sayısına bağlı olduğu bulundu [1104]. Salvaj LN diseksiyonundan sonra lenfatik şablona RT eklenmesi BCR oranını iyileştirebilir [1105]. Çok merkezli retrospektif bir çalışmada, salvaj LN diseksiyonunun uzun vadeli sonuçlarının, daha kısa takip süresi olan çalışmalarda daha önce açıklanandan daha kötü olduğu bildirilmiştir [1106]. 10 yılda biyokimyasal nükssüz sağkalım %11 idi. Salvaj LN diseksiyonundan sonra PSA yanıtı olan ve salvaj LN diseksiyonundan sonraki 6 ay içinde ADT alan hastalarda PCa'dan ölüm riski daha düşüktü [1106]. Salvaj LN diseksiyonunun onkolojik değeri için yüksek düzeyde kanıt hala eksiktir [1103].

6.3.5.1.4 Adjuvan ve salvaj radyoterapinin karşılaştırılması

Daha fazla ayrıntı için Bölüm 6.2.5.4'e başvurun. Adjuvan RT ile erken kurtarma RT'yi karşılaştıran 3 faz III RKÇ'nin sonuçları ile desteklenen ve medyan 5 yıllık takip süresi bulunan çalışmaların ana bulgusu, RP'den sonra hastaların büyük çoğunluğunun ART'ye ihtiyaç duymamasıdır. [953-957].

Bununla birlikte, nihai sonuçlara varılmadan önce daha uzun vadeli (10 yıllık) sonuçlara ve metastazsız sağkalım sonuçlarına ihtiyaç vardır. Bu 3 çalışmaya dahil edilen olumsuz patolojisi olan hasta sayısının (ISUP dereceli grup 4-5 ve pT3) az olması nedeniyle (sadece yaklaşık %20) ART, olumsuz patolojisi olan yüksek oranda seçilmiş hastalarda ("yüksek riskli hastalar") önerilen bir tedavi seçeneği olmaya devam etmektedir. ISUP dereceli grup 4-5 ve pT3. Bu, retrospektif çalışmalar tarafından desteklenmektedir [957, 959].

6.3.5.2 Radyasyon tedavisi sonrası PSA başarısızlıklarının yönetimi

Bu hastalarda terapötik seçenekler ADT veya kurtarma lokal prosedürleridir. Sistematik bir derleme ve meta-analiz, primer radikal EBRT sonrası lokal tekrarlayan PCa'nın yönetiminde kurtarma RP, kurtarma HIFU, kurtarma kriyoterapisi, SBRT, kurtarma LDR brakiterapi ve kurtarma HDR brakiterapisinin etkinlik ve toksisitesini karşılaştıran çalışmaları içermiştir [1107]. Sonuçlar, 2 ve 5 yılda BCR'siz sağkalımdı. Bu modaliteler arasında nükssüz sağkalım (RFS) açısından anlamlı bir fark bulunmadı. Beş yıllık RFS, kriyoterapiden sonra %50'den HDR brakiterapi ve SBRT'den sonra %60'a kadar değişmekteydi. Yazarlar, HIFU ve RP için şiddetli GU toksisitesinin %21'i aştığını, buna karşın yeniden ışınlama ile %4,2 ile %8,1 arasında değiştiğini bildirmiştir. Şiddetli GI toksisitesindeki farklılıkların da yeniden ışınlamada, özellikle HDR brakiterapiyi desteklediği görülmüştür [1107]. Bu derlemenin metodolojik sınırlamaları nedeniyle (dahil edilen çalışmaların çoğu kontrolsüz tek kollu vaka serileriydi ve temel sonuçların tanımlarında önemli ölçüde heterojenlik vardı) bu tedavi seçenekleri için mevcut kanıtlar düşük kalitededir ve bu tekniklerden herhangi birinin seçimi yapılamaz. Aşağıda, bu tekniklerin her biri için en önemli bulgulara genel bir bakış sunulmaktadır.

6.3.5.2.1 Kurtarma radikal prostatektomi

RT sonrası kurtarma RP'si, fibrozis riski ve radyasyona bağlı zayıf yara iyileşmesi nedeniyle birincil cerrahiye kıyasla daha yüksek yan etki olasılığı ile ilişkilidir [1108].

6.3.5.2.1.1 Onkolojik sonuçlar

Literatürün sistematik bir incelemesinde, Chade ve arkadaşları, SRP'nin sırasıyla %47-82 ve %28-53 arasında değişen 5 ve 10 yıllık BCR'siz sağkalım tahminleri sağladığını gösterdi. 10 yıllık CSS ve OS oranları sırasıyla %70-83 ve %54-89 arasında değişiyordu. SRP öncesi PSA değeri ve prostat biyopsisi ISUP derecesi, organa sınırlı hastalık, progresyon ve CSS varlığının en güçlü belirleyicileriydi [1109]. 414 hastayı içeren çok merkezli bir analizde, 5 yıllık BCR'siz sağkalım, CSS ve OS sırasıyla %56.7, %97.7 ve %92.1 idi [1110]. Patolojik T evresi > T3b (OR: 2.348) ve GS (GS > 8 için OR 7.183'e kadar) BCR için bağımsız öngörücülerdi (bakınız Tablo 6.3.6).

Tablo 6.3.6: Seçilmiş salvaj radikal prostatektomi çalışmalarının onkolojik sonuçları

Çalışma	n	Medyan sağkalım ay	Patolojik Organa sınırlı(%)	PSM(%)	Lenf nodu yayılımı(%)	BCR-sizlik yüzdesi (%)	CSS (%)	Zaman
Chade, et al. 2011 [1111]	404	55	55	25	16	37	83	10 yıl
Mandel, ve ark 2016[1112]	55	36	50	27	22	49	89	5 yıl
Ogaya-Pinies ve ark. 2018 [1113]	96	14	50	17	8	85	-	14 ay
Marra, ve ark.2021 [1110]	414	36	46	30	16	57	98	5 yıl

BCR = biyokimyasal rekürrens; CSS = kanser-spesifik sağkalım n = hasta sayısı; PSM = pozitif cerrahi sınır.

6.3.5.2.1.2 Morbidite

Primer açık RP ile karşılaştırıldığında, SRP anastomoz darlığı (%47'ye karşı %5.8), idrar retansiyonu (%25.3'e karşı %3.5), idrar fistülü (%4.1'e karşı %0.06), apse (%3.2 ye karşı %0.7) ve rektal yaralanma (9.2'ye karşı %0.6) [1114] riski ile ilişkilidir. Daha yeni serilerde, bu komplikasyonlar daha az görünmektedir [1108, 1109, 1112).

Fonksiyonel sonuçlar da primer cerrahi ile karşılaştırıldığında daha kötüdür, üriner inkontinans %21 ile %90 arasında değişmektedir ve hemen hemen tüm hastalarda ED gelişmektedir. (bkz. Tablo 6.3.7) [1109, 1112].

Table 6.3.7: Seçilmiş salvaj radikal prostatektomi vaka serilerinde perioperatif morbidite

Çalışma	n	Rektal Yaralanma (%)	Anostomoz Darlığı (%)	Clavien 3-5 (%)	Kan kaybı, mL, ortalama, aralık
Ward *ve ark*. 2005 [1115]	138	5	22	-	-
Sanderson *ve ark*. 2006 [1116]	51	2	41	6	-
Gotto *ve ark*. 2010 [1114]	98	9	41	25	-
Gontero *ve ark*. 2019 [1108]	395	1.6	25	3.6	10.1

n : hasta sayısı

6.3.5.2.1.3 Salvaj radikal prostatektominin özeti

Genel olarak, SRP yalnızca ; SRP öncesi uzak metastatik hastalık ve ilk klinik evrelemesi T1 veya T2 olan, komorbiditesi düşük, yaşam beklentisi en az 10 yıl olan, SRP öncesi PSA < 10 ng/mL olan ve başlangıç biyopsi ISUP derecesi < 2/3 olan, LN tutulumu veya kanıtı olmayan hastalarda düşünülmelidir[1109].

PCa için RT sonrası lokal kurtarma tedavilerinin bir meta-analizi ve sistematik incelemesi, SBRT, HDR brakiterapi veya LDR brakiterapi ile yeniden ışınlamanın RP'den daha az şiddetli GU toksisitesi ve HDR brakiterapi ile yeniden ışınlamanın RP ye göre daha az GI toksisite oluşturduğunu göstermiştir [1107].

6.3.5.2.2 Prostat salvaj kriyoablasyonu

6.3.5.2.2.1 Onkolojik sonuçlar

Prostatın salvaj kriyoablasyonu (SCAP), potansiyel olarak daha düşük morbidite riski ve eşit etkinliğe sahip olduğu için kurtarma RP'sine bir alternatif olarak önerilmiştir.

Sistematik bir derlemede, SCAP'yi değerlendiren toplam 32 çalışma toplam 5.513 hastayı değerlendirmiştir.. Hastaların ezici çoğunluğu (%93) tüm bez SCAP aldı. SCAP için 2 yıllık BCR'siz sağkalım için düzeltilmiş havuzlanmış analiz %67,49 (%95 GA: %61,68-72,81) ve 5 yıllık BCR'siz sağkalım için %50,25 (%95 GA: %44,10-56,40) idi. Ancak, kanıtların güvenilirliği düşük idi. Tablo 6.3.8, onkolojik sonuçlarla ilgili olarak (sadece BCR) [1107] SCAP konusunda bugüne kadarki en büyük serilerin sonuçlarını özetlemektedir.

Tablo 6.3.8: En az 250 hastayı içeren prostat vaka serilerinin seçilmiş salvaj kriyoablasyonunun onkolojik sonuçları

Çalışma	n	Medyan takip süresi (ay)	Sonuç Ölçüm zamanlaması (yıl)	BCR-sizlik	Başarısızlık tanımı
Ginsburg, et al. 2017[1117]	898	19	5	71.3%	Phoenix kriterleri
Spiess, et al. 2010 [1118]	450	40.8	3.4	39.6%	PSA > 0.5 ng/mL
Li, et al. 2015 [1119]	486	18.2	5	63.8%	Phoenix kriterleri
Kovac, ve ark. 2016 [1120]	486	18.2	5	75.5% (nadir PSA < 0.4 ng/mL); 22.1% (nadir PSA > 0.4ng/mL)	Phoenix kriterleri
Ahmad, ve ark. 2013[1121]	283	23.9	3	67.0% (nadir PSA < 1 ng/mL); 14.0% (nadir PSA > 1 ng/mL)	Phoenix kriterleri
Pisters, ve ark. 2008 [1122]	279	21.6	5	58.9% (ASTRO) 54.5% (Phoenix)	ASTRO ve Phoenix kriterleri

ASTRO = American Society for Therapeutic Radiology and Oncology; BCR = biyokimyasal rekürrens; n = hasta sayısı; PSA = prostat-spesifik antijen;

6.3.5.2.2.2 Morbidite

SCAP ile ilgili ana yan etkiler ve komplikasyonlar üriner inkontinans, mesane çıkış obstrüksiyonuna bağlı üriner retansiyon, rekto-üretral fistül ve ED'yi içerir. Sistematik bir inceleme ve meta-analiz, SCAP ile ilişkili ciddi GU toksisitesi için %15,44 (%95 GA: %10,15-21,54) [1107] için ayarlanmış bir havuzlanmış analiz gösterdi. Daha önce olduğu gibi, kanıtların kesinliği düşüktü. Tablo 6.3.9, GU sonuçlarıyla ilgili olarak bugüne kadar SCAP üzerine yapılmış en büyük serilerin bir seçiminin sonuçlarını özetlemektedir.

Tablo 6.3.9: En az 100 hastayı içeren seçilmiş salvaj kriyoablasyon vaka serilerinde perioperatif morbidite, erektil fonksiyon ve üriner inkontinans

Çalışma	n	Sonuç Ölçüm zamanlaması (ay)	İnkontinans (%)	Obstrüksiyon/ Retansiyon (%)	Rektoüretral Fistül (%)	ED (%)
Li ve ark. 2015[1119]	486	12	33.3	21.7	4.7	71.3
Ahmad, et al. 2013 [1121]	283	12	12.0	8.1	1.8	83.0
Pisters ve ark 2018 [1122]	279	12	4.4	3.2	1.2	NA
Cespedes, et al. 1997 [1123]	143	Median 27.0	28.0	14.0	NA	NA
Chin ve ark. 2001[1124]	118	Median 18.6	6.7	NA	3.3	NA

ED = erektil disfonksiyon; n = hasta sayısı.

6.3.5.2.2.3 Prostatın kurtarma kriyoablasyonunun özeti

Genel olarak, SCAP kullanımına ilişkin kanıt temeli zayıftır, uzun vadeli onkolojik sonuçlarla ilgili önemli belirsizlikler vardır ve SCAP önemli morbidite ile ilişkili görünmektedir. Sonuç olarak, SCAP yalnızca seçilmiş hastalarda deneyimli merkezlerde bir klinik araştırmanın veya iyi tasarlanmış prospektif kohort çalışmasının bir parçası olarak gerçekleştirilmelidir.

6.3.5.2.3 Salvaj yeniden ışınlama

6.3.5.2.3.1 Radyoterapi başarısızlığı için kurtarma brakiterapi

İyi bir PS'si, primer lokalize PCa'sı, iyi üriner fonksiyonu ve histolojik olarak kanıtlanmış lokal nüksü olan dikkatlice seçilmiş hastalar, HDR veya LDR kullanılarak kurtarma brakiterapisi için adaylardır.

Sistematik bir derlemede toplam 16 çalışma (4 prospektif) ve 32 çalışma (2 prospektif) sırasıyla kurtarma HDR ve LDR brakiterapisini değerlendirdi ve çoğunluğu (> %85) fokal tedavi yerine tüm bez brakiterapisini ele aldı [1107]. HDR için 2 yıllık BCR'siz sağkalım için ayarlanmış havuzlanmış analiz sonucu %77 (%95 GA: %70-83) ve LDR için %81 (%95 GA:74-86%) idi.

HDR için 5 yıllık BCR'siz sağkalım %60 (%95 GA: %52-67) ve LDR için %56 (%95 GA: %48-63) idi. Yukarıda belirtildiği gibi, brakiterapi teknikleri, RP veya HIFU ile karşılaştırıldığında, HDR için %8 (%95 GA: %5,1-11) ve LDR için %8,1 (%95 GA: 4,3-13) daha düşük şiddetli GU toksisitesi oranları ile ilişkilidir. Şiddetli GI toksisite oranlarının HDR için %0 (%95 GA: %0-%0.2) ve LDR için %1.5(%95 GA: %0.2-3.4) çok düşük olduğu bildirilmektedir. Yüksek doz hızı veya LDR brakiterapi, kabul edilebilir bir toksisite profili ile etkili tedavi seçenekleridir. Bununla birlikte, yayınlanan seriler küçüktür ve muhtemelen toksisite bildirilmemektedir. Sonuç olarak, bu tedavi ideal olarak randomize klinik araştırmalar veya prospektif kayıt çalışmaları kapsamında deneyimli merkezlerde sunulmalıdır (bkz. Tablo 6.3.10).

Tablo 6.3.10: En az 100 hastayı içeren seçilmiş kurtarma brakiterapi çalışmalarında tedaviye bağlı toksisite ve BCR'siz lik olasılığı.

Çalışma	Çalışma Dizaynı	n ve BT şekli	Medyan takip(ay)	Tedavi Toksisitesi	BCR sizlik olasılığı
Lopez ve ark 2019 [1125]	Multisentrik Retrospektif	75 HDR 44 LDR	52	23.5% lateG3+GU	5 yıl %71 (95% GA 65.8-75.9%)
Crook, et al. 2019 [1126]	Multisentrik prospektif	100 LDR	54	14% geç G3 kombine GI/GU	n.r
Smith ve ark. 2020[1127]	Tek merkez Retrospektif	108 LDR	76	15.7%/2.7% geç G3 GU/GI	5 yıl % 63.1 10 yıl %52
Lyczek ve ark. 2009[1128]	Tek merkez retrospektif	115HDR	n.r	12.2%/0.9% geç G3 +GU/GI	%60 40 ayda

BT = brakiterapi ; G = grade; GI = gastro-intestinal; GU = genito-üriner; HDR = Yüksek doz yüzdesi ; LDR = düşük doz yüzdesi;; n = hasta sayısı; n.r. = bildirilmedi;

6.3.5.2.3.2 Radyoterapi başarısızlığı için salvage stereotaktik ablatif vücut radyoterapisi

6.3.5.2.3.2.1 Onkolojik sonuçlar ve morbidite

Stereotaktik ablatif vücut radyoterapisi (CyberKnife® veya linac bazlı tedavi), RT sonrası lokal nüksü tedavi etmek için potansiyel olarak uygulanabilir yeni bir seçenektir. İyi IPSS skoru olan, obstrüksiyon olmayan, iyi PS ve histolojik olarak kanıtlanmış lokalize lokal rekürrensli, özenle seçilmiş hastalar SABR için potansiyel adaylardır. Bir meta-analiz ve sistematik derlemede, 206 hastayı içeren çoğunlukla geriye dönük beş çalışma CyberKnife® veya 2 yıllık RFS tahminlerini gösteren linac temelli tedavi ile tedavi edildi (%61.6, %95 GA: %52.6-69.9) [1107]. Geriye dönük çok merkezli bir çalışmada (n = 100) kurtarma öncesi medyan PSA 4.3 ng/mL idi ve hastaların %34'ü on iki ay boyunca (medyan) ADT almıştır. Tüm nüksler biyopsi ile kanıtlanmıştır. Hastalar CyberKnife® ile altı günlük fraksiyonda tek doz 6 Gy (toplam doz 36 Gy) ile tedavi edildi. Ortalama 30 aylık bir takip ile tahmini 3 yıllık BCR'siz ikinci sağkalım %55 idi [1129].

Ortanca kurtarma öncesi PSA değeri 3,9 ng/mL olan histolojik olarak lokal nüksü kanıtlanmış 50 erkeği içeren daha küçük bir retrospektif seride sadece %15'i ek ADT almıştır. Tahmini 5 yıllık BCR'siz sağkalım %60'tı (medyan takip süresi 44 aylık), bu RP, HIFU veya brakiterapili hastaları tedavi eden serilerle karşılaştırılabilir bir sonuçtur [1130]. Tablo 6.3.11, onkolojik sonuçlar ve morbiditeyi ele alan daha büyük iki SABR serisinin sonuçlarını özetlemektedir.

Tablo 6.3.11: En az 50 hastayı içeren seçilmiş SABR çalışmalarında tedaviye bağlı toksisite ve BCR'siz sağkalım

Yazar	Çalışma Dizaynı	n ve RT-şekli	Medyan Takip süresi (ay)	Fraksiyonel (S D/TD)	ADT	Tedavi toksisitesi	BCR-siz yaşam beklentisi
Fuller ve ark	Tek merkezli retrospektif	50 cyber knife	44	SD 6.8 Gy TD 34 Gy	7/50	5 yıl %80 geç G3+GU	5 yıl % 60
Pasquier, ve ark. 2020 [1129]	Multisentrik retrospektif	100 Cyber Knife	30	SD 6 Gy TD 36 Gy	34/100 medyan 12 ay	3 yıl. grade 2+ GU 20.8% GI 1%	3 yıl 55%

BCR = biyokimyasal rekürrenssiz sağ kalım ; n = hasta sayısı; SD = tek doz; TD = total doz;

6.3.5.2.3.2.2 Morbidite

50 ardışık hasta ile yapılan retrospektif tek merkezli bir çalışmada sadece 5 yıllık derece kronik anlamlı toksisite 2+ ve derece 3+ GU oranları sırasıyla %17 ve %8 olarak tespit edilmiştir. GI toksisite > derece 1 görülmedi. Kayda değer bir şekilde, salvaj SBRT öncesi cinsel açıdan güçlü olan on beş hastadan on ikisi daha sonra güç

kaybetti [1130]. Retrospektif bir Fransız (GETUG) çok merkezli serisinde (n = 100) 3 yıllık geç dereceli 2+ GU ve GI toksisite sırasıyla %20,8 (%95 GA: %13–29) ve %1 (%95 GA: 0,1) idi. –%5.1) [1129].

6.3.5.2.3.2.3 Salvaj stereotaktik ablatif vücut radyoterapisinin özeti
Şimdiye kadarki cesaret verici sonuçlara rağmen, SABR ile tedavi edilen hasta sayısı nispeten sınırlıdır. Daha yüksek dereceli 2+ GU yan etkileri oranları göz önüne alındığında, SABR yalnızca seçilmiş hastalara, deneyimli merkezlerde bir klinik araştırmanın veya iyi tasarlanmış ileriye dönük çalışmanın bir parçası olarak sunulmalıdır.

6.3.5.2.4 Salvaj HIFU
6.3.5.2.4.1 Onkolojik sonuçlar
Salvaj HIFU, radyoterapi sonrası tekrarlayan PCa için alternatif bir termal ablasyon seçeneği olarak ortaya çıkmıştır. SCAP'den nispeten daha yeni olduğu için salvaj HIFU verileri daha da sınırlıdır. Sistematik review ve meta-analiz, salvaj HIFU'sunu değerlendiren 20 çalışmayı (n = 1.783) içeriyordu [1107]. Hastaların ezici çoğunluğu (%86) tüm bez salvaj HIFU tedavisi aldı.. Kurtarma HIFU'su için düzeltilmiş havuzlanmış analiz 2 yıllık BCR'siz sağkalım için %54,14 (%95 GA: 47,77–60,38) ve 5 yıllık BCR'siz sağkalım için %52,72 (%95 CI: %42,66–62,56) idi. Ancak, kanıtların kesinliği düşüktü. Tablo 6.3.12, onkolojik sonuçlarla ilişkili olarak salvaj HIFU'ya ilişkin bugüne kadarki en büyük serilerin bir seçiminin sonuçlarını özetlemektedir (yalnızca BCR).

Tablo 6.3.12: En az 250 hastayı içeren prostat vaka serilerinin seçilmiş salvaj kriyoablasyonunun onkolojik sonuçları

Çalışma	n	Medyan sağkalım (n)	Sonuç Değerlendirme Zamanlaması	BCRsizlik	Başarısızlık Tanımı
Crouzet ve ark.2017[1131]	418	39.6	5	%49	Phoenix Kriterleri
Murat, ve ark. 2009 [1132]	167	Ortalama 18.1	3	25.0% (yüksek-risk) 53.0% (düşük-risk)*	Phoenix kriterleri veya pozitif biyopsi veya HIFU sonrası kurtarma tedavisinin başlatılması
Kanthabalan ve ark. 2017 [1133]	150	35	3	%48	Phoenix kriterleri
Jones, ve ark. 2018 [1134]	100	12.0	1	50.0%	Nadir PSA > 0.5 ng/mL veya pozitif biyopsi

**Sonuçlar pre- EBRT D'Amico risk gruplarına göre sınıflandırıldı. BCR = bioyokimyasal rekürrens ; n = hasta sayısı.*

6.3.5.2.4.2 Morbidite
Kurtarma HIFU ile ilgili temel yan etkiler ve komplikasyonlar arasında üriner inkontinans, mesane çıkış obstrüksiyonuna bağlı üriner retansiyon, rektoüretral fistül ve ED yer alır. Sistematik inceleme ve meta-analiz, salvaj HIFU ciddi GU toksisitesi için ayarlanmış bir havuzlanmış analiz gösterdi %22,66'lık (%95 GA: %16,98-28,85) bir sonuç gösterdi[1107]. Kanıtların kesinliği düşüktü. Tablo 6.3.13, GU etkiler ile ilgili olarak bugüne kadar kurtarma HIFU'suna ilişkin en büyük serilerin bir seçim sonuçlarını özetlemektedir.

Table 6.3.13: Perioperatif morbidite, erektil fonksiyon ve üriner inkontinans en az 100 hastayı içeren seçilmiş kurtarma HIFU vaka serisi

Çalışma	n	Sonuç Değerlendirme zamanı (yıl)	İnkontinans* (%)	Obstrüksiyon/ retansiyon (%)	Rektoüretral Fistül (%)	ED (%)
Crouzet ve ark 2017[1131]	418	Medyan 39.6	42.3	18	2.3	n.r
Murat, et al.2009 [1132]	167	Median 18.1	49.5	7.8	3.0	n.r.
Kanthabalan ve ark 2017[1133]	150	24	12.5	8	2	41.7

Jonas ve ark	100	12	42	49	5	74

**İnkontinans heterojen olarak tanımlandı; rakamlar en az 1 ped kullanımını temsil etmektedir. ED = erektil disfonksiyon; n.r. = rapor edilmedi; n = hasta sayısı.*

6.3.5.2.4.3 Salvaj HIFU özeti

Rutin klinik uygulamada salvaj HIFU endikasyonlarına ilişkin herhangi bir tavsiyeyi yasaklayan yüksek kesinlikli veri eksikliği vardır. Salvaj ortamında kullanımıyla ilişkili önemli bir morbidite riski de vardır. Sonuç olarak, salvaj HIFU, yalnızca bir klinik araştırmanın veya iyi tasarlanmış ileriye dönük kohort çalışmasının bir parçası olarak deneyimli merkezlerde seçilmiş hastalarda gerçekleştirilmelidir.

6.3.6 Tekrarlayan hastalar için hormon tedavisi

Panel, 2000'den itibaren yayınlanan çalışmaları içeren sistematik bir inceleme yürütmüştür [1135]. Primer tümörün önceki iyileştirici tedavisinden sonra HT'nin klinik etkinliği konusunda çelişkili sonuçlar bulundu. Bu derlemenin araştırma sorusunu ele alan tek RKÇ da dahil olmak üzere bazı çalışmalar HT'nin olumlu bir etkisi olduğunu bildirmiştir (erken HT grubunda OS'de %86'ya karşı %79 avantaj) [1136]. Diğer çalışmalar, erken ve gecikmiş HT veya HT uygulanmaması arasında herhangi bir fark bulmadı. Bir çalışmada HT'nin olumsuz bir etkisi bulundu [1137]. Bu, (erken) HT için klinik olarak uygun olmayan vakaların seçilmesinin ve bu hastalarda daha yoğun tanısal çalışma ve takibin sonucu olabilir.

Çalışılan popülasyon, tümör biyolojisi ve dolayısıyla hastaların klinik seyri açısından oldukça heterojendir. Kötü sonuçlar için öngörücü faktörler; KRPK, uzak metastazlar, CSS, OS, kısa PSA-DT, yüksek ISUP derecesi, yüksek PSA, artan yaş ve komorbiditelerdir. Boorjian ve arkadaşlarının çalışması gibi[1065] bazı çalışmalarda, temel olarak yüksek bir ISUP derecesi ve kısa bir PSA-DT (çoğunlukla 6 aydan kısa) ı bulunan yüksek riskli hastaların, özellikle uzun yaşam beklentisi olan hastaların erken HT den en çok fayda sağladığı gösterilmiştir. (erken)

Bu ortamda sağkalım sonuçları üzerinde önemli bir etkisi olması muhtemel olmasa da, farklı HT türlerinin etkinliği hakkında hiçbir veri bulunamadı. Steroid olmayan anti-androjenlerin kastrasyona kıyasla daha düşük olduğu iddia edilmiştir, ancak bu fark M0 hastalarında görülmemiştir. [1064]. Dahil edilen RKÇ'larden biri, aralıklı HT'nin OS ve CSS açısından sürekli HT'den avantajsız olmadığını söylemiştir [1138]. Yaşam kalitesinin bazı alanların küçük bir avantaj bulundu, ancak genel yaşam kalitesi için anlamlı fark bulunamadı. Bu RKÇ'nIn önemli bir sınırlaması, PSA-DT veya ilk risk faktörleri gibi herhangi bir sınıflandırma kriterinin olmamasıdır. Kesin etkililiğin olmamasına ve şüphesiz ilişkili önemli yan etkilere dayanarak, birincil küratif tedaviden sonra nüksü olan hastalara standart HT uygulanmamalıdır, çünkü bunların yalnızca küçük bir kısmı metastaz veya PCa ile ilişkili ölüme ilerleyecektir. HT'nin amacı, OS'yi iyileştirmek, uzak metastazları ertelemek ve yaşam kalitesini iyileştirmek olmalıdır. Sadece HT'ye verilen biyokimyasal yanıt, bir hasta için hiçbir klinik fayda sağlamaz. Daha yaşlı hastalar ve komorbiditesi olanlar için HT'nin yan etkileri yaşam beklentisini bile azaltabilir; özellikle kardiyovasküler risk faktörlerinin dikkate alınması gerekir [1139, 1140]. Erken HT, esas olarak nükste kısa bir PSA-DT (< 6-12 ay) veya yüksek bir başlangıç ISUP derecesi (> 2/3) ve uzun bir yaşam beklentisi ile tanımlanan hastalık ilerlemesi açısından en yüksek riske sahip olanlar için uygulanmalıdır.

6.3.7 Gözlem

Seçilmemiş nüks eden hastalarda metastaz gelişimine kadar geçen medyan aktüel süre 8 yıl olacaktır ve metastazdan ölüme kadar geçen medyan süre daha fazla 5 yıl olacaktır [937]. EAU Düşük Riskli BCR özelliklerine sahip hastalar (bkz. Bölüm 6.3.3), yaşam beklentisi 10 yıldan az olan uygun olmayan hastalar veya kurtarma tedavisine girmek istemeyen hastalar için aktif takip uygulanabilir bir seçenek olabilir.

6.3.8 Küratif amaçlı tedaviden sonra ikinci basamak tedavi için kılavuzlar

Lokal Kurtarma Tedavisi	**Güç Derecesi**
Radikal prostatektomi sonrası biyokimyasal nüks (BCR) için öneriler	
Prostat-spesifik antijen (PSA) takibini, EAU Düşük-Risk BCR hastalarınaönerin	Zayıf
Art arda iki PSA yükselmesi olan erkeklere erken salvaj yoğunluk ayarlı radyoterapi/hacimsel ark radyasyon tedavisi artı görüntü kılavuzluğunda radyoterapi önerin.	Güçlü
Negatif bir pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/CT) taraması, aksi belirtilmedikçe kurtarma radyoterapisini (SRT) geciktirmemelidir.	Güçlü
Tedaviye başlamadan önce PSA eşiğini beklemeyin. SRT kararı verildiktensonra en kısa sürede SRT (en az 64 Gy) verilmelidir.	Güçlü
BCR'li erkeklere SRT'ye ek olarak hormonal tedavi önerin.	Zayıf

Radyoterapi sonrası BCR için öneriler	
Prostat-spesifik antijen (PSA) takibini, EAU Düşük-Risk BCR hastalarınaönerin	Zayıf
Deneyimli merkezlerde yürütülen bir klinik çalışma ortamında veya iyitasarlanmış ileriye dönük kohort çalışmasında biyopsi ile kanıtlanmış lokal nüksü olan çok seçilmiş hastalara yalnızca kurtarma radikal prostatektomisi (RP), brakiterapi, yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason veya kriyocerrahi ablasyon teklif edin.	Güçlü
Sistemik kurtarma tedavisi önerisi	
PSA katlanma süresi > 12 ay olan M0 hastalara androjen yoksunluğu tedavisi önermeyin.	

6.4 Tedavi: Metastatik prostat kanseri

6.4.1 Giriş

Mevcut tüm prospektif veriler, BT taraması ve kemik taramasına dayalı M1 hastalık tanımına dayanmaktadır. Daha yeni, daha hassas görüntülemelerin tedavi ve sonucu üzerindeki etkisi henüz değerlendirilmemiştir.

6.4.2 Prognostik faktörler

Yeni metastaz tanısı konmuş hastaların, tek başına ADT ile medyan sağkalımı yaklaşık 42 aydır; ancak M1 popülasyonu heterojen olduğundan sağkalım süreleri oldukça değişkendir [1141]. Kemik metastazlarının sayısı ve yeri, viseral metastazların varlığı, ISUP derecesi, PS durumu ve ilk tanı anı PSA alkalin fosfataz dahil olmak üzere sağkalım için birkaç prognostik faktör önerilmiştir, ancak yalnızca birkaçı doğrulanmıştır [1142-1145].

CHAARTED (Prostat Kanserinde Yaygın Hastalık için Kemo-Hormonal Tedavi vs Androjen Ablasyonu Randomize Çalışması) [1145-1147] tarafından potansiyel bir öngörücü olarak hastalığın 'volümü' ileri sürüldü ve güçlendirilmiş alt grup analizinde prostat RT ve ADT eklenmesinin faydasını öngörebildiği gösterildi [1148].

Senkron (veya de novo) metastatik hastalığın, "metakron" metastatik hastalıkla karşılaştırıldığında daha iyi bir prognoza sahip olduğu gösterilmiştir [1149].

Büyük bir SWOG 9346 kohortuna dayanarak, 7 aylık ADT'den sonraki PSA seviyesi kullanılarak 3 prognostik grup oluşturuldu (bkz. Tablo 6.4.2) [1150]. CHAARTED çalışmasında, dosetaksel eklenmesinden bağımsız olarak, metastatik hastalıkta ADT alan erkekler için 7 ayda PSA < 0.2 ng/mL olması bir prognostik belirteç olarak doğrulanmıştır [1151].

Tablo 6.4.1 CHAARTED [1145-1147] ve LATITUDE'a göre yüksek ve düşük volüm ve risk tanımı [812]

	Yüksek	Düşük
CHAARTED (volüm)	> 1 vertebra veya pelvis dışı olmak üzere ≥ 4 Kemik metastazı **VEYA** Visseral metastaz *	Daha az
LATITUDE (risk)	> 2 yüksek riskli özellik: • > 3 Kemik metastazı • Visseral metastaz • > ISUP grade 4	Daha az

** Lenf nodları viseral metastaz olarak kabul edilmez.*

Tablo 6.4.2: SWOG 9346 çalışmasına göre prognostik faktörler [1150]

7 aylık kastrasyondan sonra PSA	ADT monoterapisinde medyan sağkalım
< 0.2 ng/mL	75 ay
0.2 < 4 ng/mL	44 ay
>4 ng/mL	13 ay

6.4.3 Birinci basamak hormonal tedavi

Birincil olarak ADT, 50 yılı aşkın bir süredir standart tedavi (ST) olmuştur [775]. Ne orşiektomi ne de bir LHRH agonisti veya antagonisti için onkolojik sonuçlar açısından belirli bir ADT tipi lehine yüksek düzeyde kanıt yoktur. Testosteron düzeyi orşiektomi ve LHRH antagonisti ile çok daha hızlı azalır, bu nedenle omurilik bası veya kanserden kaynaklanan diğer olası komplikasyonları olan hastalar tercihen bilateral orşiektomi veya LHRH antagonistleri ile tedavi edilmelidir.

Bazı çalışmalarda, LHRH antagonistleri ile tedavi edilen hastalarda kardiyovasküler yan etkilerin, LHRH agonistleri ile tedavi edilen hastalara kıyasla daha az sıklıkta görüldüğüne dair öneri mevcuttur

[795,1152,1153]; bu nedenle, önceden var olan kardiyovasküler hastalığı veya diğer kardiyovasküler risk faktörleri olan hastaların, kimyasal bir kastrasyon seçildiği takdirde antagonistlerle tedavi edilmesi düşünülebilir.

6.4.3.1 Non-steroid antiandrojen monoterapisi

Non-steroid anti-androjen (NSAA) monoterapisini kastrasyonla (tıbbi veya cerrahi) karşılaştıran bir Cochrane incelemesine dayanarak, NSAA'nın Total sağkalım (OS), klinik progresyon, tedavi başarısızlığı ve yan etkiler nedeniyle tedavinin kesilmesi açısından daha az etkili olduğu kabul edilmiştir [1154]. Bu derlemeye dahil edilen çalışmaların kanıt kalitesi orta olarak derecelendirilmiştir.

6.4.3.2 Aralıklı vs. sürekli androjen deprivasyon tedavisi

Üç bağımsız inceleme [1155-1157] ve iki meta-analiz [1158,1159] aralıklı androjen deprivasyon (AAD) tedavisinin klinik etkinliğini inceledi. Yalnızca 3'ü özellikle M1 hastalığı olan hastalarda yürütülen olmak üzere bu incelemelerin tümü, 8 RKÇ'yi içeriyordu. Kalan 5 çalışma, çoğunlukla lokal-ileri ve relaps olan metastatik hastalar olmak üzere farklı hasta gruplarını içeriyordu.

SWOG 9346, şimdiye kadar M1b hastalarında AAD'yi ele alan en büyük çalışmadır [1160]. Taranan 3.040 hastadan sadece 1.535 hasta dahil edilme kriterlerini karşıladı. Bu, en iyi ihtimalle M1b hastalarının yalnızca %50'sinin AAD için aday, yani en iyi PSA yanıt verenler olmasının beklenebileceğini vurgulamaktadır. Bu, sonuca bağlanmayan bulgular saptanan non-inferiority çalışmasıydı: gerçek üst sınır, önceden belirlenmiş %90 üst sınır olan 1.2'nin (HR: 1.1, GA: 0.99–1.23) üzerindeydi, önceden belirlenmiş non-inferiority sınırı elde edilemedi ve sonuçlar herhangi bir tedavi kolu için anlamlı bir inferiority göstermedi. Bununla birlikte, bu çalışmaya dayanarak AAD ile daha düşük sağkalım tamamen dışlanamamaktadır.

Diğer çalışmalarda TS için toplam HR: 1,02 (0,94-1,11) saptanmış, herhangi bir sağkalım farkı gösterilmemiştir [1155]. Bu derlemeler ve meta-analizler, IAD ve sürekli ADT arasında OS veya Kansere özgü sağkalım (CSS)'de bir farkın olası olmadığı sonucuna varmıştır. Mevcut faz III çalışmalarının derlemesi çoğu çalışmanın limitasyonlarını vurguladı ve non-inferiority sonuçlarının temkinli yorumlanmasını önerdi [1161]. M1 hastalarında IAD vs. sürekli ADT'yi ele alan çalışmaların hiçbiri sağkalım yararı göstermedi, ancak sürekli ADT ile artmış OS ve (progresyonsuz sağkalım) PFS'ye yönelik sürekli bir eğilim vardı. Ancak, bu çalışmaların çoğu non-inferiority çalışmalarıydı. Bazı kohortlarda cinsel işlev üzerindeki olumsuz etki IAD ile daha az belirgindi. Yaşam kalitesi açısından, özellikle sıcak basması gibi tedaviyle ilişkili yan etkiler açısından IAD'yi destekleyen bir eğilim vardır [1162,1163].

6.4.3.3 Erken vs. ertelenmiş androjen deprivasyon tedavisi

Yeni nesil hormonal tedaviler için de hormonal tedaviye erken başlanmasının faydalı olduğuna dair artan kanıtlar vardır. Metastatik hormona duyarlı hastalığı olan hastaların çoğunda; özellikle günümüzde standart olan kombinasyon tedavileriyle spesifik ayarlanmış randomize faz 3 çalışmaların yetersiz olmasına rağmen semptomların başlangıcından önce erken tedavi önerilir.

2002 tarihli bir Cochrane derlemesi dört RKÇ'yi içeriyordu: VACURG I ve II çalışmaları, MRC çalışması ve ECOG 7887 çalışması [1164]. Bu çalışmalar PSA öncesi dönemde yürütülmüş ve ileri metastatik veya metastatik olmayan erken vs. ertelenmiş ADT almış PCa'lı hastaları içermiştir [1164]. Erken ADT progresyonu önemli ölçüde azaltmasına rağmen, CSS'de hiçbir gelişme gözlenmemiştir. Cochrane analizi 2019'da güncellenmiş ve erken ADT'nin muhtemelen herhangi bir nedenden ölüme kadar geçen süreyi ve PCa'dan ölüme kadar geçen süreyi uzattığı sonucuna varmıştır [1165]. Analiz, ayrı olarak değerlendirilmeyen çok sınırlı sayıda M1 hastasını içerdiğinden, bu düzenleme ile erken ADT'nin yararı kanıtlanamamıştır. Metastatik hormona duyarlı düzenlemede kombinasyon terapilerini test eden çalışmaların tümü aynı zamanda asemptomatik hastaları da içermiştir.

Ertelenmiş tedavi için muhtemelen düşünülebilecek metastazlı hastalığı olan adaylar, güçlü bir şekilde tedaviye bağlı yan etkilerden kaçınmayı isteyen asemptomatik hastalardır. Ertelenmiş tedavi ile hormon tedavisinden fayda görmeden semptom oluşumu ve hatta PCa'dan ölme riski vurgulanmıştır [873,885], ancak çalışmalar yeni nesil görüntülemeler kullanılmadan önceki dönemdendir.

Ertelenmiş tedavi planlanan ilerlemiş PCa'lı hastalar yakın takibe uygun olmalıdır. Diğer bir potansiyel istisna, ADT'nin başlamasını ertelemek için güçlü bir isteği olan tekrarlayan oligometastatik hastalığı olan hastalardır (bkz. Bölüm 6.4.7).

6.4.4 ***Kombinasyon tedavileri***

Aşağıdaki kombinasyon tedavilerinin tümü, aralıklı ADT ile değil, sürekli ADT ile incelenmiştir.

6.4.4.1 Eski nesil NSAA ile komplet androjen blokajı

1.286 M1b hastasında yapılan en büyük RKÇ, flutamidli veya flutamidsiz cerrahi kastrasyon arasında hiçbir fark bulmamıştır[1166]. Bununla birlikte, diğer anti-androjenler veya kastrasyon modaliteleri ile elde edilen

sonuçlar farklılık göstermiştir ve sistematik derlemeler, bir (non-steroid antiandrojen) NSAA kullanan (komplet androjen blokajı) CAB'nin monoterapiye (cerrahi kastrasyon veya LHRH agonistleri) karşı 5 yıldan fazla sağkalımda [1169] küçük bir sağkalım avantajı (< %5) sağladığını göstermiştir [1167,1168] ancak küçük bir hasta alt grubundaki bu minimal avantaj, uzun süreli NSAA kullanımıyla ilişkili artan yan etkilere karşı dengelenmelidir. Ek olarak, bir faz III çalışmasında [1170] enzalutamide karşı NSAA için spesifik olarak gösterildiği gibi, yeni kombinasyon terapileri (bkz. Tablo 6.4.3, 6.4.4, 6.4.5) daha etkilidir, bu nedenle sadece diğer kombinasyon tedavileri mevcut değilse NSAA'larla kombinasyon düşünülmelidir.

6.4.4.2 Diğer ajanlarla birlikte androjen deprivasyonu

6.4.4.2.1 Kemoterapi ile birlikte androjen deprivasyon tedavisi

Üç büyük RCT yürütülmüştür [881.1145,1171]. Tüm çalışmalar, standart tedavi (SOC) olarak tek başına ADT ile ADT ile eş zamanlı dosetakseli (75 mg/m^2, ADT başlangıcından sonraki 3 ay içinde her 3 haftada bir) karşılaştırmıştır. Her üç çalışmada da birincil amaç OS'yi değerlendirmekti. Önemli bulgular Tablo 6.4.3'te özetlenmiştir.

Table 6.4.3: Önemli bulgular - Kemoterapi ile kombine hormon tedavisi

	STAMPEDE [881, 1172]		**GETUG-AFU** 15 [1171]		**CHAARTED** [1145,1146]	
	ADT	ADT + Dosetaksel + P	ADT	ADT + Dosetaksel	ADT	ADT + Dosetaksel
N	1,184	592	193	192	393	397
Yeni tanılı M+	%58	%59	%75	%67	%73	%73
Anahtar dahil etmekriterleri	Uzun süreli ADT planlanan hastalar - yeni tanılı M1 veya N+ durumları - lokal ileri (cT3 cT4, ISUP derecesi >4, PSA > 40 ng/mL'den en az ikisi) - lokal tedavi edilen relaps hastalıktaPSA > 4 ng/mL ve PSA-DT < 6 ay olması veya PSA > 20 ng/mL,veya nodal veya metastatik relaps		Metastatik hastalık Karnofskyskoru > %70		Metastatik hastalık ECOG PS 0, 1 veya 2	
Temel amaç	OS		OS		OS	
Ortanca takip süresi (ay)	43; 78.2 (güncelleme M1)		50		54 (güncelleme)	
HR (95% CI)	0.78 (0.66-0.93)		1.01 (0.75-1.36)		0.72 (0.59-0.89)	
Sadece M1						
N	1,086		-		-	
HR (95% CI)	0.81 (0.69-0.95)		-		-	

ADT = androjen deprivation tedavisi; CI = güven aralığı; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HR = hazard ratio; ISUP = International Society for Urological Pathology; n = hasta sayısı; OS = total sağkalım; P = prednizon; PSA-DT = prostat-spesifik antigen-doubling zamanı.

GETUG 15 çalışmasında, tüm hastalarda de novo veya birincil tedaviden sonra M1 PCa vardı [1171]. Daha önceki tedavi ve Glass risk faktörlerine dayalı olarak sınıflandırıldılar [1142]. CHAARTED çalışmasında aynı dahil etme kriterleri uygulandı ve hastalar hastalık volümüne göre sınıflandırıldı (bkz. Tablo 6.4.1) [1145].

STAMPEDE, referans kolu (ADT monoterapisi) 1.184 hasta içeren çok kollu çok aşamalı bir çalışmadır. Deney kollarından biri ADT ile kombine edilmiş dosetaksel (n = 593), bir diğeri zoledronik asit ile kombine edilmiş dosetakseldir (n = 593). M1 veya N1 olan veya şu 3 kriterden ikisine sahip olan hastalar dahil edilmiştir: T3/4, PSA > 40 ng/mL veya ISUP derecesi 4-5. Ayrıca, aşağıdaki kriterlerden birini karşılayan lokal tedaviden sonra nüksetmiş hastalar dahil edilmiştir: PSA-DT < 6 ay ve PSA > 4 ng/mL veya PSA > 20 ng/mL, N1 veya M1. Metastatik hastalık hacmi (yüksek/düşük hacim) [881] ile ilgili herhangi bir sınıflandırma kullanılmamıştır. Her 3 çalışmada da toksisite esas olarak hematolojiktir ve yaklaşık %12-15 grade 3-4 nötropeni ve %6-12 grade 3-4 febril nötropeni saptanmıştır. Granülosit koloni uyarıcı faktör reseptörünün (GCSF) kullanımının febril nötro-

peninin azaltılmasında faydalı olduğu gösterilmiştir. GCSF ile birincil veya ikincil profilaksi, mevcut kılavuzlara dayalı olarak yapılmalıdır [1173,1174].

Bu verilere dayanarak, ilk başvuruda metastaz ile başvuran erkeklerde, ilacı almaya uygun olmaları koşuluyla, ADT ile kombine edilen dosetaksel bir standart olarak düşünülmelidir [1174]. Dosetaksel, ön ilaç olarak steroidlerle birlikte 75 mg/m2 standart dozda kullanılır. Sürekli oral kortikosteroid tedavisi zorunlu değildir.

STAMPEDE'de post-hoc analizinde herhangi hacimde benzer aralıkta bulunmasına rağmen [1172] GETUG-AFU 15 ve CHAARTED'den yapılan alt grup analizlerinde, ADT'ye docetaxel eklenmesinin yararlı etkisi en çok de novo metastatik yüksek hacimli hastalığı olan erkeklerde belirgindir [1146,1147]. Sayılar küçük ve olay oranları daha düşük olmasına rağmen, daha önce lokal tedavi görmüş erkeklerde etkiler daha az belirgindir. Bu 3 çalışmayı içeren sistematik bir inceleme ve meta-analiz, SOC'ye dosetaksel eklenmesinin sağkalımı iyileştirdiğini göstermiştir [1174]. 0,77 HR (%95 GA: 0,68-0,87, p < 0,0001), 4 yıllık sağkalımda %9 (%95 GA: 5-14) mutlak iyileşme anlamına gelmektedir. SOC'ye ek olarak dosetaksel başarısızlıksız sağkalımı iyileştirir, 0,64 (0,58-0,70, p <0,0001) HR ile mutlak 4 yıllık başarısızlık oranlarında %16 (%95 GA: 12–19) azalmaya neden olur.

6.4.4.2.2 Yeni hormonal tedavilerle kombinasyon (abirateron, apalutamide, enzalutamide)

İki büyük RKÇ'de (STAMPEDE, LATITUDE), mHSPC'li erkeklerde ADT'ye abirateron asetat (günlük 1000 mg) artı prednizon (günde 5 mg) eklenmesi incelenmiştir [40,812,1175]. Her iki çalışmanın da birincil amacı OS'de iyileşme idi. Her iki çalışma da önemli bir OS yararı göstermiştir. Yalnızca yüksek riskli metastatik hastaların dahil edildiği LATITUDE'da, HR 0,62 (0,51-0,76) değerine ulaşmıştır [812]. STAMPEDE'deki HR, toplam hasta popülasyonunda (metastatik ve metastatik olmayan) 0.63 (0.52-0.76) ve metastatik hasta alt grubunda 0.61 HR ile çok benzerdir [40]. LATITUDE çalışmasına sadece yüksek riskli hastalar dahil edilirken, STAMPEDE'den yapılan bir post-hoc analiz, risk veya hacim sınıflandırması ne olursa olsun aynı yararı göstermiştir [1176].

PFS, radyografik ilerlemeye kadar geçen süre, ağrıya kadar geçen süre veya kemoterapiye kadar geçen süre gibi tüm ikincil hedefler pozitif ve kombinasyon lehinde saptanmıştır. Temel bulgular Tablo 6.4.4'te özetlenmiştir. ADT monoterapisine kıyasla ADT artı (abirateron asetat + prednizon) AAP kombinasyonu ile tedaviye bağlı ölümlerde hiçbir fark gözlenmemiştir (HR: 1.37 [0.82-2.29]). Ancak, LATITUDE'a (%12) kıyasla STAMPEDE'de (%20) kombinasyon kollarındaki toksisite nedeniyle iki kat daha fazla hasta tedaviyi bırakmıştır. Bu verilere dayanarak, ADT ile birleştirilmiş AAP, metastaz ile başvuran erkeklerde, ilacı almaya uygun olmaları koşuluyla standart olarak düşünülmelidir (bkz. Tablo 6.4.4) [1175].

Üç büyük RKÇ'de (ENZAMET, ARCHES ve TITAN), mHSPC'li erkeklerde ADT'ye AR antagonistlerinin eklenmesi test edilmiştir [810,811,1170]. ARCHES'te birincil sonlanım noktası radyografik PFS (rPFS) idi. Radyografik PFS, enzalutamid ve ADT kombinasyonunda 0,39 HR (0,3–0,5) ile anlamlı olarak iyileşme göstermiştir. Hastaların yaklaşık %36'sında düşük hacimli hastalık vardı; yaklaşık %25'i önceden lokal tedavi görmüştü ve hastaların %18'i daha önce dosetaksel almıştı. ENZAMET'te birincil sonlanım noktası OS idi. ADT'ye enzalutamid eklenmesi, 0,67 (0,52-0,86) HR ile OS'yi iyileştirmiştir. Hastaların yaklaşık yarısında birlikte dosetaksel kullanımı vardı; yaklaşık %40'ı önceden lokal tedavi görmüştü ve hastaların yaklaşık yarısında düşük hacimli hastalık vardı [811]. TITAN çalışmasında ADT artı apalutamid kullanılmış ve rPFS ve OS birlikte birincil sonlanım noktaları olmuştur. Radyografik PFS, apalutamid eklenmesiyle 0.48 HR (0.39-0.6) ile anlamlı olarak iyileşmiştir; 24 ayda OS, 0.67 HR (0.51-0.89) ile kombinasyon lehine iyileşmiştir. Bu çalışmada hastaların %16'sı önceden lokal tedavi görmüş, %37'si düşük hacimli hastalığa sahipti ve %11'i daha önce dosetaksel almıştı [810].

Özetle, yeni AR antagonistlerinin eklenmesi, alt gruplar arasındaki farklılıklara dair ikna edici bir kanıt olmaksızın klinik sonuçları önemli ölçüde iyileştirmektedir. Tedavi edilen hastaların çoğunda de novo metastatik hastalık vardı ve kanıtlar en çok bu durumda ikna ediciydi. Yeni AR antagonistleri ile yapılan çalışmalarda, hastaların bir kısmında metakron hastalık vardı (bkz. Tablo 6.4.5); bu nedenle radikal lokal tedaviden sonra progresyon gösteren erkekler için de kombinasyon düşünülmelidir. Son olarak, yeni bir AR antagonisti artı dosetaksel tedavisinin daha fazla OS faydası sağlayıp sağlamadığı şu anda belirsizdir. Kesin bir sonuca varılmadan önce daha uzun takip verilerine ihtiyaç vardır. Şu anda; toksisite açıkça arttığı için klinik çalışmalar dışında AR antagonistleri + dosetaksel verilmemelidir.

ADT ve dosetaksele abirateron eklenmesinin, PEACE-1 çalışmasında rPFS ve OS'de bir yararı olduğu bildirilmiştir [1176b]. Resmi öneri, verilerin yayınlanmasının ardından dikkate alınacaktır.

Table 6.4.4: STAMPEDE G kolu ve LATITUDE çalışmalarının sonuçları

	STAMPEDE [40]		**LATITUDE** [812]	
	ADT	ADT + AA + P	ADT + plasebo	ADT + AA + P
N	957	960	597	602
Yeni tanılı N+	%20	%19	0	0
Yeni tanılı M+	%50	%48	%100	%100
Temel dahil edilme kriteri	Uzun süreli ADT planlanan hastalar - yeni tanılı M1 veya N+ durumları - lokal ileri (cT3 cT4, ISUP derecesi > 4, PSA > 40 ng/mL'den en az ikisi) - PSA > 4 ng/mL ve PSA-DT < 6 ay ile lokal olarak tedavi edilen nükseden hastalık. veya PSA > 20 ng/mL veya nodal veya metastatik nüks		> Yeni tanılı M1 hastalığı ve 3 risk faktö-ründen 2'si: ISUP derecesi ≥ 4, ≥ 3 kemik lezyonu, ölçülebilir viseral metastaz	
Primer amaç	OS		OS Radiografik PFS	
Medyan takip (ay)	40		30.4	
3-yıl. OS	**%83 (ADT + AA + P)** **%76 (ADT)**		**%66 (ADT + AA + P)** **%49 (ADT + plasebo)**	
HR (95% CI)	0.63 (0.52 - 0.76)		0.62 (0.51-0.76)	
Sadece M1				
N	1,002		1,199	
3-yıl. OS	NA		%66 (ADT + AA + P) %49 (ADT + plasebo)	
HR (95% CI)	0.61 (0.49-0.75)		0.62 (0.51-0.76)	
HR	FFS (biyolojik, radyolojik, klinik veya ölüm): 0,29 (0,25-0,34)		Radyografik PFS: 0.49 (0.39-0.53)	

AA = abirateron asetat; ADT = androjen deprivasyon tedavisi; CI = güven aralığı; FFS = başarısızlıksız sağkalım; HR = hazard ratio; ISUP = International Society of Urological Pathology; n = number of patients; NA = uygun değil; OS = total sağkalım; P = prednizon; PFS = progresyonsuz sağkalım; PSA = prostat-spesifik antijen.

Tablo 6.4.5 ENZAMET ve TITAN çalışmalarının sonuçları

	ENZAMET [1170]		**TITAN** [810]	
	ADT+ eski antagonist +/-dosetaxel (SOC)	ADT + enzalutamid +/-dosetaxel	ADT + plasebo	ADT + apalutamide
N	562	563	527	525
Yeni tanılı M+	%72.1	%72.5	%83.7	%78.3
Düşük hacim	%47	%48	%36	%38
Primer amaç	OS		OS Radyografik PFS	
Medyan takip (ay)	34		30.4	
3-yıl OS	3-yıl sağkalım: %80 (ADT + enzalutamide) %72 (SOC)		2-yıl sağkalım: %84 (ADT + apalutamide) %74 (ADT + plasebo)	
OS için HR (95% CI)	0.67 (0.52-0.86)		0.67 (0.51-0.89)	

ADT = androjen deprivasyon tedavisi; CI = güven aralığı; HR = hazard ratio; n = number of patients; OS = total sağkalım; SOC = standard tedavi; PFS = progresyonsuz sağkalım.

6.4.5 *Hasta seçimi ve tedavi seçimi*

ADT tabanlı bir kombinasyon tedavisi, yeni tanılı mHSPC'li hastalar için standart tedavidir. Yeni tanılı mHSPC'de 6 siklus dosetaksel ile sürekli AAP veya apalutamid veya enzalutamid kullanımını bire bir karşılaştıran veri yoktur. Bununla birlikte, STAMPEDE'deki hastalar, belirli bir süre için standart tedaviye abirateron veya docetaxel eklenmesi şeklinde randomize edilmiştir. Protokolde önceden belirtilmemiş olmasına rağmen, iki deneysel koldan alınan veriler çıkarılmış ve aynı sebeple, bu karşılaştırma için veriler güçlendirilememiştir. Her iki ilaç için sağkalım avantajı benzer saptanmış [1177], AAP artı standart tedavi alan hastalar, docetaxel alan hastalara kıyasla ilk iki yıl boyunca klinik olarak anlamlı daha yüksek global QoL skorları bildirmişlerdir, ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşılmamıştır[1178]. Ayrıca bir meta-analiz her iki ilaç için de önemli bir OS faydası bulamamıştır [1179]. Network meta-analizlerinin limitasyonları, farklı tedavi yararları ve takip süreleri olan değişken hasta popülasyonlarını içermeleridir. STOPCAP sistematik derlemesi ve meta-analizinde, AAP'nin en etkili tedavi olma olasılığı en yüksek olduğu bulunmuştur [1180]. Her iki yöntemin de farklı ve ajana özgü yan etkileri vardır ve tedavi sırasında yan etkilerin sıkı bir şekilde izlenmesini gerektirir. Bu nedenle, seçim büyük olasılıkla hasta tercihi, spesifik yan etkiler, dosetaksel için uygunluk, bulunabilirlik ve maliyet tarafından yönlendirilecektir.

Kombinasyon tedavisinin tek başına ADT'den daha etkili olduğu sonucuna varan yayınlanmış verilerin birkaç network meta-analizi yapılmıştır, ancak kombinasyon tedavilerinden hiçbirinin bir diğerinden üstün olduğu açıkça kanıtlanmamıştır [1181,1182]. Sonuç olarak, hastalara açık kontrendikasyonlar veya asemptomatik hastalık ve çok kısa yaşam beklentisi (kanser dışı komorbiditelere dayalı) olmadıkça kombinasyon tedavisi önerilmelidir.

6.4.6 ***Yeni tanılı metastatik hastalıkta primer tümörün tedavisi***

Metastatik kastrasyona duyarlı hastalığı olan erkeklerde prostat RT'yi değerlendiren ilk rapor edilen çalışma, HORRAD çalışmasıydı. Dört yüz otuz iki hasta tek başına ADT'ye veya prostata IGRT ile ADT artı IMRT'ye randomize edildi. Genel sağkalım önemli ölçüde farklı değildi (HR: 0.9 [0.7-1.14]), PSA progresyonuna kadar geçen medyan süre RT kolunda önemli ölçüde iyileşti (HR: 0.78 [0.63-0.97]) [1183]. STAMPEDE çalışması, prostata RT artı ADT'ye karşı tek başına ADT'ye randomize edilen mCSPC'li 2.061 erkeği değerlendirmiştir. Bu çalışma, primer tümöre RT'nin, seçilmemiş hastalarda OS'yi iyileştirmediğini doğrulamıştır [1148]. Bununla birlikte, CHAARTED'den elde edilen sonuçları takiben verileri analiz etmeden önce, orijinal takip verileri alındı ve hastalar düşük veya yüksek hacimli olarak sınıflandırıldı. Düşük hacimli alt grupta (n = 819) prostat RT eklenmesiyle anlamlı bir OS yararı saptanmıştır ve bu yararın doz artırılmadan elde edildiğinin altı çizilmelidir. STAMPEDE'de kullanılan dozlar ve şablon dikkate alınmalıdır (4 hafta boyunca 20 günlük fraksiyonda 55 Gy veya 6 haftalık fraksiyonlarda 36 Gy 6 Gy veya biyolojik eşdeğer toplam 72 Gy dozu). Bu nedenle prostatın RT'si sadece düşük hacimli metastatik hastalığı olan hastalarda düşünülmelidir. Dikkat çekici bir şekilde, bu hastaların sadece %18'inde ek doketaksel vardır ve hiçbir hastada ek AAP yoktur, bu nedenle üçlü kombinasyonlar hakkında net bir öneri yapılamamaktadır. Ek olarak, devam eden çalışmaların sonuçları beklendiği için bu verilerden RP'nin lokal tedavi olarak düşünelebileceği sonucuna varmak mümkün değildir.

Yukarıdaki iki RKÇ'yi içeren sistematik bir derleme ve meta-analizde yazarlar genel olarak prostat RT'sinin ADT'ye eklenmesinin seçilmemiş hastalarda sağkalımı iyileştirdiğine dair hiçbir kanıt bulunmadığını saptamışlardır (HR: 0.92, %95 GA: 0.81-1.04, p = 0.195) [1184]. Bununla birlikte, dört veya daha az kemik metastazı olan erkeklerde 3 yıllık sağkalımda %7'lik mutlak bir iyileşme ile metastatik yükün sağkalım üzerindeki etkisinde açık bir fark saptanmıştır.

6.4.7 ***M1 hastalarında metastaza yönelik tedavi***

Lokal bir tedaviden sonra nüks eden hastalarda, sistemik tedaviyi geciktirmek amacıyla metastaz hedefli bir tedavi önerilmiştir. Oligo-rekürren PCa'lı erkeklerde cerrahi ± SABR vs. izlem [1185] veya (stereotaktik ablasyon RT) SABR vs. izlem [1098] kullanarak metastaza yönelik tedaviyi (MDT) test eden iki randomize faz II çalışma vardır. Oligo-rekürrens, sadece kolin-PET/BT'de [1185] veya MRI/BT ve/veya kemik taramasıyla [1098] konvansiyonel görüntülemede < 3 lezyon olarak tanımlanmıştır. Örneklem büyüklüğü sırasıyla 62 ve 54 hasta ile küçüktü ve bunların önemli bir kısmında sadece nodal hastalık vardı [1185]. ADT'siz sağkalım birincil sonlanım noktası olan çalışmada MDT ile izleme göre daha uzun süre sağkalım bulunmuştur[1185]. ORIOLE çalışmasında birincil sonlanım noktası, 6 aydan sonraki ilerlemeydi; bu, SBRT ile izleme göre anlamlı derecede daha düşüktü (%19 vs. %61, p = 0,005) [1098]. Şu anda OS'de bir iyileşme önerecek veri bulunmamaktadır. İki kapsamlı derleme; devam eden RKÇ'nin sonuçları elde edilene kadar MDT'yi (SABR) hala deneysel olarak değerlendirilmesi gereken umut verici bir terapötik yaklaşım olarak vurgulamıştır [1186,1187].

6.4.8 *Metastatik hastalığın birinci basamak tedavisi için kılavuzlar*

Aşağıdaki tüm ifadeler, kemik sintigrafisi ve BT taraması ile tanımlanan metastatik hastalığa dayanmaktadır.

Öneriler	ÖG
M1 semptomatik hastalarda semptomları hafifletmek ve potansiyel ciddi ileri hastalık sekelleri (omurilik kompresyonu, patolojik kırıklar, üreter obstrüksiyonu) riskini azaltmak için androjen deprivasyon tedavisi (ADT)ile acil sistemik tedavi önerin.	Güçlü
ADT'ye başlamadan önce, özellikle omurilik kompresyonu veya mesaneçıkım tıkanıklığı gibi yaklaşan klinik komplikasyonları olan hastalara luteinize edici hormon salgılatıcı hormon (LHRH) antagonistleri veya orşiektomi önerin.	Güçlü
Tümörlerinden dolayı asemptomatik M1 hastalarına erken sistemik tedaviönerin.	Güçlü
"Alevlenme" fenomeni riskini azaltmak için LHRH agonistine başlayan M1 hastalarına eski nesil bir androjen reseptörü (AR) antagonistinin kısasüreli uygulamasını önerin.	Zayıf
M1 hastalığı olan hastalara AR antagonisti monoterapisi önermeyin.	Güçlü
ADT artı sistemik tedaviyi içeren kombinasyon tedavisini tüm M1hastalarıyla tartışın.	Güçlü
Kombinasyon tedavisi için herhangi bir kontrendikasyonu yoksa ve kombinasyon tedavisinden fayda sağlamak için yeterli bir yaşam beklentisine sahiplerse (> 1 yıl) ve yan etki riskinin artmasını kabul ediyorsa, ilk prezentasyonu M1 hastalık olan hastalara ADT monoterapisi önermeyin.	Güçlü
İlk prezentasyonu M1 hastalık olan ve dosetaksel için uygun olanhastalara kemoterapi (dosetaksel) ile kombine ADT önerin.	Güçlü
İlk prezentasyonu M1 hastalık olan ve ilgili rejim için yeterince uygunolan hastalara abirateron asetat artı prednizon veya apalutamid veya enzalutamid ile kombine ADT önerin.	Güçlü
İlk prezentasyonu M1 hastalık olan ve CHAARTED kriterlerine göredüşük hacimli hastalığı olan hastalara prostat radyoterapisi (RT) ile kombine ADT (STAMPEDE çalışmasından alınan dozlar ve şablon kullanılarak) önerin.	Güçlü
Klinik çalışmaların dışında (semptom kontrolü hariç) yüksek hacimli(CHAARTED kriterleri) M1 hastalığı olan hastalara ADT ile birlikteherhangi bir lokal tedavi (RT/cerrahi) önermeyin.	Güçlü
Klinik çalışmalar dışında M1 hastalarına cerrahi ile birlikte ADTönermeyin.	Güçlü
M1 hastalarına yalnızca klinik çalışma ortamında veya iyi tasarlanmışprospektif kohort çalışması dahilinde metastaza yönelik tedavi önerin.	Güçlü

6.5 Tedavi: Kastrasyona dirençli PCa (CRPC)

6.5.1 *CRPC'un tanımı*

Kastre serum testosteronu < 50 ng/dL veya 1.7 nmol/L artı şunlardan biri:

a. Biyokimyasal progresyon: PSA'da en az bir hafta arayla üç ardışık ölçümde nadir PSA'ya göre %50'lik iki artış ve PSA > 2 ng/mL
   veya
b. Radyolojik progresyon: Yeni lezyonların oluşması: kemik taramasında iki veya daha fazla yeni kemik lezyonu veya RECIST (Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri) [1188] kullanılarak bir yumuşak doku lezyonu. Tek başına semptomatik progresyon sorgulanmalı ve ileri araştırmaya tabi tutulmalıdır. CRPC'yi teşhis etmek yeterli değildir.

6.5.2 *mCRPC'nin yönetimi - genel hususlar*

mCRPC için tedavi seçimi çok faktörlüdür ve genel olarak şunlara bağlıdır:

- mHSPC ve mHSPC olmayanlar için önceki tedavi;
- mCRPC için önceki tedavi;
- önceki tedaviye göre yanıt kalitesi ve ilerleme hızı;
- androjen reseptör hedefli ajanlar (ARTA) arasında bilinen çapraz direnç;
- ko-medikasyon ve bilinen ilaç etkileşimleri (ilaç özellikleri onaylı özetine bakın);
- bilinen genetik değişiklikler ve microsatellite instability–high (MSI-H)/mismatch repair–defisit (dMMR) durumu;
- bilinen histolojik varyantlar ve DNA onarım eksikliği (platin veya PARPi gibi hedefe yönelik tedaviyi düşünün);
- ilaçların yerel onay durumu ve geri ödeme durumu;
- mevcut klinik araştırmalar;
- hasta ve eşlik eden hastalıkları.

6.5.2.1 Moleküler tanı

Tercihen metastatik karsinom dokusu üzerinde (birincil tümör üzerinde de olabilir) olacak şekilde tüm metastatik hastalara, homolog onarım ve MMR defektleri için somatik genomik testler sunulmalıdır. Alternatif olarak, ancak yine de daha az yaygın olan, dolaşımdaki tümör DNA'sı (ctDNA) üzerinde genetik testler bir seçenektir ve bazı denemelerde kullanılmıştır. Bir test olan FoundationOne® Liquid CDx FDA tarafından onaylanmıştır [1189]. Arızalı MMR değerlendirmesi, MMR proteinleri (MSH2, MSH6, MLH1 ve PMS2) için IHC tarafından ve/veya yeni nesil dizileme (NGS) tahlilleri ile gerçekleştirilebilir [1190]. BRCA1/2, ATM ve MMR için germline testi, klinik olarak endikeyse yüksek risk ve özellikle metastatik PCa için önerilir.

Moleküler tanı, standart bir NGS çoğaltma prosedürü (minimum kapsama derinliği 200 X) kullanılarak sertifikalı (akredite) bir kurum tarafından yapılmalıdır. Genler ve ilgili ekzonlar listelenmelidir; sadece mutasyonlar için DNA değil, klinik olarak ilgili tüm bilgileri elde etmek için füzyonlar ve protein ekspresyonu için RNA'nın da incelenmesi gerekir. Mutasyonları klinik uygunluklarına göre derecelendirmeye yardımcı olan karar desteği kritik önemdedir [191,1192].

PARP inhibitörlerinin kullanımına ilişkin 1. düzey kanıt bildirilmiştir [1193-1195]. Yüksek microsatellite instability (MSI) (veya MMR eksikliği) PCa'da nadirdir, ancak bu hastalar için pembrolizumab FDA tarafından onaylanmıştır ve değerli bir ek tedavi seçeneği olabilir [1196,1197].

Germline moleküler testi, Bölüm 5.1.3 - Kalıtsal PCa için genetik testler'de tartışılmaktadır. Germline testi için öneriler Bölüm 5.1.4'te verilmiştir.

6.5.3 ***Tedavi kararları ve mevcut seçeneklerin sıralaması***

Avrupa'da mCRPC tedavisi için onaylanmış ajanlar, dosetaksel, abirateron/prednizolon, enzalutamid, kabazitaksel, olaparib ve radyum-223'tür. Genel olarak abirateron ve enzalutamid gibi ARTA'ların sıralanması; özellikle ADT'ye ve ilk ARTA'ya yanıt süresi kısaysa (< 12 ay) ve hızlı progresyonun yüksek riskli özellikleri mevcutsa önerilmez (bkz. Bölüm 6.5.8.2'deki ayrıntılı tartışma) [1198,1199].

Tedavi sırasında dosetaksel ve ardından kabazitaksel ile kemoterapinin kullanılması ve hasta hala kemoterapiye uygun olduğunda yeterince erken uygulanması önerilir. Bu, üst düzey kanıtlarla desteklenmektedir [1198].

6.5.4 ***Metastatik olmayan CRPC***

ADT ile tedavi edilen erkeklerde sık yapılan PSA testi, biyokimyasal progresyonun daha erken saptanmasıyla sonuçlanmıştır. Bu erkeklerin yaklaşık üçte biri, iki yıl içinde geleneksel görüntüleme ile tespit edilen kemik metastazı geliştirecektir [207].

CRPC'li ve kemik taraması ve CT taraması kullanılarak saptanabilir klinik metastazı olmayan erkeklerde, başlangıç PSA düzeyi, PSA velositesi ve PSA-DT, ilk kemik metastazına kadar geçen süre, kemik metastazsız sağkalım ve OS [207,1200] ile ilişkilendirilmiştir. Bu faktörler, hangi hastaların metastatik hastalık açısından değerlendirilmesi gerektiğine karar verirken kullanılabilir. PCa Radiographic Assessments for Detection of Advanced Recurrence (RADAR) grubunun bir konsensüs açıklaması, PSA 2 ng/mL'ye ulaştığında kemik taraması ve BT taraması önermiştir ve bu negatifse, asemptomatik erkeklerde PSA 5 ng/mL'ye ulaştığında ve her üç ayda bir PSA testine dayalı olarak PSA'nın her iki katına çıkmasından sonra tekrarlanmalıdır[1201]. Semptomatik hastalar, PSA seviyesinden bağımsız olarak ilgili araştırmalardan geçmelidir. PSMA PET/CT veya tüm vücut MRI gibi daha hassas görüntüleme teknikleriyle, daha fazla hastaya erken mCRPC teşhisi konur [1202]. Bu ortamda PSMA PET/CT kullanımının sonucu iyileştirip iyileştirmediği belirsizliğini korumaktadır.

Üç büyük faz III RKÇ, PROSPER [1203], SPARTAN [1204] ve ARAMIS [1205], plasebo vs enzalutamide (PROSPER), plasebo vs apalutamide (SPARTAN), plasebo vs darolutamide (ARAMIS) ile tedavi edilen nmCRPC (M0 CRPC) hastalarında birincil son nokta olarak metastazsız sağkalımı değerlendirmiştir (bkz. Tablo 6.5.1). M0 durumu, BT ve kemik taramaları ile belirlenmiştir. Yalnızca kısa PSA-DT'si < 10 ay olan metastaz gelişimi açısından yüksek risk taşıyan hastalar dahil edilmiştir. Araştırmalardaki hasta özellikleri, katılımcıların yaklaşık üçte ikisinin PSA-DT'sinin < 6 ay olduğunu ortaya koymuştur. Tüm çalışmalar, önemli bir metastazsız sağkalım yararı göstermiştir. Her üç çalışma da 30 aydan uzun bir takipten sonra OS yararı göstermiştir. Asemptomatik hastalarda bu AR hedefleyenajanlarla uzun süreli tedavi göz önüne alındığında, potansiyel yan etkilerin dikkate alınması ve hastanın buna göre bilgilendirilmesi gerekir.

Table 6.5.1: Randomize kontrollü faz III çalışmalar – nmCRPC

Çalışma	Müdahale	Karşılaştırma	Seçilme kriterleri	Ana sonuçlar
ARAMIS 2019, 2020 [1205, 1206]	ADT + darolutamide	ADT + plasebo	nmCRPC; temel PSA ≥ 2 ng/mL PSA-DT ≤ 10 ay.	Uzak progresyon veya ölümde %59 azalma Medyan MFS: darolutamid 40.4 vs plasebo 18.4 ay; Ölüm riskinde %31 azalma HR = 0,69 (%95 CI: 0,53–0,88) p = 0.003
PROSPER 2018, 2020 [1203, 1207]	ADT + enzalutamide	ADT + plasebo	nmCRPC; temel PSA ≥ 2 ng/mL PSA-DT ≤ 10 ay.	Uzak progresyon veya ölümde %71 azalma Medyan MFS: enzalutamid 36.6 vs plasebo 14.7 ay; Ölüm riskinde %27 azalma HR = 0.73 (%95 CI: 0.61–0.89) p = 0.001
SPARTAN 2018, 2021 [1204, 1208]	ADT + apalutamide	ADT + plasebo	nmCRPC; temel PSA ≥ 2 ng/mL PSA-DT ≤ 10 ay.	Uzak progresyon veya ölümde %72 azalma Medyan MFS: apalutamid 40,5 ve plasebo 16,2 ay; Ölüm riskinde %22 azalma HR = 0.78 (%95 CI: 0.64–0.96)

ADT = androjen-deprivasyon tedavisi; CI =güven aralığı; HR = hazard ratio; MFS = metastazsız sağkalım; nmCRPC = non-metastatik kastrasyon rezistant prostate cancer; PSA-DT = prostat-specifik antijen çiftlenme zamanı.

6.5.5.1 CRPC'de konvansiyonel androjen deprivasyonu

Nihayetinde PCa'lı erkekler, kastrasyona rağmen hastalık ilerlemesinin kanıtlarını gösterecektir. İki çalışma, ikinci ve üçüncü basamak tedaviler sırasında LHRH analoglarına devam eden hastalar için yalnızca marjinal bir sağkalım yararı olduğunu göstermiştir [1209,1210]. Bununla birlikte, prospektif verilerin yokluğunda, kastrasyona devam etmenin potansiyel faydaları, tedavinin minimum riskinden daha ağır basmaktadır. Ek olarak, androjen baskılanması devam eden erkeklerde takip eden tüm tedaviler incelenmiştir, bu nedenle bu hastalarda androjen baskılanmasına devam edilmelidir.

6.5.6 ***Metastatik CRPC'nin birinci basamak tedavisi***

6.5.6.1 Abirateron

Abirateron, faz III COU-AA-302 çalışmasında 1,088 kemo-naif, asemptomatik veya hafif semptomatik mCRPC hastasında değerlendirilmiştir. Hastalar, her ikisi de prednizon ile kombine edilmiş abirateron asetat veya plaseboya randomize edilmiştir [1211]. Viseral metastazı olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Ana sınıflama faktörleri ECOG PS 0 veya 1 ve asemptomatik veya hafif semptomatik hastalıktır. Genel sağkalım ve rPFS, ortak birincil sonlanım noktalarıdır. 22.2 aylık medyan takipten sonra rPFS'de anlamlı bir iyileşme olmuş (medyan 16,5'e karşı 8,2 ay, HR: 0,52, p < 0,001) ve çalışmada körleme kaldırılmıştır. 49.2 aylık medyan takip ile son analizde, OS sonlanım noktası analamlı olarak pozitiftir (30,3 aya karşılık 34.7, HR: 0,81, %95 GA: 0,70-0,93, p = 0,0033) [1212]. Mineralokortikoid fazlalığı ve karaciğer fonksiyon anormallikleri ile ilgili advers olaylar abirateron ile daha sık, ancak çoğunlukla grade 1-2 saptanmıştır. Çalışmanın alt küme analizi, ilacın yaşlı bir popülasyonda (> 75 yaş) da eşit derecede etkili olduğunu göstermiştir [1213].

6.5.6.2 Enzalutamid

Benzer bir hasta popülasyonunu içeren randomize faz III çalışması (PREVAIL) enzalutamid ile plaseboyu karşılaştırmıştır [1214]. Viseral metastazlı erkekler dahil edilmiştir ancak dahil edilen sayılar küçüktü. Kortikosteroidlere izin verilmiş, ancak zorunlu tutulmamıştır. PREVAIL, 1.717 erkekten oluşan bir kemo-naif mCRPC popülasyonunda gerçekleştirilmiş ve hem rPFS'de (HR: 0.186, CI: 0.15-0.23, p < 0.0001) hem de OS'de (HR: 0.706, CI: 0.6–0.84, p < 0.001) olmak üzere yardımcı birincil sonlanım noktalarında anlamlı iyileşme gösterilmiştir. Hastaların %78'inde PSA'da > %50 azalma görülmüştür. Klinik olarak en yaygın yan etkiler yorgunluk ve hi-

pertansiyondu. Enzalutamid, 75 yaş üstü erkeklerde [1215] ve ayrıca viseral metastazı olan veya olmayanlarda [1216] eşit derecede etkili saptanmış ve iyi tolere edilmiştir. Bununla birlikte, karaciğer metastazı olan erkekler için fark edilebilir bir avantaj görülmemiştir [1216,1217].

Enzalutamid ayrıca, randomize çift kör bir faz II çalışmada (TERRAIN) 50 mg/gün bikalutamid ile karşılaştırılmıştır ve PFS'de (15.7 aya vs. 5.8 ay, HR: 0.44, p < 0.0001) enzalutamid lehine anlamlı bir iyileşme göstermiştir [1217]. Genişletilmiş takip ve son analiz ile OS ve rPFS'deki fayda doğrulanmıştır [1218].

6.5.6.3 Dosetaksel

Mitoksantron artı prednizon ile karşılaştırıldığında, dosetaksel bazlı kemoterapi ile medyan sağkalımda 2.0-2.9 aylık istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme gösterilmiştir [1219,1220]. Standart birinci basamak kemoterapi, günde iki kez 5 mg prednizon (BID), 10 döngüye kadar, 3 haftalık dozlarda, doketaksel 75 mg/m2'dir. Kontrendikasyonlar varsa veya majör semptomlar yoksa prednizon atlanabilir. Aşağıdaki bağımsız prognostik faktörler: viseral metastazlar, ağrı, anemi (Hb < 13 g/dL), kemik taraması progresyonu ve önceki estramustin; dosetaksele yanıtı sınıflandırmaya yardımcı olabilir. Hastalar üç risk grubuna ayrılabilir: düşük risk (0 veya 1 faktör), orta (2 faktör) ve yüksek risk (3 veya 4 faktör) ve sırasıyla 25.7, 18.7 ve 12.8 aylık üç önemli farklı medyan OS tahmini gösterir. [1221].

Yaş tek başına doketaksel için bir kontrendikasyon değildir [1222] ancak Bölüm 5.4 - Yaşam beklentisi ve sağlık durumunun tahmin edilmesi [1223]'te tartışıldığı gibi dikkatli izleme ve komorbiditelere dikkat edilmelidir. Standart doz ve programı tolere edemediği düşünülen mCRPC'li erkeklerde, iki haftada bir 50 mg/m2 docetaxel, daha az grade 3-4 yan etki ve daha uzun tedavi başarısızlığı süresi ile iyi tolere ediliyor gibi görünmektedir [1224].

6.5.6.3 Sipuleucel-T

2010'da 'da sipuleucel-T'nin bir faz III çalışması, 512 asemptomatik veya minimal semptomatik mCRPC hastasında sağkalım yararı göstermiştir [1225]. Ortalama 34 aylık takipten sonra, sipuleucel-T grubunda medyan sağkalım 25.8 ay iken plasebo grubunda 21.7 aydır ve HR 0.78 idi (p = 0.03). PSA düşüşü gözlenmemiş ve PFS her iki kolda da benzerdir. Genel tolerans çok iyi saptanmıştır, sipuleucel-T grubunda daha fazla sitokinle ilişkili grade 1-2 yan etki görülmüş, ancak her iki kolda aynı seviyede grade 3-4 yan etki saptanmıştır. Sipuleucel-T, Avrupa'da mevcut değildir.

6.5.6.4 Ipatasertib

AKT inhibitörü ipatasertib, AAP ile kombinasyon halinde, IHC tarafından PTEN kaybı olan ve olmayan ve daha önce mCRPC için tedavi edilmemiş asemptomatik veya hafif semptomatik hastalarda incelenmiştir. Randomize faz III çalışması (IPAtential), PTEN kaybı (IHC) popülasyonunda ilk sonlanım noktası rPFS için önemli bir fayda göstermiştir (18,5'e karşı 16,5 ay; p = 0,0335, HR: 0,77, %95 GA: 0,61–0, 98). OS sonuçları hala beklenmektedir. AKT inhibitörü ipatasertib'in yan etkileri arasında döküntü ve diyare yer alır [818]. Derece 3 veya daha yüksek yan etkiler, kombinasyon grubundakinin neredeyse iki katı sıklıkta meydana gelmiş ve yan etkilere bağlı olarak tedavi bırakma oranı 4 kat daha yüksektir. Bu kombinasyon halen araştırma aşamasındadır [1226].

Table 6.5.2: Randomize kontrollü faz III çalışmalar - mCRPC'nin birinci basamak tedavisi

Çalışma	Müdahale	Karşılaştırma	Seçilme kriterleri	Ana sonuçlar
DOSETAKSEL				
SWOG 99-16 2004 [1227]	dosetaksel/EMP 3 haftada bir, 60 mg/m^2, EMP 3 x 280 mg/gün	mitoxantrone, 3 haftada bir, 12 mg/m^2 prednizon 5 mg BID		**OS: 17.52 vs. 15.6 ay.** (p = 0.02, HR: 0.80; 95% CI: 0.67-0.97) **PFS: 6.3 vs. 3.2 ay.** (p < 0.001)
TAX 327 2004, 2008 [1219, 1228]	dosetaksel, 3 haftadabir 75 mg/m^2 prednizon 5 mgBID veya dosetaksel, haftada bir 30mg/m^{2}prednisone 5 mg BID	mitoxantron, 3 haftada bir, 12 mg/m^2, Prednizon 5 mg BID		**OS: 3 haftalık 19.2 vs 4 haftalık 17.8 ay Ve kontrol grubunda 16.3** (p = 0.004, HR: 0.79, 95% CI: 0.67-0.93)

ABIRATERONE				
COU-AA-302 2013, 2014, 2015 [1211, 1212, 1229]	abirateron +prednizon	plasebo +prednizon	- daha önce dosetaksel kullanımı yok. - ECOG 0-1. - PSA veya radyografik progresyon. - hiç veya hafif semptom. - viseral metastaz yok	**OS: 34.7 vs. 30.3 ay.** (HR: 0.81, p = 0.0033). **FU: 49.2 ay. rPFS: 16.5 vs. 8.3 ay.** (p < 0.0001)
ENZALUTAMIDE				
PREVAIL 2014 [1214]	enzalutamide	plasebo	- daha önce dosetaksel kullanımı yok. - ECOG 0-1. - PSA veya radyografik progresyon. - hiç veya hafif semptom. - %10'unda viseral metastaz.	**OS: 32.4 vs. 30.2 ay.** (p < 0.001). FU: 22 ay. (p < 0.001 HR: 0.71, 95% CI: 0.60-0.84) **rPFS: 20.0 ay vs.5.4 ay.** HR: 0.186 (95% CI: 0.15-0.23) p < 0.0001)
SIPULEUCEL-T				
IMPACT2010 [1225]	sipuleucel-T	plasebo	- Bazılarında dahaönce dosetaksel kullanımı. - ECOG 0-1. - asemptomatik veya minimal semptomatik.	**OS: 25.8 vs. 21.7 ay.** (p = 0.03 HR: 0.78, 95% CI: 0.61-0.98). **FU: 34.1 ay. PFS: 3.7 vs. 3.6 ay.** (farkyok)
2006 [1230]	sipuleucel-T	plasebo	- ECOG 0-1. - viseral metastaz yok. - Steroid yok.	**OS: 25.9 vs. 21.4 ay.** (p = 0.1). FU: 36 ay. **PFS: 11.7 vs. 10.0 hafta.**
IPATASERTIB				
IPAtential1502021 [1226]	ipatasertib (400 mg/gün) + abiraterone (1000 mg/gün) + prednisone(5 mg bid)	abiraterone + prednizolon + plasebo	Daha önce mCRPC için tedavi edilmemiş, asemptomatik/hafif semptomatik, IHC ile PTEN kaybı olan ve olmayan	**PTEN kaybı (IHC) popülasyonunda rPFS: 18.5 vs 16.5 ay (p = 0.0335, HR: 0.77 %95 CI: 0.61-0.98)**

BID = günde iki kez; CI = güven aralığı; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EMP = estramustine; FU = takip süresi; HR = hazard ratio; (r)PFS = (radyografik) progresyonsuz sağkalım; OS = total sağkalım; IHC = immunhistokimyasal.

6.5.7 mCRPC için ikinci basamak tedavi ve sekans

mCRPC tedavisi gören tüm hastalar sonunda ilerleyecektir. Bu düzeydeki tüm tedavi seçenekleri Tablo 6.5.3'te sunulmaktadır. Dosetaksel ile birinci basamak tedaviden sonra ikinci basamak tedaviler ve üçüncü basamak tedavi için yüksek düzeyde kanıt mevcuttur.

6.5.7.1 Kabazitaksel

Kabazitaksel, dosetaksele dirençli kanserlerde aktiviteye sahip yeni bir taksandır. Dosetaksel bazlı kemoterapiden sonra veya sırasında progresyon gösteren mCRPC'li 755 hastada kabazitaksel artı prednizon ile mitoksantron artı prednizonu karşılaştıran büyük bir prospektif, randomize, faz III çalışmada (TROPIC) araştırılmıştır [1231]. Hastalara maksimum on kür kabazitaksel (25 mg/m2) veya mitoksantron (12 mg/m2) artı prednizon (10 mg/gün) verilmiştir. Birincil sonlanım noktası olan genel sağkalım; kabazitaksel ile anlamlı olarak daha uzun saptanmıştır (medyan: 15.1'e karşı 12.7 ay, p < 0.0001). Ayrıca PFS'de (medyan: 2,8'e 1,4 ay, p <0,0001), objektif RECIST yanıtında (%14,4'e karşı %4,4, p <0,005) ve PSA yanıt oranında (%39,2'ye karşı %17,8, p < 0,0002) anlamlı olarak daha iyileşme mevcut idi. Tedaviyle ilişkili WHO derece 3-4 yan etkiler kabazitaksel kolunda özellikle hematolojik (%68,2'ye karşı %47,3, p <0,0002) ama aynı zamanda hematolojik olmayan (%57,4'e karşı %39,8, p <0,0002) toksisite önemli ölçüde daha sık gelişti [1232]. Pazarlama sonrası iki randomize faz III çalışmada, kabazitakselin ilk basamakta dosetakselden üstün olmadığı gösterildi; OS açısından ikinci basamak olarak verildiğinde, 20 mg/m2 kabazitaksel, 25 mg/m2'den daha inferior değildi, ancak daha az toksikti. Bu nedenle daha düşük doz tercih edilmelidir [1233,1234]. Kabazitaksel tercihen profilaktik granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) ile birlikte verilmeli ve nötropeni ve sepsis konusunda uzman doktorlar tarafından uygulanmalıdır [1235].

6.5.7.2 Dosetaksel sonrası Abirateron asetat

Büyük faz III çalışmasının (COU-AA-301) pozitif sonuçları 12.8 aylık medyan takipten sonra bildirildi [1236] ve son analizle doğrulandı [1237]. mCRPC'li toplam 1.195 hasta AAP veya plasebo artı prednizon için 2:1 oranında randomize edilmiştir. Dosetaksel tedavisinden sonra (önceki en fazla iki kemoterapötik rejimle) tüm hastalarda Prostat Kanseri Klinik Araştırmalar Çalışma Grubu 2 (PCWG2) kriterlerine göre progresif hastalık vardı. AAP lehine 0,8 planlı bir HR ile, birincil sonlanım noktası OS idi. 20.2 aylık medyan takipten sonra, plasebo kolundaki 11.2 aya kıyasla AAP grubunda medyan sağkalım 15.8 aydı (HR: 0.74, $p < 0.0001$). Yarar tüm alt gruplarda gözlendi ve tüm ikincil hedefler AAP lehineydi (PSA, radyolojik doku yanıtı, PSA'ya kadar geçen süre veya objektif ilerleme). En yaygın grade 3-4 yan etkilerin insidansı kollar arasında önemli ölçüde farklılık göstermedi, ancak mineralokortikoid ile ilişkili yan etkiler AAP grubunda, esas olarak grade 1-2 (sıvı retansiyonu, ödem ve hipokalemi) olmak üzere daha sıktı.

6.5.7.3 Dosetaksel sonrası Enzalutamid

AFFIRM çalışmasının planlanan ara analizi 2012'de yayınlandı [1238]. Bu çalışma, mCRPC'li 1,199 hastayı 2:1 şeklinde enzalutamid veya plaseboya randomize etti. Dosetaksel tedavisi sonrası hastalarda PCWG2 kriterlerine göre progresyon kaydedilmiştir. Kortikosteroidler zorunlu değildi, ancak reçete edilebilirdi ve hastaların yaklaşık %30'u tarafından alındı. Birincil sonlanım noktası, enzalutamid lehine 0.76 beklenen bir HR yararı ile OS idi. 14.4 aylık medyan takipten sonra, plasebo kolunda 13.6 aya kıyasla enzalutamid grubunda medyan sağkalım 18.4 aydı (HR: 0.63, $p < 0.001$). Bu, çalışmanın durdurulması ve körlüğünün kaldırılması önerisine yol açtı. Yarar; yaş, başlangıçtaki ağrı yoğunluğu ve progresyon tipinden bağımsız olarak gözlemlendi. Daha uzun takipli son analizde, çaprazlama ve kapsamlı progresyon sonrası tedavilere rağmen OS sonuçları doğrulandı [1218]. Enzalutamid, viseral metastazlı hastalarda da etkindi.

Tüm ikincil hedefler enzalutamid lehineydi (PSA, yumuşak doku yanıtı, QoL, PSA'ya kadar geçen süre veya objektif progresyon). Enzalutamid kolunda daha düşük grade 3-4 yan etki insidansı olmasına rağmen iki grupta yan etkiler açısından anlamlı fark gözlenmedi. Plasebo kolunda nöbet insidası %0 iken enzalutamid grubunda nöbet insidansı %0.6 olmuştur.

6.5.7.4 Radium-223

Sağkalım avantajıyla ilişkili tek kemik spesifik ilaç, α-emitan radyum-223'tür. Büyük bir faz III çalışmasında (ALSYMPCA) semptomatik mCRPC'li, docetaxel için başarısız olan veya uygun olmayan 921 hasta, 50 kBq/kg radyum-223 veya plasebo artı standart tedaviden oluşan altı enjeksiyona randomize edildi. Birincil sonlanım noktası OS idi. Radium-223, medyan OS'yi 3,6 ay anlamlı seviyede iyileştirdi (HR: 0,70, $p < 0,001$) ve ayrıca ilk iskelet olayına kadar geçen süre, ağrı skorlarında iyileşme ve QoL'de iyileşme ile anlmlı derecede ilişkiliydi [1239]. İlişkili toksisite hafifti ve radyum-223 ile biraz daha fazla hematolojik toksisite ve diyare dışında, plasebo kolundakinden önemli ölçüde farklı değildi [1239]. Radium-223, hastalar önceden dosetaksel ile tedavi edilmiş olsun veya olmasın etkili ve güvenliydi [1240]. Güvenlik endişeleri nedeniyle, yakın zamanda radyum-223'ün kullanımı dosetaksel ve en az bir AR hedefli ajandan sonra olmak üzere sınırlandırılmıştır [1241]. Özellikle, radyum-223'ün AAP ile kombinasyon halinde kullanılması, kırıklar ve daha fazla ölümle ilgili önemli güvenlik riskleri göstermiştir. Bu risk en çarpıcı olarak, anti-rezorptif ajanların eşzamanlı kullanımı olmayan hastalarda görülmüştür [1242].

6.5.8 ***Dosetaksel ve bir basamak hormonal tedavi sonrası mCRPC tedavisi***

AR hedefli tedavide hızla progrese erkekler için (< 12 ay), kabazitakselin en iyi verilerle desteklenen tedavi olduğu artık açıktır. Açık etiketli bir randomize faz III çalışması olan CARD çalışması, dosetaksel ve bir basamak ARTA (AAP veya enzalutamid) sonrasında kabazitaksel'i değerlendirdi [1198]. mCRPC için önceki abirateron veya enzalutamid ile 12 aydan kısa sürede progresyon gösteren hastaları içeriyordu. Cabazitaxel, başka bir ARTA'ya kıyasla rPFS'yi iki katından fazla artırdı ve ölüm riskini ARTA'ya kıyasla %36 oranında azalttı. ARTA sekansı ve ilk ARTA'dan önce veya sonra dosetaksel verilip verilmediğine bakılmaksızın; kabazitaksel verildiğinde rPFS üstün kalmıştır.

mCRPC için birinci basamak abirateron veya enzalutamide yanıt > 12 ay olan hastalar için docetaxel ve bir basamak hormonal tedaviden sonra ileri tedavi seçeneği açıktır [1243]. Radyum-223 veya ikinci basamak kemoterapi (kabazitaksel) makul seçeneklerdir. Genel olarak, seçilmemiş hastalarda sonraki tedavilerin, önceki kullanıma göre daha az fayda sağlaması beklenir [1244,1245] ve enzalutamid ile abirateron arasında çapraz direnç olduğuna dair kanıt vardır [1246,1247].

Bu bağlamda radyoligand tedavisi uzun yıllardır tartışılmaktadır. PSMA ve FDG PET tarama sonuçlarına dayalı olarak önceden tedavi görmüş ve yüksek oranda seçilmiş hastalarda, 117Lu-PSMA-617, randomize bir faz II çalışmasında kabazitaksel ile karşılaştırılmıştır. Birincil sonlanım noktası > %50 PSA azalması radyoligand tedavisinin lehineydi [1248]. 117Lu-PSMA-617 için önemli faz III verileri Bölüm 6.5.9.2'de tartışılmaktadır.

Poli (ADP-riboz) polimeraz inhibitörleri, ilk çalışmalarda somatik homolog rekombinasyon onarımı (HRR) eksikliği olan erkeklerde yüksek yanıt oranları göstermiştir. Daha önce hem dosetaksel hem de en az bir ARTA ile tedavi edilen ve tümörleri DNA onarım genlerinde homozigot delesyonlar veya zararlı mutasyonlar sergileyen erkekler olaparib'e %88 yanıt oranı göstermiş [1249] ve başka bir doğrulayıcı çalışmada 400 mg kohortta %54,3 (95% CI: 39.0–69.1) ve 300 mg kohortta değerlendirilebilir 46 hastanın 18'inde (39.1%; 25.1–54.6) onaylanmış birleşik yanıt göstermiştir [1250].

6.5.8.1 mCRPC için PARP inhibitörleri

Şimdiye kadar, iki PARP inhibitörü, olaparib ve rucaparib, FDA tarafından lisanslanmıştır (EMA yalnızca olaparibi onaylamıştır) ve diğer bazı PARP inhibitörleri araştırılmaktadır (örneğin, talazoparib, niraparib).

Randomize bir faz III çalışması (PROfound), PARP inhibitörü olaparib'i HRR'de rolü olan herhangi bir nitelikli gende ≥ 1 değişiklik olan mCRPC'de alternatif bir ARTA progresyon açısından karşılaştırdı. BRCA1/2 veya ATM mutasyona uğramış popülasyonda (Kohort A) körlenmiş bağımsız merkezi inceleme tarafından yapılan radyografik PFS, ilk sonlanım noktasıydı ve anlamlı seviyede olaparib lehineydi (HR: 0,49, %95 GA: 0,38-0,63). OS için nihai sonuçlar, BRCA1/2 veya ATM mutasyonları (Kohort A) olan erkeklerde önemli bir iyileşme gösterdi (p = 0.0175; HR: 0.69, %95 CI: 0.50–0.97). Bu, herhangi bir (diğer) HRR değişikliği olan erkeklerde anlamlı değildi (Kohort B) (HR: 0.96, %95 GA: 0.63–1.49). Dikkat çekici bir şekilde, doktor tarafından enzalutamid/abirateron kolu tercih edilmiş progresyon gösteren hastaların %66'sı (n = 86/131) olaparib'e geçmiştir. Özellikle Kohort B hastalarına bakıldığında, olaparib kör bağımsız merkezi incelemede rPFS (HR: 0,88, %95 GA: 0,58–1,36) veya OS'de (HR: 0,73, %95 GA: 0,45–1,23) iyileşme sağlamamıştır ancak; araştırmacılar rPFS'de olaparib lehine fayda gösterildiğini belirtmiştir (HR: 0,60, %95 GA: > 0,39–0,93) [1195,1251].

Olaparib ve enzalutamid/abirateron için en yaygın yan etkiler, anemi (%46.1'e karşı %15.4), bulantı (%41.4'e karşı %19.2), iştah azalması (%30.1'e karşı %17.7) ve yorgunluk (%26.2'ye karşı %20.8) idi. Bir yan etkiye sekonder; olaparib alan hastaların %16.4'ü, enzalutamid/abirateron alan hastaların %8.5'i tedaviyi bırakmıştır. İlginç bir şekilde, olaparib alan hastaların %4.3'ünde pulmoner emboli görülürken, bu oran enzalutamid/abirateron alanlardaki %0.8'dir ve bunların hiçbiri ölümcül değildir. Miyelodisplastik sendrom veya akut miyeloid lösemi raporlanmamıştır. Bu, mCRPC'de genetik testler ve kesin tedavi lehine fayda gösteren ilk çalışmadır.

FDA tarafından olaparib onayı, daha önce enzalutamid veya abirateron tedavisini takiben ilerleme gösteren, zararlı veya şüpheli zararlı germline veya somatik HRR gen mutasyonlu mCRPC'si olan hastalar içindir. EMA, BRCA1 ve BRCA2 değişiklikleri olan hastalar için olaparib'i onaylamıştır [1252]. Önerilen olaparib dozu, yemekle birlikte veya ayrı olarak günde 600 mg'dır (günde iki kez ağızdan alınan 300 mg).

Rucaparib, ARTA ve taksan bazlı kemoterapi [1253] ile tedavi edilen zararlı BRCA mutasyonları (germline ve/veya somatik) olan hastalar için onaylanmıştır. Onay, OS verilerine değil, tek kollu TRITON2 çalışmasının (NCT02952534) sonuçlarına dayanmaktadır. Zararlı BRCA mutasyonları olan 62 hastada bağımsız radyoloji incelemesi başına onaylanmış ORR %43,5'tir (%95 GA: 31–57) [1254].

6.5.8.2 Sıralama tedavisi

6.5.8.2.1 ARTA -> ARTA (kemoterapi görmemiş hastalar)

mCRPC'de ARTA'ların sıralı kullanımı, bir prospektif çalışmada olduğu gibi retrospektif serilerde de sınırlı fayda göstermiştir [1255-1262]. Özellikle mCRPC için ilk ARTA'ya kısa yanıtı olan hastalarda (< 12 ay); bilinen çapraz direnç ve kemoterapi ve PARP inhibitörleri alternatiflerinin mevcudiyeti (ilgili bir mutasyon varsa) nedeniyle bu sıralamadan kaçınılmalıdır.

24 haftadan fazla AAP ile tedavi edilen çok seçilmiş hastalarda, enzalutamid sekansı, medyan rPFS 8,1 ay (%95 GA: 6,1-8,3) ve doğrulanmamış %27 PSA yanıt oranı ile bir miktar aktivite göstermiştir [1263]. Hastanın kemoterapi ve bir PARP inhibitörü için uygun olmaması durumunda, başka bir uygun tedavi seçeneğinin mevcut olmaması durumunda (klinik çalışma veya MSI-yüksek immunoterapide) en iyi destekleyici tedavi ön plana alınmalıdır. Bir ARTA-ARTA sekansı asla tercih edilen seçenek olmamalıdır, ancak PS hala aktif tedaviye izin veriyorsa ve potansiyel yan etkiler yönetilebilir görünüyorsa bu tür hastalarda düşünülebilir.

Bir ARTA-ARTA sekansı hakkında ilk prospektif çapraz veriler [1255] ve bir sistematik inceleme ve meta-analiz, OS için değil, PFS ve PSA PFS sonlanım noktaları için abirateron ve ardından enzalutamidin tercih edilen seçim olduğunu öne sürmektedir [1264].

6.5.8.2.2 ARTA -> PARP inhibitörü/olaparib
Zararlı veya şüpheli zararlı germ-line veya somatik HRR gen mutasyonlu mCRPC'si olan hastalardaki bu sekans, randomize faz III PROfound çalışmasından elde edilen verilerle desteklenmektedir [1195]. Bu çalışmadaki bir hasta alt grubu, bir veya iki ARTA ile önceden tedavi edildi ve kemoterapi uygulanmadı (%35). ARTA – dosetaksel – PARP inhibitörü vs. ARTA – PARP inhibitörü – dosetaksel sıralamaları halen araştırılmaktadır.

6.5.8.2.2 mHSPC için Dosetaksel -> Dosetaksel yeniden yükleme
mHSPC için dosetaksel tedavisinden sonra ikinci veya üçüncü basamak dosetaksel kullanımına ilişkin sınırlı kanıt vardır. Dosetaksel, mHSPC için dosetakselin ardından mCRPC'ye ilerlemede ARTA'dan daha az aktif görünmektedir [1265].

6.5.8.2.3 ARTA -> dosetaksel veya dosetaksel -> ARTA ve ardından PARP inhibitörü
Her iki sıralamada da ARTA ve dosetakselden sonra biyobelirteçle seçilen mCRPC hastalarında hem olaparib hem de rucaparib aktiftir [1195,1253].

6.5.8.2.4 Dosetakselden önce veya sonra ARTA
Her iki sıralama için de 1. düzey kanıt vardır (bkz. Tablo 6.5.3).

6.5.8.2.5 ARTA -> dosetaksel -> kabazitaksel veya dosetaksel -> ARTA -> kabazitaksel
Her iki üçüncü basamak tedavi sıralaması da 1. düzey kanıtlarla desteklenir. Dikkat çekici bir şekilde dosetaksel ve bir ARTA'dan sonra ikinci bir ARTA vs. kabazitaksel karşılaştırmasında; kabazitaksel lehine yüksek düzeyde kanıt vardır. CARD, bu soruyu ele alan ilk prospektif randomize faz III çalışmadır (bkz. Tablo 6.5.3) [1198].

Table 6.5.3: mCRPC'de randomize kontrollü faz II/III - ikinci/üçüncü sıra çalışmaları

Çalışma	Müdahale	Karşılaştırma	Seçilme kriterleri	Ana sonuçlar
ABIRATERONE				
COU-AA-301 2012 [1237]	abirateron + prednizon HR	plasebo + prednizon	Önce dosetaksel ECOG 0-2. PSA veya radyografik progresyon.	**OS: 15.8 vs. 11.2 ay.** (p < 0.0001, HR: 0.74, 95% CI: 0.64–0.86; p < 0.0001). FU: 20.2 ay. **rPFS: değişiklik yok**
COU-AA-301 2011 [1236]				**OS: 14.8 vs. 10.9 ay.** (p < 0.001 HR: 0.65; 95% CI: 0.54–0.77). FU: 12.8 ay. **rPFS: 5.6 vs. 3.6 ay.**
Radium-223				
ALSYMPCA 2013 [1239]	radium-223	placebo	Önce dosetaksel almış veya almamış. ECOG 0-2. İki veya daha fazla semptomatik kemik metastazı. Viseral metastaz yok.	**OS: 14.9 vs. 11.3 ay.** (p = 0.002, HR: 0.61; 95% CI: 0.46–0.81). Tüm ikincil sonlanım noktaları, en iyi standart tedaviye göre avantaj göstermektedir.
KABAZITAKSEL				
TROPIC 2013 [1266]	cabazitaxel + prednizon	mitoksantron + prednizon	Önce dosetaksel, ECOG 0-2.	**OS: 318/378 vs. 346/377 olay** (OR: 2.11; 95% CI: 1.33–3.33). FU: 25.5 ay OS ≥ 2 yr %27 vs. %16 PFS: -
TROPIC 2010 [1231]				**OS: 15.1 vs. 12.7 ay.** (p < 0.0001, HR: 0.70; 95% CI: 0.59–0.83). FU: 12.8 ay. PFS: 2.8 vs. 1.4 ay. (p < 0.0001, HR: 0.74, 95% CI: 0.64-0.86)

CARD 2019 [1198]	kabazitaksel (25 mg/m² Q3W) + prednizon + G-CSF	ARTA: abiraterone +prednizon VEYA enzalutamide	Önce dosetaksel. İlk alternatif ARTA'da (dosetakselden önce veya sonra) progresyon ≤ 12 ay	**Med OS 13.6 vs. 11.0 ay.** (p = 0.008, HR: 0.64, 95% CI: 0.46–0.89). **rPFS 8.0 vs. 3.7 ay.** (p < 0.001, HR: 0.54, 95% CI: 0.40–0.73). FU: 9.2 ay.
ENZALUTAMIDE				
AFFIRM 2012 [1238]	enzalutamide	plasebo	Önce dosetaksel. ECOG 0-2.	**OS: 18.4 vs. 13.6 ay.** (p < 0.001, HR: 0.63; 95% CI: 0.53–0.75). FU: 14.4 ay. **rPFS: 8.3 vs. 2.9 ay.** (HR: 0.40; 95% CI: 0.35–0.47, p < 0.0001).
PARP inhibitörü				
PROfound 2020 [1194, 1195, 1251]	olaparib	abiraterone + prednizolon veya enzalutamide; progresyonda cross-over'a izin verilir	Önce ARTA HRR mutasyonlu genlerdeki değişiklikler	**rPFS: 7.39 vs. 3.55 ay.** (p < 0.0001, HR: 0.34; 95% CI: 0.25–0.47), conf. ORR %33.3 vs. %2.3 (OR 20.86, 95% CI: 4.18–379.18). **OS: 19.1 ay vs. 14.7 ay.** (BRCA1/2, ATM değişiklikleri) (p = 0.0175; HR 0.69, 95% CI: 0.5–0.97).
Radyoligand tedavisi				
VISION 2021 [1267]	^{177}Lu-PSMA-617	^{177}Lu-PSMA-617 + SOC veya Yalnız SOC	Önce en az 1 ARTA ve 1 veya 2 taksan rejimi; Zorunlu: PSMA-pozitif galyum-68 (68Ga)–etiketli PSMA-PET taraması	**Imaging-based PFS: 8.7 vs. 3.4 ay.** (p < 0.001; HR 0.40; 99.2% CI: 0.29–0.57) **OS: 15.3 vs. 11.3 ay.** (p < 0.001; HR 0.62; 95% CI: 0.5–0.74)
TheraP 2021 [1248]	^{177}Lu-PSMA-617 (8.5 GBq i.v.q 6-haftalık, azalan 0.5 GBq/siklus; 6 siklusa kadar	^{177}Lu-PSMA-617 1:1 randomizasyon kabazitaksel (20 mg/m² i.v.q 3 haftalık 10 siklusa kadar)	mCRPC Dosetaksel sonrasıkabazitaksel için uygun	**PSA > %50 düşüşü:** 66% vs. 37% ITT'de; %29 fark (95% CI: 16–42; p < 0.0001; ve %66 vs. %44 tedavi alanlarda; fark %23 [9–37]; p = 0.0016).

** Yalnızca sağkalım sonuçlarını birincil sonlanım noktaları olarak bildiren çalışmalar dahil edilmiştir.*
ARTA = androjen reseptörü hedefleyen ajanlar; CI = güven aralığı; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; FU = takip süresi; GBq = gigabecquerel; HR = hazard ratio; Lu = lutesyum; OS = total sağkalım; OR = odds ratio; ORR = objektif yanıt oranı; PSA = prostat-spesifik antijen; PSMA = prostat-spesifik membran antijeni; (r)PFS = (radyografik) progresyonsuz sağkalım; HRR= homolog rekombinasyon onarımı.

6.5.9 mCRPC için ikinci basamak tedavi ve tedavi sıralaması

6.5.9.1 Geçmiş

90'larda, PCa'da metastaza sekonder kemik ağrısının tedavisi için fosfor-32, stronsiyum-89, itriyum-90, samaryum-153 ve renyum-186 dahil olmak üzere çeşitli radyofarmasötikler geliştirildi [1268]. Özellikle yaygın kemik metastazı durumunda ağrıyı gidermek ve yaşam kalitesini iyileştirmek için palyasyonda etkiliydiler. Ancak, hiçbir zaman yaygın bir şekilde benimsenmediler. Bir sağkalım avantajı gösteren ilk radyoizotop, radyum-223 idi (bkz. Bölüm 6.5.7.4).

6.5.9.2 PSMA tabanlı tedavi

PSMA PET'in tanısal izleyici olarak artan kullanımı ve bunun daha fazla sayıda metastatik birikimin tanımlanmasına olanak tanıdığının anlaşılması, görüntüleme izotopunu tümörün gösterildiği yerde biriken terapötik bir izotopla (teranostikler) değiştirerek kanseri tedavi etme girişimlerine yol açtı. 1269]. Bu nedenle, hedefin

genellikle tanısal 68Galyum etiketli PSMA ile tanımlanmasından sonra, β(lutesyum-177 veya itriyum-90) veya α(aktinyum-225) yayan izotoplarla etiketlenmiş terapötik radyofarmasötikler, metastatik PCa'yı tedavi etmek için kullanılabilir.

En sağlam verilerle desteklenen PSMA terapötik radyofarmasötiği 177Lu-PSMA-617'dir. İlk hasta 2014'te tedavi edildi ve Lu-PSMA tedavisinin güvenlik ve etkinliğini değerlendiren erken klinik çalışmalar, erkeklerin önemli bir bölümünün halihazırda çoklu tedavilerde progrese olmuş olmasına rağmen umut verici sonuçlar gösterdi [1270]. İlk veriler tek merkezli deneyime dayanıyordu [1271]. Kontrolsüz prospektif faz II çalışmalarından elde edilen veriler, düşük toksik etkilerle yüksek yanıt oranları bildirmiştir [1272,1273]. Randomize bir çalışmadan pozitif sinyaller gelmektedir [1248].

Randomize bir faz II denemesi olan TheraP'de, doketakselden sonra bir sonraki uygun standart tedavi olarak kabazitaksel olarak kabul edilen ve 68Ga-PSMA-11 ve 18FDG PET-CT taramaları ile yüksek oranda seçilen hastalar, 177Lu-PSMA-617 (6 siklusa kadar 6 haftada bir intravenöz olarak 6.0–8.5 GBq) veya kabazitaksel (on siklusa kadar 20 mg/m2) almak üzere randomize edilmiştir. Birincil sonlanım noktası, PSA'da en az %50'lik bir azalmaydı. İlk sonlanım noktası (ITT ile sırasıyla 177Lu–PSMA-617 vs. kabazitaksel için %66 vs. %37; fark %29 (%95 CI: 16-42; p < 0.0001); ve alınan tedaviye göre %66 vs. %44; fark %23 [9–37]; p = 0,0016). İkincil sonlanım noktaları ORR, rPFS ve PSA FSF'nin yanı sıra QoL'yi [1248] içeriyordu.

Son olarak, open-label bir faz III çalışması (VISION); daha önce en az bir ARTA ve bir (yaklaşık %53) veya iki taksan ile tedavi edilmiş PET/CT'de PSMA eksprese eden metastazlı mCRPC hastalarında 177Lu-PSMA-617 radyoligand tedavisini protokol izinli standart tedaviyle karşılaştırdı. Görüntüleme tabanlı PFS ve OS, alternatif birincil sonlanım noktalarıydı. Uygun hastaların 68Ga-PSMA-11 PET-CT'de karaciğer parankim uptakeini aşan en az bir PSMA pozitif metastatik lezyonu, kısa ekseni en az 1.0 cm olan herhangi bir metastatik solid organ lezyonu veya kısa ekseni en az 1.0 cm yumuşak doku bileşeni olan herhangi bir metastatik kemik lezyonu olacak ve kısa ekseni en az 2.5 cm olan herhangi bir LN'de PSMA negatif lezyonu olmayacak şekilde prezente olması gerekmekte idi. 800'den fazla hasta randomize edildi. 177Lu-PSMA-617 artı standart tedavi, tek başına standart tedavi ile karşılaştırıldığında hem görüntüleme tabanlı PFS'yi hem de OS'yi önemli ölçüde uzattı (bkz. Tablo 6.5.3). Derece 3 veya üzeri yan etkiler 177Lu-PSMA-617 alanda, almayandan daha yüksekti (%52.7 vs. %38.0), ancak QoL olumsuz etkilenmedi. 177Lu–PSMA-617'nin bu mCRPC popülasyonunda değerli bir ek tedavi seçeneği olduğu gösterilmiştir [1267].

6.5.10 ***mCRPC için immünoterapi***

İmmün kontrol noktası inhibitörü pembrolizumab, FDA tarafından tüm MMR eksikliği olan kanserler veya kararsız mikrosatellit durumu (MSI-high) olanlarda onaylanmıştır [1196]. Bu aynı zamanda PCa için de geçerlidir ancak bu PCa antitesinde çok nadir bir bulgudur [1197]. Diğer tüm PCa hastalarında pembrolizumab monoterapisi halen deneyseldir. Yine küçük bir hasta alt grubunda kabul edilebilir bir güvenlik profili ile sınırlı anti-tümör aktivitesi gösterir. Bir faz II çalışmasına pembrolizumab ile tedavi edilen 258 hasta dahil edildi [1274]. Objektif yanıt oranı %4 civarındaydı, ancak bu yanıtlar uzun süreliydi. Kombinasyon immünoterapisi araştırılmaktadır.

CTLA-4 inhibitörü ipilimumab, plasebo kontrollü bir faz III RKÇ'de dosetaksel ile önceden tedavi edilmiş mCRPC hastalarında kemik metastazına RT uygulandıktan sonra değerlendirilmiştir. Araştırmanın birincil sonlanım noktası OS önemli ölçüde iyileşmemiş olsa da, önceden planlanmış uzun süreli bir analiz, 3, 4 ve 5 yıllık OS oranlarının ipilimumab kolunda yaklaşık iki ila üç kat daha yüksek olduğunu gösterdi (2 yıl [%25.2 vs. %16,6], 3 yıl [%15,3 vs. %7,9], 4 yıl [%10,1 vs%3,3] ve 5 yıl [7,9 vs. %2,7]). Bu veriler, mCRPC hastalarının bir alt kümesinin CTLA-4 inhibisyonundan uzun vadeli bir fayda elde edebileceği hipotezini desteklemektedir. İpilimumabın rutin kullanımını desteklemek için daha fazla prospektif veriye ihtiyaç vardır [1275]. PCa yönetiminde kullanım için onaylanmamıştır.

6.5.11 ***Platin kemoterapisi***

Monoterapi veya kombinasyonlar olarak sisplatin veya karboplatin, dosetaksel öncesi dönemde seçilmemiş hastalarda sınırlı aktivite göstermiştir [1276]. Daha yakın zamanlarda, kabazitaksel ve karboplatin kombinasyonu, önceden tedavi edilmiş mCRPC hastalarında randomize bir faz I/II çalışmasında değerlendirildi. Kombinasyon, medyan PFS'yi 4,5 aydan (%95 GA: 3,5–5,7) 7,3 aya (%95 GA: 5,5–8.2; HR: 0,69, %95 GA: 0,50–0,95, p = 0,018) iyileştirdi ve kombinasyon iyi tolere edildi [1277]. Histopatolojik ve moleküler düzeyde, platinin TP53, RB1 ve PTEN gibi agresif varyant PCa moleküler imzaları olan hastalarda etkinlik kattığına dair ön kanıtlar vardır [1278].

mCRPC'si olan ve DDR genlerinde değişiklik olan hastalar, PARP inhibitörlerinde progresyondan sonra da, seçilmemiş hastalara göre [1279] platin kemoterapisine daha duyarlıdır. İlginç bir şekilde, çağdaş retrospektif serilerde, DDR gen değişiklikleri olmayan hastaların yanı sıra seçilmemiş hastalar da hastaların %36'sına varan

oranlarda %50 PSA düşüşü göstermiştir [1280]. Mükemmel tolere edilebilirlik farzedildiğinde örneğin karboplatin monoterapisi; standart tedavi seçeneklerinde ilerleme sağlandıktan sonra DDR gen aberasyonları barındıran çok ileri mCRPC'li hastalara platinönerilebilir. Prospektif kontrollü çalışmalar devam etmektedir.

6.5.12 ***Tedavinin izlenmesi***

Başlangıç muayeneleri tıbbi öykü, klinik muayene ve başlangıç kan testlerini (PSA, toplam testosteron düzeyi, tam kan sayımı, böbrek fonksiyonu, başlangıç karaciğer fonksiyon testleri, alkalin fosfataz), kemik taraması ve toraks, abdomen ve pelvis BT'sini içermelidir [1281,1282]. Progrese CRPC için kolin veya PSMA PET/CT taramalarının kullanımı belirsizdir ve büyük olasılıkla BCR veya hormon naif hastalığı olan hastalar kadar faydalı değildir. PSA yanıtı veya ARTA'daki ilerleme ile karşılaştırıldığında alevlenmeler, PSMA upregülasyonu ve uyumsuz sonuçlar tarif edilmiştir [1283]. Hastalarda PSA yükselmeden viseral metastazlar gelişebileceğinden [1285] prostat spesifik antijen tek başına ileri CRPC'de hastalık aktivitesini izlemek için yeterince güvenilir değildir [1284]. PCWG2 bunun yerine CRPC'li erkekleri değerlendirmede kemik sintigrafisi ve BT taramaları, PSA ölçümleri ve klinik yararların bir kombinasyonunu önermektedir [1220]. 2015 İleri Prostat Kanseri Konsensüs Konferansı'ndaki (APCCC) uzmanların çoğunluğu, klinik bir endikasyon olmasa bile en az altı ayda bir kemik sintigrafisi ve BT taramaları ile iki ila üç ayda bir kan profilinin düzenli olarak gözden geçirilmesini ve tekrarlanmasını önerdi [1281]. Bu, kanıtlanmış OS yararına sahip ajanların hepsinin potansiyel toksisiteye ve önemli bir maliyete sahip olduğunu ve objektif fayda görmeyen hastaların tedavilerinin değiştirilmesi gerektiğini işaret eder. APCCC katılımcıları, bu tür tedavilerin yalnızca PSA progresyonu olduğunda durdurulmaması gerektiğini vurguladılar. Bunun yerine, tedaviyi durdurmak için üç kriterden (PSA ilerlemesi, radyografik ilerleme ve klinik bozulma) en az ikisi karşılanmalıdır. Güncellenmiş PCWG3 çalışmalarda kullanılmak üzere, mevcut lezyonlarda ilerlemeyi belgelemenin önemine daha fazla ağırlık verdi ve ilk ilerleme kanıtı ile tedaviyi sonlandırma veya değiştirmeye yönelik klinik ihtiyaç arasındaki ayrımın altını çizmek için artık 'klinik olarak fayda sağlamama' kavramını tanıttı [1286]]. Bu tavsiyeler, çalışmalar dışındaki klinik uygulamalar için de geçerli görünmektedir.

6.5.13 ***Tedavi ne zaman değiştirilir***

mCRPC tedavi değişikliğinin zamanlaması, semptomatik ilerleyici metastatik hastalığı olan erkeklerde tedaviye hemen başlanması veya tedavinin değiştirilmesi açıkça tavsiye edilmesine rağmen, mCRPC'de tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Tercihen, herhangi bir tedavi değişikliği, de novo semptomların gelişmesinden veya mevcut semptomların kötüleşmesinden önce yapılmalıdır. Etkili tedavilerin sayısı artsa da, mevcut ajanların sıralamasını değerlendiren prospektif veriler gibi, birebir karşılaştırmalar hala nadirdir. Bu nedenle, özellikle HRR değişiklikleri veya diğer biyobelirteçleri olmayan hastalarda en uygun "ikinci basamak" tedavinin nasıl seçileceği açık değildir. Bununla birlikte, olumlu bir örnek, kabazitakselin, ikinci bir ARTA kullanımına kıyasla bir ARTA'dan sonra doketaksel ile ön tedavi görmüş hastalarda üçüncü basamak tedavi olarak daha iyi olduğunu açıkça ortaya koyan CARD çalışmasıdır [1198].

ECOG PS, hastaları sınıflandırmak için kullanılmıştır. Genel olarak PS'si 0-1 olan erkeklerin tedavileri tolere etmesi muhtemeldir ve PS'si > 2 olanların fayda görme olasılığı daha düşüktür. Bununla birlikte, özellikle hastalığın ilerlemesiyle ilgili semptomların PS'yi etkilediği durumlarda, tedavi kararlarının bireyselleştirilmesi önemlidir. Bu gibi durumlarda, belirli bir tedavinin PS'yi iyileştirip iyileştirmeyeceğini belirlemek için aktif yaşam uzatıcı ajanların denenmesi uygun olabilir. Tedavinin sıralanması, 2019 APCCC Konferansı'ndan [1287] sonra yayınlanan kısa bir makalede tartışılmaktadır.

6.5.14 ***Metastatik CRPC'de semptom yönetimi***

Kastrasyona dirençli PCa genellikle yaşlı erkekleri etkileyen zayıflatıcı bir hastalıktır. Ürologlar, tıbbi onkologlar, radyasyon onkologları, hemşireler, psikologlar ve sosyal hizmet uzmanlarından gelen girdilerle multidisipliner bir yaklaşım gereklidir [1287,1288]. Ağrı, kabızlık, anoreksi, bulantı, yorgunluk ve depresyonun yönetimi dahil olmak üzere ek sistemik tedavi düşünüldüğünde, palyasyonun kritik sorunları ele alınmalıdır.

6.5.14.1 Kemik metastazlarına bağlı yaygın komplikasyonlar

CRPC'li hastaların çoğunda ağrılı kemik metastazları vardır. Eksternal RT, tek bir fraksiyon olarak bile oldukça etkilidir [1289,1290]. RT mevcut olmadığında üçüncü nesil bifosfonatın tek bir infüzyonu düşünülebilir [1291]. Kemik metastazlarına bağlı yaygın komplikasyonlar arasında vertebra çökmesi veya deformitesi, patolojik kırıklar ve spinal kord kompresyonu bulunur. Sementasyon, kaynağı ne olursa olsun ağrılı omurga kırığı için etkili bir tedavi olabilir ve hem ağrıyı hem de yaşam kalitesini açıkça iyileştirebilir [1292]. Osteoblastik metastazları yönetmek için etkili olabilecek standart palyatif cerrahiyi önermek önemlidir [1293,1294]. Yaklaşan spinal kord kompresyonu acil bir durumdur. Erken fark edilmeli ve hastalar uyarı işaretlerini tanımaları için eğitilmelidir. Şüphelenildiğinde, yüksek doz kortikosteroidler verilmeli ve mümkün olan en kısa sürede MRI yapılmalıdır. Olası bir dekompresyonu tartışmak için sistematik bir beyin cerrahisi veya ortopedi cerrahı konsültasyonu planlanmalı ve ardından EBRT yapılmalıdır [1295]. Aksi takdirde, sistemik tedavili veya sistemik tedavisiz EBRT tercih edilen tedavidir.

6.5.14.2 İskeletle ilgili olayların önlenmesi

6.5.14.2.1 Bifosfonatlar

Zoledronik asit, mCRPC'de iskeletle ilgili olayları (SRE) azaltmak için değerlendirilmiştir. Bu çalışma, dosetaksel dışında hiçbir aktif anti-kanser tedavisi mevcut olmadığı zamanlarda yürütülmüştür. Kemik metastazlı CRPC'si olan altı yüz kırk üç hasta, zoledronik asit, art arda 15 ay boyunca her üç haftada bir 4 veya 8 mg veya plasebo almak üzere randomize edildi [1296]. 8 mg doz zayıf tolere edildi ve 4 mg'a düşürüldü, ancak önemli bir fayda göstermedi. Bununla birlikte, 15 ve 24 aylık takipte, 4 mg zoledronik asit ile tedavi edilen hastalarda plasebo grubuna kıyasla daha az SRE (%44'e karşı %33, p = 0.021) ve özellikle daha az patolojik kırık (%13,1'e karşı %22,1, p = 0.015) vardı. Ayrıca zoledronik asit grubunda ilk SRE'ye kadar geçen süre daha uzundu. Bifosfonatlarla yapılan herhangi bir prospektif çalışmada sağkalım yararı görülmemiştir.

6.5.14.2.2 RANK ligand inhibitörleri

Denosumab; osteoklast oluşumu, işlevi ve hayatta kalmasının önemli bir aracısı olan RANKL'a (nükleer faktör κ-B ligandının reseptör aktivatörü) yönelik tamamen insan monoklonal antikordur. M0 CRPC'de denosumab, plaseboya kıyasla kemik metastazsız sağkalım artışı ile ilişkilendirilmiştir (medyan fayda: 4,2 ay, HR: 0,85, p = 0,028) [1289]. Bu fayda, bir sağkalım farklılığına dönüşmedi (sırasıyla 44.8 aya kıyasla 43.9) ve ne FDA ne de EMA bu endikasyon için denosumab'ı onaylamadı [1297].

mCRPC'li hastalarda zoledronik asit (n = 951) ile karşılaştırıldığında denosumab'ın (n = 950) etkinliği ve güvenliği bir faz III çalışmasında değerlendirildi. Denosumab, ilk çalışmada gösterildiği gibi SRE'leri (patolojik kırık, kemiğe radyasyon veya kemiğe cerrahi veya omurilik kompresyonu) geciktirme veya önlemede zoledronik asitten sırasıyla 20,7'ye karşı 17.1 ay (HR: 0.82, p = 0,008) olacak şekilde daha üstündü. Zoledronik asit koluna kıyasla denosumab kolunda hem idrar N-telopeptid hem de kemiğe özgü alkalin fosfataz önemli ölçüde baskılanmıştır (her ikisi için p < 0,0001). Bununla birlikte, bu bulgular herhangi bir sağkalım yararı ile ilişkili değildi ve sonlanım noktalarının post-hoc yeniden değerlendirmesinde, denosumab, SRE'ler ve semptomatik iskelet olayları karşılaştırıldığında aynı sonuçları gösterdi [1298].

Bu ilaçların potansiyel toksisitesi (örn. çene osteonekrozu, hipokalsemi) daima akılda tutulmalıdır (sırasıyla M0 CRPC ve mCRPC'de %5-8.2) [1298-1300]. Travma öyküsü, diş ameliyatı veya diş enfeksiyonu gibi çeşitli risk faktörleri çene nekrozu riskini artırdığından, tedaviye başlamadan önce hastalar diş muayenesinden geçmelidir [1301]. Ayrıca, önemli bir çalışmada [1302] (bir yıl vs iki yıl denosumab) kullanım süresi ile birlikte çene osteonekrozu riski sayısal olarak arttı, ancak zoledronik asit ile karşılaştırıldığında bu istatistiksel olarak anlamlı değildi [1297]. EMA'ya göre, hipokalsemi, denosumab ve zoledronik asit ile tedavi edilen hastalarda bir endişe kaynağıdır. Tedaviye başlamadan önce yeterli kalsiyum ve D vitamini alımı ile hipokalsemi düzeltilmelidir [1303]. Kemik koruyucu ajanlarla tedavi sırasında hipokalsemi belirlenmeli ve önlenmelidir (ciddi hipokalsemi riski denosumab ve zoledronik asit için sırasıyla %8 ve %5'tir) [1300]. Tedaviye başlayan hastalarda serum kalsiyumu ölçülmeli ve tedavi sırasında, özellikle ilk haftalarda ve hipokalsemi için risk faktörleri olan veya serum kalsiyumunu etkileyen diğer ilaçları kullanan hastalarda izlenmelidir. Günlük kalsiyum (> 500 mg) ve D vitamini (> 400 IU eşdeğeri) hiperkalsemi olmadıkça tüm hastalarda önerilir [1300,1304,1305].

6.5.15 Kastrasyon dirençli hastalığın yaşamı uzatan tedavileri için kanıt ve kılavuzların özeti

Kanıt özeti	**LE**
mCRPC için birinci basamak tedavi, metastatik kanser ilk keşfedildiğindekullanılan tedavilerden etkilenecektir.	4
Doğrulanmış hiçbir öngörücü faktör bulunmadığından, birinci basamak CRPC tedavisi için en etkili ilaç (yani hormon tedavisi, kemoterapi veya radyum-223)için net bir öneri yapılamaz.	3

Öneriler	**Öneri gücü**
Kastrasyon dirençli PCa (CRPC) tanısı koymadan önce testosterondüzeylerinin < 50 ng/dL olduğunun doğrulandığından emin olun.	Güçlü
Metastatik CRPC hastalarının danışmanlığını, yönetimini ve tedavisinimultidisipliner bir ekipte yapın.	Güçlü
mCRPC'li hastaları yaşam süresi uzatan ajanlarla tedavi edin.	Güçlü
mCRPC hastalarına somatik ve/veya germline moleküler testinin yanı sıramismatch onarım eksiklikleri veya mikro satellit kararsızlığı için testler sunun.	Güçlü

6.5.16 *Kastrasyon dirençli hastalığın sistematik tedavisi için kılavuzlar*

Öneriler	Öneri gücü
Tedavi seçimini performans durumuna (PS), semptomlara, komorbiditelere, hastalığın yeri ve yaygınlığına, genomik profile, hastatercihine ve hormona duyarlı metastatik PCa (mHSPC) için önceki tedaviye göre planlayın (alfabetik sıra: abirateron, kabazitaksel, dosetaksel, enzalutamid, olaparib, radyum-223, sipuleucel-T).	Güçlü
Sitotoksik tedavi için aday ve kemoterapi naif olan mCRPC'li hastalara 3haftada bir 75 mg/m^2 dosetaksel önerin.	Güçlü
mCRPC ve docetaxel kemoterapisini takiben progresyon olan hastalaraabirateron, kabazitaksel, enzalutamid, radyum-223 ve DNA homolog rekombinasyon onarımı (HRR) değişiklikleri durumunda olaparib gibi yaşamı uzatan tedavi seçenekleri sunun.	Güçlü
mCRPC'nin ileri tedavi kararlarını PS, önceki tedaviler, semptomlar,komorbiditeler, genomik profil, hastalığın kapsamı ve hasta tercihinedayandırın.	Güçlü
Daha önce bir veya iki sıra kemoterapi ile tedavi edilen hastalaraabirateron veya enzalutamid önerin.	Güçlü
Androjen reseptörü hedefli ajanların sıralamasından kaçının.	Zayıf
Daha önce abirateron veya enzalutamid ile tedavi edilen hastalarakemoterapi önerin.	Güçlü
Daha önce dosetaksel ile tedavi edilen hastalara kabazitaksel önerin.	Güçlü
Daha önce dosetaksel ile tedavi edilen ve abirateron veya enzalutamid ile tedaviden sonraki 12 ay içinde progresyon gösteren hastalara kabazitakselönerin.	Güçlü
Yeni ajanlar	
İlgili DNA onarım gen mutasyonları olan önceden tedavi edilmiş mCRPChastalarına poli(ADP-riboz) polimeraz (PARP) inhibitörleri önerin.	Güçlü
Tanısal radyoetiketli PSMA PET/CT taramasında yüksek oranda PSMAeksprese eden (karaciğerdeki alımı aşan) bir veya daha fazla metastatik lezyonu olan önceden tedavi edilmiş mCRPC hastalarına 177Lu-PSMA-617 önerin.	Güçlü

6.5.17 *Kastrasyon dirençli hastalığın destekleyici bakımı için kılavuzlar*

Bu öneriler uygun sistemik tedaviye ek olarak uygulanmalıdır.

Öneriler	Öneri gücü
Kemik komplikasyonlarını önlemek için mCRPC ve iskelet metastazıolan hastalara kemik koruyucu ajanlar önerin.	Güçlü
Denosumab veya bifosfonatlar reçete ederken serum kalsiyumunu izleyinve kalsiyum ve D vitamini takviyesi yapın.	Güçlü
Ağrılı kemik metastazlarını yoğunluk ayarlı radyasyon tedavisi/hacimsel ark radyasyon tedavisi artı görüntü kılavuzlu radyasyon tedavisi ve yeterlianaljezik kullanımı gibi palyatif önlemlerle erkenden tedavi edin.	Güçlü
Spinal kord kompresyonu olan hastalarda hemen yüksek doz kortikosteroidlere başlayın ve omurilik cerrahisini ve ardından radyoterapiyi değerlendirin. Ameliyat uygun değilse tek başına radyasyontedavisi önerin.	Güçlü

6.5.18 *Metastatik olmayan kastrasyon dirençli hastalık için kılavuz*

Öneri	Öneri gücü
M0 CRPC'si olan ve metastaz geliştirme riski yüksek (PSA-DT < 10 ay)hastalara metastaz kadar süreyi ve genel sağkalımı uzatmak için apalutamid, darolutamid veya enzalutamid önerin.	Güçlü

6.6 Prostat kanseri tedavisi için kılavuzların özeti

Table 6.6.1: Lokalize ve lokal ileri prostat kanserinin biyokimyasal nüksü için EAU risk grupları

Tanım			
Düşük risk	**Orta risk**	**Yüksek risk**	
PSA < 10 ng/mLve GS < 7 (ISUP grade 1) ve cT1-2a	PSA 10-20 ng/mL veya GS 7 (ISUP grade 2/3) veya cT2b	PSA > 20 ng/mL veya GS > 7 (ISUPgrade 4/5) veya cT2c	herhangi PSA herhangi GS (herhangi ISUP grade) cT3-4 veya cN+
Lokalize			**Lokal ileri**

GS = Gleason skor; ISUP = International Society for Urological Pathology; PSA = prostat-spesifik antijen.

6.6.1 ***Prostat kanseri tedavisi için genel kılavuz önerileri***

Öneriler	**Öneri gücü**
Hastaları, 12 yıla kadar takip süresi olan sağlam güncel verilere dayanarak, klinik olarak lokalize düşük/orta riskli hastalık için genel ve PCa'ya özgü sağkalım açısından hiçbir aktif tedavi veya ertelenmiş aktiftedavi yönteminin diğer aktif yönetim seçeneklerine göre üstünlük göstermediği hakkında bilgilendirin.	Güçlü
Klinik olarak lokalize hastalığı olan ve yaşam beklentisi < 10 yıl olan (komorbiditelere ve yaşa bağlı olarak) asemptomatik hastalara watchfulwaiting politikası sunun.	Güçlü
Hastaları tüm aktif lokal tedavilerin yan etkileri olduğu konusundabilgilendirin.	Güçlü
Cerrahi tedavi	
Hastaları hiçbir cerrahi yaklaşımın (açık, laparoskopik veya robotik radikal prostatektomi) fonksiyonel veya onkolojik sonuçlar açısındanaçıkça üstünlük göstermediği konusunda bilgilendirin.	Zayıf
Lenf nodu diseksiyonu (LND) gerekli görüldüğünde, optimum evrelemeiçin genişletilmiş LND şablonunu uygulayın.	Güçlü
İpsilateral ekstrakapsüler uzanım riski olduğunda (cT evresi, ISUP derecesi, manyetik rezonans görüntüleme veya bu bilgilerin bir nomogramda birleştirilmesiyle) sinir koruyucu cerrahi uygulamayın.	Zayıf
Ameliyattan önce neoadjuvan androjen deprivasyon tedavisi önermeyin.	Güçlü
Radyoterapi tedavisi	
Eksternal-beam radyasyon tedavisi ile PCa'nın kesin tedavisi için, yoğunluk ayarlı radyasyon tedavisi (IMRT) veya hacimsel ark radyasyon tedavisi (VMAT) artı görüntü kılavuzlu radyasyon tedavisi (IGRT) sunun.	Güçlü
Lokalize hastalığı olan hastalara IMRT/VMAT artı IGRT ile prostata ortaderecede hipofraksiyonasyon (HFX) önerin.	Güçlü
Orta düzeyde HFX'in, eşdeğer sonuç ve toksisiteye sahip çalışmalardanradyoterapi protokollerine, yani 4 haftada 60 Gy/20 fraksiyon veya 6 haftada 70 Gy/28 fraksiyona uyduğundan emin olun.	Güçlü
Düşük veya ISUP derecesi 2 olan ve biyopsi çekirdeklerinin <%33'ü dahilolan orta riskli, üriner fonksiyonu iyi olan hastalara düşük doz oranlı (LDR) brakiterapi monoterapisi önerin.	Güçlü
ISUP G3 ve/veya PSA 10–20 ng/mL olan orta riskli hastalığı olan ürinerfonksiyonu iyi hastalara IMRT/VMAT artı IGRT ile birlikte LDR veya yüksek doz hızlı (HDR) brakiterapi desteği önerin.	Zayıf
Yüksek riskli ve/veya lokal ileri hastalığı olan üriner fonksiyonu iyi hastalara IMRT/VMAT artı IGRT ile birlikte LDR veya HDR brakiterapidesteği önerin.	Zayıf
Cerrahi veya radyoterapi dışında aktif tedavi seçenekleri	
Klinik bir çalışma ortamında veya iyi tasarlanmış prospektif kohortçalışması içinde tüm gland kriyoterapisi ve yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason sunun.	Güçlü
Bir klinik araştırma ortamında veya iyi tasarlanmış prospektif kohortçalışması içinde fokal terapi önerin.	Güçlü

6.6.2 *Çeşitli hastalık aşamaları için kılavuz önerileri*

Öneriler		Öneri gücü
Düşük risk hastalık		
Aktif izlem (AS)	**Hasta seçimi**	
	Yaşam beklentisi > 10 yıl olan ve düşük riskli hastalığıolan hastalara AS önerin.	Güçlü
	Biyopside intraduktal ve kribriform histolojisi olanhastalar AS'den çıkarılmalıdır.	Güçlü
	İlk biyopsiden önce MRG yapılmadıysa, doğrulayıcıbiyopsiden önce MRG yapın.	Güçlü
	Doğrulayıcı bir biyopsi yapılıyorsa hem hedefli biyopsiyi (herhangi bir PI-RADS > 3 lezyondan) hem desistematik biyopsiyi alın.	Güçlü
	MRG mevcut değilse, her protokol başına doğrulayıcıprostat biyopsileri yapılmalıdır.	Zayıf
	Bir hastadan önce MRG ve ardından sistematik ve hedefli biyopsiler alındıysa, doğrulayıcı biyopsileregerek yoktur.	Zayıf
	Takip stratejisi	
	Tekrar biyopsiler 10 yıl boyunca en az 3 yılda biryapılmalıdır.	Zayıf
	PSA progresyonu veya PRE veya MRG bulgularındadeğişiklik olması durumunda tekrar biyopsi almadanaktif tedaviye ilerlemeyin.	Güçlü
Aktif tedavi	Tedavi için uygun olan ve toksisite ile hastalığın progresyonunun önlenmesi arasındaki dengeyi kabuleden hastalara AS'ye alternatif olarak cerrahi veya radyoterapi (RT) önerin.	Zayıf
Pelvik lenf nodu diseksiyonu(PLND)	PLND uygulamayın.	Güçlü
Radyoterapi tedavisi	Düşük riskli PCa ve idrar fonksiyonu iyi olan hastalaradüşük doz oranlı (LDR) brakiterapi önerin.	Güçlü
	Androjen deprivasyon tedavisi (ADT) olmadan, yoğunluk ayarlı radyasyon tedavisi (IMRT)/hacimsel modülasyonlu ark tedavisi (VMAT) artı görüntü kılavuzlu radyasyon tedavisi (IGRT) toplam 74-80 Gy doz ile veya orta derecede hipofraksiyonasyon (4 haftada60 Gy/20 fx veya 6 haftada 70 Gy/28 fx) kullanın.	Güçlü
Diğer terapötik seçenekler	Herhangi bir lokal tedavi alamayan asemptomatikerkeklere ADT monoterapisi teklif etmeyin.	Güçlü
	Yalnızca klinik çalışma ortamında veya iyi tasarlanmışprospektif kohort çalışmasında tüm bez tedavisi (kriyoterapi, yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason [HIFU] vb.) veya fokal tedavi sunun.	Güçlü
Orta riskli hastalık		
Aktif izlem(AS)	Potansiyel olarak artan metastatik progresyon riskini kabul ederek; ISUP grade grup 2 hastalığı olan (yani < %10 patern 4, PSA <10 ng/mL, ≤ cT2a, görüntülemededüşük hastalık uzanımı ve düşük biyopsi uzanımı [≤ 3 pozitif kor ve kanser tutulumu ≤ %50 kor tutulumu [CI]/kor başına olarak tanımlanır]) veya görüntülemededüşük hastalık uzanımı ve düşük biyopsi uzanımı ile orta riskli hastalığın başka bir tek unsuru olan yüksek oranda seçilmiş hastalara AS önerin.	Zayıf
	ISUP grade grup 3 hastalığı olan hastalar ASprotokollerinden çıkarılmalıdır.	Güçlü
	Eğer izlem sırasında MRG tabanlı olmayan tekrarlanan sistematik biyopsiler > 3 pozitif kor veya maksimum CI > %50/kor ISUP 2 hastalığı ortaya çıkarırsa, AS protokollerine dahil edilen düşük hacimli ISUP grade grup 2 hastalığı olan hastaları yeniden sınıflandırın.	Zayıf
Radikal Prostatektomi(RP)	Orta riskli hastalığı olan ve yaşam beklentisi > 10 yılolan hastalara RP önerin.	Güçlü
	Ekstrakapsüler hastalık riski düşük olan hastalara sinirkoruyucu cerrahi önerin.	Güçlü

Genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonu (ePLND)	Öngörülen lenf nodu invazyonu riskine dayalı olarak orta riskli hastalıkta ePLND gerçekleştirin (doğrulanmışnomogram, bkz. Bölüm 6.1.2.3.2).	Güçlü
Radyoterapi tedavisi	Uygun orta riskli hastalığı ve üriner fonksiyonu iyi olanhastalara LDR brakiterapi önerin.	Güçlü
	Kısa süreli ADT (4-6 ay) ile kombinasyon halinde, IMRT/VMAT artı görüntü kılavuzluğunda radyoterapi(IGRT) için toplam 76-78 Gy doz veya orta derecede hipofraksiyonasyon (4 haftada 60 Gy/20 fx veya 6 haftada 70 Gy/28 fx) kullanın.	Güçlü
	İyi üriner fonksiyonu ve olumsuz orta riskli hastalığı olan hastalara IMRT/VMAT artı IGRT ile birlikte LDR brakiterapi desteğini kısa süreli ADT (4-6 ay) ile birlikteönerin.	Zayıf
	İyi üriner fonksiyonu ve olumsuz orta riskli hastalığı olan hastalara kısa süreli ADT (4-6 ay) ile birlikte IMRT/VMAT artı IGRT ile kombine HDR brakiterapidesteği önerin.	Zayıf
	ADT almak istemeyen hastalarda, toplam doz IMRT/VMAT artı IGRT (76-78 Gy) veya orta derecedehipofraksiyonasyon (4 haftada 60 Gy/20 fx veya 6 haftada 70 Gy/28 fx) veya LDR veya HDR brakiterapi ile kombinasyonlarını kullanın.	Zayıf
Diğer terapötik seçenekler	Orta risk hastalık için yalnızca klinik çalışma ortamındaveya iyi tasarlanmış prospektif kohort çalışmasında tümbez tedavisi (kriyoterapi, HIFU vb.) veya fokal tedavi önerin.	Güçlü
	Herhangi bir lokal tedavi alamayan orta riskli asemptomatik erkeklere ADT monoterapisi teklifetmeyin.	Zayıf
Yüksek riskli lokalize hastalık		
Radikal prostatektomi	Potansiyel multi-modal tedavinin bir parçası olarak yüksek riskli lokalize PCa'sı olan seçilmiş hastalara RPönerin.	Güçlü
Genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonu	Yüksek riskli PCa'da ePLND uygulayın.	Güçlü
	Prosedüre devam edip etmemeye veya prosedürü terketmeye karar vermek için RP sırasında lenf nodundanfrozen çalışmayın.	Güçlü
Radyoterapötik tedaviler	Yüksek riskli lokalize hastalığı olan hastalarda, uzunsüreli ADT (2 ila 3 yıl) ile kombinasyon halinde IMRT/VMAT artı 76-78 Gy IGRT kullanın.	Güçlü
	Yüksek riskli lokalize hastalığı ve iyi üriner fonksiyonuolan hastalarda, uzun süreli ADT (2 ila 3 yıl) ile kombinasyon halinde brakiterapi desteği (HDR veya LDR) ile IMRT/VMAT artı IGRT kullanın.	Zayıf
Cerrahi veya radyoterapi dışındaki tedavi seçenekleri	Yüksek riskli lokalize hastalığı olan hastalara ne tüm bezne de fokal tedavi önermeyin.	Güçlü
	ADT monoterapisini; yalnızca PSA iki katına çıkmasüresi <12 ay veya PSA > 50 ng/mL ya da kötü diferansiye tümörü varsa, herhangi bir lokal tedaviyialmak istemeyen veya alamayan hastalara önerin.	Güçlü
Lokal ileri hastalık		
Radikal prostatektomi	Potansiyel multi-modal tedavinin bir parçası olarak lokalileri PCa'sı olan hastalara RP önerin.	Güçlü
Genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonu	Lokal ileri PCa'da RP'den önce ePLND uygulayın.	Güçlü
Radyoterapötik tedaviler	Lokal ileri hastalığı olan hastalara IMRT/VMAT artıIGRT'yi uzun süreli ADT ile kombine olarak önerin.	Güçlü
	Lokal ileri hastalığı ve iyi üriner fonksiyonu olanhastalara IMRT/VMAT artı IGRT'yi brakiterapi desteğiyle (HDR veya LDR) uzun süreli ADT ilebirlikte önerin.	Zayıf
	Uzun süreli ADT'yi en az iki yıl boyunca önerin.	Zayıf
	>cN1 veya > 2 yüksek risk faktörü (cT3–4, Gleason > 8veya PSA > 40 ng/mL) olan M0 hastalar için uzun süreli ADT ile birlikte prostat artı pelvise IMRT/VMAT artı IGRT (cN1 için) önerirken 2 yıllık abirateron reçete edin.	Güçlü

Cerrahi veya radyoterapi dışındaki tedavi seçenekleri	Lokal ileri PCa'lı hastalara tüm bez tedavisi veya fokaltedavi önermeyin.	Güçlü
	ADT monoterapisini yalnızca; PSA iki katına çıkma süresi <12 ay ve PSA > 50 ng/mL, kötü diferansiye tümör veya sıkıntılı lokal hastalıkla ilişkili semptomlarıolan, herhangi bir lokal tedaviyi istemeyen veya alamayan hastalara önerin.	Güçlü
	cN1 hastalığı olan hastalara lokal tedavi (RP veya IMRT/VMAT artı IGRT) artı uzun süreli ADT önerin.	Zayıf
Radikal prostatektomi sonrası adjuvan tedavi		
pN0 & pN1hastalık	Adjuvan ADT'yi pN0 hastalarına reçete etmeyin.	Güçlü
	Adjuvan IMRT/VMAT artı IGRT'yi yalnızca olumsuzpatolojisi (ISUP grade grup 4-5, pozitif sınırlı veya sınırsız pT3) olan yüksek riskli hastalara (pN0) önerin.	Güçlü
	Nodal tutulum özelliklerine dayalı olarak ePLNDsonrası pN1 hastalığı olan hastalarla üç yönetim seçeneğini tartışın: 1. Adjuvan ADT sunun; 2. Ek IMRT/VMAT artı IGRT ile adjuvan ADT sunun; 3. eLND sonrasında ≤ 2 nod ve PSA < 0,1 ng/mLolan hastaya gözlem (beklenti yönetimi) önerin.	Zayıf
Birinci basamakta non-küratif veya palyatif tedaviler		
Lokalize hastalık		
Watchfulwaiting	Lokal küratif tedavi için uygun olmayan asemptomatikhastalara ve yaşam beklentisi kısa olanlara WW önerin.	Güçlü
Lokal ileri hastalık		
Watchfulwaiting	PSA-DT > 12 ay, PSA < 50 ng/mL ve iyi diferansiye tümörü olan ve herhangi bir lokal tedavi almak istemeyen veya alamayan M0 asemptomatik hastalaraADT monoterapisi kullanarak ertelenmiş bir tedavi politikası önerin.	Zayıf
Radikal prostatektomi sonrası persistan PSA		
	Sonuçlar sonraki tedavi kararlarını etkileyecekse, persistan PSA> 0,2 ng/mL olan erkeklere prostata özgümembran antijen pozitron emisyon tomografisi (PSMAPET) taraması önerin.	Zayıf
	Metastatik hastalık kanıtı olmayan erkekleri kurtarmaRT ve ek hormonal tedavi ile tedavi edin.	Zayıf

6.6.3 *Metastatik hastalık, ikinci basamak ve palyatif tedaviler için kılavuzlar*

Öneriler		Öneri gücü
Birinci basamakta metastatik hastalık		
M1 hastalar	M1 semptomatik hastalarda semptomları hafifletmek vepotansiyel olarak ciddi ileri hastalık sekelleri (spinal kord kompresyonu, patolojik kırıklar, üreter obstrüksiyonu) riskini azaltmak için ADT ile acil sistemik tedavi önerin.	Güçlü
	ADT'ye başlamadan önce, özellikle spinal kord kompresyonu veya mesane çıkım tıkanıklığı gibi yaklaşan klinik komplikasyonları olan hastalara luteinize edici hormon salgılatıcı hormon (LHRH)antagonistleri veya orşiektomi önerin.	Güçlü
	Tümörlerinden dolayı asemptomatik M1 hastalarınaerken sistemik tedavi önerin.	Güçlü
	"Alevlenme" fenomeni riskini azaltmak için LHRHagonistine başlayan M1 hastalarına eski nesil bir androjen reseptörü (AR) antagonistinin kısa süreli uygulamasını önerin.	Zayıf
	M1 hastalığı olan hastalara AR antagonisti monoterapisiönermeyin.	Güçlü
	ADT artı sistemik tedaviyi içeren kombinasyontedavisini tüm M1 hastalarıyla tartışın.	Güçlü
	Kombinasyon tedavisi için herhangi bir kontrendikasyonu yoksa ve kombinasyon tedavisindenfayda sağlamak için yeterli bir yaşam beklentisine sahiplerse (> 1 yıl) ve yan etki riskinin artmasını kabul etmeye istekliyse, ilk prezentasyonu M1 hastalığı olanhastalara ADT monoterapisi önermeyin.	Güçlü
	İlk prezentasyonu M1 hastalığı olan ve dosetaksel içinuygun olan hastalara kemoterapi (dosetaksel) ile kombine ADT önerin.	Güçlü
	İlk prezentasyonu M1 hastalığı olan ve tedavi rejimiiçin yeterince uygun olan hastalara abirateron asetatartı prednizon veya apalutamid veya enzalutamid ilekombine ADT önerin.	Güçlü
	İlk prezentasyonu M1 hastalığı olan ve CHAARTED kriterlerine göre düşük hacimli hastalığı olan hastalaraprostat radyoterapisi (RT) ile kombine ADT (STAMPEDE çalışmasından alınan dozlar ve şablon kullanılarak) önerin.	Güçlü
	Klinik çalışmaların dışında (semptom kontrolü hariç) yüksek volümlü (CHAARTED kriterleri) M1 hastalığıolan hastalara herhangi bir lokal tedavi (RT/cerrahi) ilebirlikte ADT sunmayın.	Güçlü
	Klinik çalışmalar dışında M1 hastalarına ADT'yicerrahi ile kombine önermeyin.	Güçlü
	M1 hastalarına yalnızca klinik çalışma ortamında veyaiyi tasarlanmış prospektif kohort çalışması dahilinde metastaza yönelik tedavi önerin.	Güçlü
Küratif amaçlı tedaviden sonra biyokimyasal nüks		
Radikal prostatektomisonrası (RP) biyokimyasal rekürrens (BCR)	EAU Düşük Riskli BCR hastalarına PSA dahil olmaküzere monitorizasyon önerin.	Zayıf
	Art arda iki PSA artışı olan erkeklere erken kurtarma IMRT/VMAT artı IGRT teklif edin.	Güçlü
	Negatif bir PET/BT taraması, aksi belirtilmedikçekurtarma radyoterapisini (SRT) geciktirmemelidir.	Güçlü
	Tedaviye başlamadan önce PSA eşiğini beklemeyin. SRT kararı verildikten sonra en kısa sürede SRT (en az64 Gy) verilmelidir.	Güçlü
	BCR'li erkeklere SRT'ye ek olarak hormonal tedaviönerin.	Zayıf
RT sonrasıBCR	EAU Düşük Riskli BCR hastalarına PSA dahil olmaküzere monitorizasyon önerin.	Zayıf
	Yalnızca deneyimli merkezlerde yürütülen bir klinik çalışma ortamında veya iyi tasarlanmış prospektif kohort çalışmasında biyopsi ile kanıtlanmış lokal nüksü olan yüksek oranda seçilmiş hastalara kurtarmaRP, brakiterapi, HIFU veya kriyocerrahi ablasyon önerin.	Güçlü
Sistemik kurtarma tedavisi	PSA-DT > 12 ay olan M0 hastalarına ADT önermeyin.	Güçlü

Kastrasyona dirençli hastalıkta yaşam süresini uzatan tedaviler		
	Kastrasyona dirençli PCa (CRPC) teşhisi konmadanönce testosteron seviyelerinin < 50 ng/dL olduğunundoğrulandığından emin olun.	Güçlü
	Metastatik CRPC (mCRPC) hastalarına multidisiplinerbir ekipte danışmanlık yapın, yönetin ve tedavi edin.	Güçlü
	mCRPC'li hastaları yaşam süresi uzatan ajanlarla tedaviedin.	Güçlü
	mCRPC hastalarına somatik ve/veya germline molekülertestinin yanı sıra mismatch onarım eksiklikleri veya mikrosatellit kararsızlığı için testler sunun.	Güçlü
Kastrasyon dirençli hastalığın sistemik tedavileri		
	Tedavi seçimini performans durumuna (PS), semptomlara, komorbiditelere, hastalığın yeri ve yaygınlığına, genomik profile, hasta tercihine ve hormona duyarlı metastatik PCa (mHSPC) için öncekitedaviye dayandırın (alfabetik sıra: abirateron, kabazitaksel, dosetaksel, enzalutamid, olaparib, radyum-223, sipuleucel-T).	Güçlü
	Sitotoksik tedavi için aday ve kemoterapi duyarlı olan mCRPC'li hastalara 3 haftada bir 75 mg/m^2 dosetakselönerin.	Güçlü
	Dosetaksel kemoterapisini takiben progresyon olan hastalara abirateron, kabazitaksel, enzalutamid, radyum-223 ve DNA homolog rekombinasyon onarımı(HRR) değişiklikleri durumunda olaparib gibi yaşam süresini uzatan tedavi seçenekleri sunun.	Güçlü
	mCRPC'nin ileri tedavi kararlarını PS, önceki tedaviler,semptomlar, komorbiditeler, genomik profil, hastalığınkapsamı ve hasta tercihine dayandırın.	Güçlü
	Daha önce bir veya iki basamak kemoterapi ile tedaviedilen hastalara abirateron veya enzalutamid önerin.	Güçlü
	Androjen reseptörü hedefli ajanların sıralamatedavisinden kaçının.	Zayıf
	Daha önce abirateron veya enzalutamid ile tedavi edilenhastalara kemoterapi önerin.	Güçlü
	Daha önce dosetaksel ile tedavi edilen hastalarakabazitaksel önerin.	Güçlü
	Daha önce dosetaksel ile tedavi edilen ve abirateronveya enzalutamid ile tedaviden sonraki 12 ay içindeprogresyon gösteren hastalara kabazitaksel önerin.	Güçlü
Yeni ajanlar		
	İlgili DNA onarım gen mutasyonları olan önceden tedaviedilmiş mCRPC hastalarına poli(ADP-riboz) polimeraz (PARP) inhibitörleri önerin.	Güçlü
	Tanısal radyoetiketli PSMA PET/CT taramasında yüksek oranda PSMA eksprese eden (karaciğerdeki alımını aşan) bir veya daha fazla metastatik lezyonu olanönceden tedavi edilmiş mCRPC hastalarına 177Lu-PSMA-617 önerin.	Güçlü

Kastrasyona dirençli hastalığın destekleyici bakımı		
	Kemik komplikasyonlarını önlemek için mCRPC ve iskelet metastazı olan hastalara kemik koruyucu ajanlarönerin.	Güçlü
	Denosumab veya bifosfonatları reçete ederken serumkalsiyumunu takip edin ve kalsiyum ve D vitamini takviyesi yapın.	Güçlü
	Ağrılı kemik metastazlarını IMRT/VMAT artı IGRT gibipalyatif önlemler ve yeterli analjezik kullanımı ile erkenden tedavi edin.	Güçlü
	Spinal kord kompresyonu olan hastalarda hemen yüksekdoz kortikosteroidlere başlayın ve omurilik cerrahisini ve ardından radyoterapiyi değerlendirin. Ameliyat uygundeğilse tek başına radyasyon tedavisi önerin.	Güçlü
Metastatik olmayan kastrasyon dirençli hastalık		
	M0 CRPC'li ve metastaz geliştirme riski yüksek (PSA-DT < 10 ay) hastalara metastaza kadar süreyi ve genel sağkalımı uzatmak için apalutamid, darolutamidveya enzalutamid önerin.	Güçlü

7. TAKİP

Hastaları takip etmenin mantığı, acil ve uzun vadeli onkolojik sonuçları değerlendirmek, uygun olduğunda tedavi uyumunu sağlamak ve daha fazla tedaviye olanak sağlamaktır. Ek olarak, takip etmek, tedavinin yan etkilerinin ya da komplikasyonlarının, fonksiyonel sonuçların izlenmesine olanak sağlar ve PKa hastalarına psikolojik destek sağlar, bunların hepsi bölüm 8'de ele alınmıştır.

7.1 Takip: Lokal tedavi sonrası

7.1.1 ***Tanımlama***

Lokal tedavi RP ya da RT olarak, aynı zamanda neoadjuvan ve adjuvant tedaviyi içeren, IMRT artı IGRT ya da LDR ya da LDR/HDR- brakiterapi ya da bunların kombinasyonunu tanımlar. HIFU, kriyocerrahi ve fokal tedavi seçenekleri gibi yerleşmemiş alternatif tedaviler, iyi tanımlanmamış ve onaylanmamıştır. Biyokimyasal nüks için PSA cut-off değeri tanımlanmıştır ama bu bölümde sunulan genel ilkeleri takip edin.

7.1.2 ***Neden takip?***

Tedavi sonrası ilk vizit, tedaviye bağlı komplikasyonları tespit etmeye, patolojik analiz hakkında bilgi vermenin yanı sıra yeni durumlarıyla başa çıkmaya yardımcı olmaya odaklıdır. PKa'lı erkekler artmış depresyon riski altındadır ve akıl sağlığı durumuna dikkat etmek gerekir [1306, 1307]. Tümör veya hasta özellikleri takip çizelgesinin değiştirilmesini gerektirebilir. PKa'lı erkeklerin takibi, hastalığın ve tedaviyle ilişkili problemlerin erken tedavisine izin verebilir. Kurtarma tedavisinin kullanılması, özellikle asemptomatik hastalarda beklenen yaşam süresi 10 yılın altında olanlarda düşünülür.

7.1.3 ***Nasıl takip edilir?***

Takip vizitlerinde belirtilen prosedürler klinik duruma göre değişir. Psikolojik yönleri, hastalık progresyon belirtileri ve tedaviye bağlı komplikasyonları içere hastalığa özgü geçmiş, her vizitte zorunludur. Tedavi sonrası dönemde, tedaviye bağlı komplikasyonlar Bölüm 6.1.2.4, 6.1.2.4.3, 6.3.9.2, 6.3.10.2.2, 6.3.11.2 ve 8.2'de vurgulanmıştır. Küratif cerrahi veya RT sonrasında kanser ilişkili takip için kullanılan incelemeler aşağıda tartışılmıştır.

7.1.3.1 Prostat-spesifik antijen izlemi

PSA ölçümü, lokal tedavi sonrası takip için köşe taşıdır. PSA eşik değerleri lokal tedavide kullanıldığında, hemen her zaman PSA nüksü klinik nüksten önce olur [1003, 1308]. Anahtar soru, tüm PSA artışlarının aynı klinik düzeyde olmaması nedeniyle bir PSA artışının klinik olarak anlamlı olup olmadığını belirlemektir (bkz Bölüm 6.3) [1005]. PSA testi için optimal zamanlama üzerine prospektif çalışma mevcut değildir.

7.1.3.1.1 Aktif izlem takibi

Aktif izlem programındaki hastalar, Bölüm 6.2.2.'de sunulan önerilere göre izlenmelidir.

7.1.3.1.2 Radikal Prostatektomi sonrası Prostat-spesifik antijen izlemi

RP'yi takiben, PSA seviyelerinin tespit edilemez olması beklenmektedir. Bölüm 6'da tanımlandığı gibi, radikal prostatektomi sonrası PSA artışı biyokimyasal nükstür. Başarılı RP sonrası Prostat-spesifik antijen seviyelerini 2 ay boyunca tespit edilmemesi beklenmektedir [1309]. Prostat-spesifik antijen, genellikle 3 yıla kadar her 6 ayda bir ve 3 yıldan sonra yıllık olarak bakılmalıdır ancak belirli bir aralığa ilişkin kanıtlar düşüktür [516] ve esas olarak erken nükslerin daha hızlı progrese olması gözlemine dayalıdır [1005, 1310, 1311]. PSA yükselmesi, tedaviden 20 yıl sonrasına kadar ortaya çıkabilir ve ilk başta belirlenen risk grubuna bağlıdır [932]. Düşük EAU-BCR risk gruplarında 3 yıldan sonra yıllık PSA kabul edilir, ancak Bölüm 6.3.2'de bahsedildiği gibi RP sonrası relaps için tanımlayıcı eşik değer verilemez. RP'li hastalarda persistan olarak ölçülebilen PSA Bölüm 6.2.6'da tartışılmıştır.

RP sonrası takip içi Ultra-hassas PSA tahlilleri hala tartışılmaktadır. PSA nadir değeri <0.01 ng/mL olan erkeklerin 2 yıl içinde nükssüz kalma olasılığı yüksektir (%96) [1312]. Ek olarak, RP sonrası PSA seviyeleri >0.01 ng/mL olan ve ISUP derecesi ve cerrahi sınır durumu gibi klinik özellikler, PSA progresyonunu öngörebilir ve takip aralıklarını belirlemekte kullanılabilir [1311]. Ancak, cerrahiden 6 ay sonra PSA nadir değeri 0.1 ng/mL'den düşük olan erkeklerin %86'sına kadar 5 yıl sonra PSA değeri 0.2 ng/mL olarak raporlanmıştır [1313]. Son olarak, 0.2 ng/mL değeri öncesi hesaplanan PSA ve PSA ilişkili PSA-DT (ikilenme zamanı) [1314] erken müdahale için uygun adayları tanımlamaya yardımcı olabilir [1315]. Prostatik fossaya yapılan kurtarma RT sonrası Pros-

tat-spesifik antijen izlemi benzer aralıklarla yapılır, erken ve hızlı PSA yükselişini öngörür [1310], metastazsız ve PSA-spesifik sağkalım ile ilişkilidir [1316].

7.1.3.1.3 Radyoterapi sonrası Prostat-spesifik antijen takibi

RT'yi takiben, RP ile karşılaştırıldığında PSA daha yavaş düşer. Optimal eşik değer için tartışmaların sürmesine rağmen nadir değerin <0.5 ng/mL olması kabul edilebilir bir sonuçtur [1317]. Nadir değere ulaşabilmek için süre 3 yıl ya da daha fazla olabilir. 2006'da RTOG-ASTRO Konsensus Konferansında, Phoenix radyasyon yetersizliği tanımında, tedavi sonrası PSA'da 2ng/mL birim üzerinde artış olması ile klinik sonuçlar (özellikle metastaz) arasında daha iyi bir korelasyon olduğunu saptamak amaçlandı [1004]. Bu tanım aynı zamanda HT alan hastalar için de geçerlidir [1004].

7.1.3.1.4 Dijital rektal muayene

Nadiren de olsa küratif tedavi sonrası PSA artışı olmadan lokal nüks mümkündür [1318]. Ancak, bu sadece uygunsuz tümörü olan hastalarda gerçekleşir. Prostat spesifik antijen ölçümü ve DRM kombinasyonu, RT sonrası en kullanışlı ilk basamak muayenedir ancak DRM'nin rolü, 899 hastadan oluşan ve PSA yükselişi olmadan lokal nüks olan hasta serisinde DRM'nin nüksü saptamamasından dolayı sorgulanmaktadır [1319]. 1118 prostatektomili hastadan oluşan seride, histolojik olarak kanıtlanmamış lokal nüksler sadece DRM ile bulundu ve PSA ölçümünün belki de sadece RP sonrası gerekli olduğu görüldü [1320, 1321].

7.1.3.1.5 Transrektal ultrasonografi, kemik sintigrafisi, BT, MRG ve PET/BT

Görüntüleme teknikleri, PSA yükselişi olmadan lokalize PKa takibinde rutin olarak yer almamaktadır. Görüntüleme, yalnızca biyokimyasal nüks olan ya da semptomu olan hastalarda, tedavi kararlarını etkileyecek durumlarda kullanılır (Daha detaylı tartışma için bkz Bölüm 6.3.4).

7.1.4 ***Ne kadar süre takip?***

PKa tedavi başarısızlığı olan hastaların çoğunda, bu sonuç lokal tedavi sonrası 7 yıl içinde ortaya çıkar [534]. Başarısızlık riski yüksek olan hastalar, tedavi sonrası dönemin başlangıcında daha yakından takip edilmelidir. PSA ölçümü, hastalık spesifik geçmiş ve DRM (uygun görülürse) 3 yıla kadar 6 ayda bir ve sonrasında yıllık önerilir. PSA'nın saptanamadığı (RP sonrası) veya stabil seyrettiği (RT sonrası) durumlarda takibin ne zaman bırakılacağı cevapsız bir soru olarak kalmaya devam etmektedir. Primer tedavi sonrası nüksten sonra, metastazsız ve PKa-spesifik sağ kalımı öngörmek için risk değerlendirmesi, uzun takip için bireysel kararlara rehberlik edebilir [937, 1005, 1322].

Tedavisi ertelenen ve RP sonrası PSA-DT süresi 10 yıldan kısa olan erkeklerde bile, RP sonrası ortalama metastazsız sağ kalım 192 ay ve total sağkalım 204 ay izlenmiş, hastalıksız sağkalım süreleri lokal tedavi sonrası PSA yükselmesi olan erkeklerde göreceli olarak daha uzun saptanmış [1323].

PSA yükselişi olmadan semptomatik nüks oldukça nadirdir, ancak, nüks hastalıkta tipik semptomlar oldukça değişken olup verilerde tanımlamalar eksiktir. Semptomları takiben, özellikle düzenli testlerle takip edilmeyen erkeklerde, kanser nüksünü dışlamak için PSA seviyeleri ile birlikte aşağıdaki semptomlara bakılmalıdır: iskelet ağrısı, hematüri, artış gösteren işeme şikayetleri, artış gösteren alt ekstremite ödemi, artış gösteren bağırsak veya yorgunluk şikayetleri, sarkopeni veya açıklanamayan kilo kaybı [1324].

7.1.5 ***Küratif tedavi sonrası takip için kanıt ve kılavuzlar özeti***

Kanıt Özeti	**KD**
PSA artışı klinik olarak anlamlı relapstan ayırt edilmeli. İlerideki metastazı en iyi öngörmede PSA eşik değeri RP sonrası >0.4 ng/mL ve IMRT/VMAT artı IGRT ((±ADT) sonrası NADİR+2 birimdir.	1b
PSA artışıyla birlikte palpabl nodül olması en azından lokal nüksü gösterir.	2a

Öneriler	**Güç derecesi**
Asemptomatik hastada rutin takibi hastalığa özgü geçmiş ve PSA ölçümü ile yapın.	Güçlü
İyi üriner fonksiyonu olan hasta ve düşük-orta risk hastalıkta (ISUP grade 2 ve pozitif kor oranı ≤ 33%) Düşük doz (Low-dose rate-LDR)brakiterapi monoterapisi önerin.	Güçlü

7.2 Takip: İlk basamak hormonal tedavi sırasında (androjen duyarlılık dönemi)

7.2.1 Giriş

Androjen baskılama tedavisi (ADT) çeşitli durumlarda kullanılır: lokalize ya da lokal-ileri hastalıkta RT ile kombine, lokal tedavi sonrası relapsta monoterapi olarak ya da diğer kombine tedaviler sonrasında gelişen metastatik hastalıkta. Tüm bu durumlar ilaçlar (LHRH agonistleri veya antagonistleri) veya orşiektomi ile yapılan testosteron baskılanmasının getirdiği avantajlara dayalıdır. Kaçınılmaz bir şekilde, ADT devam edecek olsa da hastalık kastrasyona dirençli hale gelecektir. Bu bölüm genel olarak yalnızca ADT alan hastaların takibinin genel ilkelerini ele almaktadır. Kastrasyona dirençli prostat kanseri tedavisi ve takibi, ilgili bilgiler ve diğer ilaçlar Bölüm 6.5.7'de yer almaktadır.

Kemoterapi sonrası takip gibi, her bir ilaç için gereken spesifik takip bu bölüm dışındadır. Hastalık ve tedaviye bağlı şikayetleri tespit etmek için, düzenli klinik takip zorunludur ve sadece görüntüleme veya laboratuvar testleri yerini tutmaz. Tamamlayıcı sorgulamalar, gereksiz muayene ve maliyetlerden kaçınmak için aşağıdakilerle sınırlandırılmalıdır.

7.2.2 Takip amacı

ADT alan hastalarda takibin ana amacı tedavi uyumunu sağlamak, tedaviye yanıtı izlemek, erken yan etkileri saptamak ve CRPC döneminde tedaviye kılavuzluk etmektir. ADT'ye başladıktan sonra, hastaların her 3 ile 6 ayda bir takibi önerilir. Bu bireyselleştirilmeli ve her hastaya, rahatsız edici semptomlar olduğunda doktoruna başvurması gerektiği tavsiye edilmelidir.

7.2.3 ADT'de erkeklerin genel takibi

ADT altındaki hastaların, 3 ile 6 ay aralıklarla, serum testosteron, kreatinin, karaciğer fonksiyon ve metabolik parametreleri içeren testlerle rutin takibi gerekir. ADT'deki erkekler, hastalık evrelerinden bağımsız olarak toksisite yaşayabilirler.

7.2.3.1 Testosteron takibi

ADT alan erkeklerde testosteron takibi standart klinik pratiği olarak kabul edilmelidir. Medikal kastrasyon tedavisi alan birçok erkek kastre testosteron düzeyine ulaşacaktır (<20 ng/dL), ve çoğu testosteron düzeyi <50 ng/dL olacaktır. Ancak, hastaların yaklaşık %13-38'i bu seviyelere gelmeyecektir ve %24'ü uzun dönem tedavide testosteron dalgalanmaları (>50 ng/dL) yaşayacaktır [1309], bu 'kronik etkinin akut yanıtı' veya 'alevlenme yanıtı' olarak anılır [1325]. Alevlenme yanıtı için eşik değerin <20 ng/dL olması daha sık bulundu (41.3%) ve daha kötü klinik sonuçlar ile ilişkil olduğu gösterildi [1325].

Ölçüm zamanı net olarak tanımlanmamıştır. 3 ile 6 ay arasında testosteron ölçümü, kastrasyonun sağlanması (özellikle medikal kastrasyon sırasında) ve sürdürülmesi için önerilmiştir. Kastre testosteron düzeyine ulaşılmaması durumunda, başka agonist veya antagonist ilaç değişimi veya orşiektomi düşünülmelidir. Doğrulanmış PSA ve/veya klinik progresyonu olan tüm hastalarda, kastrasyon direnç durumunu doğrulamak için serum testosteron düzeyi değerlendirilmelidir. İdeal olarak, suboptimal kastre testosteron düzeyleri, kitle spektrometresi veya immünoassay yöntemlerle doğrulanmalıdır [1326, 1327]. ADT kesilmesi (aralıklı tedavi veya EBRT ile kullanılan geçici ADT) sonrası testosteronun tekrar artışı hastanın yaşına ve ADT süresine bağlıdır [1328, 1329].

7.2.3.2 Karaciğer fonksiyon takibi

Karaciğer fonksiyon testleri, tedavi toksisitesini saptayacaktır (özellikle NSAA için geçerli) ancak hastalık progresyonu nadiren gösterir. Kombine ADT alan erkeklerde, transaminaz düzeylerine en azından yıllık olarak bakılmalıdır ama özellikle, büyük çalışmalarda karaciğer hastalıklarının, hastaların büyük çoğunluğunda daha erken başladığı gözlemlendiği için tedavi başlangıcından sonra ilk 6 ayda bakılmalıdır [1330]. Bazı ilaçların potansiyel karaciğer toksisitesi açısından daha sık olarak kontrol edilmelidir (Abirateron asetat gibi) [1331]. Alkalen fosfataz, kemik metastazına veya androjen tarafından indüklenmiş osteoporoza sekonder artabilir, bu nedenle ADT'den direkt etkilenmeyen kemik spesifik izoenzimleri belirlemek yardımcı olabilir [1332].

7.2.3.3 Serum kreatinin ve hematolojik parametreler

Tahmini glomerüler filtrasyon oranı takibi, üreteral obstrüksiyon veya mesane retansiyonuna bağlı artış olacağı için iyi bir klinik uygulamadır. Hemoglobinde düşüş, ADT'nin bilinen bir yan etkisidir. ADT'den 3 ay sonra belirgin bir düşüş, bağımsız olarak daha kısa progresyonsuz ve total sağkalım oranları ile ilişkilidir ve diğer sebeplerin de değerlendirilmesi gerekse de anlamlı yorgunluğu açıklar [1333]. Anemi genellikle multifaktöriyeldir ve olası diğer etiyolojiler dışlanmalıdır. ADT başlangıcı sonrası 3 ay içinde erken hemoglobin düşüşü daha iyi yaşam süresini öngörür, oysa İskandinavya Prostat Kanser Grubu (SPCG-5) popülasyonunda, 6 ayı aşan bir azalma daha kötü klinik sonuçlar ile ilişkilendirilmiştir [1334]. Daha geniş kemik metastaz bölgelerine radyoterapi uygulanması, miyelosupresyon ve hematolojik toksisite ile sonuçlanabilir [1335, 1336].

7.2.3.4 Metabolik komplikasyonların takibi

Androjen supresyonunun en şiddetli komplikasyonları metabolik sendrom, kardiyovasküler morbidite, akıl sağlığı problemleri ve kemik rezorpsiyonudur (bakınız Bölüm 8.2.4.5).

Tüm hastalar kan lipit düzeylerine ek olarak açlık kan glukozu ve HbA1c (başlangıçta ve rutin olarak) kontrolüyle diyabet için taranmalıdır. Bozulmuş glukoz toleransı ve/veya diyabet olan erkekler endokrin görüşü için sevk edilmelidir. ADT'ye başlamadan önce, kardiyovasküler öyküsü olan erkeklerin ve 65 yaşından büyük olan erkeklerde Kardiyoloji konsültasyonu düşünülmelidir. ADT alan erkeklerde artmış kardiyovasküler problem ve hipertansiyon riski vardır ve düzenli kontrol gerekir [1337]. Daha derin androjen ablasyonu, daha yüksek kardiyovasküler toksisite ile sonuçlanmıştır [1338] ve kardiyo-respiratuar performans ADT sonrası 6. ayda bile düşmüştür [1339]. LHRH antagonistleri, LHRH agonistlerine kıyasla, daha ılımlı kardiyovasküler toksisite profiline sahip olsa da, erken sonlandırılan PRONOUNCE çalışmasında, degarelix veya leuprolide alan hastalarda, 12 aylık sürede majör kardiyovasküler olaylar arasında fark bulunmadı [1340].

7.2.3.5 Kemik problemlerinin takibi

Androjen deprivasyon tedavisi osteoporoz riskini arttırmaktadır. Bir yıldan fazla ADT'nin yönetimi, bir yıldan daha az ile kıyaslandığında, daha yüksek osteoporoz riski gösterilmiştir (göreceli olarak HR: 1.77 ve 1.38) [1341].

Birçok skor (örneğin, Fraktür Risk Değerlendirme Aracı [FRAX skoru], Osteoporoz Öz-değerlendirme Aracı [OST], Osteoporoz Risk Değerlendirme Aracı [ORAI], Osteoporoz Risk İndeksi [OSIRIS], Osteoporoz Risk Tahmini [SCORE]) osteoporotik komplikasyon riski taşıyan erkekleri belirlemeye yardımcı olabilir ancak bu skorların değerlerini ADT'ye göre ayarlamak gerekir (bkz Bölüm 8.3.2.2) [1342-1344]. Osteoporoz için rutin kemik takibinde çift emisyon X-ray absorbsiyometri (DEXA) taraması kullanılmalıdır [1345-1347]. Osteoporoz varlığı, kemik koruyucu ajanların kullanımını teşvik etmelidir. Kemik koruyucu ajanlara başlama kriterleri Bölüm 8.3.2.2'de ele alınmıştır. Kemik koruyucu ajanlar verilmiyorsa, en az 2 yılda bir düzenli DEXA taraması yapılmalıdır [1348].

Kemik fraktürlerinin insidansını özetleyen bir inceleme, ADT kullanımına bağlı fraktür riskinin neredeyse iki katına çıktığını gösterdi. Tüm hastalık spektrumunda, hasta yaşı ve ADT tipi ve süresine bağlı olarak, yaşlı erkeklerde ve ek olarak yeni ARTA ilaçları kullanılan erkeklerde en yüksek insidans gösterilmiştir [1349]. Osteoporotik fraktür durumunda kemik koruyucu ajan zorunludur. ADT alan hastalarda D Vitamini ve Kalsiyum seviyeleri düzenli olarak takip edilmelidir ve eğer ihtiyaç varsa takviye edilmelidir (bkz Bölüm 8.3.2.2).

7.2.3.6 Yaşam tarzı, bilişsel durum ve yorgunluğun takibi

Yaşam tarzı (örneğin, diyet, egzersiz, sigara kullanımı vs) hayat kalitesini (QoL) ve potansiyel sonuçları etkiler [1332, 1333]. Takip sırasında, erkeklere ADT ilişkili toksisiteden kaçınmak için egzersizin yararlı etkileri konusunda danışmanlık verilmelidir [1350]. Androjen baskılama tedavisi mental ve bilişsel sağlığı etkileyebilir ve ADT'deki erkeklerde üç kat daha fazla depresyon raporlanmıştır [1351]. Akıl sağlığına dikkat etmek takip şemasının ayrılmaz bir parçası olmalıdır. ADT'deki erkekler, muhtemelen sistemik inflamasyon ile ilgili halsizlik şikayeti yaşayabilirler [1352]. Bilişsel performans ve halsizlik, ADT başlangıcından sonra 6 ay içinde ortaya çıkar ama zamanla artabilir [1353]. Bu durumlar, hastaları etkilediği kadar partnerlerini de etkiler ve çift danışmanlığı düşünülmelidir.[1354].

7.2.4 ***ADT'de metastazsız erkekleri takip etme yöntemleri***

7.2.4.1 Prostat-spesifik antijen takibi

Prostat-spesifik antijen, androjen duyarlı metastaz olmayan PKa seyrinin takibinde anahtar bir belirteçtir. Görüntüleme, PSA artışı >2ng/mL veya metastazı düşündüren semptomlar olduğunda düşünülmelidir.

7.2.4.2 Görüntüleme

Genel olarak, tedavi alması gereken agresif varyant olan hastalarda PSA seviyeleri tümör progresyonunu göstermemesine rağmen, stabil PSA değerleri olan asemptomatik hastalarda ileri görüntüleme gerekmez [1355]. Yeni ortaya çıkan kemik ağrısı olduğunda, en azından hedeflenmiş görüntüleme ve potansiyel kemik taraması gerekir. CRPC durumu ve tedavi modifikasyonunu düşündüren PSA progresyonu olduğunda, yeniden evreleme için kemik ve BT taraması yoluyla görüntüleme önerilir. Metastazların tespit edilmesi büyük ölçüde görüntülemeye bağlıdır (bakınız Bölüm 6.3.4).

7.2.5 ***ADT altındaki erkeklerde metastatik hormon duyarlı PKa takip yöntemleri***

Metastatik hastaları, spinal kord kompresyonu, üriner trakt komplikasyonları (üreteral obstrüksiyon, mesane çıkım obstrüksiyonu) ya da fraktür riskini arttıran kemik lezyonları gibi erken belirtiler hakkında uyarmak son derece önemlidir. M1 hastalarında takip aralıkları, hastaların şikayetlerine göre yönlendirilmelidir ve değişebilir. Çoğu erkek ADT ile birlikte ARTA, kemoterapi veya lokal RT gibi başka anti kanser tedavi alacağından, takip sıklığı tedavi modalitesine bağlı olmalıdır.

7.2.5.1 PSA takibi

Yalnızca ADT alan erkeklerde, PSA'nın <4 ng/mL'ye düşmesi uzun süreli yanıtı gösterir ve hastanın asemptomatik olması ve klinik olarak düzelmesi koşuluyla takiplerin 3 ile 6 ay arasında yapılabileceğini gösterir. Bu uygulama, yalnızca ADT alan erkeklere yapılabileceği gibi ADT artı docetaxel alan hastalara da yapılabilir [1151]. Semptomlara ve risk değerlendirmesine bağlı olarak, daha sık kontroller yapılabilir. Ne sıklıkta yapılacağı hakkında fikir birliği olmamasına rağmen, tedaviye yanıt serum PSA düzeyindeki değişimlerle [1150, 1151] ve kemik ve BT taraması ile değerlendirilebilir [1287]. PSA yükselişi genellikle klinik semptomlar gelişmeden birkaç ay önce gerçekleşir. PSA yükselişi, yeniden evrelemek için görüntüleme istemeyi gerektirdiği gibi, CRPC durumunu tanımlamak için zorunlu olarak testosteron düzeylerini değerlendirmek gerekir. Ancak; artık ADT sırasında stabil PSA'nın progrese olmayan durumu karakterize etmekte yeterli olmadığı kabul edilmektedir [1356].

7.2.5.2 Metastatik PKa'da yanıt belirteci olarak görüntüleme

Yumuşak doku metastazlarında tedavi yanıtı, Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours-RECIST) kullanılarak morfolojik görüntüleme yöntemleriyle değerlendirilebilir. Ancak, bu kriterler yanıt değerlendirilmesinin zor olduğu kemik metastazlarında kullanılmaz [1357, 1358].

Kemik metastazlarını takip etmek için kemik taraması kullanıldığında, Kemik Tarama İndeksi gibi otomatik yöntemlerle işaretleyicinin tahmini alımı hesaplanarak kemik taraması elde edilebilir [1359]. Her şeye rağmen, kemik taraması, tedavi sonrası yapılan ilk basamak, gelişen görüntülemeler ile tanımlanan 'alevlenme' fenomeni ile sınırlıdır, uzun takip sonrası aslında olumlu bir cevabı gösterir. Alevlenme, tedavi başlangıcından sonra 8 ile 12 hafta içinde gözlenir ve hastalık progresyonu açısından yanlış pozitif tanılara yol açabilir. Bilgisayarlı Tomografi, sklerotik kemik lezyonların izlemi için kullanılamaz çünkü kemik sklerozu, etkili tedavi altında olabilir ve kemik iyileşmesini gösterir. Manyetik rezonans görüntüleme, direkt olarak kemik iliğini değerlendirebilir, morfolojik kriterlere veya görünür difüzyon katsayısındaki değişikliklere göre progresyonu gösterebilir. Raporlama için bir standardizasyon mevcuttur. [1360]. PET/BT'nin yanıt değerlendirme yeteneği birkaç çalışmada değerlendirilmiştir. Daha fazla veri ortaya çıkana kadar, MRG ve PET/BT, metastatik hastalarda tedavi takip çalışmaları dışında kullanılmamalıdır [1361].

ADT'deki metastatik PKa olan erkekler, PSA artışı olmasa da düzenli olarak görüntülemelerle takip edilmelidir çünkü CHAARTED çalışmasında, dosetaxel alan veya almayan erkeklerin yüzde yirmi beşinde PSA artışı olmadan klinik progresyon gelişmiştir [1356]. PSA <2 ng/mL olan sekiz erkeğin birinde klinik progresyon gösterilmiştir [1356]. CHAARTED çalışma popülasyonunda, düşük PSA düzeylerinde ADT'ye docetaxel eklenmesi klinik progresyon insidansını azaltmamıştır ve bu oran CHAARTED kriterlerine göre hem düşük hem yüksek volümlü hastalık için benzerdir [1356]. Ancak, herhangi bir bulgunun gerçek klinik değeri gibi optimal zamanlama ve görüntü modalitesi de hala netlik kazanmamıştır.

7.2.6 ***Hormonal tedavi sırasında takip için kılavuzlar***

Öneriler	**Öneri Gücü**
Takip stratejesi, hastalık evresi, önceki semptomlar, prognostik faktörler ve verilen tedaviye bağlı olarak bireyselleştirilmelidir.	Güçlü
M0 Evre hastalarda, takip planı en az 6 ayda bir olmalıdır. Tanısal çalışmada, minimum gerekenler; karaciğer ve renal fonksiyon olduğu gibi PSA tespitidir.	Güçlü
M1 hastalarda , takip planı en az 3-6 ayda bir olmalıdır.	Güçlü
Uzun dönem androjen deprivasyon tedavisi (ADT) alan hastalarda, fraktür riskini değerlendirmek için başlangıç kemik mineral dansitesini ölçün.	Güçlü
ADT alan hastaları takip sırasında, ADT yan etkilerinden biri olan metabolik sendrom için, PSA ve testosteron düzeylerini kontrol edin ve metabolik sendrom ile ilişkili semptomları takip edin.	Güçlü
En az gereksinim olarak, hastalık spesifik geçmiş, hemoglobin, serum kreatinin, alkalin fosfataz, lipid profili ve HbA1c düzeylerini ölçün	Güçlü
Hastalara (özellikle M1b olan) spinal kord kompresyonunu düşündüren klinik belirtiler hakkında danışmanlık yapın.	Güçlü
Hastalık progresyon şüphesi olduğunda, yeniden evreleme gerekire takip sıklığı kişiye uyarlanır/bireyselleştirilir	Güçlü
Şüpheli progresyon olan hastalarda, testosteron düzeylerini değerlendirin. Tanım olarak, kastrasyona dirençli PKa demek için testosteron düzeyinin <50 ng/dL (<1.7 nmol/L) olması gerekir.	Güçlü

8. PROSTAT KANSERİNDE YAŞAM KALİTESİ SONUÇLARI

Bu konu başlığı iki bölümden oluşmuştur. Birincisi (Bölüm 8.2) PKa tedavisi sonrası uzun dönem (>12 ay) sonuçları özetleyecektir. İki sistematik incelemeye dayanarak, ikinci bölüm (Bölüm 8.3), lokalize hastalıkta primer tedavi seçildiğinde hasta desteği ve aynı zamanda hastalığın tüm evrelerinde hastalığa özgü yaşam kalitesini geliştirmeye yönelik yapılan müdahaleleri ve önerileri içerir.

8.1 Giriş

Yaşam kalitesi ve kişiselleştirilmiş bakım el ele gider. PKa, iş/meslek gibi kişiyi hem fiziksel hem mental olarak etkileyebilir. Bu multifaktöriyel sorunların hepsi, bireysel yaşam kalitesi algısını oluşturur [1362]. Bütüncül bir bakış açısıyla, bakım, Ürologlar, Medikal Onkologlar, Radyasyon Onkolojisi Uzmanları, Onkoloji Hemşireleri, davranış terapistleri ve diğerlerini içeren multidisipliner takım gerektirir. PKa'lı insanların psikososyal kaygılarını dikkate almak klinik bakımın ayrılmaz bir parçasıdır ve bu bakım verenlerin ve partnerlerinin ihtiyaçlarını da içerebilir [1363]. Prostat kanseri, tek başına organa odaklanmaya indirgenmemeli; tedavinin yan etkileri veya geç ortaya çıkan istenmeyen etkileri sistematik olarak ortaya çıkabilir ve hastanın yaşam kalitesine büyük etkisi vardır. Psikolojik stres, kanser tanısına, kanser semptomlarına ve/veya tedavinin yan etkilerine bağlı olabilir [1364]. Yaşam kalitesini dikkate almak, hastanın değerleri ve tercihlerini anlamaya dayanır ve böylece tedavi önerileri formüle edilebilir ve tartışılabilir. Genel PKa popülasyonunda yapılan kesitsel, hasta tarafından bildirilen sonuçların çalışmaları, küresel ve hastalık spesifik yaşam kalitesinin; klinik çalışmalarda daha az komorbidite ve sosyoekonomik düzeyi yüksek olarak tanımlanan popülasyonda, tedavinin daha büyük etkisi olduğunu göstermiştir. İki ya da daha fazla tedavi gören bireylerin, daha çok semptomu ve yaşam kalitesi üzerinde daha büyük etkisi vardır [1365, 1366].

8.2 PKa tedavilerinin yan etkileri

8.2.1 Cerrahi

RP sonrası cerrahi komplikasyonların, özellikle üriner inkontinans ve striktür oranlarının, raporlanmasında fikir birliğinin olmaması ve farklı tekniklerin tanıtılması, komplikasyonların genel insidansındaki varyasyonların olduğu gibi raporlanan komplikasyon tiplerinde de geniş varyasyonlara neden olmaktadır [1367-1370]. Postoperatif en yaygın komplikasyon ED'dir ancak prostatın alınması ile olan kuru ejakülasyon, orgazm kalitesinin değişmesi ve ara sıra ağrı olması gibi ED ile ilişkili diğer sorunların da dikkate alınması gerekir. Erkekler aynı zamanda peniste uzunluk kaybından şikayet eder (%3.73, 19/510 erkek) [1371]. İkinci en sık komplikasyon uzun dönem inkontinanstır [1367-1370] ama mesane boynu kontraktürü ile ilişkili işeme zorluğu da olabilir (örneğin, Robot Yardımlı Laparoskopik Prostatektomi sonrası %1.1) [1372].

Minimal invaziv prosedür geçirenler incelendiğinde, 12mm bıçaksız trokar yerleştirilenlerde, port yeri hernisi %0.66 olarak raporlanmıştır, 8mm ve 5mm trokar ile daha nadir ortaya çıkar [1373]. Anahtar tartışma, bu cerrahinin uzun dönem komplikasyonlarının sıklığının, Robot Yardımlı Laparoskopik Prostatektomi (RALP) gibi yeni tekniklerin kullanımıyla azaltılıp azaltılmayacağıdır. Sistematik incelemeler, RALP sonrası komplikasyon oranlarını raporlamıştır [555, 645-648] ve eş zamanlı olarak Robotik Retropubik Prostatektomi (RRP) sonrası komplikasyon raporlarıyla [649] karşılaştırılabilir. Bu raporlara göre, RALP ile tedavi edilenlerde 12 ayda ortalama kontinans oranları %89-100 ve RRP ile tedavi edilenlerde %80-97'dir. RALP veya RRP kullanılarak RP yapılan hastaların incelendiği 14 merkezde gerçekleştirilen prospektif kontrollü randomize olmayan çalışmada RALP'den 12 ay sonra hastaların %21.3'ü inkontinan iken RALP sonrası hastaların %20.2'sinin inkontinan olduğu gösterilmiştir. Düzeltilmemiş OR 1.08'di (95% CI: 0.87–1.34). Erektil disfonksiyon RALP sonrası %70.4 ve RRP sonrası %74.7 gözlenmiştir. Düzeltilmemiş OR 0.81'di (95% CI: 0.66–0.98) [650, 1374]. İleri takipler, 24 ayda her iki teknik ile benzer fonksiyonel sonuçların olduğunu göstermiştir [1374, 1375]. RALP ve RRP'nin karşılaştırıldığı tek merkezli randomize Faz III çalışma da (n=326) 24 ayda her iki teknik ile benzer fonksiyonel sonuçların olduğunu göstermiştir [550]. Özellikle açık prosedür ile minimal invaziv yaklaşımlar karşılaştırıldığında, özellikle açık prosedür ile yapılan prostatektominin inguinal herni şikayet riskini arttırdığı bulunmuştur [1376, 1377].

8.2.2 Radyoterapi

8.2.2.1 Dış ışın radyoterapinin yan etkileri

ProtecT çalışmasının toksisite analizi sonuçlarında, EBRT ve 6 ay ADT ile tedavi edilen hastalar, persistan diyare, urgency ve/veya inkontinans ve rektal kanamayı içeren mesane toksisitesini bildirmişlerdir (detaylar aşağıda Bölüm 8.3.1.1'te tanımlanmıştır) [1378]. ProtecT çalışmasındaki 3 Boyutlu Konformal Radyoterapi (3D-CRT) ile tedavi edilen katılımcılarda ve IMRT kullanılanlarda yapılan yeni çalışmalarda, daha önceden 3D-CRT ile belirtilenden daha az mesane toksisitesi gösterilmiştir [1379].

PKa tedavisi sırasında, RT'ye maruz kalanların ve kalmayanların karşılaştırıldığı bir sistematik inceleme ve gözlemsel çalışmanın meta-analizi, 5 ve 10 yıllık gecikme sürelerinde, sekonder mesane (OR: 1.39),

kolorektal (OR: 1.68) ve rektum (OR: 1.62) kanser gelişme risk artışının benzer olduğunu göstermiştir. 10 yıl boyunca mutlak aşırı riskler benzerdir (%11-4) ancak bu özellikle genç hastalarda tartışılmalıdır [1380].

8.2.2.2 Brakiterapinin yan etkileri

Bazı hastalar, implantasyonu takiben üriner retansiyon gibi önemli üriner komplikasyonlar yaşarlar (1.5-22%), implantasyon sonrası TUR-P gereksinimi vakaların yaklaşık %8.7 olarak raporlanmıştır ve inkontinans %0-19'dur [1381]. EBRT ve Brakiterapi kombinasyonunda, brakiterapi öncesi semptomların şiddetine bağlı olarak kronik üriner morbidite daha sıktır ve hastaların %20'si kadarında meydana gelebilir. Üretral striktürler hesaplandığında, üriner komplikasyonların en azından %50'lik kısmını oluşturur ve çoğunlukla dilatasyon ile çözülebilir [763, 769]. Morbiditeyi önlemek, ürodinamik çalışmalarla desteklenen dikkatli hasta seçimine ve IPSS skorlarına dayanır.

8.2.3 ***Cerrahi veya Radyoterapi dışındaki lokal primer tüm beze yönelik tedaviler***

8.2.3.1 Kriyocerrahi

Ramsay ve *arkadaşlarının* yaptığı sistematik inceleme ve meta analizde, bir yılda, üriner inkontinans oranının kriyoterapide RP'den daha düşük olduğuna dair kanıtlar mevcut, ama daha uzun takiplerde bu farkın azaldığı izlenmiş [827]. Bir yılda, kriyoterapi ve EBRT arasında, üriner inkontinans açısından anlamlı fark saptanmamış (< %1); bir yılda kriyoterapide ED oranları RP'ye benzer bulunmuş (aralık 0–40%). ED açısından kriyoterapi ve EBRT'nin karşılaştırılması ile ilgili yeterli veri yoktur.

8.2.3.2 Yüksek-yoğunluklu odaklanmış ultrason (High-intensity focused ultrasound-HIFU)

Bir yılda HIFU'nun RP'den daha düşük inkontinans oranlarına sahip olmasına rağmen, toksisite açısından üriner inkontinans, ED veya bağırsak disfonksiyonu hakkında herhangi bir sonuç çıkarmak için yeterli veri yoktur (OR: 0.06, 95% CI: 0.01–0.48) [827].

8.2.4 ***Hormonal terapi***

ADT kullanımının, cinsel fonksiyon, ruh hali, depresyon, bilişsel fonksiyon gibi psikolojik faktörlere olan etkisi ve partnerlere olan etkisi iki klinik incelemede özetlenebilir [1382, 1383].

Küçük bir randomize kontrollü çalışma, lokalize olmayan PKa'lı hastalarda, farklı ADT rejimleri alanlar veya tedavi almayanlar arasında bir yıllık yaşam kalitesini değerlendirdi. ADT ile tedavi edilen hastalar, tedavi sırasında; depresyon, gerginlik, anksiyete, halsizlik ve huzursuzluklarının arttığı gibi uzamsal akıl yürütmelerinin, uzamsal yeteneklerinin ve çalışan belleklerinin belirgin olarak azaldığını belirtti [1384]. Tersine, prospektif gözlemsel bir çalışmada, 3 yıla kadar takip edilen ADT'deki erkeklerle PKa'lı olup ADT almayan ve sağlıklı olanlarla kıyaslandığında ilişki gösterilememiş [1385]. Non metastatik PKa ile yapılan prospektif gözlemsel bir çalışmada, acil ADT'nin, ertelenmiş tedavi ile kıyaslandığında daha düşük yaşam kalitesi ile ilişkili olduğu bulundu [1386]. Başka bir retrospektif randomize olmayan çalışmada, LHRH agonisti alan erkekler; orşiektomi olan erkeklerden daha fazla endişe, fiziksel rahatsızlık, daha kötü genel sağlık durumu hissettiğini ve kanserden kurtulmalarına daha az inançları olduğunu belirtmiş. Tanı anındaki evrenin, yaşam sonuçlarına etkisi yoktur [1387].

Doğrulanmamış spesifik bir ankette, Bikalutamid monoterapisinin, fiziksel kapasitesi ve seksüel ilgi (seksüel fonksiyon değil) üzerine 12 ayda kastrasyona oranla daha avantajlı olduğu gösterildi [1388]. Sadece cinsel ilgi duyan hastaların dahil edildiği bir *post-hoc* analizinde, Bikalutamid'in daha iyi cinsel ilginin korunması dahil cinsel koruma, cinsel açıdan çekici hissetme [1389], libidonun ve erektil fonksiyonun korunması ile ilişkili olduğu gösterildi [1390]. Aralıklı androjen baskılama başka bölümde tartışıldı (bkz Bölüm 6.4.3.2)

8.2.4.1 Cinsel fonksiyon

ADT alan insanlarda cinsel aktivitenin kesilmesi çok yaygındır, %93'e kadar etkileyebilir [1391]. Androjen baskılama tedavisi, hem libidoyu hem de ereksiyon olma ve sürdürme yeteneğini azaltır. Kazanılmış ED'nin yönetimi çoğunlukla spesifik değildir [1392].

8.2.4.2 Sıcak basmaları

Sıcak basmaları, ADT'nin yaygın görülen yan etkilerinden biridir (ADT alan erkeklerde tahmini prevalans %44–80 arasındadır) [1391]. ADT başladıktan 3 ay sonra ortaya çıkar, genellikle uzun dönem persiste eder ve yaşam kalitesi üzerine önemli bir etkisi vardır.

Serotonin geri alım inhibitörleri (örneğin, venlafaksin veya sertralin) de erkeklerde etkisi olduğu izlenmiş ama günlük 75 mg venlafaksin ile günlük 20 mg medroksiprogesteron veya günlük 100 mg Siproteron Asetat ile karşılaştırıldığı prospektif randomize kontrollü çalışmaya dayanarak hormon tedavilerinden daha az etkili olduğu görülmüş [1393]. LHRH'dan 6 ay sonra (n = 919), 311 erkekte sıcak basmaları oldu ve rastgele tedavilerden biri verildi. Ortalama günlük sıcak basması skoruna göre, siproteron grubu (-%94.5) (-100.0 ile -74.5 arası) ve medroksiprogesteron grubu (-%83.7) (-98.9 ile -64.3 arası) ile kıyaslandığında venlaksin -%47.2'den düşüktü (çeyrekler arası aralık -74.3'ten -2.5) Hastaların

%30'unu etkileyen bir plasebo etkisi ile [1394], klonidin, veraliprid, gabapentin [1395] ve akupunkturun [1396] etkilerinin karşılaştırıldığı prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

8.2.4.3 Metastatik olmayan kemik fraktürleri

ADT kullanımı, zaman içerisinde kemik turnover'ının artması ve kemik mineral dansitesinin (BMD) azalmasından dolayı artmış fraktür riski ile bağlantılıdır (uzun dönem ADT'de RR:%45'e kadar) [1397]. Erkeklerdeki şiddetli kırıklar önemli bir ölüm riski ile ilişkilidir [1398]. BMD'nin kesin olarak değerlendirilmesi, ideal olarak uzun dönem ADT başlamadan önce veya başladıktan hemen sonra DEXA ile yapılmalıdır. Başlangıçtaki düşük BMD (T-skoru < -2.5 veya < -1, diğer risk faktörleri ile birlikte) sonrasında metastatik olmayan kırık riskinin yüksek olduğunu gösterir ve nedenler araştırılmalıdır. Diğer risk faktörleri; artan yaş, vücut kitle indeksinin 19 veya daha az olması, geçmişte fraktür öyküsü veya kalça fraktürü olan ebeveyn olması, sigara içiciliği, glukokortikoid kullanımı, romatoid artrit, alkol tüketiminin günde 2 üniteden fazla olması, düşme öyküsü ve bir dizi başka kronik durumlardır [1399]. BMD ve FRAX skoru gibi klinik risk faktörlerini birleştiren fraktür risk algoritmaları, tedavi kararında rehber olarak kullanılabilir, ancak optimal müdahale eşiğine ilişkin belirsizlik mevcuttur, bu nedenle PKa için ADT alan erkeklerde önerilebilecek spesifik risk algoritması yoktur. Obezite (vücut yağ kitlesinde %10'a kadar artış ve/veya vücut kitle indeksi>30) ve sarkopeni (yağsız doku kitlesinde %3'e kadar azalma) ağırlık kaybı gibi yaygındır ve ADT'nin ilk yılında meydana gelebilir [1400]. Bu değişiklikler kırık riskini arttırır [1401].

Bikalutamid monoterapisinin BMD üzerinde daha az etkisi olabilir ancak suboptimal etkisi nedeniyle kullanımı sınırlıdır[1402, 1403] (bakınız Bölüm 6.1.4.1.1.5.2.3). Aralıklı LHRH-agonist modalitesi, daha az kemik etkisi ile ilişkili olabilir [1404].

8.2.4.4 Metabolik etkiler

Lipid değişiklikler yaygındır ve tedavinin ilk 3 ayı kadar erken sürede ortaya çıkabilir [1400]. Androjen baskılama tedavisi aynı zamanda insülin direncinin işareti olan insülin duyarlılığını azaltır ve açlık plazma insülin düzeylerini artırır. Diyabetik hastalarda, retrospektif analizlere göre metformin, metabolik etkilere karşı koruyucu olarak çekici bir seçenek olarak görünmektedir [1405]; ancak metforminin diyabetik olmayan hastalarda kullanımını önermek için yeterli veri yoktur. Metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalığın bağımsız risk faktörlerinin birliğidir, sıklıklı insülin direnci ile ilişklidir.

Tanım, aşağıdaki kriterlerden en az üçünü gerektirir [1406]:

- bel çevresi > 102 cm;
- serum trigliserid düzeyi > 1.7 mmol/L;
- kan basıncı > 130/80 mmHg veya hipertansiyon için ilaç kullanımı;
- yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol < 1 mmol/L; glisemi > 5.6 mmol/L veya hiperglisemi için ilaç kullanımı.

ADT sırasında metabolik benzeri sendrom prevalansı ADT almayan erkeklere göre daha yüksektir [1407]. İskelet kası kütlesi,bazal metabolizma hızını büyük ölçüde etkiler [1408]. ADT alan 252 erkeğin katıldığı ortalama 20.4 aylık süre boyunca yapılan prospektif uzunlamasına çalışmada, yağsız vücut kütlesinin 3 yıl içinde giderek azaldığı raporlandı; <70 yaşında erkeklerde daha belirgin görünür,bir yılda %1.0, 2 yılda %2.1, 3 yılda %2.4 [1409].

8.2.4.5 Kardiyovasküler morbidite

Kardiyovasküler mortalite, PKa hastalarında yaygın bir ölüm nedenidir [1140, 1410, 1411]. Birçok çalışma, ADT'nin yalnızca 6 ay sonra diyabet, kardiyovasküler hastalık ve miyokard infarktüsü risk artışı ile ilişkili olduğunu göstermiştir [1412]. Radyasyon Terapi Onkoloji Grubu (Radiation Therapy Oncology Group-RTOG) 92-02 [1413] ve 94-08 [1414] çalışmaları, ADT süresi ile ilgisi olmayan artmış kardiyovasküler riski ve genel olarak artmış kardiyovasküler mortalite olduğunu doğruladı. RTOG 8531, 8610, 9202, Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu (European Organisation for Research and Treatment of Cancer-EORTC) 30891 ve EORTC 22863 [1415] çalışmalarının meta-analizlerinde artış olmadığı raporlandı. Ancak, çalışmalarda yanlılık olması nedeniyle dikkate alınmaması ile ilgili ciddi endişeler dile getirilmiştir [1416, 1417]. Gözlemsel verilerin bir meta-analizi, PKa nedeniyle tedavi edilen hastalarda ADT ile kardiyovasküler hastalık riski arasında tutarlı ilişki bildirir, örneğin GnRH agonistleri ile ölümcül olmayan veya ölümcül miyokard infarktüsü veya inme arasında, sırasıyla, RR: 1.57 (95% CI: 1.26–1.94) ve RR: 1.51 (95% CI: 1.24–1.84) [1418]. Bir retrospektif veri tabanı analizinde [1419], öncesinde konjestif kalp yetmezliği veya miyokard infarktüsü olan hastalarda, kardiyovasküler mortalite artışı veya metabolik sendromun [1420] ortaya çıktığı raporlanmıştır. Antagonistlerin, agonistlerle kıyaslandığında daha az kardiyovasküler morbidite ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür, ancak henüz kesin bir kanıt yoktur [1340]. Bir Faz III randomize kontrollü çalışmada, bir oral LHRH antagonisti olan Relugolix kullanımının, enjekte edilebilen LHRH agonisti olan Leuprolid ile

kıyaslandığında, 48 haftalık takipte daha az olumsuz majör kardiyovasküler olay riski ile ilişkiliydi, sırasıyla, %2.9 ve %6.2 (HR 0.46, 95% CI: 0.24–0.88 [795].

LHRH agonistleri hakkındaki bu endişeler, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (U.S. Food & Drug Administration-FDA) uyarısı ve Amerikan Kalp, Kanser Derneği ve Ürolojik Dernekler'in uzlaşı belgesi ile sonuçlandı [1139]. Önleyici tavsiyeler, kilo verme, egzersizi arttırma, alkol alımını en aza indirgeme, beslenmeyi geliştirme ve sigarayı bırakma gibi spesifik olmayan tedbirleri içerir [71, 1421].

8.2.4.6 Yorgunluk

Yorgunluk, sıklıkla ADT'nin yan etkisi olarak gelişir. Düzenli egzersiz, en iyi koruyucu önlem olarak görünmektedir. Raporlanmış klinik olarak önemli yorgunluk, şiddetli psikolojik stres ile ilişkilidir ve anksiyete ve/veya depresyon taraması istenmelidir [1422]. Anemi, yorgunluğun bir sebebi olabilir [1391, 1423]. Anemi, etiyolojiye yönelik tanı (medüller invazyon, renal yetmezlik, demir eksikliği, kronik kanama) ve kişiselleştirilmiş tedavi gerektirir. Demir deplasmanı (sadece enjekte edilebilir formüller kullanılarak) eğer eksiklik gözlenirse sistematik olarak yapılmalıdır. Şiddetli anemisi olan hastalarda düzenli kan transfüzyonu gerekebilir. Eritropoez stimüle edici ajanlar, trombo vasküler olayların olası artan riski dikkate alınarak özel vakalarda düşünülebilir [1424].

8.2.4.7 Nörolojik yan etkiler

Kastrasyon, inme riskinin artmasıyla da ilişkili görünmektedir [1425], artmış depresyon ve Alzheimer hastalığı gibi bilişsel gerilik riski ile ilişkili olduğundan şüphelenilmektedir [1426].

8.3 PKa'lı erkeklerde genel yaşam kalitesi

PKa ile uzun yaşamak, mutlaka iyi yaşamak anlamına gelmez [1362, 1363]. Bazı kişiler için PKa teşhis ve tedavisi sonrası, ihtiyaçların ve destek gereksinimlerinin karşılanmadığına dair net kanıtlar vardır [1427]. Kanser, geniş aileyi etkiler ve bilişsel davranış terapisi bakım verenlerde depresyonu, anksiyeteyi ve stresi azaltmaya yardımcı olur [1428]. Kısa veya uzun dönem ADT kullanımında olabilen, örneğin; cinsel problemler, yorgunluk, psikolojik morbidite, olumsuz metabolik sekel ve artmış kardiyovasküler ve fraktür riski gibi PKa'ya yönelik yapılan radikal tedaviler de uzun dönemde yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilir. (örneğin; cinsel, üriner ve bağırsak disfonksiyonu) [1382, 1429]. İleri veya metastatik kanserden kaynaklanan semptomlar, örneğin; ağrı, hiperkalsemi, spinal kord kompresyonu ve patolojik fraktürler de sağlığı olumsuz etkiler[1430, 1431]. Cinsel fonksiyon, üriner fonksiyon ve bağırsak fonksiyonu gibi alanları içeren hastaların yaşam kalitesi, PKa nedeniyle tedavi alan hastalarda, kanser olmayanlara göre daha kötüdür [1432, 1433].

'Yaşam kalitesi' kavramı özneldir ve farklı insanlar için farklı şeyler ifade edebilir, ancak hemen hemen tüm hastalarda genel olarak bazı ortak özellikler vardır. Bu ortak özelliklerden yola çıkılarak, belirli araçlar veya 'Hasta tarafından bildirilen sonuç ölçütleri (patient-reported outcome measures-PROMs)' PKa'lı erkekler için geliştirilmiş ve doğrulanmıştır. Bu anketler, PKa teşhisi ve tedavisinden sonra sık görülen sorunları değerlendirir ve Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi ('health related quality of life-HRQoL) algıları üzerindeki etkiyi yansıtır. Kılavuzumuz için öneriler bulunmak üzere araştırma yapılırken aynı zamanda PKa'lı hastalarda kanser spesifik yaşam kalitesi sonuçları ile incelemelerin araştırılması sürecinde, iki sistematik incelemeye ulaşıldı ve araştırmalarımızda PROMs ile doğrulanmış bilgiler bulundu (bkz Tablo 8.3.1).

Rutin uygulamada kullanım, lokalize PKa'lı hastalarda PROMs değerlendirmek, psikometrik özellikler ve fizibilite için en iyi kanıta sahip araçlar ve araştırma ayarları EORTC QLQ-C30 ve QLQ-PR25 idi. EORTC QLQ-C30, direkt PKa-spesifik sorunları değerlendiren bir modül olmadığı için QLQ-PR25 modülü ile birlikte kullanıma adapte edilmiştir [1434].

Tablo 8.3.1: Kanser spesifik yaşam kalitesini değerlendiren PROMs anketi

Anket	Etki alanları/öğeler
Kanser Tedavisi Fonksiyonel Değerlendirilmesi-Genel (FACT-G) [1435]	Fiziksel iyilik hali, sosyal/ailesel iyilik hali, duygusal iyilik hali ve fonksiyonel iyilik hali
Kanser Tedavisi Fonksiyonel Değerlendirilmesi-Genel (FACT-G) [1436]	Prostatla ilgili semptomları değerlendirmek için kanser öblgesine spesifik 12 öğe, FACT-G ile birlikte veya ayrı olarak raporlanabilir.

Kanser QLQ-30 için Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu (EORTC QLQ-C30) [1437]	Beş fonksiyonel ölçüt (fiziksel, rol, bilişsel, duygusal ve sosyal); üç semptom ölçütü (yorgunluk, ağrı, mide bulantası ve kusma) küresel sağlık durumu/QoL ölçütü; ve kanser hastaları tarafından sık bildirilen ek semptomları değerlendiren bir dizi tekil ölçüt (dispne, iştah kaybı, insomnia, konstipasyon ve diyare) ve hastalığın hissedilen finansal etkisi.
Kanser QLQ-PR25 için Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu (EORTC QLQ-PR25) [1438]	Üriner, bağırsak ve cinsel aktivite ve cinsel fonksiyon gibi tedavi ile ilgili semptomlar
Genişletilmiş Prostat Kanseri İndeksi Bileşimi (EPIC) [1439]	Üriner, bağırsak, seksüel ve hormonal semptomlar
Genişletilmiş Prostat Kanseri İndeksi Bileşimi kısa form 26 (EPIC 26) [1440]	Üriner,bağırsak, seksüel ve hormonal etki alanları
UCLA Prostat Kanser İndeksi (UCLA PCI) [1441]	Üriner, bağırsak, seksüel ve hormonal etki alanları
Prostat Kanser Yaşam Kalitesi Ölçeği (PCQoL) [1442]	Anksiyete değerlendirmesi ile desteklenmiş üriner, bağırsak, seksüel ve hormonal etki alanları
Prostat Kanseri Sonuç Çalışması Aracı [1443]	Üriner, bağırsak, seksüel ve hormonal etki alanları

8.3.1 ***Lokalize hastalığı olan erkeklerde uzun dönem (>12 ay) yaşam kalitesi***

8.3.1.1 Lokal tedavi gören erkekler

ProtecT çalışmasının sonuçları (n = 1,643 erkek), 5 yıla kadar takip edilen, T1-T2 hastalığı olan ve randomize olarak seçilen, 6 ay ADT ile birlikte AM, RP veya RT ile tedavi gören 50-69 yaşında erkeklerde, genel yaşam kalitesinin EORTC QLQ-C30 ile değerlendirildiği çalışmada fark olmadığı raporlanmıştır [1378]. Ancak, EPIC üriner özet skorunda (6 yılda), RP ile tedavi erkeklerde, AM veya RT ile tedavi edilenlere göre; cinsel özet, fonksiyon ve rahatsızlıkta (cinsel özet için sırasıyla 32.3, 40.6, 41.3, cinsel fonksiyon için sırasıyla 23.7, 32.5i 32.7 ve cinsel rahatsızlık için sırasıyla 51.4, 57.9, 60.1) olduğu gibi üriner inkontinans (sırasıyla 80.9, 85.8, 89.4) daha kötüydü. Klinik olarak minimal anlamlı farklılıklar 50 maddelik EPIC anketi için mevcut değil. ProtecT çalışmasında 6 aylık takipte 6 ay ADT ile birlikte RT alan erkekler için, EPIC bağırsak skoru, tüm alanlarda AM ve RP ile daha az kıyaslanmış: fonksiyon (sırasıyla 90.8, 92.3, 92.3), rahatsızlık (sırasıyla 91.7, 94.2, 93.7) ve özet (91.2, 93.2, 93.0).

RP ve RT ile ilgili bulgular, diğer gözlemsel çalışmalar tarafından desteklenmektedir [1370, 1444]. Prostat Kanseri Sonuçları Çalışması (The Prostate Cancer Outcomes Study-PCOS), 1164'ü RP ve 491'i RP olan 1655 erkeğin olduğu kohort çalışmasıdır [1370]. Çalışmada, 5 yıllık takipte, RP olan erkeklerde üriner inkontinans ve ED prevalansının, RT ile tedavi edilen erkeklerde de bağırsak disfonksiyonu prevalansının daha yüksek olduğu raporlandı. Ancak, 5 yılda tespit edilen bu farklılıklara rağmen, 15 yılda RP ve RT arasında üriner inkontinans, bağırsak disfonksiyonu veya ED oranları arasında anlamlı bir fark yoktu. Son zamanlarda, araştırmacılar, EBRT'nin bağırsak fonksiyonuna negatif etkisi olmasına rağmen tedaviden 12 ay sonra, bağırsak alan skoru farkının klinik olarak anlamlı eşiğin altında olduğunu bildirdi [1379]. Çalışmanın EBRT kolundaki hastaların %81'i IMRT aldığından, bu veriler riskin eski 3D-CRT tekniğine kıyasla IMRT kullanımıyla azaldığını gösterir. Bu, olumlu ve olumsuz riskli lokalize hastalığı olan erkeklerde PROMs'ların karşılaştırıldığı 5 yıllık güncel prospektif, popülasyona dayalı kohort çalışması tarafından desteklenmektedir [1444]. Olumlu riske sahip 1386 erkekte, AS ile sinir koruyucu prostatektomi, EBRT veya LDR brakiterapi kıyaslandığında, AS'ye kıyasla cerrahinin 5 yılda daha kötü üriner inkontinans ve 3 yılda cinsel işlev bozukluğu ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Dış ışın RT, klinik olarak AS'den farklı olmayan değişikliklerle ilişkilidir ve LDR brakiterapi bir yılda daha kötü irritatif üriner, bağırsak ve cinsel semptomlarla ilişkilidir. Olumsuz riskli olan 619 erkekte, ADT ile sinir koruyucu olmayan RP ve EBRT karşılaştırılmasında, cerrahinin 5 yıl boyunca daha kötü üriner inkontinans ve cinsel fonksiyon ile ilişkili olduğu gösterildi.

Brakiterapiye özgü kanser spesifik yaşam kalitesi sonuçlarıyla ilgili olarak, küçük bir randomize kontrollü çalışmada (n = 200), lokalize hastalığı olan erkeklerde (T2a'ya kadar) bilateral sinir koruyucu RP ve brakiterapi değerlendirildi, bir yıllık takipte brakiterapi hastalarının %20'sinde irritatif üriner semptomatolojinin kötüleştiği gibi fiziksel fonksiyonun da kötüleştiği bildirildi. Ancak, 5 yıllık takipte, tedavi öncesi değerlerle karşılaştırıldığında EORTC QLQ-C30/PR-25 skorlarında anlamlı bir fark yoktu [1445]. Bildirilen grup testleri içinde bu çalışma kaydedilmelidir. Aynı grup tarafından yapılan daha sonraki bir çalışmada, bilateral sinir koruyucu RARP ve brakiterapi karşılaştırıldığında (n = 165), brakiterapi ile ilk 6 ayda kontinansın iyileştiği ancak 2 yıla kadar daha düşük potens oranları olduğu kaydedildi [1446]. Bu veriler ve 18 tane randomize ve randomize olmayan çalışmaların sentezi olan 13604 hastayı içeren bir sistematik incelemede aşağıdaki öneriler temel alınmıştır [1447].

8.3.1.2 *Lokal tedavi gören erkeklerde yaşam kalitesi için kılavuzlar*

Öneriler	Öneri Gücü
Aktif izlem için uygun hastalara, 5 yıla kadar radikal prostatektomi veya dış ışın radyoterapi (RT) kıyaslandığında genel yaşam kalitesinin eşdeğer olduğunu bildirin	Güçlü
Cerrahinin üriner ve cinsel fonksyinonu üzerindeki negatif etkisinin yanı sıra RT'nin bağırsak fonksiyonuna negatif etkisini hastalarla tartışın	Güçlü
Brakiterapi ile tedavi olan hastalara, brakiterapinin irritatif üriner semptomatolojiye olan negatif etkisinin bir yılda olduğu ancak 5 yıldan sonra olmadığını bildirin	Zayıf

8.3.2 *PKa tanısı alan erkeklerde yaşam kalitesini geliştirme*

8.3.2.1 *Lokal tedavi gören erkekler*

Lokalize hastalığı olan erkeklerde hemşire liderliğindeki multidisipliner rehabilitasyonun (cinsel işlevi, kanser kaygısını, ilişki sorununu, depresyonu, bağırsak ve üriner fonksiyon semptomlarını yönetmeyi ele almak), cinsel fonksiyona kısa dönemde (4 ay) (etki büyüklüğü 0.45), uzun dönemde (12 ay) cinsel sınırlamaya (etki büyüklüğü 0.5) ve kanser kaygısına (etki büyüklüğü 0.51) pozitif etki sağlar [1448].

RT ile kombine ADT tedavisi sırasında egzersiz programları, üriner toksisiteyi azaltmakla (SMD, -0.71; 95% CI: -1.25 to -0.18;p < 0.01) beraber kardiyovasküler sağlığa (standardize edilmiş ortalama fark [SMD], 0.83; 95% CI: 0.31–1.36; p < 0.01) ve kas fonksiyonuna (SMD, 1.30; 95% CI: 0.53–2.07; p < 0.01) fayda sağlar [1449].

Orta derece kanıtlar, ADT alan PKa hastalarında, denetimli egzersiz terapisinin, hastalığa spesifik yaşam kalitesini ve yürüyüş performansını geliştirmede hiç egzersiz terapisi yapılmamasına üstün olduğunu gösterdi.

Sonuçlar, kanser evresinden bağımsız olarak tüm ADT alan hastalar için geçerlidir [1450]. Cerrahi sonrası üriner inkontinans olan erkeklerde, biofeedback ile veya tek başına pelvik taban egzersizi, elektriksel stimülasyon, ekstrakorporeal manyetik innervasyon (ExMI), basınç cihazları (penil klemp), yaşam tarzı değişiklikleri, veya bunların kombine yöntemlerini içeren konservatif tedavi seçenekleri vardır.

Bu koruyucu tedavilerin etkinliği ve değeri konusundaki belirsizlik devam etmektedir [1451]. Askı ve yapay sfinkter gibi cerrahi yöntemler, cerrahi öncesi ile karşılaştırıldığında belirgin oranda günlük kullanılan ped sayısını azaltmakta ve yaşam kalitesini arttırmaktadır. Genel kür oranı %60 civarındadır ve idrar kaçırmada yaklaşık %25 oranında iyileşme sağlar [1452].

Penil rehabilitasyonda PDE-5 inhibitörlerinin kullanımı bazı tartışmalara konu olmuştur. Sinir koruyucu cerrahi uygulanan 100 erkekte yapılan tek merkezli, çift kör randomize kontrollü çalışmada, isteğe bağlı kullanım ile kıyaslandığında her gece Sildenafil (50 mg) kullanımının hiçbir faydası olmadığı belirtildi [1453]. Ancak, 68 yaş altında tedavi öncesi normal erektil disfonksiyonu olan ve açık ve konvansiyonel ya da robot-yardımlı laparoskopik sinir koruyucu RP uygulanan hastalarda yapılan çok merkezli çift kör randomize kontrollü bir çalışmada (n=423), 9 aylık takipte, günlük Tadalafil (5 mg) kullanımının, isteğe bağlı 20 mg kullanımıyla veya plasebo ile kıyaslandığında, katılımcıların EPIC cinsel alan skorlarını geliştirdiği bildirildi (en küçük kareler ortalama fark +9.6, 95% CI: 3.1–16.0) [678]. Bu yüzden, penil rehabilitasyonda RP sonrası erken dönemde PDE-5 inhibitörlerinin kullanımına eğilim olsa da uyumsuz sonuçlara bakıldığında net bir öneri mümkün değildir [1454]. Detaylı tartışma EAU Cinsel Sağlık ve Üreme Sağlığı Kılavuzunda bulunabilir [1455].

8.3.2.2 *Sistemik tedavi gören erkekler*

Radikal yaklaşımla (yukarıya bakınız) tedavi edilen erkeklere benzer şekilde, T1-T3 hastalığı olan ve RT ile ADT alan erkeklerde, hemşire liderliğindeki psikolojik desteğin ve fizyoterapist liderliğinde multidisipliner rehabilitasyonun yaşam kalitesini geliştirdiği bildirildi. Spesifik olarak bu müdahale; hastaların yaşam tarzı değişiklikleri, kilo kontrolü, tuvalet alışkanlıkları, cinsellik ve psikolojik problemler gibi ihtiyaçları etrafında eylem planlamasını içeriyordu. Bu müdahale, pelvik taban kas terapisi ile tamamlandı. 22 haftalık takibe kadar, üriner (düzeltilmiş oran 4.5, %95 CI: 0.6-8.4), irritatif (düzeltilmiş oran 5.8, CI: 1.4-10.3) ve hormonal (düzeltilmiş oran 4.8, %95 CI: 0.8-8.8) EPIC etki alanlarında gelişme bulundu [1456]. İlk çalışmada, %92 yanıt oranıyla birlikte 3 yıllık takip sürecinde, kontrol grupla karşılaştırıldığında (n=10, %14) müdahale grubunda, daha az katılımcıda (n=2 %3) orta şiddetli bağırsak problemi oldu (p = 0.016); ancak üriner fonksiyon açısından faydalar, yalnızca, başlangıçta orta şiddetli üriner fonksiyonu olan hastalarla sınırlıdır [1457].

ADT ile tedavi edilen erkeklerde 3 aya kadar denetim altında aerobik ve direnç egzersizi yapmak, yorgunluk semptom skalasını (düzeltilmiş oran 11.0, %95 CI:20.2-1.7), mide bulantısını (düzeltilmiş oran 4.0, %95 CI: 7.4-0.25) ve dispneyi iyileştirdiği gibi (düzeltilmiş oran 12.4, %95 CI:22.5-2.3) EORTC QLQ-C30'yi (düzeltilmiş oran 15.8, %95 CI: 6.6–24.9) ve bilişsel alanları (düzeltilmiş oran 11.4, %95 CI: 3.3–19.6) iyileştirir [1458]. Aynı zamanda uzun dönem ADT alan erkeklerde bu tür müdahalelerin FACT-P'de gelişmelere neden olduğu belirtildi (ortalama fark 8.9, 95% CI: 3.7–14.2)[1459, 1460]. Bu bulgular,yüksek kalite meta analiz çalışmalarla

gösterilen 12 haftaya kadar kanser spesifik yaşam kalitesinin arttığı sistematik incelemelerle desteklenmiştir (SMD 0.33, 95%, CI: 0.08–0.58) [1423]. 12 ay boyunca denetimli egzersizin özellikle başlangıçta yüksek seviyede anksiyete ve depresyonu olan erkeklerde psikolojik stresi azalttığı görülmüş [1461]. Sistematik incelemeler; eğitimsiz yaşlı erkeklerde, vücut kompozisyonunu geliştirmek, fonksiyonel kapasite, kas gücü, egzersiz ve uyumu arttırma önündeki engeller için yapılan düşük yoğunluktaki egzersizlerin yüksek yoğunluklu egzersizler kadar etkili olduğunu öne sürüyor [1462].

ADT alan erkeklerde D vitamini ve Kalsiyumun kemik üzerinde orta derecede etkisi olduğuna dair kanıtlar vardır; diyet alımı yeterli değilse, D vitamini ve Kalsiyum takviyesi önerilmelidir [1463]. Çevrimiçi araçlar, hastaların günlük bireysel kalsiyum alımını hesaplamak için kullanılabilir. D vitamini eksikliği için en az 800 IU/gün Kolekalsiferol önerilebilir. 25(OH) testini kullanmak, D vitamini düzeylerini ölçmek için kullanışlı olabilir [1464, 1465].

Antirezorptif tedavi, 6 aydan fazla ADT alan ve BMD T skoru <2.5 altında olan erkeklerde veya osteoporoz için ek risk faktörü olan veya yıllık kemik kaybının %5'i aştığı doğrulanan veya şiddetli fraktür vakalarında önerilir. Şiddetli fraktür ve/veya multipl risk faktörleri olan komplike vakalar kemik uzmanı görüşü açısından değerlendirilmelidir. Alendronat, risedronat, zoledronat ve denosumab ilaçlarının hepsinin, ADT alan hormon duyarlı lokal-ileri ve metastatik PKa erkeklerde kemik kaybını önlediği gösterildi [1466-1469]. Hastalar Bu ilaçlarla ilişkili olan yaklaşık %5 oranında çene osteonekrozu ve/veya atipik femur fraktürü açısından uyarılmalıdır. Bifosfonatlar, bir yılda omurga ve kalçada %7'ye kadar kemik mineral dansitesini arttırır [1468, 1470]. ADT alan hormon duyarlı lokal ileri ve metastatik PKa hastalarında optimal zoledronik asit rejimi belirsizliğini korumaktadır: üç ayda bir [1471] veya yıllık [1472] enjeksiyon. Bu soru, çene nekrozu riskinin, hem doz hem de süre ile ilişkili olduğundan önemlidir. [1473]. Kemik mineral dansitesi <-2.5 olanlar için yıllık enjeksiyonun yeterli koruma sağlaması olası değildir, 3 aylık enjeksiyon düşünülmelidir [1474, 1475]. Bakım, rebound etki ile artmış kemik rezorpsiyonu olabileceğinden tedavi kesildiğinde alınmalıdır.

M0 hastalarda, her 6 ayda bir subkutan 60 mg denosumab tedavi rejiminin plasebo koluyla kıyaslandığında 2 yıl sonrasında lomber kemik mineral dansitesini %5.6 arttırdığı gösterilmiştir (plasebo kolunda %1 azalmıştır) [1476]. Bu rejim vertebral fraktür riskinde de anlamlı azalma ile de ilişkilidir (%1.5 vs. %3.9 p = 0.006). Faydalar herhangi bir yaş grubunda,(< veya > 70 yaş), ADT süresi veya tipinde, başlangıç kemik mineral dansitesinde, hasta ağrı ağırlığı veya başlangıç vücut kitle indeksinde benzerdir. Bu fayda, örneğin çene osteonekrozu veya omurga kırıklarında iyileşmenin gecikmesi gibi belirgin toksisite ile ilişkilendirilmemiştir. M0 hastalarda, yüksek doz (her 4 haftada bir 120 mg) kullanımının kemik metastazlarını 4.2 ay geciktirdiği ve bununla birlikte toplam sağkalıma hiçbir etkisinin olmadığı aynı zamanda yan etkiyi arttırdığı gösterilmiştir [1298]. Bu nedenle, bu son rejim önerilmez.

8.3.2.3 Karar pişmanlığı

Lokalize PKa'yı İyileştirme niyetiyle yapılan çeşitli tedavilerin hepsi 10 yıllık total sağkalım açısından karşılaştırılmıştır [516]. Bu tedavilerde, üriner semptomlar, bağırsak semptomları ve kısıtlı cinsel fonksiyonları içeren çeşitli major yan etki insidansları vardır [1378, 1379, 1477]. Bu nedenle, beklenen faydalara karşı yan etkileri tartan hastaların tedavi tercihleri, birlikte ve bilinçli tedavi kararı vermede merkezi bir unsurdur [1478-1480].

Ancak, bu karar sürecinin başarılı olup olmayacağını, yani tedavi seçiminin hasta tercihlerini en iyi şekilde yansıtıp yansıtmayacağını değerlendirmek zor olmaya devam etmektedir [1481, 1482]. Karar Gerekçelendirme Teorisine (DJT) göre, hangi tedavinin pişmanlığa yol açacağı daha spesifik bir bilgidir ve gelecekteki hastalarda pişmanlığı en aza indirgemek için tedavi pişmanlığını daha iyi anlamak gerekir [1483]. Maguire ve arkadaşları, PKa olan ve tek veya kombine tedavi gören erkeklerin yaklaşık %25'inin beklediğinden daha kötü yan etkiler yaşadığını gösterdi [1484]. Schroeck ve arkadaşları, prostatektomi sonrası pişmanlıkla en sık üriner inkontinansın ilişkili olduğunu gösterdi [1485]. Yorgunluk haricinde, tedavi grupları beklenmeyen yan etkiler açısından karşılaştırılabilir.

Beklenenden daha kötü yorgunluk, RP veya RT gören hastalarla kıyaslandığında brakiterapi gören hastalarda daha az bildirilmiştir. Bu durum, brakiterapinin, tek başına RT veya ADT ve RP ile birlikte kıyaslandığında daha az invaziv bir tedavi olmasıyla açıklanabilir [1486]. Karşılanmayan beklentiler, cerrahi sonrası pozitif cerrahi sınır olan hastalarda daha sık bildirildi; karar çatışması ölçeğinde kimin daha yüksek bir puana sahip olduğu,karar verme sürecinde pasif bir rol oynar (yani, tedavi kararı hakkında daha fazla belirsizlik). İlginç bir şekilde, pozitif cerrahi sınırlar PKa ilişkili mortalite ile direkt olarak ilişkili değildir [1064]. Tercih oluşturma sürecinde, aktif katılım ve destek, hastaların beklentilerine uygun bir tedavi seçme şansını arttırır [1480, 1487-1489].

Hastaların karar vermedeki rollerini, ilk tercihlerine göre uyarlamak ve klinisyenin önerilerini ertlemek arzu edilir gibi görünse de, bu daha az karar çatışması veya pişmanlıkla sonuçlanmaz. İlk tercih ne olursa olsun, hastların bilgisini arttırmak tercih edilebilir [1485].

8.3.2.4 Prostat kanserinde karar yardımları

Paylaşılarak karar verme, karar yönetimleriyle karşı karşıya kaldıklarında hastaların konforunu arttırabilir ama yaşam sonuçlarını geliştirir [1490] ve sağlık profesyonellerinin hastalara rehberlik etmek için daha fazla eğitime ihtiyacı olduğu görünmektedir [1491]. Hasta eğitimi, PSA test sayısını azaltmıştır [1492] ve aktif izlem protokolüne uyumu arttırmıştır[1493, 1494]. Otonom aktif karar verme süreci, prostatektomi sonrası daha az pişmanlık ile ilişkilidir ve karar yardımları karar çatışmasını azaltmaktadır [1495]. Yine de, hastaların seçenekleri anlamalarını optimize etmek için rehberliğe ihtiyaç vardır [1496]. Metastatik PKa'da, tedavi seçiminde zıtlık olduğunda, hastalara etkinlik, ağrı kontrolü ve yorgunluk riskine öncelik verildi[1497]. Karar yardımlarını uygularken, klinik geçerlilik ve fayda dikkatle değerlendirilmeli ve ayırt edilmelidir [1498]. Bir karar yardımı, karar verme sürecini paylaşmaya, etkinliği optimize etmeye [1499] ve iletişimsel bakış açılarına dikkat çekmeye teşvik ettiği gibi aynı zamanda eğitmelidir [1500].

8.3.2.5 Sistemik tedavi gören erkeklerde yaşam kalitesi için kılavuzlar

Öneriler	**Öneri Gücü**
Androjen baskılama tedavisi (ADT) gören erkeklere, 12 hafta denetimli (eğitimli egzersiz) uzmanları tarafından) kombine aerobik ve direnç egzersizi önerin.	Güçlü
ADT alan erkeklere sağlıklı bir kilo ve diyet sürdürmelerini, sigarayı bırakmalarını, alkolü günde ≤2 üniteye düşürmelerini ve yıllık diyabet ve hiperkolesterolemi taramalarını yaptırmalarını tavsiye edin. kalsiyum ve D vitamini düzeylerinin önerilen seviyeleri karşıladığından emin olun.	Güçlü
T1-T3 hastalığı olan erkeklere, herhangi bir radikal tedavi sonrası olan inkontinans, cinsellik, depresyon ve tekrarlama korkusu, sosyal destek ve pozitif yaşam tarzı değişikliği gibi hastaların kişisel amaçlarına yönelik uzman hemşire eşliğinde, multidisipliner rehabilitasyon önerin.	Güçlü
Uzun ödnem ADT tedavisi başlanan erkeklere, kemik mineral dansitesini değerlendirmek için çift emisyon X-ray absorbisyometrisi (DEXA) taramasını önerin.	Güçlü
Uzun dönem ADT alan ve aynı zamanda BMD T skoru <-2.5 olan veya fraktür açısından klinik olarak ek bir risk faktörü olan veya yıllık kemik kaybının %5'i aşanlarda antirezorptif tedaviyi önerin	Güçlü

9. KAYNAKLAR

1. Mottet, N., *et al*. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. Eur Urol, 2021. 79: 243. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33172724/
2. Cornford, P., *et al*. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II-2020 Update: Treatment of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer. Eur Urol, 2021. 79: 263. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33039206/
3. Presti, J.C., Jr. Prostate biopsy: how many cores are enough? Urol Oncol, 2003. 21: 135. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12856642/
4. Guyatt, G.H., *et al*. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? BMJ, 2008. 336: 995. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18456631/
5. Guyatt, G.H., *et al*. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ, 2008. 336: 924. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18436948/
6. Phillips B, *et al*. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick March 2009. [Access date March 2022]. https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/
7. Guyatt, G.H., *et al*. Going from evidence to recommendations. BMJ, 2008. 336: 1049. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18467413/
8. Culp, M.B., *et al*. Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. Eur Urol, 2020. 77: 38. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31493960/

9. IARC, Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2020. [Access date March 2022].
https://gco.iarc.fr/today/home
10. Haas, G.P., *et al*. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. Can J Urol, 2008. 15: 3866.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18304396/
11. Bell, K.J., *et al*. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. Int J Cancer, 2015. 137: 1749.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25821151/
12. Kimura, T., *et al*. Global Trends of Latent Prostate Cancer in Autopsy Studies. Cancers (Basel), 2021. 13.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33478075/
13. Fleshner, K., *et al*. The effect of the USPSTF PSA screening recommendation on prostate cancer incidence patterns in the USA. Nat Rev Urol, 2017. 14: 26.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27995937/
14. Hemminki, K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. World J Urol, 2012. 30: 143.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22116601/
15. Jansson, K.F., *et al*. Concordance of tumor differentiation among brothers with prostate cancer. Eur Urol, 2012. 62: 656.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22386193/
16. Randazzo, M., *et al*. A positive family history as a risk factor for prostate cancer in a population-based study with organised prostate-specific antigen screening: results of the Swiss European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC, Aarau). BJU Int, 2016. 117: 576.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26332304/
17. Beebe-Dimmer, J.L., *et al*. Risk of Prostate Cancer Associated With Familial and Hereditary Cancer Syndromes. J Clin Oncol, 2020. 38: 1807.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32208047/
18. Bratt, O., *et al*. Family History and Probability of Prostate Cancer, Differentiated by Risk Category: A Nationwide Population-Based Study. J Natl Cancer Inst, 2016. 108.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27400876/
19. Amin Al Olama, A., *et al*. Multiple novel prostate cancer susceptibility signals identified by fine-mapping of known risk loci among Europeans. Hum Mol Genet, 2015. 24: 5589.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26025378/
20. Eeles, R.A., *et al*. Identification of 23 new prostate cancer susceptibility loci using the iCOGS custom genotyping array. Nat Genet, 2013. 45: 385.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23535732/
21. Schumacher, F.R., *et al*. Association analyses of more than 140,000 men identify 63 new prostate cancer susceptibility loci. Nat Genet, 2018. 50: 928.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29892016/
22. Giri, V.N., *et al*. Germline genetic testing for inherited prostate cancer in practice: Implications for genetic testing, precision therapy, and cascade testing. Prostate, 2019. 79: 333.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30450585/
23. Nicolosi, P., *et al*. Prevalence of Germline Variants in Prostate Cancer and Implications for Current Genetic Testing Guidelines. JAMA Oncol, 2019. 5: 523.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30730552/
24. Castro, E., *et al*. PROREPAIR-B: A Prospective Cohort Study of the Impact of Germline DNA Repair Mutations on the Outcomes of Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. J Clin Oncol, 2019. 37: 490.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30625039/
25. Pritchard, C.C., *et al*. Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med, 2016. 375: 443.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27433846/
26. Ewing, C.M., *et al*. Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer risk. N Engl J Med, 2012. 366: 141.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22236224/
27. Lynch, H.T., *et al*. Screening for familial and hereditary prostate cancer. Int J Cancer, 2016. 138: 2579.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26638190/
28. Nyberg, T., *et al*. Prostate Cancer Risks for Male BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A Prospective Cohort Study. Eur Urol, 2020. 77: 24.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31495749/

29. Castro, E., *et al*. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. J Clin Oncol, 2013. 31: 1748.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23569316/
30. Castro, E., *et al*. Effect of BRCA Mutations on Metastatic Relapse and Cause-specific Survival After Radical Treatment for Localised Prostate Cancer. Eur Urol, 2015. 68: 186.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25454609/
31. Na, R., *et al*. Germline Mutations in ATM and BRCA1/2 Distinguish Risk for Lethal and Indolent Prostate Cancer and are Associated with Early Age at Death. Eur Urol, 2017. 71: 740.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27989354/
32. Page, E.C., *et al*. Interim Results from the IMPACT Study: Evidence for Prostate-specific Antigen Screening in BRCA2 Mutation Carriers. Eur Urol, 2019. 76: 831.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31537406/
33. Mano, R., *et al*. Malignant Abnormalities in Male BRCA Mutation Carriers: Results From a Prospectively Screened Cohort. JAMA Oncol, 2018. 4: 872.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29710070/
34. Leitzmann, M.F., *et al*. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. Clin Epidemiol, 2012. 4: 1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22291478/
35. Breslow, N., *et al*. Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. The International Agency for Research on Cancer, Lyons, France. Int J Cancer, 1977. 20: 680.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/924691/
36. Esposito, K., *et al*. Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: meta-analysis. J Endocrinol Invest, 2013. 36: 132.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23481613/
37. Blanc-Lapierre, A., *et al*. Metabolic syndrome and prostate cancer risk in a population-based case-control study in Montreal, Canada. BMC Public Health, 2015. 15: 913.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26385727/
38. Preston, M.A., *et al*. Metformin use and prostate cancer risk. Eur Urol, 2014. 66: 1012.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24857538/
39. Freedland, S.J., *et al*. Statin use and risk of prostate cancer and high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2013. 16: 254.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23567655/
40. James, N.D., *et al*. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. N Engl J Med, 2017. 377: 338.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28578639/
41. Vidal, A.C., *et al*. Obesity increases the risk for high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2014. 23: 2936.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25261967/
42. Davies, N.M., *et al*. The effects of height and BMI on prostate cancer incidence and mortality: a Mendelian randomization study in 20,848 cases and 20,214 controls from the PRACTICAL consortium. Cancer Causes Control, 2015. 26: 1603.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26387087/
43. Dickerman, B.A., *et al*. Alcohol intake, drinking patterns, and prostate cancer risk and mortality: a 30-year prospective cohort study of Finnish twins. Cancer Causes Control, 2016. 27: 1049.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27351919/
44. Zhao, J., *et al*. Is alcohol consumption a risk factor for prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. BMC Cancer, 2016. 16: 845.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27842506/
45. Chen, X., *et al*. Coffee consumption and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open, 2021. 11: e038902.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33431520/
46. Key, T.J. Nutrition, hormones and prostate cancer risk: results from the European prospective investigation into cancer and nutrition. Recent Results Cancer Res, 2014. 202: 39.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24531775/
47. Alexander, D.D., *et al*. Meta-Analysis of Long-Chain Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids (LComega-3PUFA) and Prostate Cancer. Nutr Cancer, 2015. 67: 543.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25826711/
48. Lippi, G., *et al*. Fried food and prostate cancer risk: systematic review and meta-analysis. Int J Food Sci Nutr, 2015. 66: 587.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26114920/

49. Chen, P., *et al*. Lycopene and Risk of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Medicine (Baltimore), 2015. 94: e1260.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26287411/
50. Rowles, J.L., 3rd, *et al*. Processed and raw tomato consumption and risk of prostate cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2018. 21: 319.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29317772/
51. Ilic, D., *et al*. Lycopene for the prevention and treatment of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: a systematic review. Maturitas, 2012. 72: 269.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22633187/
52. Bylsma, L.C., *et al*. A review and meta-analysis of prospective studies of red and processed meat, meat cooking methods, heme iron, heterocyclic amines and prostate cancer. Nutr J, 2015. 14: 125.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26689289/
53. Zhang, M., *et al*. Is phytoestrogen intake associated with decreased risk of prostate cancer? A systematic review of epidemiological studies based on 17,546 cases. Andrology, 2016. 4: 745.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27260185/
54. Applegate, C.C., *et al*. Soy Consumption and the Risk of Prostate Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients, 2018. 10.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29300347/
55. Kristal, A.R., *et al*. Plasma vitamin D and prostate cancer risk: results from the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2014. 23: 1494.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24732629/
56. Nyame, Y.A., *et al*. Associations Between Serum Vitamin D and Adverse Pathology in Men Undergoing Radical Prostatectomy. J Clin Oncol, 2016. 34: 1345.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26903577/
57. Cui, Z., *et al*. Serum selenium levels and prostate cancer risk: A MOOSE-compliant meta-analysis. Medicine (Baltimore), 2017. 96: e5944.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28151881/
58. Allen, N.E., *et al*. Selenium and Prostate Cancer: Analysis of Individual Participant Data From Fifteen Prospective Studies. J Natl Cancer Inst, 2016. 108.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27385803/
59. Lippman, S.M., *et al*. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). JAMA, 2009. 301: 39.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19066370/
60. Hu, X., *et al*. Association of 5-alpha-reductase inhibitor and prostate cancer incidence and mortality: a meta-analysis. Transl Androl Urol, 2020. 9: 2519.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33457226/
61. Kramer, B.S., *et al*. Use of 5-alpha-reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention: American Society of Clinical Oncology/American Urological Association 2008 Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol, 2009. 27: 1502.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19252137/
62. Andriole, G.L., *et al*. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. N Engl J Med, 2010. 362: 1192.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20357281/
63. Thompson, I.M., *et al*. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. N Engl J Med, 2003. 349: 215.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12824459/
64. Haider, A., *et al*. Incidence of prostate cancer in hypogonadal men receiving testosterone therapy: observations from 5-year median followup of 3 registries. J Urol, 2015. 193: 80.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24980615/
65. Watts, E.L., *et al*. Low Free Testosterone and Prostate Cancer Risk: A Collaborative Analysis of 20 Prospective Studies. Eur Urol, 2018. 74: 585.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30077399/
66. Burns, J.A., *et al*. Inflammatory Bowel Disease and the Risk of Prostate Cancer. Eur Urol, 2019. 75: 846.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30528221/
67. Zhou, C.K., *et al*. Male Pattern Baldness in Relation to Prostate Cancer-Specific Mortality: A Prospective Analysis in the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. Am J Epidemiol, 2016. 183: 210.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26764224/

68. Lian, W.Q., *et al*. Gonorrhea and Prostate Cancer Incidence: An Updated Meta-Analysis of 21 Epidemiologic Studies. Med Sci Monit, 2015. 21: 1902.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26126881/
69. Rao, D., *et al*. Does night-shift work increase the risk of prostate cancer? a systematic review and meta-analysis. Onco Targets Ther, 2015. 8: 2817.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26491356/
70. Islami, F., *et al*. A systematic review and meta-analysis of tobacco use and prostate cancer mortality and incidence in prospective cohort studies. Eur Urol, 2014. 66: 1054.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25242554/
71. Brookman-May, S.D., *et al*. Latest Evidence on the Impact of Smoking, Sports, and Sexual Activity as Modifiable Lifestyle Risk Factors for Prostate Cancer Incidence, Recurrence, and Progression: A Systematic Review of the Literature by the European Association of Urology Section of Oncological Urology (ESOU). Eur Urol Focus, 2019. 5: 756.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29576530/
72. Ju-Kun, S., *et al*. Association Between Cd Exposure and Risk of Prostate Cancer: A PRISMA-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis. Medicine (Baltimore), 2016. 95: e2708.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26871808/
73. Russo, G.I., *et al*. Human papillomavirus and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Aging Male, 2018: 1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29571270/
74. Multigner, L., *et al*. Chlordecone exposure and risk of prostate cancer. J Clin Oncol, 2010. 28: 3457.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20566993/
75. Bhindi, B., *et al*. The Association Between Vasectomy and Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Intern Med, 2017. 177: 1273.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28715534/
76. Cremers, R.G., *et al*. Self-reported acne is not associated with prostate cancer. Urol Oncol, 2014. 32: 941.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25011577/
77. Huang, T.B., *et al*. Aspirin use and the risk of prostate cancer: a meta-analysis of 24 epidemiologic studies. Int Urol Nephrol, 2014. 46: 1715.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24687637/
78. Bhindi, B., *et al*. The impact of the use of aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the risk of prostate cancer detection on biopsy. Urology, 2014. 84: 1073.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25443907/
79. Lin, S.W., *et al*. Prospective study of ultraviolet radiation exposure and risk of cancer in the United States. Int J Cancer, 2012. 131: E1015.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22539073/
80. Pabalan, N., *et al*. Association of male circumcision with risk of prostate cancer: a meta-analysis. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2015. 18: 352.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26215783/
81. Rider, J.R., *et al*. Ejaculation Frequency and Risk of Prostate Cancer: Updated Results with an Additional Decade of Follow-up. Eur Urol, 2016. 70: 974.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27033442/
82. Brierley, J.D., *et al*., TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 8th edn. 2017.
https://www.uicc.org/resources/tnm-classification-malignant-tumours-8th-edition
83. Cooperberg, M.R., *et al*. The University of California, San Francisco Cancer of the Prostate Risk Assessment score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. J Urol, 2005. 173: 1938.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15879786/
84. Ploussard, G., *et al*. Decreased accuracy of the prostate cancer EAU risk group classification in the era of imaging-guided diagnostic pathway: proposal for a new classification based on MRI-targeted biopsies and early oncologic outcomes after surgery. World J Urol, 2020. 38: 2493.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31838560/
85. Ceci, F., *et al*. E-PSMA: the EANM standardized reporting guidelines v1.0 for PSMA-PET. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021. 48: 1626.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33604691/

86. van den Bergh, R.C.N., *et al*. Re: Andrew Vickers, Sigrid V. Carlsson, Matthew Cooperberg. Routine Use of Magnetic Resonance Imaging for Early Detection of Prostate Cancer Is Not Justified by the Clinical Trial Evidence. Eur Urol 2020;78:304-6: Prebiopsy MRI: Through the Looking Glass. Eur Urol, 2020. 78: 310.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32660749/
87. Epstein, J.I., *et al*. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. Am J Surg Pathol, 2005. 29: 1228.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16096414/
88. Epstein, J.I., *et al*. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. Am J Surg Pathol, 2016. 40: 244.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26492179/
89. van Leenders, G., *et al*. The 2019 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Grading of Prostatic Carcinoma. Am J Surg Pathol, 2020. 44: e87.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32459716/
90. Epstein, J.I., *et al*. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. Eur Urol, 2016. 69: 428.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26166626/
91. Preisser, F., *et al*. Intermediate-risk Prostate Cancer: Stratification and Management. Eur Urol Oncol, 2020. 3: 270.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32303478/
92. Moyer, V.A. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med, 2012. 157: 120.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22801674/
93. Anderson, B.B., *et al*. Extraprostatic Extension Is Extremely Rare for Contemporary Gleason Score 6 Prostate Cancer. Eur Urol, 2017. 72: 455.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27986368/
94. Ross, H.M., *et al*. Do adenocarcinomas of the prostate with Gleason score (GS) ≤6 have the potential to metastasize to lymph nodes? Am J Surg Pathol, 2012. 36: 1346.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22531173/
95. Goel, S., *et al*. Concordance Between Biopsy and Radical Prostatectomy Pathology in the Era of Targeted Biopsy: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol Oncol, 2020. 3: 10.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31492650/
96. Inoue, L.Y., *et al*. Modeling grade progression in an active surveillance study. Stat Med, 2014. 33: 930.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24123208/
97. Van der Kwast, T.H., *et al*. Defining the threshold for significant versus insignificant prostate cancer. Nat Rev Urol, 2013. 10: 473.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23712205/
98. Overland, M.R., *et al*. Active surveillance for intermediate-risk prostate cancer: yes, but for whom? Curr Opin Urol, 2019. 29: 605.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31436567/
99. Kasivisvanathan, V., *et al*. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. N Engl J Med, 2018. 378: 1767.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29552975/
100. Rouviere, O., *et al*. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naive patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. Lancet Oncol, 2019. 20: 100.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30470502/
101. van der Leest, M., *et al*. Head-to-head Comparison of Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy Versus Multiparametric Prostate Resonance Imaging with Subsequent Magnetic Resonance-guided Biopsy in Biopsy-naive Men with Elevated Prostate-specific Antigen: A Large Prospective Multicenter Clinical Study. Eur Urol, 2019. 75: 570.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30477981/
102. Emmett, L., *et al*. The Additive Diagnostic Value of Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography Computed Tomography to Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Triage in the Diagnosis of Prostate Cancer (PRIMARY): A Prospective Multicentre Study. Eur Urol, 2021. 80: 682.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34465492/

103. Ahmed, H.U., *et al*. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. Lancet, 2017. 389: 815.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28110982/
104. Thompson, J.E., *et al*. Multiparametric magnetic resonance imaging guided diagnostic biopsy detects significant prostate cancer and could reduce unnecessary biopsies and over detection: a prospective study. J Urol, 2014. 192: 67.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24518762/
105. Kane, C.J., *et al*. Variability in Outcomes for Patients with Intermediate-risk Prostate Cancer (Gleason Score 7, International Society of Urological Pathology Gleason Group 2-3) and Implications for Risk Stratification: A Systematic Review. Eur Urol Focus, 2017. 3: 487.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28753804/
106. Zumsteg, Z.S., *et al*. Unification of favourable intermediate-, unfavourable intermediate-, and very high-risk stratification criteria for prostate cancer. BJU Int, 2017. 120: E87.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28464446/
107. IARC France All Cancers (excluding non-melanoma skin cancer) Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2020. [Access date March 2022].
https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/40-All-cancers-excluding-non-melanoma-skin-cancer-fact-sheet.pdf
108. Etzioni, R., *et al*. Limitations of basing screening policies on screening trials: The US Preventive Services Task Force and Prostate Cancer Screening. Med Care, 2013. 51: 295.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23269114/
109. Loeb, S. Guideline of guidelines: prostate cancer screening. BJU Int, 2014. 114: 323.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24981126/
110. Carter, H.B., *et al*. Early detection of prostate cancer: AUA Guideline. J Urol, 2013. 190: 419.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23659877/
111. Drazer, M.W., *et al*. National Prostate Cancer Screening Rates After the 2012 US Preventive Services Task Force Recommendation Discouraging Prostate-Specific Antigen-Based Screening. J Clin Oncol, 2015. 33: 2416.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26056181/
112. Hu, J.C., *et al*. Increase in Prostate Cancer Distant Metastases at Diagnosis in the United States. JAMA Oncol, 2017. 3: 705.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28033446/
113. Jemal, A., *et al*. Prostate Cancer Incidence and PSA Testing Patterns in Relation to USPSTF Screening Recommendations. Jama, 2015. 314: 2054.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26575061/
114. Gaylis, F.D., *et al*. Change in prostate cancer presentation coinciding with USPSTF screening recommendations at a community-based urology practice. Urol Oncol, 2017. 35: 663.e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28736250/
115. Shah, N., *et al*. Prostate Biopsy Characteristics: A Comparison Between the Pre- and Post-2012 United States Preventive Services Task Force (USPSTF) Prostate Cancer Screening Guidelines. Rev Urol, 2018. 20: 77.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30288144/
116. Siegel, R.L., *et al*. Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin, 2019. 69: 7.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30620402/
117. Kelly, S.P., *et al*. Past, Current, and Future Incidence Rates and Burden of Metastatic Prostate Cancer in the United States. Eur Urol Focus, 2018. 4: 121.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29162421/
118. Fenton, J.J., *et al*. Prostate-Specific Antigen-Based Screening for Prostate Cancer: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. Jama, 2018. 319: 1914.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29801018/
119. Ilic, D., *et al*. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis. Bmj, 2018. 362: k3519.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30185521/
120. Grossman, D.C., *et al*. Screening for Prostate Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA, 2018. 319: 1901.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29801017/
121. Bibbins-Domingo, K., *et al*. The US Preventive Services Task Force 2017 Draft Recommendation Statement on Screening for Prostate Cancer: An Invitation to Review and Comment. JAMA, 2017. 317: 1949.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28397958/

122. U.S. Preventive Services Task Force. Prostate Cancer Screening Draft Recommendations. 2017. [Access date March 2022].
https://screeningforprostatecancer.org/
123. Arnsrud Godtman, R., *et al*. Opportunistic testing versus organized prostate-specific antigen screening: outcome after 18 years in the Goteborg randomized population-based prostate cancer screening trial. Eur Urol, 2015. 68: 354.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25556937/
124. Ilic, D., *et al*. Screening for prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2013: CD004720.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23440794/
125. Hayes, J.H., *et al*. Screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test: a review of current evidence. JAMA, 2014. 311: 1143.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24643604/
126. Borghesi, M., *et al*. Complications After Systematic, Random, and Image-guided Prostate Biopsy. Eur Urol, 2017. 71: 353.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27543165/
127. Booth, N., *et al*. Health-related quality of life in the Finnish trial of screening for prostate cancer. Eur Urol, 2014. 65: 39.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23265387/
128. Vasarainen, H., *et al*. Effects of prostate cancer screening on health-related quality of life: results of the Finnish arm of the European randomized screening trial (ERSPC). Acta Oncol, 2013. 52: 1615.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23786174/
129. Heijnsdijk, E.A., *et al*. Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening. N Engl J Med, 2012. 367: 595.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22894572/
130. Martin, R.M., *et al*. Effect of a Low-Intensity PSA-Based Screening Intervention on Prostate Cancer Mortality: The CAP Randomized Clinical Trial. JAMA, 2018. 319: 883.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29509864/
131. Hugosson, J., *et al*. A 16-yr Follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer. Eur Urol, 2019. 76: 43.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30824296/
132. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. Lancet, 2012. 380: 1778.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23117178/
133. Pinsky, P.F., *et al*. Extended follow-up for prostate cancer incidence and mortality among participants in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian randomized cancer screening trial. BJU Int, 2019. 123: 854.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30288918/
134. Eklund, M., *et al*. MRI-Targeted or Standard Biopsy in Prostate Cancer Screening. N Engl J Med, 2021. 385: 908.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34237810/
135. Eldred-Evans, D., *et al*. Population-Based Prostate Cancer Screening With Magnetic Resonance Imaging or Ultrasonography: The IP1-PROSTAGRAM Study. JAMA Oncol, 2021. 7: 395.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33570542/
136. Brandt, A., *et al*. Age-specific risk of incident prostate cancer and risk of death from prostate cancer defined by the number of affected family members. Eur Urol, 2010. 58: 275.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20171779/
137. Carlsson, S., *et al*. Screening for Prostate Cancer Starting at Age 50-54 Years. A Population-based Cohort Study. Eur Urol, 2017. 71: 46.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27084245/
138. Albright, F., *et al*. Prostate cancer risk prediction based on complete prostate cancer family history. Prostate, 2015. 75: 390.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25408531/
139. Kamangar, F., *et al*. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. J Clin Oncol, 2006. 24: 2137.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16682732/
140. Chornokur, G., *et al*. Disparities at presentation, diagnosis, treatment, and survival in African American men, affected by prostate cancer. Prostate, 2011. 71: 985.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21541975/

141. Karami, S., *et al*. Earlier age at diagnosis: another dimension in cancer disparity? Cancer Detect Prev, 2007. 31: 29.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17303347/
142. Sanchez-Ortiz, R.F., *et al*. African-American men with nonpalpable prostate cancer exhibit greater tumor volume than matched white men. Cancer, 2006. 107: 75.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16736511/
143. Bancroft, E.K., *et al*. Targeted Prostate Cancer Screening in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: Results from the Initial Screening Round of the IMPACT Study. Eur Urol, 2014. 66: 489.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24484606/
144. Gulati, R., *et al*. Screening Men at Increased Risk for Prostate Cancer Diagnosis: Model Estimates of Benefits and Harms. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2017. 26: 222.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27742670/
145. Vickers, A.J., *et al*. Strategy for detection of prostate cancer based on relation between prostate specific antigen at age 40-55 and long term risk of metastasis: case-control study. BMJ, 2013. 346: f2023.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23596126/
146. Carlsson, S., *et al*. Influence of blood prostate specific antigen levels at age 60 on benefits and harms of prostate cancer screening: population based cohort study. BMJ, 2014. 348: g2296.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24682399/
147. Loeb, S., *et al*. Pathological characteristics of prostate cancer detected through prostate specific antigen based screening. J Urol, 2006. 175: 902.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16469576/
148. Naji, L., *et al*. Digital Rectal Examination for Prostate Cancer Screening in Primary Care: A Systematic Review and Meta-Analysis. Ann Fam Med, 2018. 16: 149.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29531107/
149. Gelfond, J., *et al*. Intermediate-Term Risk of Prostate Cancer is Directly Related to Baseline Prostate Specific Antigen: Implications for Reducing the Burden of Prostate Specific Antigen Screening. J Urol, 2015. 194: 46.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25686543/
150. Roobol, M.J., *et al*. Is additional testing necessary in men with prostate-specific antigen levels of 1.0 ng/mL or less in a population-based screening setting? (ERSPC, section Rotterdam). Urology, 2005. 65: 343.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15708050/
151. Boyle, H.J., *et al*. Updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology on prostate cancer management in older patients. Eur J Cancer, 2019. 116: 116.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31195356/
152. Roobol, M.J., *et al*. Improving the Rotterdam European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer Risk Calculator for Initial Prostate Biopsy by Incorporating the 2014 International Society of Urological Pathology Gleason Grading and Cribriform growth. Eur Urol, 2017. 72: 45.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28162815/
153. Oerther, B., *et al*. Cancer detection rates of the PI-RADSv2.1 assessment categories: systematic review and meta-analysis on lesion level and patient level. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2021.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34230616/
154. Padhani, A.R., *et al*. PI-RADS Steering Committee: The PI-RADS Multiparametric MRI and MRI-directed Biopsy Pathway. Radiology, 2019: 182946.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31184561/
155. Drost, F.H., *et al*. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2019. 4: CD012663.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31022301/
156. Schoots, I.G., *et al*. Analysis of Magnetic Resonance Imaging-directed Biopsy Strategies for Changing the Paradigm of Prostate Cancer Diagnosis. Eur Urol Oncol, 2020. 3: 32.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31706946/
157. Schoots, I.G., *et al*. Risk-adapted biopsy decision based on prostate magnetic resonance imaging and prostate-specific antigen density for enhanced biopsy avoidance in first prostate cancer diagnostic evaluation. BJU Int, 2021. 127: 175.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33089586/
158. Deniffel, D., *et al*. Avoiding Unnecessary Biopsy: MRI-based Risk Models versus a PI-RADS and PSA Density Strategy for Clinically Significant Prostate Cancer. Radiology, 2021: 204112.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34032510/

159. Boesen, L., *et al*. Prebiopsy Biparametric Magnetic Resonance Imaging Combined with Prostate-specific Antigen Density in Detecting and Ruling out Gleason 7-10 Prostate Cancer in Biopsy-naive Men. Eur Urol Oncol, 2019. 2: 311.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31200846/
160. Falagario, U.G., *et al*. Avoiding Unnecessary Magnetic Resonance Imaging (MRI) and Biopsies: Negative and Positive Predictive Value of MRI According to Prostate-specific Antigen Density, 4Kscore and Risk Calculators. Eur Urol Oncol, 2019. 3: 700.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31548130/
161. Knaapila, J., *et al*. Prebiopsy IMPROD Biparametric Magnetic Resonance Imaging Combined with Prostate-Specific Antigen Density in the Diagnosis of Prostate Cancer: An External Validation Study. Eur Urol Oncol, 2019. 6: 30134.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31501082/
162. Hansen, N.L., *et al*. Multicentre evaluation of targeted and systematic biopsies using magnetic resonance and ultrasound image-fusion guided transperineal prostate biopsy in patients with a previous negative biopsy. BJU Int, 2017. 120: 631.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27862869/
163. Kretschmer, A., *et al*. Biomarkers in prostate cancer - Current clinical utility and future perspectives. Crit Rev Oncol Hematol, 2017. 120: 180.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29198331/
164. Mark, J.R., *et al*. Genetic Testing Guidelines and Education of Health Care Providers Involved in Prostate Cancer Care. Urol Clin North Am, 2021. 48: 311.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34210487/
165. Giri, V.N., *et al*. Implementation of Germline Testing for Prostate Cancer: Philadelphia Prostate Cancer Consensus Conference 2019. J Clin Oncol, 2020. 38: 2798.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32516092/
166. John, E.M., *et al*. Prevalence of pathogenic BRCA1 mutation carriers in 5 US racial/ethnic groups. Jama, 2007. 298: 2869.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18159056/
167. Edwards, S.M., *et al*. Two percent of men with early-onset prostate cancer harbor germline mutations in the BRCA2 gene. Am J Hum Genet, 2003. 72: 1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12474142/
168. van Asperen, C.J., *et al*. Cancer risks in BRCA2 families: estimates for sites other than breast and ovary. J Med Genet, 2005. 42: 711.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16141007/
169. Agalliu, I., *et al*. Rare germline mutations in the BRCA2 gene are associated with early-onset prostate cancer. Br J Cancer, 2007. 97: 826.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17700570/
170. Leongamornlert, D., *et al*. Frequent germline deleterious mutations in DNA repair genes in familial prostate cancer cases are associated with advanced disease. Br J Cancer, 2014. 110: 1663.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24556621/
171. Wang, Y., *et al*. CHEK2 mutation and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Int J Clin Exp Med, 2015. 8: 15708.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26629066/
172. Zhen, J.T., *et al*. Genetic testing for hereditary prostate cancer: Current status and limitations. Cancer, 2018. 124: 3105.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29669169/
173. Leongamornlert, D., *et al*. Germline BRCA1 mutations increase prostate cancer risk. Br J Cancer, 2012. 106: 1697.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22516946/
174. Thompson, D., *et al*. Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. J Natl Cancer Inst, 2002. 94: 1358.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12237281/
175. Karlsson, R., *et al*. A population-based assessment of germline HOXB13 G84E mutation and prostate cancer risk. Eur Urol, 2014. 65: 169.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22841674/
176. Storebjerg, T.M., *et al*. Prevalence of the HOXB13 G84E mutation in Danish men undergoing radical prostatectomy and its correlations with prostate cancer risk and aggressiveness. BJU Int, 2016. 118: 646.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26779768/

177. Ryan, S., *et al*. Risk of prostate cancer in Lynch syndrome: a systematic review and meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2014. 23: 437.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24425144/
178. Rosty, C., *et al*. High prevalence of mismatch repair deficiency in prostate cancers diagnosed in mismatch repair gene mutation carriers from the colon cancer family registry. Fam Cancer, 2014. 13: 573.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25117503/
179. Richie, J.P., *et al*. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. Urology, 1993. 42: 365.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7692657/
180. Carvalhal, G.F., *et al*. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less. J Urol, 1999. 161: 835.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10022696/
181. Gosselaar, C., *et al*. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. Eur Urol, 2008. 54: 581.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18423977/
182. Herrera-Caceres, J.O., *et al*. Utility of digital rectal examination in a population with prostate cancer treated with active surveillance. Can Urol Assoc J, 2020. 14: E453.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32223879/
183. Okotie, O.T., *et al*. Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. Urology, 2007. 70: 1117.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18158030/
184. Prebay, Z.J., *et al*. The prognostic value of digital rectal exam for the existence of advanced pathologic features after prostatectomy. Prostate, 2021. 81: 1064.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34297858/
185. Stamey, T.A., *et al*. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. N Engl J Med, 1987. 317: 909.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2442609/
186. Catalona, W.J., *et al*. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. J Urol, 1994. 151: 1283.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7512659/
187. Semjonow, A., *et al*. Discordance of assay methods creates pitfalls for the interpretation of prostate-specific antigen values. Prostate Suppl, 1996. 7: 3.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8950358/
188. Thompson, I.M., *et al*. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. N Engl J Med, 2004. 350: 2239.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15163773/
189. Wagaskar, V.G., *et al*. A 4K score/MRI-based nomogram for predicting prostate cancer, clinically significant prostate cancer, and unfavorable prostate cancer. Cancer Rep (Hoboken), 2021. 4: e1357.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33661541/
190. Hendriks, R.J., *et al*. Clinical use of the SelectMDx urinary-biomarker test with or without mpMRI in prostate cancer diagnosis: a prospective, multicenter study in biopsy-naïve men. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2021. 24: 1110.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33941866/
191. Nordström, T., *et al*. Repeat Prostate-Specific Antigen Tests Before Prostate Biopsy Decisions. J Natl Cancer Inst, 2016. 108.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27418620/
192. Rosario, D.J., *et al*. Contribution of a single repeat PSA test to prostate cancer risk assessment: experience from the ProtecT study. Eur Urol, 2008. 53: 777.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18079051/
193. De Nunzio, C., *et al*. Repeat prostate-specific antigen (PSA) test before prostate biopsy: a 20% decrease in PSA values is associated with a reduced risk of cancer and particularly of high-grade cancer. BJU Int, 2018. 122: 83.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29533522/
194. Omri, N., *et al*. Association between PSA density and pathologically significant prostate cancer: The impact of prostate volume. Prostate, 2020. 80: 1444.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32970856/

195. Maggi, M., *et al*. Prostate Imaging Reporting and Data System 3 Category Cases at Multiparametric Magnetic Resonance for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol Focus, 2020. 6: 463.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31279677/
196. Nordström, T., *et al*. Prostate-specific antigen (PSA) density in the diagnostic algorithm of prostate cancer. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2018. 21: 57.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29259293/
197. Yusim, I., *et al*. The use of prostate specific antigen density to predict clinically significant prostate cancer. Sci Rep, 2020. 10: 20015.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33203873/
198. Cuocolo, R., *et al*. PSA-density does not improve bi-parametric prostate MR detection of prostate cancer in a biopsy naïve patient population. Eur J Radiol, 2018. 104: 64.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29857868/
199. Carter, H.B., *et al*. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. JAMA, 1992. 267: 2215.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1372942/
200. Schmid, H.P., *et al*. Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate-specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume. Cancer, 1993. 71: 2031.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7680277/
201. Arlen, P.M., *et al*. Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific antigen doubling time. J Urol, 2008. 179: 2181.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18423743/
202. Vickers, A.J., *et al*. PSA Velocity and Doubling Time in Diagnosis and Prognosis of Prostate Cancer. Br J Med Surg Urol, 2012. 5: 162.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22712027/
203. O'Brien, M.F., *et al*. Pretreatment prostate-specific antigen (PSA) velocity and doubling time are associated with outcome but neither improves prediction of outcome beyond pretreatment PSA alone in patients treated with radical prostatectomy. J Clin Oncol, 2009. 27: 3591.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19506163/
204. Heidenreich, A. Identification of high-risk prostate cancer: role of prostate-specific antigen, PSA doubling time, and PSA velocity. Eur Urol, 2008. 54: 976.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18640768/
205. Ramirez, M.L., *et al*. Current applications for prostate-specific antigen doubling time. Eur Urol, 2008. 54: 291.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18439749/
206. Vickers, A.J., *et al*. Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. J Clin Oncol, 2009. 27: 398.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19064972/
207. Smith, M.R., *et al*. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. J Clin Oncol, 2005. 23: 2918.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15860850/
208. Stephan, C., *et al*. The influence of prostate volume on the ratio of free to total prostate specific antigen in serum of patients with prostate carcinoma and benign prostate hyperplasia. Cancer, 1997. 79: 104.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8988733/
209. Catalona, W.J., *et al*. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. JAMA, 1998. 279: 1542.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9605898/
210. Huang, Y., *et al*. Value of free/total prostate-specific antigen (f/t PSA) ratios for prostate cancer detection in patients with total serum prostate-specific antigen between 4 and 10 ng/mL: A meta-analysis. Medicine (Baltimore), 2018. 97: e0249.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29595681/
211. Bryant, R.J., *et al*. Predicting high-grade cancer at ten-core prostate biopsy using four kallikrein markers measured in blood in the ProtecT study. J Natl Cancer Inst, 2015. 107.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25863334/
212. Loeb, S., *et al*. The Prostate Health Index: a new test for the detection of prostate cancer. Ther Adv Urol, 2014. 6: 74.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24688603/

213. de la Calle, C., *et al*. Multicenter Evaluation of the Prostate Health Index to Detect Aggressive Prostate Cancer in Biopsy Naive Men. J Urol, 2015. 194: 65.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25636659/
214. Catalona, W.J., *et al*. A multicenter study of [-2]pro-prostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml prostate specific antigen range. J Urol, 2011. 185: 1650.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21419439/
215. Nordstrom, T., *et al*. Comparison Between the Four-kallikrein Panel and Prostate Health Index for Predicting Prostate Cancer. Eur Urol, 2015. 68: 139.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25151013/
216. Klein, E.A., *et al*. The Single-parameter, Structure-based IsoPSA Assay Demonstrates Improved Diagnostic Accuracy for Detection of Any Prostate Cancer and High-grade Prostate Cancer Compared to a Concentration-based Assay of Total Prostate-specific Antigen: A Preliminary Report. Eur Urol, 2017. 72: 942.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28396176/
217. Stovsky, M., *et al*. Clinical Validation of IsoPSA™, a Single Parameter, Structure Based Assay for Improved Detection of High Grade Prostate Cancer. J Urol, 2019. 201: 1115.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30810464/
218. Wagaskar, V.G., *et al*. Clinical Utility of Negative Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Prostate Cancer and Clinically Significant Prostate Cancer. Eur Urol Open Sci, 2021. 28: 9.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34337520/
219. Deras, I.L., *et al*. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. J Urol, 2008. 179: 1587.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18295257/
220. Hessels, D., *et al*. DD3(PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. Eur Urol, 2003. 44: 8.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12814669/
221. Nakanishi, H., *et al*. PCA3 molecular urine assay correlates with prostate cancer tumor volume: implication in selecting candidates for active surveillance. J Urol, 2008. 179: 1804.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18353398/
222. Hessels, D., *et al*. Predictive value of PCA3 in urinary sediments in determining clinico-pathological characteristics of prostate cancer. Prostate, 2010. 70: 10.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19708043/
223. Auprich, M., *et al*. Contemporary role of prostate cancer antigen 3 in the management of prostate cancer. Eur Urol, 2011. 60: 1045.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21871709/
224. Nicholson, A., *et al*. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of the PROGENSA(R) prostate cancer antigen 3 assay and the Prostate Health Index in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess, 2015. 19: 1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26507078/
225. Wei, J.T., *et al*. Can urinary PCA3 supplement PSA in the early detection of prostate cancer? J Clin Oncol, 2014. 32: 4066.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25385735/
226. Van Neste, L., *et al*. Detection of High-grade Prostate Cancer Using a Urinary Molecular Biomarker-Based Risk Score. Eur Urol, 2016. 70: 740.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27108162/
227. Maggi, M., *et al*. SelectMDx and Multiparametric Magnetic Resonance Imaging of the Prostate for Men Undergoing Primary Prostate Biopsy: A Prospective Assessment in a Multi-Institutional Study. Cancers (Basel), 2021. 13.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33922626/
228. Lendínez-Cano, G., *et al*. Prospective study of diagnostic accuracy in the detection of high-grade prostate cancer in biopsy-naïve patients with clinical suspicion of prostate cancer who underwent the Select MDx test. Prostate, 2021. 81: 857.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34184761/
229. Tomlins, S.A., *et al*. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. Science, 2005. 310: 644.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16254181/

230. Tomlins, S.A., *et al*. Urine TMPRSS2:ERG Plus PCA3 for Individualized Prostate Cancer Risk Assessment. Eur Urol, 2016. 70: 45.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25985884/
231. Donovan, M.J., *et al*. A molecular signature of PCA3 and ERG exosomal RNA from non-DRE urine is predictive of initial prostate biopsy result. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2015. 18: 370.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26345389/
232. McKiernan, J., *et al*. A Novel Urine Exosome Gene Expression Assay to Predict High-grade Prostate Cancer at Initial Biopsy. JAMA Oncol, 2016. 2: 882.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27032035/
233. Seisen, T., *et al*. Accuracy of the prostate health index versus the urinary prostate cancer antigen 3 score to predict overall and significant prostate cancer at initial biopsy. Prostate, 2015. 75: 103.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25327361/
234. Russo, G.I., *et al*. A Systematic Review and Meta-analysis of the Diagnostic Accuracy of Prostate Health Index and 4-Kallikrein Panel Score in Predicting Overall and High-grade Prostate Cancer. Clin Genitourin Cancer, 2017. 15: 429.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28111174/
235. Vedder, M.M., *et al*. The added value of percentage of free to total prostate-specific antigen, PCA3, and a kallikrein panel to the ERSPC risk calculator for prostate cancer in prescreened men. Eur Urol, 2014. 66: 1109.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25168616/
236. Lamy, P.J., *et al*. Prognostic Biomarkers Used for Localised Prostate Cancer Management: A Systematic Review. Eur Urol Focus, 2018. 4: 790.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28753865/
237. Partin, A.W., *et al*. Clinical validation of an epigenetic assay to predict negative histopathological results in repeat prostate biopsies. J Urol, 2014. 192: 1081.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24747657/
238. Smeenge, M., *et al*. Role of transrectal ultrasonography (TRUS) in focal therapy of prostate cancer: report from a Consensus Panel. BJU Int, 2012. 110: 942.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22462566/
239. Wysock, J.S., *et al*. HistoScanning(TM) to Detect and Characterize Prostate Cancer-a Review of Existing Literature. Curr Urol Rep, 2017. 18: 97.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29064054/
240. Correas, J.M., *et al*. Advanced ultrasound in the diagnosis of prostate cancer. World J Urol, 2021. 39: 661.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32306060/
241. Lughezzani, G., *et al*. Comparison of the Diagnostic Accuracy of Micro-ultrasound and Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Fusion Targeted Biopsies for the Diagnosis of Clinically Significant Prostate Cancer. Eur Urol Oncol, 2019. 2: 329.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31200848/
242. Cornud, F., *et al*. MRI-directed high-frequency (29MhZ) TRUS-guided biopsies: initial results of a single-center study. Eur Radiol, 2020. 30: 4838.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32350662/
243. Bratan, F., *et al*. Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study. Eur Radiol, 2013. 23: 2019.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23494494/
244. Borofsky, S., *et al*. What Are We Missing? False-Negative Cancers at Multiparametric MR Imaging of the Prostate. Radiology, 2018. 286: 186.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29053402/
245. Johnson, D.C., *et al*. Detection of Individual Prostate Cancer Foci via Multiparametric Magnetic Resonance Imaging. Eur Urol, 2019. 75: 712.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30509763/
246. Dickinson, L., *et al*. Magnetic resonance imaging for the detection, localisation, and characterisation of prostate cancer: recommendations from a European consensus meeting. Eur Urol, 2011. 59: 477.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21195536/
247. Weinreb, J.C., *et al*. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. Eur Urol, 2016. 69: 16.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26427566/
248. Turkbey, B., *et al*. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. Eur Urol, 2019. 76: 340.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30898406/

249. Barkovich, E.J., *et al*. A Systematic Review of the Existing Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 (PI-RADSv2) Literature and Subset Meta-Analysis of PI-RADSv2 Categories Stratified by Gleason Scores. AJR Am J Roentgenol, 2019. 212: 847.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30807218/
250. Wegelin, O., *et al*. The FUTURE Trial: A Multicenter Randomised Controlled Trial on Target Biopsy Techniques Based on Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Prostate Cancer in Patients with Prior Negative Biopsies. Eur Urol, 2019. 75: 582.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30522912/
251. Exterkate, L., *et al*. Is There Still a Need for Repeated Systematic Biopsies in Patients with Previous Negative Biopsies in the Era of Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsies of the Prostate? Eur Urol Oncol, 2020. 3: 216.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31239236/
252. Stabile, A., *et al*. Factors Influencing Variability in the Performance of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in Detecting Clinically Significant Prostate Cancer: A Systematic Literature Review. Eur Urol Oncol, 2020. 3: 145.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32192942/
253. Farrell, C., *et al*. Prostate Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Program Implementation and Impact: Initial Clinical Experience in a Community Based Health System. Urology Practice, 2018. 5: 165.
https://www.auajournals.org/doi/abs/10.1016/j.urpr.2017.03.009
254. Meng, X., *et al*. The Institutional Learning Curve of Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion Targeted Prostate Biopsy: Temporal Improvements in Cancer Detection in 4 Years. J Urol, 2018. 200: 1022.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29886090/
255. Raeside, M., *et al*. Prostate MRI evolution in clinical practice: Audit of tumour detection and staging versus prostatectomy with staged introduction of multiparametric MRI and Prostate Imaging Reporting and Data System v2 reporting. J Med Imaging Radiat Oncol, 2019. 63: 487.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30951248/
256. Shaish, H., *et al*. Impact of a Structured Reporting Template on Adherence to Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 and on the Diagnostic Performance of Prostate MRI for Clinically Significant Prostate Cancer. J Am Coll Radiol, 2018. 15: 749.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29506919/
257. Penzkofer, T., *et al*. ESUR/ESUI position paper: developing artificial intelligence for precision diagnosis of prostate cancer using magnetic resonance imaging. Eur Radiol, 2021. 31: 9567.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33991226/
258. de Rooij, M., *et al*. ESUR/ESUI consensus statements on multi-parametric MRI for the detection of clinically significant prostate cancer: quality requirements for image acquisition, interpretation and radiologists' training. Eur Radiol, 2020. 30: 5404.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32424596/
259. Barrett, T., *et al*. Certification in reporting multiparametric magnetic resonance imaging of the prostate: recommendations of a UK consensus meeting. BJU Int, 2021. 127: 304.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33113258/
260. Giganti, F., *et al*. Prostate Imaging Quality (PI-QUAL): A New Quality Control Scoring System for Multiparametric Magnetic Resonance Imaging of the Prostate from the PRECISION trial. Eur Urol Oncol, 2020. 3: 615.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32646850/
261. Bryk, D.J., *et al*. The Role of Ipsilateral and Contralateral Transrectal Ultrasound-guided Systematic Prostate Biopsy in Men With Unilateral Magnetic Resonance Imaging Lesion Undergoing Magnetic Resonance Imaging-ultrasound Fusion-targeted Prostate Biopsy. Urology, 2017. 102: 178.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27871829/
262. Freifeld, Y., *et al*. Optimal sampling scheme in men with abnormal multiparametric MRI undergoing MRI-TRUS fusion prostate biopsy. Urol Oncol, 2019. 37: 57.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30446460/
263. Kenigsberg, A.P., *et al*. Optimizing the Number of Cores Targeted During Prostate Magnetic Resonance Imaging Fusion Target Biopsy. Eur Urol Oncol, 2018. 1: 418.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31158081/
264. Zhang, M., *et al*. Value of Increasing Biopsy Cores per Target with Cognitive MRI-targeted Transrectal US Prostate Biopsy. Radiology, 2019. 291: 83.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30694165/

265. Lu, A.J., *et al*. Role of Core Number and Location in Targeted Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion Prostate Biopsy. Eur Urol, 2019. 76: 14.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31047733/
266. Distler, F.A., *et al*. The Value of PSA Density in Combination with PI-RADS for the Accuracy of Prostate Cancer Prediction. J Urol, 2017. 198: 575.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28373135/
267. Washino, S., *et al*. Combination of prostate imaging reporting and data system (PI-RADS) score and prostate-specific antigen (PSA) density predicts biopsy outcome in prostate biopsy naive patients. BJU Int, 2017. 119: 225.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26935594/
268. Pagniez, M.A., *et al*. Predictive Factors of Missed Clinically Significant Prostate Cancers in Men with Negative Magnetic Resonance Imaging: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Urol, 2020. 204: 24.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31967522/
269. Hansen, N.L., *et al*. The influence of prostate-specific antigen density on positive and negative predictive values of multiparametric magnetic resonance imaging to detect Gleason score 7-10 prostate cancer in a repeat biopsy setting. BJU Int, 2017. 119: 724.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27488931/
270. Hansen, N.L., *et al*. Multicentre evaluation of magnetic resonance imaging supported transperineal prostate biopsy in biopsy-naive men with suspicion of prostate cancer. BJU Int, 2018. 122: 40.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29024425/
271. Oishi, M., *et al*. Which Patients with Negative Magnetic Resonance Imaging Can Safely Avoid Biopsy for Prostate Cancer? J Urol, 2019. 201: 268.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30189186/
272. Stevens, E., *et al*. Clinical utility of PSAD combined with PI-RADS category for the detection of clinically significant prostate cancer. Urol Oncol, 2020. 38: 846.e9.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32576527/
273. Ploussard, G., *et al*. The role of prostate cancer antigen 3 (PCA3) in prostate cancer detection. Expert Rev Anticancer Ther, 2018. 18: 1013.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30016891/
274. Schoots, I.G., *et al*. Multivariate risk prediction tools including MRI for individualized biopsy decision in prostate cancer diagnosis: current status and future directions. World J Urol, 2020. 38: 517.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30868240/
275. Saba, K., *et al*. External Validation and Comparison of Prostate Cancer Risk Calculators Incorporating Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Prediction of Clinically Significant Prostate Cancer. J Urol, 2020. 203: 719.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31651228/
276. Radtke, J.P., *et al*. Prediction of significant prostate cancer in biopsy-naïve men: Validation of a novel risk model combining MRI and clinical parameters and comparison to an ERSPC risk calculator and PI-RADS. PLoS One, 2019. 14: e0221350.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31450235/
277. Mannaerts, C.K., *et al*. Prostate Cancer Risk Assessment in Biopsy-naïve Patients: The Rotterdam Prostate Cancer Risk Calculator in Multiparametric Magnetic Resonance Imaging-Transrectal Ultrasound (TRUS) Fusion Biopsy and Systematic TRUS Biopsy. Eur Urol Oncol, 2018. 1: 109.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31100233/
278. Kim, L., *et al*. Clinical utility and cost modelling of the phi test to triage referrals into image-based diagnostic services for suspected prostate cancer: the PRIM (Phi to Reflne Mri) study. BMC Med, 2020. 18: 95.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32299423/
279. Gronberg, H., *et al*. Prostate Cancer Diagnostics Using a Combination of the Stockholm3 Blood Test and Multiparametric Magnetic Resonance Imaging. Eur Urol, 2018. 74: 722.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30001824/
280. Dell'Oglio, P., *et al*. Impact of multiparametric MRI and MRI-targeted biopsy on pre-therapeutic risk assessment in prostate cancer patients candidate for radical prostatectomy. World J Urol, 2019. 37: 221.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29948044/
281. Woo, S., *et al*. Prognostic Value of Pretreatment MRI in Patients With Prostate Cancer Treated With Radiation Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. AJR Am J Roentgenol, 2020. 214: 597.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31799874/

282. Faiena, I., *et al*. PI-RADS Version 2 Category on 3 Tesla Multiparametric Prostate Magnetic Resonance Imaging Predicts Oncologic Outcomes in Gleason 3 + 4 Prostate Cancer on Biopsy. J Urol, 2019. 201: 91.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30142318/
283. Houlahan, K.E., *et al*. Molecular Hallmarks of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Visibility in Prostate Cancer. Eur Urol, 2019. 76: 18.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30685078/
284. Lam, T.B.L., *et al*. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Prostate Cancer Guideline Panel Consensus Statements for Deferred Treatment with Curative Intent for Localised Prostate Cancer from an International Collaborative Study (DETECTIVE Study). Eur Urol, 2019. 76: 790.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31587989/
285. Roobol, M.J., *et al*. A risk-based strategy improves prostate-specific antigen-driven detection of prostate cancer. Eur Urol, 2010. 57: 79.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19733959/
286. Eastham, J.A., *et al*. Variation of serum prostate-specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations. JAMA, 2003. 289: 2695.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12771116/
287. Stephan, C., *et al*. Interchangeability of measurements of total and free prostate-specific antigen in serum with 5 frequently used assay combinations: an update. Clin Chem, 2006. 52: 59.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16391327/
288. Eggener, S.E., *et al*. Empiric antibiotics for an elevated prostate-specific antigen (PSA) level: a randomised, prospective, controlled multi-institutional trial. BJU Int, 2013. 112: 925.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23890317/
289. Roberts, M.J., *et al*. Prostate Biopsy-related Infection: A Systematic Review of Risk Factors, Prevention Strategies, and Management Approaches. Urology, 2017. 104: 11.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28007492/
290. Pilatz, A., *et al*. Update on Strategies to Reduce Infectious Complications After Prostate Biopsy. Eur Urol Focus, 2019. 5: 20.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30503175/
291. Zigeuner, R., *et al*. Detection of prostate cancer by TURP or open surgery in patients with previously negative transrectal prostate biopsies. Urology, 2003. 62: 883.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14624913/
292. Guo, C.C., *et al*. Intraductal carcinoma of the prostate on needle biopsy: Histologic features and clinical significance. Mod Pathol, 2006. 19: 1528.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16980940/
293. Ericson, K.J., *et al*. Prostate cancer detection following diagnosis of atypical small acinar proliferation. Can J Urol, 2017. 24: 8714.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28436357/
294. Wiener, S., *et al*. Incidence of Clinically Significant Prostate Cancer After a Diagnosis of Atypical Small Acinar Proliferation, High-grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia, or Benign Tissue. Urology, 2017. 110: 161.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28888752/
295. Walz, J., *et al*. High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series. Eur Urol, 2006. 50: 498.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16631303/
296. Moran, B.J., *et al*. Re-biopsy of the prostate using a stereotactic transperineal technique. J Urol, 2006. 176: 1376.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16952636/
297. Nakai, Y., *et al*. Transperineal template-guided saturation biopsy aimed at sampling one core for each milliliter of prostate volume: 103 cases requiring repeat prostate biopsy. BMC Urol, 2017. 17: 28.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28381267/
298. Ekwueme, K., *et al*. Transperineal template-guided saturation biopsy using a modified technique: outcome of 270 cases requiring repeat prostate biopsy. BJU Int, 2013. 111: E365.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23714648/
299. Pepdjonovic, L., *et al*. Zero hospital admissions for infection after 577 transperineal prostate biopsies using single-dose cephazolin prophylaxis. World J Urol, 2017. 35: 1199.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27987032/
300. Eichler, K., *et al*. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. J Urol, 2006. 175: 1605.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16600713/

301. Shariat, S.F., *et al*. Using biopsy to detect prostate cancer. Rev Urol, 2008. 10: 262.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19145270/
302. Wegelin, O., *et al*. Comparing Three Different Techniques for Magnetic Resonance Imaging-targeted Prostate Biopsies: A Systematic Review of In-bore versus Magnetic Resonance Imaging-transrectal Ultrasound fusion versus Cognitive Registration. Is There a Preferred Technique? Eur Urol, 2017. 71: 517.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27568655/
303. Hamid, S., *et al*. The SmartTarget Biopsy Trial: A Prospective, Within-person Randomised, Blinded Trial Comparing the Accuracy of Visual-registration and Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Image-fusion Targeted Biopsies for Prostate Cancer Risk Stratification. Eur Urol, 2019. 75: 733.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30527787/
304. Simmons, L.A.M., *et al*. Accuracy of Transperineal Targeted Prostate Biopsies, Visual Estimation and Image Fusion in Men Needing Repeat Biopsy in the PICTURE Trial. J Urol, 2018. 200: 1227.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30017964/
305. Watts, K.L., *et al*. Systematic review and meta-analysis comparing cognitive vs. image-guided fusion prostate biopsy for the detection of prostate cancer. Urol Oncol, 2020. 38: 734.e19.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32321689/
306. Tu, X., *et al*. Transperineal Magnetic Resonance Imaging-Targeted Biopsy May Perform Better Than Transrectal Route in the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. Clin Genitourin Cancer, 2019. 17: e860.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31281065/
307. Tschirdewahn, S., *et al*. Detection of Significant Prostate Cancer Using Target Saturation in Transperineal Magnetic Resonance Imaging/Transrectal Ultrasonography-fusion Biopsy. Eur Urol Focus, 2021. 7: 1300.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32660838/
308. Raman, A.G., *et al*. Optimizing Spatial Biopsy Sampling for the Detection of Prostate Cancer. J Urol, 2021. 206: 595.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33908801/
309. Park, M.Y., *et al*. Comparison of biopsy strategies for prostate biopsy according to lesion size and PSA density in MRI-directed biopsy pathway. Abdom Radiol (NY), 2020. 45: 4166.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32737545/
310. Hansen, N.L., *et al*. Optimising the number of cores for magnetic resonance imaging-guided targeted and systematic transperineal prostate biopsy. BJU Int, 2020. 125: 260.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31306539/
311. Cerruto, M.A., *et al*. Transrectal versus transperineal 14-core prostate biopsy in detection of prostate cancer: a comparative evaluation at the same institution. Arch Ital Urol Androl, 2014. 86: 284.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25641452/
312. Chae, Y., *et al*. The comparison between transperineal and transrectal ultrasound-guided prostate needle biopsy. Korean J Urol, 2009. 50: 119.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/CN-00753703/
313. Guo, L.H., *et al*. Comparison between Ultrasound Guided Transperineal and Transrectal Prostate Biopsy: A Prospective, Randomized, and Controlled Trial. Sci Rep, 2015. 5: 16089.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26526558/
314. Hara, R., *et al*. Prostatic biopsy at Kawasaki Medical School: A prospective study of the results of transperineal biopsy over the past 13 years and the results of systematic 12-site biopsy using the transperineal and transrectal methods. Nishinihon J Urol, 2006. 68: 403.
https://www.researchgate.net/publication/289682762
315. Singh, S., *et al*. Comparison of infective complications in Transperineal versus Transrectal Ultrasound Guided Prostatic Biopsy in patients suspected to have prostate cancer. Indian J Urol, 2017. 33: S43. [No abstract availaible].
316. Udeh, E.I., *et al*. Transperineal versus transrectal prostate biopsy: our findings in a tertiary health institution. Niger J Clin Pract, 2015. 18: 110.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25511354/
317. Wegelin, O., *et al*. Complications and Adverse Events of Three Magnetic Resonance Imaging-based Target Biopsy Techniques in the Diagnosis of Prostate Cancer Among Men with Prior Negative Biopsies: Results from the FUTURE Trial, a Multicentre Randomised Controlled Trial. Eur Urol Oncol, 2019. 2: 617.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31519516/

318. Pradere, B., *et al*. Nonantibiotic Strategies for the Prevention of Infectious Complications following Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Urol, 2021. 205: 653.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33026903/
319. Bennett, H.Y., *et al*. The global burden of major infectious complications following prostate biopsy. Epidemiol Infect, 2016. 144: 1784.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26645476/
320. Tamhankar, A.S., *et al*. The clinical and financial implications of a decade of prostate biopsies in the NHS: analysis of Hospital Episode Statistics data 2008-2019. BJU Int, 2020. 126: 133.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32232966/
321. Pepe, P., *et al*. Morbidity after transperineal prostate biopsy in 3000 patients undergoing 12 vs 18 vs more than 24 needle cores. Urology, 2013. 81: 1142.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23726443/
322. Stefanova, V., *et al*. Transperineal Prostate Biopsies Using Local Anesthesia: Experience with 1,287 Patients. Prostate Cancer Detection Rate, Complications and Patient Tolerability. J Urol, 2019. 201: 1121.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30835607/
323. Baba, K., *et al*. Assessment of antimicrobiral prophylaxis in transperineal prostate biopsy: A single-center retrospective study of 485 cases. J Infect Chemother, 2018. 24: 637.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29685852/
324. Abughosh, Z., *et al*. A prospective randomized trial of povidone-iodine prophylactic cleansing of the rectum before transrectal ultrasound guided prostate biopsy. J Urol, 2013. 189: 1326.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23041343/
325. Ghafoori, M., *et al*. Decrease in infection rate following use of povidone-iodine during transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate: a double blind randomized clinical trial. Iran J Radiol, 2012. 9: 67.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23329966/
326. Kanjanawongdeengam, P., *et al*. Reduction in bacteremia rates after rectum sterilization before transrectal, ultrasound-guided prostate biopsy: a randomized controlled trial. J Med Assoc Thai, 2009. 92: 1621.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20043564/
327. Melekos, M.D. Efficacy of prophylactic antimicrobial regimens in preventing infectious complications after transrectal biopsy of the prostate. Int Urol Nephrol, 1990. 22: 257.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2210982/
328. Sharpe, J.R., *et al*. Urinary tract infection after transrectal needle biopsy of the prostate. J Urol, 1982. 127: 255.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7062377/
329. Brown, R.W., *et al*. Bacteremia and bacteriuria after transrectal prostatic biopsy. Urology, 1981. 18: 145.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7269016/
330. Taher, Y., *et al*. Prospective randomized controlled study to assess the effect of perineal region cleansing with povidone iodine before transrectal needle biopsy of the prostate on infectious complications. Urology 2014. 84: S171.
https://www.auajournals.org/doi/full/10.1016/j.juro.2015.02.1685
331. Yu, L., *et al*. [Impact of insertion timing of iodophor cotton ball on the control of infection complications after transrectal ultrasound guided prostate biopsy]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2014. 94: 609.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24762693/
332. Tekdoğan, Ü., *et al*. The efficiency of prophylactic antibiotic treatment in patients without risk factor who underwent transrectal. Turk Uroloji Dergisi, 2006. 32: 261.
https://www.researchgate.net/publication/289651865
333. Wang, H., *et al*. [Investigation of infection risk and the value of antibiotic prophylaxis during transrectal biopsy of the prostate by endotoxin determination]. Zhonghua Nan Ke Xue, 2004. 10: 496.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15354517/
334. Lindert, K.A., *et al*. Bacteremia and bacteriuria after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. J Urol, 2000. 164: 76.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10840428/
335. Pilatz, A., *et al*. Antibiotic Prophylaxis for the Prevention of Infectious Complications following Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Urol, 2020. 204: 224.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32105195/

336. European Medicines Agency. Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics. 2018 EMA/175398/2019. [Access date March 2022].
https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/disabling-potentially-permanent-side-effects-lead-suspension-restrictions-quinolone-fluoroquinolone_en.pdf
337. Carignan, A., *et al*. Effectiveness of fosfomycin tromethamine prophylaxis in preventing infection following transrectal ultrasound-guided prostate needle biopsy: Results from a large Canadian cohort. J Glob Antimicrob Resist, 2019. 17: 112.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30553114/
338. Pilatz, A., *et al*. European Association of Urology Position Paper on the Prevention of Infectious Complications Following Prostate Biopsy. Eur Urol, 2021. 79: 11.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33172721/
339. von Knobloch, R., *et al*. Bilateral fine-needle administered local anaesthetic nerve block for pain control during TRUS-guided multi-core prostate biopsy: a prospective randomised trial. Eur Urol, 2002. 41: 508.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12074792/
340. Adamakis, I., *et al*. Pain during transrectal ultrasonography guided prostate biopsy: a randomized prospective trial comparing periprostatic infiltration with lidocaine with the intrarectal instillation of lidocaine-prilocain cream. World J Urol, 2004. 22: 281.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14689224/
341. Bass, E.J., *et al*. Magnetic resonance imaging targeted transperineal prostate biopsy: a local anaesthetic approach. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2017. 20: 311.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28485391/
342. Xiang, J., *et al*. Transperineal versus transrectal prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. World J Surg Oncol, 2019. 17: 31.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30760274/
343. Iremashvili, V.V., *et al*. Periprostatic local anesthesia with pudendal block for transperineal ultrasound-guided prostate biopsy: a randomized trial. Urology, 2010. 75: 1023.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20080288/
344. Meyer, A.R., *et al*. Initial Experience Performing In-office Ultrasound-guided Transperineal Prostate Biopsy Under Local Anesthesia Using the PrecisionPoint Transperineal Access System. Urology, 2018. 115: 8.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29409845/
345. Kum, F., *et al*. Initial outcomes of local anaesthetic freehand transperineal prostate biopsies in the outpatient setting. BJU Int, 2020. 125: 244.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30431694/
346. Giannarini, G., *et al*. Continuing or discontinuing low-dose aspirin before transrectal prostate biopsy: results of a prospective randomized trial. Urology, 2007. 70: 501.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17688919/
347. Garcia C., *et al*. Does transperineal prostate biopsy reduce complications compared with transrectal biopsy? a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. J Urol, 2016. 195: e328.
https://www.researchgate.net/publication/299479974
348. Xue, J., *et al*. Comparison between transrectal and transperineal prostate biopsy for detection of prostate cancer: a meta-analysis and trial sequential analysis. Oncotarget, 2017. 8: 23322.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28177897/
349. Linzer, D.G., *et al*. Seminal vesicle biopsy: accuracy and implications for staging of prostate cancer. Urology, 1996. 48: 757.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8911521/
350. Pelzer, A.E., *et al*. Are transition zone biopsies still necessary to improve prostate cancer detection? Results from the tyrol screening project. Eur Urol, 2005. 48: 916.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16126324/
351. Iczkowski, K.A., *et al*. Needle core length in sextant biopsy influences prostate cancer detection rate. Urology, 2002. 59: 698.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11992843/
352. Van der Kwast, T., *et al*. Guidelines on processing and reporting of prostate biopsies: the 2013 update of the pathology committee of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). Virchows Arch, 2013. 463: 367.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23918245/
353. Rogatsch, H., *et al*. Diagnostic effect of an improved preembedding method of prostate needle biopsy specimens. Hum Pathol, 2000. 31: 1102.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11014578/

354. Novis, D.A., *et al*. Diagnostic uncertainty expressed in prostate needle biopsies. A College of American Pathologists Q-probes Study of 15,753 prostate needle biopsies in 332 institutions. Arch Pathol Lab Med, 1999. 123: 687.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10420224/
355. Iczkowski, K.A. Current prostate biopsy interpretation: criteria for cancer, atypical small acinar proliferation, high-grade prostatic intraepithelial neoplasia, and use of immunostains. Arch Pathol Lab Med, 2006. 130: 835.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16740037/
356. Reyes, A.O., *et al*. Diagnostic effect of complete histologic sampling of prostate needle biopsy specimens. Am J Clin Pathol, 1998. 109: 416.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9535395/
357. Kweldam, C.F., *et al*. Disease-specific survival of patients with invasive cribriform and intraductal prostate cancer at diagnostic biopsy. Mod Pathol, 2016. 29: 630.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26939875/
358. Kweldam, C.F., *et al*. On cribriform prostate cancer. Transl Androl Urol, 2018. 7: 145.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29594028/
359. van der Kwast, T.H., *et al*. ISUP Consensus Definition of Cribriform Pattern Prostate Cancer. Am J Surg Pathol, 2021. 45: 1118.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33999555/
360. Zhou, M. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia, PIN-like carcinoma, ductal carcinoma, and intraductal carcinoma of the prostate. Mod Pathol, 2018. 31: S71.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29297491/
361. Saeter, T., *et al*. Intraductal Carcinoma of the Prostate on Diagnostic Needle Biopsy Predicts Prostate Cancer Mortality: A Population-Based Study. Prostate, 2017. 77: 859.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28240424/
362. Miura, N., *et al*. The Prognostic Impact of Intraductal Carcinoma of the Prostate: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Urol, 2020. 204: 909.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32698712/
363. Gordetsky, J.B., *et al*. Histologic findings associated with false-positive multiparametric magnetic resonance imaging performed for prostate cancer detection. Hum Pathol, 2019. 83: 159.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30179687/
364. Sauter, G., *et al*. Clinical Utility of Quantitative Gleason Grading in Prostate Biopsies and Prostatectomy Specimens. Eur Urol, 2016. 69: 592.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26542947/
365. Cole, A.I., *et al*. Prognostic Value of Percent Gleason Grade 4 at Prostate Biopsy in Predicting Prostatectomy Pathology and Recurrence. J Urol, 2016. 196: 405.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26920466/
366. Ström, P., *et al*. Prognostic value of perineural invasion in prostate needle biopsies: a population-based study of patients treated by radical prostatectomy. J Clin Pathol, 2020. 73: 630.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32034057/
367. Delahunt, B., *et al*. Perineural invasion by prostate adenocarcinoma in needle biopsies predicts bone metastasis: Ten year data from the TROG 03.04 RADAR Trial. Histopathology, 2020. 77: 284.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32285460/
368. Fleshner, K., *et al*. Clinical Findings and Treatment Outcomes in Patients with Extraprostatic Extension Identified on Prostate Biopsy. J Urol, 2016. 196: 703.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27049874/
369. Sebo, T.J., *et al*. Predicting prostate carcinoma volume and stage at radical prostatectomy by assessing needle biopsy specimens for percent surface area and cores positive for carcinoma, perineural invasion, Gleason score, DNA ploidy and proliferation, and preoperative serum prostate specific antigen: a report of 454 cases. Cancer, 2001. 91: 2196.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11391602/
370. Grossklaus, D.J., *et al*. Percent of cancer in the biopsy set predicts pathological findings after prostatectomy. J Urol, 2002. 167: 2032.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11956432/
371. Freedland, S.J., *et al*. Preoperative model for predicting prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy using percent of biopsy tissue with cancer, biopsy Gleason grade and serum prostate specific antigen. J Urol, 2004. 171: 2215.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15126788/

372. Brimo, F., *et al*. Prognostic value of various morphometric measurements of tumour extent in prostate needle core tissue. Histopathology, 2008. 53: 177.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18752501/
373. Bangma, C.H., *et al*. Active surveillance for low-risk prostate cancer. Crit Rev Oncol Hematol, 2013. 85: 295.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22878262/
374. Eggener, S.E., *et al*. Molecular Biomarkers in Localized Prostate Cancer: ASCO Guideline. J Clin Oncol, 2019: JCO1902768.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31829902/
375. Iremashvili, V., *et al*. Partial sampling of radical prostatectomy specimens: detection of positive margins and extraprostatic extension. Am J Surg Pathol, 2013. 37: 219.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23095506/
376. Ruijter, E.T., *et al*. Rapid microwave-stimulated fixation of entire prostatectomy specimens. Biomed-II MPC Study Group. J Pathol, 1997. 183: 369.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9422995/
377. Chan, N.G., *et al*. Pathological reporting of colorectal cancer specimens: a retrospective survey in an academic Canadian pathology department. Can J Surg, 2008. 51: 284.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18815652/
378. Partin, A.W., *et al*. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. Urology, 2001. 58: 843.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11744442/
379. Harnden, P., *et al*. Should the Gleason grading system for prostate cancer be modified to account for high-grade tertiary components? A systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol, 2007. 8: 411.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17466898/
380. Magi-Galluzzi, C., *et al*. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 3: extraprostatic extension, lymphovascular invasion and locally advanced disease. Mod Pathol, 2011. 24: 26.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20802467/
381. Epstein, J.I., *et al*. Influence of capsular penetration on progression following radical prostatectomy: a study of 196 cases with long-term followup. J Urol, 1993. 150: 135.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7685422/
382. Marks, R.A., *et al*. The relationship between the extent of surgical margin positivity and prostate specific antigen recurrence in radical prostatectomy specimens. Hum Pathol, 2007. 38: 1207.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17490720/
383. Sung, M.T., *et al*. Radial distance of extraprostatic extension measured by ocular micrometer is an independent predictor of prostate-specific antigen recurrence: A new proposal for the substaging of pT3a prostate cancer. Am J Surg Pathol, 2007. 31: 311.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17255778/
384. Aydin, H., *et al*. Positive proximal (bladder neck) margin at radical prostatectomy confers greater risk of biochemical progression. Urology, 2004. 64: 551.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15351591/
385. Ploussard, G., *et al*. The prognostic significance of bladder neck invasion in prostate cancer: is microscopic involvement truly a T4 disease? BJU Int, 2010. 105: 776.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19863529/
386. Hoedemaeker, R.F., *et al*. Staging prostate cancer. Microsc Res Tech, 2000. 51: 423.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11074612/
387. Stamey, T.A., *et al*. Prostate cancer is highly predictable: a prognostic equation based on all morphological variables in radical prostatectomy specimens. J Urol, 2000. 163: 1155.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10737486/
388. Epstein, J.I., *et al*. Prognostic factors and reporting of prostate carcinoma in radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy specimens. Scand J Urol Nephrol Suppl, 2005: 34.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16019758/
389. Kikuchi, E., *et al*. Is tumor volume an independent prognostic factor in clinically localized prostate cancer? J Urol, 2004. 172: 508.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15247716/
390. van Oort, I.M., *et al*. Maximum tumor diameter is not an independent prognostic factor in high-risk localized prostate cancer. World J Urol, 2008. 26: 237.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18265988/

391. van der Kwast, T.H., *et al*. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 2: T2 substaging and prostate cancer volume. Mod Pathol, 2011. 24: 16.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20818340/
392. Evans, A.J., *et al*. Interobserver variability between expert urologic pathologists for extraprostatic extension and surgical margin status in radical prostatectomy specimens. Am J Surg Pathol, 2008. 32: 1503.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18708939/
393. Chuang, A.Y., *et al*. Positive surgical margins in areas of capsular incision in otherwise organ-confined disease at radical prostatectomy: histologic features and pitfalls. Am J Surg Pathol, 2008. 32: 1201.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18580493/
394. Hollemans, E., *et al*. Prostate Carcinoma Grade and Length But Not Cribriform Architecture at Positive Surgical Margins Are Predictive for Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. Am J Surg Pathol, 2020. 44: 191.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31592799/
395. Cao, D., *et al*. Ability of linear length of positive margin in radical prostatectomy specimens to predict biochemical recurrence. Urology, 2011. 77: 1409.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21256540/
396. Sammon, J.D., *et al*. Risk factors for biochemical recurrence following radical perineal prostatectomy in a large contemporary series: a detailed assessment of margin extent and location. Urol Oncol, 2013. 31: 1470.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22534086/
397. Chapin, B.F., *et al*. Positive margin length and highest Gleason grade of tumor at the margin predict for biochemical recurrence after radical prostatectomy in patients with organ-confined prostate cancer. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2018. 21: 221.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29230008/
398. Paner, G.P., *et al*. Updates in the Eighth Edition of the Tumor-Node-Metastasis Staging Classification for Urologic Cancers. Eur Urol, 2018. 73: 560.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29325693/
399. Smith, J.A., Jr., *et al*. Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective, multi-institutional trial. J Urol, 1997. 157: 902.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9072596/
400. Mitterberger, M., *et al*. The value of three-dimensional transrectal ultrasonography in staging prostate cancer. BJU Int, 2007. 100: 47.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17433033/
401. Sauvain, J.L., *et al*. Value of power doppler and 3D vascular sonography as a method for diagnosis and staging of prostate cancer. Eur Urol, 2003. 44: 21.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12814671/
402. de Rooij, M., *et al*. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis. Eur Urol, 2016. 70: 233.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26215604/
403. Christophe, C., *et al*. Prostate cancer local staging using biparametric MRI: assessment and comparison with multiparametric MRI. Eur J Radiol, 2020. 132: 109350.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33080549/
404. Soeterik, T.F.W., *et al*. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Should Be Preferred Over Digital Rectal Examination for Prostate Cancer Local Staging and Disease Risk Classification. Urology, 2021. 147: 205.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33129868/
405. Barentsz, J.O., *et al*. ESUR prostate MR guidelines 2012. Eur Radiol, 2012. 22: 746.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22322308/
406. Heijmink, S.W., *et al*. Prostate cancer: body-array versus endorectal coil MR imaging at 3 T--comparison of image quality, localization, and staging performance. Radiology, 2007. 244: 184.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17495178/
407. Futterer, J.J., *et al*. Staging prostate cancer with dynamic contrast-enhanced endorectal MR imaging prior to radical prostatectomy: experienced versus less experienced readers. Radiology, 2005. 237: 541.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16244263/

408. Kim, T.H., *et al*. The Diagnostic Performance of the Length of Tumor Capsular Contact on MRI for Detecting Prostate Cancer Extraprostatic Extension: A Systematic Review and Meta-Analysis. Korean J Radiol, 2020. 21: 684.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32410407/
409. Park, K.J., *et al*. Extraprostatic Tumor Extension: Comparison of Preoperative Multiparametric MRI Criteria and Histopathologic Correlation after Radical Prostatectomy. Radiology, 2020. 296: 87.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32368959/
410. Morlacco, A., *et al*. Nomograms in Urologic Oncology: Lights and Shadows. J Clin Med, 2021. 10.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33801184/
411. Leyh-Bannurah, S.R., *et al*. Combined systematic versus stand-alone multiparametric MRI-guided targeted fusion biopsy: nomogram prediction of non-organ-confined prostate cancer. World J Urol, 2021. 39: 81.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32248363/
412. Diamand, R., *et al*. External Validation of a Multiparametric Magnetic Resonance Imaging-based Nomogram for the Prediction of Extracapsular Extension and Seminal Vesicle Invasion in Prostate Cancer Patients Undergoing Radical Prostatectomy. Eur Urol, 2021. 79: 180.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33023770/
413. Alves, J.R., *et al*. Independent external validation of nomogram to predict extracapsular extension in patients with prostate cancer. Eur Radiol, 2020. 30: 5004.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32307562/
414. Wang, L., *et al*. Prostate cancer: incremental value of endorectal MR imaging findings for prediction of extracapsular extension. Radiology, 2004. 232: 133.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15166321/
415. D'Amico, A.V., *et al*. Endorectal magnetic resonance imaging as a predictor of biochemical outcome after radical prostatectomy in men with clinically localized prostate cancer. J Urol, 2000. 164: 759.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10953141/
416. Engelbrecht, M.R., *et al*. Patient selection for magnetic resonance imaging of prostate cancer. Eur Urol, 2001. 40: 300.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11684846/
417. Abuzallouf, S., *et al*. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. J Urol, 2004. 171: 2122.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15126770/
418. Kiss, B., *et al*. Current Status of Lymph Node Imaging in Bladder and Prostate Cancer. Urology, 2016. 96: 1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26966038/
419. Harisinghani, M.G., *et al*. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. N Engl J Med, 2003. 348: 2491.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12815134/
420. Hovels, A.M., *et al*. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. Clin Radiol, 2008. 63: 387.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18325358/
421. Flanigan, R.C., *et al*. Limited efficacy of preoperative computed tomographic scanning for the evaluation of lymph node metastasis in patients before radical prostatectomy. Urology, 1996. 48: 428.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8804497/
422. Tiguert, R., *et al*. Lymph node size does not correlate with the presence of prostate cancer metastasis. Urology, 1999. 53: 367.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9933056/
423. Spevack, L., *et al*. Predicting the patient at low risk for lymph node metastasis with localized prostate cancer: an analysis of four statistical models. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1996. 34: 543.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8621276/
424. Lebastchi, A.H., *et al*. Comparison of cross-sectional imaging techniques for the detection of prostate cancer lymph node metastasis: a critical review. Transl Androl Urol, 2020. 9: 1415.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32676426/
425. M.S.K.C. Dynamic Prostate Cancer Nomogram: Coefficients. [Access date March 2022].
https://www.mskcc.org/nomograms/prostate/pre_op/coefficients
426. Briganti, A., *et al*. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. Eur Urol, 2012. 61: 480.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22078338/

427. Gandaglia, G., *et al*. Development and Internal Validation of a Novel Model to Identify the Candidates for Extended Pelvic Lymph Node Dissection in Prostate Cancer. Eur Urol, 2017. 72: 632. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28412062/
428. Draulans, C., *et al*. Development and External Validation of a Multiparametric Magnetic Resonance Imaging and International Society of Urological Pathology Based Add-On Prediction Tool to Identify Prostate Cancer Candidates for Pelvic Lymph Node Dissection. J Urol, 2020. 203: 713. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31718396/
429. Gandaglia, G., *et al*. A Novel Nomogram to Identify Candidates for Extended Pelvic Lymph Node Dissection Among Patients with Clinically Localized Prostate Cancer Diagnosed with Magnetic Resonance Imaging-targeted and Systematic Biopsies. Eur Urol, 2019. 75: 506. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30342844/
430. Gandaglia, G., *et al*. External Validation of the 2019 Briganti Nomogram for the Identification of Prostate Cancer Patients Who Should Be Considered for an Extended Pelvic Lymph Node Dissection. Eur Urol, 2020. 78: 138. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32268944/
431. von Eyben, F.E., *et al*. Meta-analysis of (11)C-choline and (18)F-choline PET/CT for management of patients with prostate cancer. Nucl Med Commun, 2014. 35: 221. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24240194/
432. Van den Bergh, L., *et al*. Final analysis of a prospective trial on functional imaging for nodal staging in patients with prostate cancer at high risk for lymph node involvement. Urol Oncol, 2015. 33: 109 e23. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25655681/
433. Schiavina, R., *et al*. Preoperative Staging With (11)C-Choline PET/CT Is Adequately Accurate in Patients With Very High-Risk Prostate Cancer. Clin Genitourin Cancer, 2018. 16: 305. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29859737/
434. Pinaquy, J.B., *et al*. Comparative effectiveness of [(18) F]-fluorocholine PET-CT and pelvic MRI with diffusion-weighted imaging for staging in patients with high-risk prostate cancer. Prostate, 2015. 75: 323. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25393215/
435. Heck, M.M., *et al*. Prospective comparison of computed tomography, diffusion-weighted magnetic resonance imaging and [11C]choline positron emission tomography/computed tomography for preoperative lymph node staging in prostate cancer patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2014. 41: 694. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24297503/
436. Budiharto, T., *et al*. Prospective evaluation of 11C-choline positron emission tomography/computed tomography and diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the nodal staging of prostate cancer with a high risk of lymph node metastases. Eur Urol, 2011. 60: 125. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21292388/
437. Maurer, T., *et al*. Current use of PSMA-PET in prostate cancer management. Nat Rev Urol, 2016. 13: 226. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26902337/
438. Dias, A.H., *et al*. Prostate-Specific Membrane Antigen PET/CT: Uptake in Lymph Nodes With Active Sarcoidosis. Clin Nucl Med, 2017. 42: e175. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28045734/
439. Froehner, M., *et al*. PSMA-PET/CT-Positive Paget Disease in a Patient with Newly Diagnosed Prostate Cancer: Imaging and Bone Biopsy Findings. Case Rep Urol, 2017. 2017: 1654231. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28396816/
440. Jochumsen, M.R., *et al*. Benign Traumatic Rib Fracture: A Potential Pitfall on 68Ga-Prostate-Specific Membrane Antigen PET/CT for Prostate Cancer. Clin Nucl Med, 2018. 43: 38. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29076907/
441. Werner, R.A., *et al*. (18)F-Labeled, PSMA-Targeted Radiotracers: Leveraging the Advantages of Radiofluorination for Prostate Cancer Molecular Imaging. Theranostics, 2020. 10: 1. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31903102/
442. van Kalmthout, L.W.M., *et al*. Prospective Validation of Gallium-68 Prostate Specific Membrane Antigen-Positron Emission Tomography/Computerized Tomography in Primary Staging of Patients with Prostate Cancer. J Urol, 2020. 203: 537. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31487220/

443. Jansen, B.H.E., *et al*. Pelvic lymph-node staging with (18)F-DCFPyL PET/CT prior to extended pelvic lymph-node dissection in primary prostate cancer - the SALT trial. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021. 48: 509.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32789599/
444. Pienta, K.J., *et al*. A Phase 2/3 Prospective Multicenter Study of the Diagnostic Accuracy of Prostate Specific Membrane Antigen PET/CT with (18)F-DCFPyL in Prostate Cancer Patients (OSPREY). J Urol, 2021. 206: 52.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33634707/
445. Perera, M., *et al*. Gallium-68 Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer-Updated Diagnostic Utility, Sensitivity, Specificity, and Distribution of Prostate-specific Membrane Antigen-avid Lesions: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol, 2020. 77: 403.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30773328/
446. Uprimny, C., *et al*. 68Ga-PSMA-11 PET/CT in primary staging of prostate cancer: PSA and Gleason score predict the intensity of tracer accumulation in the primary tumour. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2017. 44: 941.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28138747/
447. Wu, H., *et al*. Diagnostic Performance of (6)(8)Gallium Labelled Prostate-Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging for Staging the Prostate Cancer with Intermediate or High Risk Prior to Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. World J Mens Health, 2020. 38: 208.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31081294/
448. Tulsyan, S., *et al*. Comparison of 68Ga-PSMA PET/CT and multiparametric MRI for staging of high-risk prostate cancer68Ga-PSMA PET and MRI in prostate cancer. Nucl Med Commun, 2017. 38: 1094.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28957842/
449. Meijer, D., *et al*. External Validation and Addition of Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography to the Most Frequently Used Nomograms for the Prediction of Pelvic Lymph-node Metastases: an International Multicenter Study. Eur Urol, 2021. 80: 234.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34024652/
450. Shen, G., *et al*. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. Skeletal Radiol, 2014. 43: 1503.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24841276/
451. Briganti, A., *et al*. When to perform bone scan in patients with newly diagnosed prostate cancer: external validation of the currently available guidelines and proposal of a novel risk stratification tool. Eur Urol, 2010. 57: 551.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20034730/
452. Lin, Y., *et al*. When to perform bone scintigraphy in patients with newly diagnosed prostate cancer? a retrospective study. BMC Urol, 2017. 17: 41.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28606069/
453. O'Sullivan, J.M., *et al*. Broadening the criteria for avoiding staging bone scans in prostate cancer: a retrospective study of patients at the Royal Marsden Hospital. BJU Int, 2003. 92: 685.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14616446/
454. Ayyathurai, R., *et al*. A study on staging bone scans in newly diagnosed prostate cancer. Urol Int, 2006. 76: 209.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16601380/
455. Tateishi, U., *et al*. A meta-analysis of (18)F-Fluoride positron emission tomography for assessment of metastatic bone tumor. Ann Nucl Med, 2010. 24: 523.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20559896/
456. Evangelista, L., *et al*. Diagnostic imaging to detect and evaluate response to therapy in bone metastases from prostate cancer: current modalities and new horizons. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2016. 43: 1546.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26956538/
457. Zacho, H.D., *et al*. No Added Value of (18)F-Sodium Fluoride PET/CT for the Detection of Bone Metastases in Patients with Newly Diagnosed Prostate Cancer with Normal Bone Scintigraphy. J Nucl Med, 2019. 60: 1713.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31147402/

458. Zacho, H.D., *et al*. Observer Agreement and Accuracy of (18)F-Sodium Fluoride PET/CT in the Diagnosis of Bone Metastases in Prostate Cancer. J Nucl Med, 2020. 61: 344.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31481577/
459. Brogsitter, C., *et al*. 18F-Choline, 11C-choline and 11C-acetate PET/CT: comparative analysis for imaging prostate cancer patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2013. 40 Suppl 1: S18.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23579863/
460. Picchio, M., *et al*. [11C]Choline PET/CT detection of bone metastases in patients with PSA progression after primary treatment for prostate cancer: comparison with bone scintigraphy. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2012. 39: 13.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21932120/
461. Van Nieuwenhove, S., *et al*. Whole-body magnetic resonance imaging for prostate cancer assessment: Current status and future directions. J Magn Reson Imaging, 2020.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33382151/
462. Corfield, J., *et al*. (68)Ga-prostate specific membrane antigen (PSMA) positron emission tomography (PET) for primary staging of high-risk prostate cancer: a systematic review. World J Urol, 2018. 36: 519.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29344682/
463. Roach, P.J., *et al*. The Impact of (68)Ga-PSMA PET/CT on Management Intent in Prostate Cancer: Results of an Australian Prospective Multicenter Study. J Nucl Med, 2018. 59: 82.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28646014/
464. Yaxley, J.W., *et al*. Risk of metastatic disease on (68) gallium-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography scan for primary staging of 1253 men at the diagnosis of prostate cancer. BJU Int, 2019. 124: 401.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31141284/
465. Hofman, M.S., *et al*. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. Lancet, 2020. 395: 1208.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32209449/
466. Anttinen, M., *et al*. A Prospective Comparison of (18)F-prostate-specific Membrane Antigen-1007 Positron Emission Tomography Computed Tomography, Whole-body 1.5 T Magnetic Resonance Imaging with Diffusion-weighted Imaging, and Single-photon Emission Computed Tomography/ Computed Tomography with Traditional Imaging in Primary Distant Metastasis Staging of Prostate Cancer (PROSTAGE). Eur Urol Oncol, 2021. 4: 635.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32675047/
467. Cornford, P., *et al*. Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography Scans Before Curative Treatment: Ready for Prime Time? Eur Urol, 2020. 78: e125.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32624287/
468. Hicks, R.J., *et al*. Seduction by Sensitivity: Reality, Illusion, or Delusion? The Challenge of Assessing Outcomes after PSMA Imaging Selection of Patients for Treatment. J Nucl Med, 2017. 58: 1969.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28935839/
469. Hofman, M.S., *et al*. A prospective randomized multicentre study of the impact of gallium-68 prostate-specific membrane antigen (PSMA) PET/CT imaging for staging high-risk prostate cancer prior to curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA study): clinical trial protocol. BJU Int, 2018. 122: 783.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29726071/
470. Smith, B.D., *et al*. Future of cancer incidence in the United States: burdens upon an aging, changing nation. J Clin Oncol, 2009. 27: 2758.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19403886/
471. Arnold, M., *et al*. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Observatory. Eur J Cancer, 2015. 51: 1164.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24120180/
472. Liu, D., *et al*. Active surveillance versus surgery for low risk prostate cancer: a clinical decision analysis. J Urol, 2012. 187: 1241.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22335873/
473. Bill-Axelson, A., *et al*. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med, 2014. 370: 932.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24597866/
474. Kupelian, P.A., *et al*. Comparison of the efficacy of local therapies for localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a large single-institution experience with radical prostatectomy and external-beam radiotherapy. J Clin Oncol, 2002. 20: 3376.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12177097/

475. Bubolz, T., *et al*. Treatments for prostate cancer in older men: 1984-1997. Urology, 2001. 58: 977.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11744472/
476. Houterman, S., *et al*. Impact of comorbidity on treatment and prognosis of prostate cancer patients: a population-based study. Crit Rev Oncol Hematol, 2006. 58: 60.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16213153/
477. Ries L.A.G., *et al*. SEER cancer Statistics Review, 1975-2005. [Access date March 2022].
https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2011/
478. Scosyrev, E., *et al*. Prostate cancer in the elderly: frequency of advanced disease at presentation and disease-specific mortality. Cancer, 2012. 118: 3062.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22006014/
479. Richstone, L., *et al*. Radical prostatectomy in men aged >or=70 years: effect of age on upgrading, upstaging, and the accuracy of a preoperative nomogram. BJU Int, 2008. 101: 541.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18257855/
480. Sun, L., *et al*. Men older than 70 years have higher risk prostate cancer and poorer survival in the early and late prostate specific antigen eras. J Urol, 2009. 182: 2242.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19758616/
481. Hamilton, A.S., *et al*. Trends in the treatment of localized prostate cancer using supplemented cancer registry data. BJU Int, 2011. 107: 576.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20735387/
482. Studenski, S., *et al*. Gait speed and survival in older adults. JAMA, 2011. 305: 50.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21205966/
483. Ethun, C.G., *et al*. Frailty and cancer: Implications for oncology surgery, medical oncology, and radiation oncology. CA Cancer J Clin, 2017. 67: 362.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28731537/
484. Bellera, C.A., *et al*. Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. Ann Oncol, 2012. 23: 2166.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22250183/
485. Hamaker, M.E., *et al*. The effect of a geriatric evaluation on treatment decisions and outcome for older cancer patients - A systematic review. J Geriatr Oncol, 2018. 9: 430.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29631898/
486. Rockwood, K., *et al*. Using the Clinical Frailty Scale in Allocating Scarce Health Care Resources. Can Geriatr J, 2020. 23: 210.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32904824/
487. McIsaac, D.I., *et al*. Frailty as a Predictor of Death or New Disability After Surgery: A Prospective Cohort Study. Ann Surg, 2020. 271: 283.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30048320/
488. van Walree, I.C., *et al*. Clinical judgment versus geriatric assessment for frailty in older patients with cancer. J Geriatr Oncol, 2020. 11: 1138.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32576520/
489. Albertsen, P.C., *et al*. Impact of comorbidity on survival among men with localized prostate cancer. J Clin Oncol, 2011. 29: 1335.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21357791/
490. Tewari, A., *et al*. Long-term survival probability in men with clinically localized prostate cancer: a case-control, propensity modeling study stratified by race, age, treatment and comorbidities. J Urol, 2004. 171: 1513.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15017210/
491. Parmelee, P.A., *et al*. Validation of the Cumulative Illness Rating Scale in a geriatric residential population. J Am Geriatr Soc, 1995. 43: 130.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7836636/
492. Groome, P.A., *et al*. Assessing the impact of comorbid illnesses on death within 10 years in prostate cancer treatment candidates. Cancer, 2011. 117: 3943.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21858801/
493. Charlson, M.E., *et al*. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis, 1987. 40: 373.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3558716/
494. Blanc-Bisson, C., *et al*. Undernutrition in elderly patients with cancer: target for diagnosis and intervention. Crit Rev Oncol Hematol, 2008. 67: 243.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18554922/

495. Sachs, G.A., *et al*. Cognitive impairment: an independent predictor of excess mortality: a cohort study. Ann Intern Med, 2011. 155: 300.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21893623/
496. Robinson, T.N., *et al*. Preoperative cognitive dysfunction is related to adverse postoperative outcomes in the elderly. J Am Coll Surg, 2012. 215: 12.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22626912/
497. Borson, S., *et al*. The Mini-Cog as a screen for dementia: validation in a population-based sample. J Am Geriatr Soc, 2003. 51: 1451.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14511167/
498. Korc-Grodzicki, B., *et al*. Prevention of post-operative delirium in older patients with cancer undergoing surgery. J Geriatr Oncol, 2015. 6: 60.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25454768/
499. Oken, M.M., *et al*. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol, 1982. 5: 649.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7165009/
500. Katz, S., *et al*. Studies of illness in the aged. The index of ADL: a standardized measure of biological and psychological function. JAMA, 1963. 185: 914.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14044222/
501. Lawton, M.P., *et al*. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. Gerontologist, 1969. 9: 179.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5349366/
502. Stineman, M.G., *et al*. All-cause 1-, 5-, and 10-year mortality in elderly people according to activities of daily living stage. J Am Geriatr Soc, 2012. 60: 485.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22352414/
503. Paladino, J., *et al*. Communication Strategies for Sharing Prognostic Information With Patients: Beyond Survival Statistics. JAMA, 2019. 322: 1345.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31415085/
504. Rostoft, S., *et al*. Shared decision-making in older patients with cancer - What does the patient want? J Geriatr Oncol, 2021. 12: 339.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32839118/
505. Soubeyran, P., *et al*. Screening for vulnerability in older cancer patients: the ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. PLoS One, 2014. 9: e115060.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25503576/
506. Chodak, G.W., *et al*. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. N Engl J Med, 1994. 330: 242.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8272085/
507. Sandblom, G., *et al*. Long-term survival in a Swedish population-based cohort of men with prostate cancer. Urology, 2000. 56: 442.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10962312/
508. Johansson, J.E., *et al*. Natural history of localised prostatic cancer. A population-based study in 223 untreated patients. Lancet, 1989. 1: 799.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2564901/
509. Bill-Axelson, A., *et al*. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med, 2005. 352: 1977.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15888698/
510. Adolfsson, J., *et al*. The 20-Yr outcome in patients with well- or moderately differentiated clinically localized prostate cancer diagnosed in the pre-PSA era: the prognostic value of tumour ploidy and comorbidity. Eur Urol, 2007. 52: 1028.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17467883/
511. Jonsson, E., *et al*. Adenocarcinoma of the prostate in Iceland: a population-based study of stage, Gleason grade, treatment and long-term survival in males diagnosed between 1983 and 1987. Scand J Urol Nephrol, 2006. 40: 265.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16916765/
512. Lu-Yao, G.L., *et al*. Outcomes of localized prostate cancer following conservative management. Jama, 2009. 302: 1202.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19755699/
513. Hayes, J.H., *et al*. Observation versus initial treatment for men with localized, low-risk prostate cancer: a cost-effectiveness analysis. Ann Intern Med, 2013. 158: 853.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23778902/

514. Albertsen, P.C. Observational studies and the natural history of screen-detected prostate cancer. Curr Opin Urol, 2015. 25: 232.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25692723/
515. Bruinsma, S.M., *et al*. Expert consensus document: Semantics in active surveillance for men with localized prostate cancer - results of a modified Delphi consensus procedure. Nat Rev Urol, 2017. 14: 312.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28290462/
516. Hamdy, F.C., *et al*. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. N Engl J Med, 2016. 375: 1415.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27626136/
517. Thomsen, F.B., *et al*. Active surveillance for clinically localized prostate cancer--a systematic review. J Surg Oncol, 2014. 109: 830.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24610744/
518. Tosoian, J.J., *et al*. Intermediate and Longer-Term Outcomes From a Prospective Active-Surveillance Program for Favorable-Risk Prostate Cancer. J Clin Oncol, 2015. 33: 3379.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26324359/
519. van As, N.J., *et al*. Predicting the probability of deferred radical treatment for localised prostate cancer managed by active surveillance. Eur Urol, 2008. 54: 1297.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18342430/
520. Carter, H.B., *et al*. Expectant management of prostate cancer with curative intent: an update of the Johns Hopkins experience. J Urol, 2007. 178: 2359.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17936806/
521. Adamy, A., *et al*. Role of prostate specific antigen and immediate confirmatory biopsy in predicting progression during active surveillance for low risk prostate cancer. J Urol, 2011. 185: 477.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21167529/
522. Soloway, M.S., *et al*. Careful selection and close monitoring of low-risk prostate cancer patients on active surveillance minimizes the need for treatment. Eur Urol, 2010. 58: 831.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20800964/
523. Roemeling, S., *et al*. Active surveillance for prostate cancers detected in three subsequent rounds of a screening trial: characteristics, PSA doubling times, and outcome. Eur Urol, 2007. 51: 1244.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17161520/
524. Khatami, A., *et al*. PSA doubling time predicts the outcome after active surveillance in screening-detected prostate cancer: results from the European randomized study of screening for prostate cancer, Sweden section. Int J Cancer, 2007. 120: 170.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17013897/
525. Klotz, L., *et al*. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. J Clin Oncol, 2015. 33: 272.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25512465/
526. Bill-Axelson, A., *et al*. Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Prostate Cancer - 29-Year Follow-up. N Engl J Med, 2018. 379: 2319.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30575473/
527. Wilt, T.J., *et al*. Radical Prostatectomy or Observation for Clinically Localized Prostate Cancer: Extended Follow-up of the Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT). Eur Urol, 2020. 77: 713.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32089359/
528. Steineck, G., *et al*. Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. N Engl J Med, 2002. 347: 790.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12226149/
529. Vernooij, R.W., *et al*. Radical prostatectomy versus deferred treatment for localised prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2020. 6: CD006590.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32495338/
530. Graversen, P.H., *et al*. Radical prostatectomy versus expectant primary treatment in stages I and II prostatic cancer. A fifteen-year follow-up. Urology, 1990. 36: 493.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2247914/
531. Bryant, R.J., *et al*. The ProtecT trial: analysis of the patient cohort, baseline risk stratification and disease progression. BJU Int, 2020. 125: 506.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31900963/
532. Adolfsson, J. Watchful waiting and active surveillance: the current position. BJU Int, 2008. 102: 10.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18422774/

533. Hatzinger, M., *et al*. [The history of prostate cancer from the beginning to DaVinci]. Aktuelle Urol, 2012. 43: 228.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23035261/
534. Wilt, T.J., *et al*. Follow-up of Prostatectomy versus Observation for Early Prostate Cancer. N Engl J Med, 2017. 377: 132.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28700844/
535. Kretschmer, A., *et al*. Perioperative patient education improves long-term satisfaction rates of low-risk prostate cancer patients after radical prostatectomy. World J Urol, 2017. 35: 1205.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28093628/
536. Gyomber, D., *et al*. Improving informed consent for patients undergoing radical prostatectomy using multimedia techniques: a prospective randomized crossover study. BJU Int, 2010. 106: 1152.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20346048/
537. Huber, J., *et al*. Multimedia support for improving preoperative patient education: a randomized controlled trial using the example of radical prostatectomy. Ann Surg Oncol, 2013. 20: 15.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22851045/
538. Wake, N., *et al*. Patient-specific 3D printed and augmented reality kidney and prostate cancer models: impact on patient education. 3D Print Med, 2019. 5: 4.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30783869/
539. De Nunzio, C., *et al*. The EORTC quality of life questionnaire predicts early and long-term incontinence in patients treated with robotic assisted radical prostatectomy: Analysis of a large single center cohort. Urol Oncol, 2019. 37: 1006.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31326315/
540. Chang, J.I., *et al*. Preoperative Pelvic Floor Muscle Exercise and Postprostatectomy Incontinence: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol, 2016. 69: 460.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26610857/
541. Bonkat, G., *et al*. EAU Guidelines on Urological Infections. Edn. presented at the 37th EAU Annual Congress Amsterdam 2022. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands.
https://uroweb.org/guideline/urological-infections/
542. Kumar, S., *et al*. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2006: CD006019.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17054269/
543. Efstathiou, E., *et al*. Clinical and Biological Characterisation of Localised High-risk Prostate Cancer: Results of a Randomised Preoperative Study of a Luteinising Hormone-releasing Hormone Agonist with or Without Abiraterone Acetate plus Prednisone. Eur Urol, 2019. 76: 418.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31176622/
544. McKay, R.R., *et al*. Outcomes of Post-Neoadjuvant Intense Hormone Therapy and Surgery for High Risk Localized Prostate Cancer: Results of a Pooled Analysis of Contemporary Clinical Trials. J Urol, 2021. 205: 1689.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33502237/
545. Eastham, J.A., *et al*. Cancer and Leukemia Group B 90203 (Alliance): Radical Prostatectomy With or Without Neoadjuvant Chemohormonal Therapy in Localized, High-Risk Prostate Cancer. J Clin Oncol, 2020. 38: 3042.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32706639/
546. Walsh, P.C., *et al*. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. J Urol, 1982. 128: 492.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7120554/
547. Schuessler, W.W., *et al*. Laparoscopic radical prostatectomy: initial short-term experience. Urology, 1997. 50: 854.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9426713/
548. Binder, J., *et al*. [Robot-assisted laparoscopy in urology. Radical prostatectomy and reconstructive retroperitoneal interventions]. Urologe A, 2002. 41: 144.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11993092/
549. Yaxley, J.W., *et al*. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. Lancet, 2016. 388: 1057.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27474375/
550. Coughlin, G.D., *et al*. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: 24-month outcomes from a randomised controlled study. Lancet Oncol, 2018. 19: 1051.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30017351/

551. Albertsen, P.C., *et al*. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. Jama, 1998. 280: 975.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9749479/
552. Albertsen, P.C., *et al*. Statistical considerations when assessing outcomes following treatment for prostate cancer. J Urol, 1999. 162: 439.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10411053/
553. Iversen, P., *et al*. Bicalutamide (150 mg) versus placebo as immediate therapy alone or as adjuvant to therapy with curative intent for early nonmetastatic prostate cancer: 5.3-year median followup from the Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 6. J Urol, 2004. 172: 1871.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15540741/
554. Jacobs, B.L., *et al*. Use of advanced treatment technologies among men at low risk of dying from prostate cancer. Jama, 2013. 309: 2587.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23800935/
555. Ramsay, C., *et al*. Systematic review and economic modelling of the relative clinical benefit and cost-effectiveness of laparoscopic surgery and robotic surgery for removal of the prostate in men with localised prostate cancer. Health Technol Assess, 2012. 16: 1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23127367/
556. Allan, C., *et al*. Laparoscopic versus Robotic-Assisted Radical Prostatectomy for the Treatment of Localised Prostate Cancer: A Systematic Review. Urol Int, 2016. 96: 373.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26201500/
557. Ilic, D., *et al*. Laparoscopic and robotic-assisted versus open radical prostatectomy for the treatment of localised prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2017. 9: CD009625.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28895658/
558. Begg, C.B., *et al*. Variations in morbidity after radical prostatectomy. N Engl J Med, 2002. 346: 1138.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11948274/
559. Gershman, B., *et al*. Redefining and Contextualizing the Hospital Volume-Outcome Relationship for Robot-Assisted Radical Prostatectomy: Implications for Centralization of Care. J Urol, 2017. 198: 92.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28153509/
560. Galfano, A., *et al*. A new anatomic approach for robot-assisted laparoscopic prostatectomy: a feasibility study for completely intrafascial surgery. Eur Urol, 2010. 58: 457.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20566236/
561. Checcucci, E., *et al*. Retzius-sparing robot-assisted radical prostatectomy vs the standard approach: a systematic review and analysis of comparative outcomes. BJU Int, 2020. 125: 8.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31373142/
562. Phukan, C., *et al*. Retzius sparing robotic assisted radical prostatectomy vs. conventional robotic assisted radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis. World J Urol, 2020. 38: 1123.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31089802/
563. Tai, T.E., *et al*. Effects of Retzius sparing on robot-assisted laparoscopic prostatectomy: a systematic review with meta-analysis. Surg Endosc, 2020. 34: 4020.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31617093/
564. Rosenberg, J.E., *et al*. Retzius-sparing versus standard robotic-assisted laparoscopic prostatectomy for the treatment of clinically localized prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2020. 8: CD013641.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32813279/
565. Lee, J., *et al*. Retzius Sparing Robot-Assisted Radical Prostatectomy Conveys Early Regain of Continence over Conventional Robot-Assisted Radical Prostatectomy: A Propensity Score Matched Analysis of 1,863 Patients. J Urol, 2020. 203: 137.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31347951/
566. Stonier, T., *et al*. Retzius-sparing robot-assisted radical prostatectomy (RS-RARP) vs standard RARP: it's time for critical appraisal. BJU Int, 2019. 123: 5.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29959814/
567. Fossati, N., *et al*. The Benefits and Harms of Different Extents of Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Systematic Review. Eur Urol, 2017. 72: 84.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28126351/
568. Lestingi, J.F.P., *et al*. Extended Versus Limited Pelvic Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Intermediate- and High-risk Prostate Cancer: Early Oncological Outcomes from a Randomized Phase 3 Trial. Eur Urol, 2021. 79: 595.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33293077/

569. Touijer, K.A., *et al*. Limited versus Extended Pelvic Lymph Node Dissection for Prostate Cancer: A Randomized Clinical Trial. Eur Urol Oncol, 2021. 4: 532.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33865797/
570. Mattei, A., *et al*. The template of the primary lymphatic landing sites of the prostate should be revisited: results of a multimodality mapping study. Eur Urol, 2008. 53: 118.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17709171/
571. Roach, M., 3rd, *et al*. Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate specific antigen and Gleason score in men with clinically localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1994. 28: 33.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7505775/
572. Cimino, S., *et al*. Comparison between Briganti, Partin and MSKCC tools in predicting positive lymph nodes in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Scand J Urol, 2017. 51: 345.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28644701/
573. Abdollah, F., *et al*. Indications for pelvic nodal treatment in prostate cancer should change. Validation of the Roach formula in a large extended nodal dissection series. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. 83: 624.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22099031/
574. Dell'Oglio, P., *et al*. External validation of the European association of urology recommendations for pelvic lymph node dissection in patients treated with robot-assisted radical prostatectomy. J Endourol, 2014. 28: 416.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24188052/
575. Hinev, A.I., *et al*. Validation of nomograms predicting lymph node involvement in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection. Urol Int, 2014. 92: 300.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24480972/
576. van der Poel, H.G., *et al*. Sentinel node biopsy for prostate cancer: report from a consensus panel meeting. BJU Int, 2017. 120: 204.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28188689/
577. Harke, N.N., *et al*. Fluorescence-supported lymphography and extended pelvic lymph node dissection in robot-assisted radical prostatectomy: a prospective, randomized trial. World J Urol, 2018. 36: 1817.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29767326/
578. Wit, E.M.K., *et al*. Sentinel Node Procedure in Prostate Cancer: A Systematic Review to Assess Diagnostic Accuracy. Eur Urol, 2017. 71: 596.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27639533/
579. Weng, W.C., *et al*. Impact of prostatic anterior fat pads with lymph node staging in prostate cancer. J Cancer, 2018. 9: 3361.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30271497/
580. Hosny, M., *et al*. Can Anterior Prostatic Fat Harbor Prostate Cancer Metastasis? A Prospective Cohort Study. Curr Urol, 2017. 10: 182.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29234260/
581. Ball, M.W., *et al*. Pathological analysis of the prostatic anterior fat pad at radical prostatectomy: insights from a prospective series. BJU Int, 2017. 119: 444.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27611825/
582. Kwon, Y.S., *et al*. Oncologic outcomes in men with metastasis to the prostatic anterior fat pad lymph nodes: a multi-institution international study. BMC Urol, 2015. 15: 79.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26231860/
583. Ozkan, B., *et al*. Role of anterior prostatic fat pad dissection for extended lymphadenectomy in prostate cancer: a non-randomized study of 100 patients. Int Urol Nephrol, 2015. 47: 959.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25899767/
584. Kim, I.Y., *et al*. Detailed analysis of patients with metastasis to the prostatic anterior fat pad lymph nodes: a multi-institutional study. J Urol, 2013. 190: 527.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23485503/
585. Hansen, J., *et al*. Assessment of rates of lymph nodes and lymph node metastases in periprostatic fat pads in a consecutive cohort treated with retropubic radical prostatectomy. Urology, 2012. 80: 877.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22950996/
586. Rainwater, L.M., *et al*. Technical consideration in radical retropubic prostatectomy: blood loss after ligation of dorsal venous complex. J Urol, 1990. 143: 1163.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2342176/

587. Woldu, S.L., *et al*. Outcomes with delayed dorsal vein complex ligation during robotic assisted laparoscopic prostatectomy. Can J Urol, 2013. 20: 7079.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24331354/
588. Lei, Y., *et al*. Athermal division and selective suture ligation of the dorsal vein complex during robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: description of technique and outcomes. Eur Urol, 2011. 59: 235.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20863611/
589. Wu, S.D., *et al*. Suture versus staple ligation of the dorsal venous complex during robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. BJU Int, 2010. 106: 385.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20067457/
590. Walsh, P.C., *et al*. Radical prostatectomy and cystoprostatectomy with preservation of potency. Results using a new nerve-sparing technique. Br J Urol, 1984. 56: 694.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6534493/
591. Walz, J., *et al*. A Critical Analysis of the Current Knowledge of Surgical Anatomy of the Prostate Related to Optimisation of Cancer Control and Preservation of Continence and Erection in Candidates for Radical Prostatectomy: An Update. Eur Urol, 2016. 70: 301.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26850969/
592. Michl, U., *et al*. Nerve-sparing Surgery Technique, Not the Preservation of the Neurovascular Bundles, Leads to Improved Long-term Continence Rates After Radical Prostatectomy. Eur Urol, 2016. 69: 584.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26277303/
593. Avulova, S., *et al*. The Effect of Nerve Sparing Status on Sexual and Urinary Function: 3-Year Results from the CEASAR Study. J Urol, 2018. 199: 1202.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29253578/
594. Stolzenburg, J.U., *et al*. A comparison of outcomes for interfascial and intrafascial nerve-sparing radical prostatectomy. Urology, 2010. 76: 743.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20573384/
595. Steineck, G., *et al*. Degree of preservation of the neurovascular bundles during radical prostatectomy and urinary continence 1 year after surgery. Eur Urol, 2015. 67: 559.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25457018/
596. Shikanov, S., *et al*. Extrafascial versus interfascial nerve-sparing technique for robotic-assisted laparoscopic prostatectomy: comparison of functional outcomes and positive surgical margins characteristics. Urology, 2009. 74: 611.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19616830/
597. Tewari, A.K., *et al*. Anatomical grades of nerve sparing: a risk-stratified approach to neural-hammock sparing during robot-assisted radical prostatectomy (RARP). BJU Int, 2011. 108: 984.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21917101/
598. Nielsen, M.E., *et al*. High anterior release of the levator fascia improves sexual function following open radical retropubic prostatectomy. J Urol, 2008. 180: 2557.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18930504/
599. Ko, Y.H., *et al*. Retrograde versus antegrade nerve sparing during robot-assisted radical prostatectomy: which is better for achieving early functional recovery? Eur Urol, 2013. 63: 169.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23092543/
600. Tewari, A.K., *et al*. Functional outcomes following robotic prostatectomy using athermal, traction free risk-stratified grades of nerve sparing. World J Urol, 2013. 31: 471.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23354288/
601. Catalona, W.J., *et al*. Nerve-sparing radical prostatectomy: evaluation of results after 250 patients. J Urol, 1990. 143: 538.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2304166/
602. Neill, M.G., *et al*. Does intrafascial dissection during nerve-sparing laparoscopic radical prostatectomy compromise cancer control? BJU Int, 2009. 104: 1730.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20063449/
603. Ward, J.F., *et al*. The impact of surgical approach (nerve bundle preservation versus wide local excision) on surgical margins and biochemical recurrence following radical prostatectomy. J Urol, 2004. 172: 1328.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15371834/
604. Engel, J., *et al*. Survival benefit of radical prostatectomy in lymph node-positive patients with prostate cancer. Eur Urol, 2010. 57: 754.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20106588/

605. Beulens, A.J.W., *et al*. Linking surgical skills to postoperative outcomes: a Delphi study on the robot-assisted radical prostatectomy. J Robot Surg, 2019. 13: 675.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30610535/
606. Gilbert, S.M., *et al*. Functional Outcomes Following Nerve Sparing Prostatectomy Augmented with Seminal Vesicle Sparing Compared to Standard Nerve Sparing Prostatectomy: Results from a Randomized Controlled Trial. J Urol, 2017. 198: 600.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28392393/
607. Korman, H.J., *et al*. Radical prostatectomy: is complete resection of the seminal vesicles really necessary? J Urol, 1996. 156: 1081.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8709312/
608. Steiner, M.S., *et al*. Impact of anatomical radical prostatectomy on urinary continence. J Urol, 1991. 145: 512.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1997701/
609. Li, H., *et al*. The Use of Unidirectional Barbed Suture for Urethrovesical Anastomosis during Robot-Assisted Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy and Safety. PLoS One, 2015. 10: e0131167.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26135310/
610. Kowalewski, K.F., *et al*. Interrupted versus Continuous Suturing for Vesicourethral Anastomosis During Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol Focus, 2019. 5: 980.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29907547/
611. Matsuyama, H., *et al*. Running suture versus interrupted suture for vesicourethral anastomosis in retropubic radical prostatectomy: a randomized study. Int J Urol, 2015. 22: 271.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25400263/
612. Wiatr, T., *et al*. Single Running Suture versus Single-Knot Running Suture for Vesicourethral Anastomosis in Laparoscopic Radical Prostatectomy: A Prospective Randomised Comparative Study. Urol Int, 2015. 95: 445.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26655169/
613. Van Velthoven, R.F., *et al*. Technique for laparoscopic running urethrovesical anastomosis:the single knot method. Urology, 2003. 61: 699.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12670546/
614. Vest, S.A. Radical penineal prostatectomy. Surg Gynecol Obstet, 1940. 70: 935. [No abstract available].
615. Igel, T.C., *et al*. Comparison of techniques for vesicourethral anastomosis: simple direct versus modified Vest traction sutures. Urology, 1988. 31: 474.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3287741/
616. Berlin, J.W., *et al*. Voiding cystourethrography after radical prostatectomy: normal findings and correlation between contrast extravasation and anastomotic strictures. AJR Am J Roentgenol, 1994. 162: 87.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8273697/
617. Levy, J.B., *et al*. Vesicourethral healing following radical prostatectomy: is it related to surgical approach? Urology, 1994. 44: 888.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7985317/
618. Novicki, D.E., *et al*. Comparison of the modified vest and the direct anastomosis for radical retropubic prostatectomy. Urology, 1997. 49: 732.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9145979/
619. Atherton, L., *et al*. Radical retropubic prostatectomy for carcinoma. J Urol, 1956. 75: 111.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13286806/
620. Schoeppler, G.M., *et al*. The impact of bladder neck mucosal eversion during open radical prostatectomy on bladder neck stricture and urinary extravasation. Int Urol Nephrol, 2012. 44: 1403.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22585294/
621. Borboroglu, P.G., *et al*. Risk factors for vesicourethral anastomotic stricture after radical prostatectomy. Urology, 2000. 56: 96.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10869633/
622. Bellangino, M., *et al*. Systematic Review of Studies Reporting Positive Surgical Margins After Bladder Neck Sparing Radical Prostatectomy. Curr Urol Rep, 2017. 18: 99.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29116405/
623. Nyarangi-Dix, J.N., *et al*. Complete bladder neck preservation promotes long-term post-prostatectomy continence without compromising midterm oncological outcome: analysis of a randomised controlled cohort. World J Urol, 2018. 36: 349.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29214353/

624. Ma, X., *et al*. Bladder neck preservation improves time to continence after radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis. Oncotarget, 2016. 7: 67463.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27634899/
625. Mungovan, S.F., *et al*. Preoperative Membranous Urethral Length Measurement and Continence Recovery Following Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol, 2017. 71: 368.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27394644/
626. Guru, K.A., *et al*. Is a cystogram necessary after robot-assisted radical prostatectomy? Urol Oncol, 2007. 25: 465.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18047953/
627. Tillier, C., *et al*. Vesico-urethral anastomosis (VUA) evaluation of short- and long-term outcome after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy (RARP): selective cystogram to improve outcome. J Robot Surg, 2017. 11: 441.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28078524/
628. Yadav, R., *et al*. Selective indication for check cystogram before catheter removal following robot assisted radical prostatectomy. Indian J Urol, 2016. 32: 120.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27127354/
629. Schoeppler, G.M., *et al*. Detection of urinary leakage after radical retropubic prostatectomy by contrast enhanced ultrasound - do we still need conventional retrograde cystography? BJU Int, 2010. 106: 1632.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20590540/
630. Gratzke, C., *et al*. Early Catheter Removal after Robot-assisted Radical Prostatectomy: Surgical Technique and Outcomes for the Aalst Technique (ECaRemA Study). Eur Urol, 2016. 69: 917.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26578444/
631. James, P., *et al*. Safe removal of the urethral catheter 2 days following laparoscopic radical prostatectomy. ISRN Oncol, 2012. 2012: 912642.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22957273/
632. Lista, G., *et al*. Early Catheter Removal After Robot-assisted Radical Prostatectomy: Results from a Prospective Single-institutional Randomized Trial (Ripreca Study). Eur Urol Focus, 2020. 6: 259.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30413390/
633. Brassetti, A., *et al*. Removing the urinary catheter on post-operative day 2 after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: a feasibility study from a single high-volume referral centre. J Robot Surg, 2018. 12: 467.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29177945/
634. Tilki, D., *et al*. The impact of time to catheter removal on short-, intermediate- and long-term urinary continence after radical prostatectomy. World J Urol, 2018. 36: 1247.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29582100/
635. Berrondo, C., *et al*. Antibiotic prophylaxis at the time of catheter removal after radical prostatectomy: A prospective randomized clinical trial. Urol Oncol, 2019. 37: 181 e7.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30558984/
636. Martinschek, A., *et al*. Transurethral versus suprapubic catheter at robot-assisted radical prostatectomy: a prospective randomized trial with 1-year follow-up. World J Urol, 2016. 34: 407.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26337521/
637. Harke, N., *et al*. Postoperative patient comfort in suprapubic drainage versus transurethral catheterization following robot-assisted radical prostatectomy: a prospective randomized clinical trial. World J Urol, 2017. 35: 389.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27334135/
638. Krane, L.S., *et al*. Impact of percutaneous suprapubic tube drainage on patient discomfort after radical prostatectomy. Eur Urol, 2009. 56: 325.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19394131/
639. Morgan, M.S., *et al*. An Assessment of Patient Comfort and Morbidity After Robot-Assisted Radical Prostatectomy with Suprapubic Tube Versus Urethral Catheter Drainage. J Endourol, 2016. 30: 300.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26472083/
640. Galfano, A., *et al*. Pain and discomfort after Retzius-sparing robot-assisted radical prostatectomy: a comparative study between suprapubic cystostomy and urethral catheter as urinary drainage. Minerva Urol Nefrol, 2019. 71: 381.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31144484/
641. Prasad, S.M., *et al*. Early removal of urethral catheter with suprapubic tube drainage versus urethral catheter drainage alone after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. J Urol, 2014. 192: 89.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24440236/

642. Afzal, M.Z., *et al*. Modification of Technique for Suprapubic Catheter Placement After Robot-assisted Radical Prostatectomy Reduces Catheter-associated Complications. Urology, 2015. 86: 401.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26189333/
643. Porcaro, A.B., *et al*. Is a Drain Needed After Robotic Radical Prostatectomy With or Without Pelvic Lymph Node Dissection? Results of a Single-Center Randomized Clinical Trial. J Endourol, 2021. 35: 922.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30398382/
644. Chenam, A., *et al*. Prospective randomised non-inferiority trial of pelvic drain placement vs no pelvic drain placement after robot-assisted radical prostatectomy. BJU Int, 2018. 121: 357.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28872774/
645. Novara, G., *et al*. Systematic review and meta-analysis of studies reporting oncologic outcome after robot-assisted radical prostatectomy. Eur Urol, 2012. 62: 382.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22749851/
646. Novara, G., *et al*. Systematic review and meta-analysis of perioperative outcomes and complications after robot-assisted radical prostatectomy. Eur Urol, 2012. 62: 431.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22749853/
647. Ficarra, V., *et al*. Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy. Eur Urol, 2012. 62: 418.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22749850/
648. Ficarra, V., *et al*. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. Eur Urol, 2012. 62: 405.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22749852/
649. Maffezzini, M., *et al*. Evaluation of complications and results in a contemporary series of 300 consecutive radical retropubic prostatectomies with the anatomic approach at a single institution. Urology, 2003. 61: 982.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12736020/
650. Haglind, E., *et al*. Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction After Robotic Versus Open Radical Prostatectomy: A Prospective, Controlled, Nonrandomised Trial. Eur Urol, 2015. 68: 216.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25770484/
651. Mukkala, A.N., *et al*. A systematic review and meta-analysis of unplanned hospital visits and re-admissions following radical prostatectomy for prostate cancer. Can Urol Assoc J, 2021. 15: E531.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33750517/
652. Joshi, N., *et al*. Impact of posterior musculofascial reconstruction on early continence after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: results of a prospective parallel group trial. Eur Urol, 2010. 58: 84.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20362386/
653. Sutherland, D.E., *et al*. Posterior rhabdosphincter reconstruction during robotic assisted radical prostatectomy: results from a phase II randomized clinical trial. J Urol, 2011. 185: 1262.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21334025/
654. Jeong, C.W., *et al*. Effects of new 1-step posterior reconstruction method on recovery of continence after robot-assisted laparoscopic prostatectomy: results of a prospective, single-blind, parallel group, randomized, controlled trial. J Urol, 2015. 193: 935.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25315960/
655. Menon, M., *et al*. Assessment of early continence after reconstruction of the periprostatic tissues in patients undergoing computer assisted (robotic) prostatectomy: results of a 2 group parallel randomized controlled trial. J Urol, 2008. 180: 1018.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18639300/
656. Stolzenburg, J.U., *et al*. Influence of bladder neck suspension stitches on early continence after radical prostatectomy: a prospective randomized study of 180 patients. Asian J Androl, 2011. 13: 806.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21909121/
657. Hurtes, X., *et al*. Anterior suspension combined with posterior reconstruction during robot-assisted laparoscopic prostatectomy improves early return of urinary continence: a prospective randomized multicentre trial. BJU Int, 2012. 110: 875.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22260307/
658. Student, V., Jr., *et al*. Advanced Reconstruction of Vesicourethral Support (ARVUS) during Robot-assisted Radical Prostatectomy: One-year Functional Outcomes in a Two-group Randomised Controlled Trial. Eur Urol, 2017. 71: 822.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27283216/

659. Noguchi, M., *et al*. A randomized clinical trial of suspension technique for improving early recovery of urinary continence after radical retropubic prostatectomy. BJU Int, 2008. 102: 958.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18485031/
660. Tikkinen, K.A.O., *et al*. EAU Guidelines on Thromboprophylaxis in Urological Surgery. Edn. Presented at the 32nd EAU Annual Congress London 2017. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands.
https://uroweb.org/guideline/thromboprophylaxis/?type=archive
661. Burkhard, F.C., *et al*. The role of lymphadenectomy in prostate cancer. Nat Clin Pract Urol, 2005. 2: 336.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16474786/
662. Ploussard, G., *et al*. Pelvic lymph node dissection during robot-assisted radical prostatectomy: efficacy, limitations, and complications-a systematic review of the literature. Eur Urol, 2014. 65: 7.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23582879/
663. Davis, J.W., *et al*. Robot-assisted extended pelvic lymph node dissection (PLND) at the time of radical prostatectomy (RP): a video-based illustration of technique, results, and unmet patient selection needs. BJU Int, 2011. 108: 993.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21917102/
664. Briganti, A., *et al*. Complications and other surgical outcomes associated with extended pelvic lymphadenectomy in men with localized prostate cancer. Eur Urol, 2006. 50: 1006.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16959399/
665. Viani, G.A., *et al*. Intensity-modulated radiotherapy reduces toxicity with similar biochemical control compared with 3-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer: A randomized clinical trial. Cancer, 2016. 122: 2004.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27028170/
666. Yu, T., *et al*. The Effectiveness of Intensity Modulated Radiation Therapy versus Three-Dimensional Radiation Therapy in Prostate Cancer: A Meta-Analysis of the Literatures. PLoS One, 2016. 11: e0154499.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27171271/
667. Wortel, R.C., *et al*. Late Side Effects After Image Guided Intensity Modulated Radiation Therapy Compared to 3D-Conformal Radiation Therapy for Prostate Cancer: Results From 2 Prospective Cohorts. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2016. 95: 680.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27055398/
668. Zapatero, A., *et al*. Reduced late urinary toxicity with high-dose intensity-modulated radiotherapy using intra-prostate fiducial markers for localized prostate cancer. Clin Transl Oncol, 2017. 19: 1161.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28374321/
669. de Crevoisier, R., *et al*. Daily Versus Weekly Prostate Cancer Image Guided Radiation Therapy: Phase 3 Multicenter Randomized Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2018. 102: 1420.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30071296/
670. Murray, J., *et al*. A randomised assessment of image guided radiotherapy within a phase 3 trial of conventional or hypofractionated high dose intensity modulated radiotherapy for prostate cancer. Radiother Oncol, 2020. 142: 62.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31767473/
671. Kishan, A.U., *et al*. Local Failure and Survival After Definitive Radiotherapy for Aggressive Prostate Cancer: An Individual Patient-level Meta-analysis of Six Randomized Trials. Eur Urol, 2020. 77: 201.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31718822/
672. Michalski, J.M., *et al*. Effect of Standard vs Dose-Escalated Radiation Therapy for Patients With Intermediate-Risk Prostate Cancer: The NRG Oncology RTOG 0126 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol, 2018. 4: e180039.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29543933/
673. Zietman, A.L., *et al*. Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from proton radiation oncology group/american college of radiology 95-09. J Clin Oncol, 2010. 28: 1106.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20124169/
674. Viani, G.A., *et al*. Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009. 74: 1405.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19616743/
675. Peeters, S.T., *et al*. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. J Clin Oncol, 2006. 24: 1990.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16648499/

676. Beckendorf, V., *et al*. 70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG 06 randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011. 80: 1056.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21147514/
677. Heemsbergen, W.D., *et al*. Long-term results of the Dutch randomized prostate cancer trial: impact of dose-escalation on local, biochemical, clinical failure, and survival. Radiother Oncol, 2014. 110: 104.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24246414/
678. Dearnaley, D.P., *et al*. Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial. Lancet Oncol, 2014. 15: 464.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24581940/
679. Pasalic, D., *et al*. Dose Escalation for Prostate Adenocarcinoma: A Long-Term Update on the Outcomes of a Phase 3, Single Institution Randomized Clinical Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2019. 104: 790.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30836166/
680. Kalbasi, A., *et al*. Dose-Escalated Irradiation and Overall Survival in Men With Nonmetastatic Prostate Cancer. JAMA Oncol, 2015. 1: 897.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26181727/
681. Kerkmeijer, L.G.W., *et al*. Focal Boost to the Intraprostatic Tumor in External Beam Radiotherapy for Patients With Localized Prostate Cancer: Results From the FLAME Randomized Phase III Trial. J Clin Oncol, 2021. 39: 787.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33471548/
682. Zietman, A.L., *et al*. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. JAMA, 2005. 294: 1233.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16160131/
683. Peeters, S.T., *et al*. Acute and late complications after radiotherapy for prostate cancer: results of a multicenter randomized trial comparing 68 Gy to 78 Gy. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005. 61: 1019.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15752881/
684. Dearnaley, D.P., *et al*. The early toxicity of escalated versus standard dose conformal radiotherapy with neo-adjuvant androgen suppression for patients with localised prostate cancer: results from the MRC RT01 trial (ISRCTN47772397). Radiother Oncol, 2007. 83: 31.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17391791/
685. Kuban, D.A., *et al*. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008. 70: 67.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17765406/
686. Matzinger, O., *et al*. Acute toxicity of curative radiotherapy for intermediate- and high-risk localised prostate cancer in the EORTC trial 22991. Eur J Cancer, 2009. 45: 2825.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19682889/
687. Zapatero, A., *et al*. Risk-Adapted Androgen Deprivation and Escalated Three-Dimensional Conformal Radiotherapy for Prostate Cancer: Does Radiation Dose Influence Outcome of Patients Treated With Adjuvant Androgen Deprivation? A GICOR Study. J Clin Oncol, 2005. 23: 6561.
https://www.researchgate.net/publication/7593937
688. Zelefsky, M.J., *et al*. Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. J Urol, 2006. 176: 1415.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16952647/
689. Vora, S.A., *et al*. Analysis of biochemical control and prognostic factors in patients treated with either low-dose three-dimensional conformal radiation therapy or high-dose intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. 68: 1053.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17398023/
690. Kupelian, P.A., *et al*. Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer: Cleveland Clinic experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. 68: 1424.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17544601/
691. Gomez-Iturriaga Pina, A., *et al*. Median 5 year follow-up of 125iodine brachytherapy as monotherapy in men aged<or=55 years with favorable prostate cancer. Urology, 2010. 75: 1412.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20035986/

692. Ishiyama, H., *et al*. Genitourinary toxicity after high-dose-rate (HDR) brachytherapy combined with Hypofractionated External beam radiotherapy for localized prostate cancer: an analysis to determine the correlation between dose-volume histogram parameters in HDR brachytherapy and severity of toxicity. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009. 75: 23.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19243900/
693. Gelblum, D.Y., *et al*. Rectal complications associated with transperineal interstitial brachytherapy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000. 48: 119.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10924980/
694. Lee, W.R., *et al*. Late toxicity and biochemical recurrence after external-beam radiotherapy combined with permanent-source prostate brachytherapy. Cancer, 2007. 109: 1506.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17340591/
695. Zelefsky, M.J., *et al*. Five-year biochemical outcome and toxicity with transperineal CT-planned permanent I-125 prostate implantation for patients with localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000. 47: 1261.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10889379/
696. Fowler, J.F. The radiobiology of prostate cancer including new aspects of fractionated radiotherapy. Acta Oncol, 2005. 44: 265.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16076699/
697. Dasu, A., *et al*. Prostate alpha/beta revisited -- an analysis of clinical results from 14 168 patients. Acta Oncol, 2012. 51: 963.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22966812/
698. Dearnaley, D., *et al*. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: preliminary safety results from the CHHiP randomised controlled trial. Lancet Oncol, 2012. 13: 43.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22169269/
699. Kuban, D.A., *et al*. Preliminary Report of a Randomized Dose Escalation Trial for Prostate Cancer using Hypofractionation. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010. 78: S58.
https://www.redjournal.org/article/S0360-3016(10)01144-2/fulltext
700. Pollack, A., *et al*. Randomized trial of hypofractionated external-beam radiotherapy for prostate cancer. J Clin Oncol, 2013. 31: 3860.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24101042/
701. Aluwini, S., *et al*. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): acute toxicity results from a randomised non-inferiority phase 3 trial. Lancet Oncol, 2015. 16: 274.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25656287/
702. Lee, W.R., *et al*. Randomized Phase III Noninferiority Study Comparing Two Radiotherapy Fractionation Schedules in Patients With Low-Risk Prostate Cancer. J Clin Oncol, 2016. 34: 2325.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27044935/
703. Dearnaley, D., *et al*. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. Lancet Oncol, 2016. 17: 1047.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27339115/
704. Aluwini, S., *et al*. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): late toxicity results from a randomised, non-inferiority, phase 3 trial. Lancet Oncol, 2016. 17: 464.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26968359/
705. Incrocci, L., *et al*. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate cancer (HYPRO): final efficacy results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol, 2016. 17: 1061.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27339116/
706. Catton, C.N., *et al*. Randomized Trial of a Hypofractionated Radiation Regimen for the Treatment of Localized Prostate Cancer. J Clin Oncol, 2017. 35: 1884.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28296582/
707. Koontz, B.F., *et al*. A systematic review of hypofractionation for primary management of prostate cancer. Eur Urol, 2015. 68: 683.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25171903/
708. Hocht, S., *et al*. Hypofractionated radiotherapy for localized prostate cancer. Strahlenther Onkol, 2017. 193: 1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27628966/

709. Hickey, B.E., *et al*. Hypofractionation for clinically localized prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2019. 9: CD011462.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31476800/
710. de Vries, K.C., *et al*. Hyprofractionated Versus Conventionally Fractionated Radiation Therapy for Patients with Intermediate- or High-Risk, Localized, Prostate Cancer: 7-Year Outcomes From the Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 3 HYPRO Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2020. 106: 108.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31593756/
711. Aluwini, S., *et al*. Stereotactic body radiotherapy with a focal boost to the MRI-visible tumor as monotherapy for low- and intermediate-risk prostate cancer: early results. Radiat Oncol, 2013. 8: 84.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23570391/
712. Katz, A., *et al*. Stereotactic Body Radiation Therapy for Low-, Intermediate-, and High-Risk Prostate Cancer: Disease Control and Quality of Life at 6 Years. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013. 87: S24.
https://www.redjournal.org/article/S0360-3016(13)00738-4/pdf
713. Widmark, A., *et al*. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial. Lancet, 2019. 394: 385.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31227373/
714. Jackson, W.C., *et al*. Stereotactic Body Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Over 6,000 Patients Treated On Prospective Studies. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2019. 104: 778.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30959121/
715. Cushman, T.R., *et al*. Stereotactic body radiation therapy for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of prospective trials. Oncotarget, 2019. 10: 5660.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31608141/
716. Brand, D.H., *et al*. Intensity-modulated fractionated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): acute toxicity findings from an international, randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Oncol, 2019. 20: 1531.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31540791/
717. Rasmusson, E., *et al*. Erectile Dysfunction and Absorbed Dose to Penile Base Structures in a Randomized Trial Comparing Ultrahypofractionated and Conventionally Fractionated Radiation Therapy for Prostate Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2020. 107: 143.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32004582/
718. Greco, C., *et al*. Safety and Efficacy of Virtual Prostatectomy With Single-Dose Radiotherapy in Patients With Intermediate-Risk Prostate Cancer: Results From the PROSINT Phase 2 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol, 2021. 7: 700.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33704378/
719. Bolla, M., *et al*. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. Lancet Oncol, 2010. 11: 1066.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20933466/
720. Pilepich, M.V., *et al*. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma--long-term results of phase III RTOG 85-31. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005. 61: 1285.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15817329/
721. Roach, M., 3rd, *et al*. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. J Clin Oncol, 2008. 26: 585.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18172188/
722. D'Amico, A.V., *et al*. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. JAMA, 2008. 299: 289.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18212313/
723. Denham, J.W., *et al*. Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. Lancet Oncol, 2011. 12: 451.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21440505/
724. Spratt, D.E., *et al*. Prostate Radiotherapy With Adjuvant Androgen Deprivation Therapy (ADT) Improves Metastasis-Free Survival Compared to Neoadjuvant ADT: An Individual Patient Meta-Analysis. J Clin Oncol, 2021. 39: 136.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33275486/

725. Lawton, C.A., *et al*. An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. 69: 646.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17531401/
726. Horwitz, E.M., *et al*. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. J Clin Oncol, 2008. 26: 2497.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18413638/
727. Bolla, M., *et al*. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. N Engl J Med, 2009. 360: 2516.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19516032/
728. Pisansky, T.M., *et al*. Duration of androgen suppression before radiotherapy for localized prostate cancer: radiation therapy oncology group randomized clinical trial 9910. J Clin Oncol, 2015. 33: 332.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25534388/
729. Fossa, S.D., *et al*. Ten- and 15-yr Prostate Cancer-specific Mortality in Patients with Nonmetastatic Locally Advanced or Aggressive Intermediate Prostate Cancer, Randomized to Lifelong Endocrine Treatment Alone or Combined with Radiotherapy: Final Results of The Scandinavian Prostate Cancer Group-7. Eur Urol, 2016. 70: 684.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27025586/
730. Warde, P., *et al*. Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. Lancet, 2011. 378: 2104.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22056152/
731. Mason, M.D., *et al*. Final Report of the Intergroup Randomized Study of Combined Androgen-Deprivation Therapy Plus Radiotherapy Versus Androgen-Deprivation Therapy Alone in Locally Advanced Prostate Cancer. J Clin Oncol, 2015. 33: 2143.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25691677/
732. Sargos, P., *et al*. Long-term androgen deprivation, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer: updated results from a phase III randomised trial. BJU Int, 2020. 125: 810.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30946523/
733. Zelefsky, M.J., *et al*. Dose escalation for prostate cancer radiotherapy: predictors of long-term biochemical tumor control and distant metastases-free survival outcomes. Eur Urol, 2011. 60: 1133.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21889832/
734. Zapatero, A., *et al*. High-dose radiotherapy with short-term or long-term androgen deprivation in localised prostate cancer (DART01/05 GICOR): a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol, 2015. 16: 320.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25702876/
735. Bolla, M., *et al*. Short Androgen Suppression and Radiation Dose Escalation for Intermediate- and High-Risk Localized Prostate Cancer: Results of EORTC Trial 22991. J Clin Oncol, 2016. 34: 1748.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26976418/
736. Nabid, A., *et al*. Androgen deprivation therapy and radiotherapy in intermediate-risk prostate cancer: A randomised phase III trial. Eur J Cancer, 2021. 143: 64.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33279855/
737. Malone, S., *et al*. Sequencing of Androgen-Deprivation Therapy With External-Beam Radiotherapy in Localized Prostate Cancer: A Phase III Randomized Controlled Trial. J Clin Oncol, 2020. 38: 593.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31829912/
738. Gray, P.J., *et al*. Patient-reported outcomes after 3-dimensional conformal, intensity-modulated, or proton beam radiotherapy for localized prostate cancer. Cancer, 2013. 119: 1729.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23436283/
739. Sheets, N.C., *et al*. Intensity-modulated radiation therapy, proton therapy, or conformal radiation therapy and morbidity and disease control in localized prostate cancer. JAMA, 2012. 307: 1611.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22511689/
740. NICE. Biodegradable spacer insertion to reduce rectal toxicity during radiotherapy for prostate cancer. Interventional procedures guidance [IPG590]. 2017. [Access date March 2022].
https://www.nice.org.uk/guidance/ipg590
741. Miller, L.E., *et al*. Association of the Placement of a Perirectal Hydrogel Spacer With the Clinical Outcomes of Men Receiving Radiotherapy for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw Open, 2020. 3: e208221.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32585020/

742. Hamstra, D.A., *et al*. Continued Benefit to Rectal Separation for Prostate Radiation Therapy: Final Results of a Phase III Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2017. 97: 976.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28209443/
743. Aminsharifi, A., *et al*. Major Complications and Adverse Events Related to the Injection of the SpaceOAR Hydrogel System Before Radiotherapy for Prostate Cancer: Review of the Manufacturer and User Facility Device Experience Database. J Endourol, 2019. 33: 868.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31452385/
744. Pinkawa, M., *et al*. Learning curve in the application of a hydrogel spacer to protect the rectal wall during radiotherapy of localized prostate cancer. Urology, 2013. 82: 963.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24074991/
745. Ash, D., *et al*. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. Radiother Oncol, 2000. 57: 315.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11104892/
746. Martens, C., *et al*. Relationship of the International Prostate Symptom score with urinary flow studies, and catheterization rates following 125I prostate brachytherapy. Brachytherapy, 2006. 5: 9.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16563992/
747. Le, H., *et al*. The influence of prostate volume on outcome after high-dose-rate brachytherapy alone for localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013. 87: 270.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23849693/
748. Salembier, C., *et al*. A history of transurethral resection of the prostate should not be a contra-indication for low-dose-rate (125)I prostate brachytherapy: results of a prospective Uro-GEC phase-II trial. J Contemp Brachytherapy, 2020. 12: 1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32190063/
749. Salembier, C., *et al*. Prospective multi-center dosimetry study of low-dose Iodine-125 prostate brachytherapy performed after transurethral resection. J Contemp Brachytherapy, 2013. 5: 63.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23878549/
750. Stone, N.N., *et al*. Prostate brachytherapy in men with gland volume of 100cc or greater: Technique, cancer control, and morbidity. Brachytherapy, 2013. 12: 217.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23384439/
751. Crook, J.M., *et al*. Comparison of health-related quality of life 5 years after SPIRIT: Surgical Prostatectomy Versus Interstitial Radiation Intervention Trial. J Clin Oncol, 2011. 29: 362.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21149658/
752. Machtens, S., *et al*. Long-term results of interstitial brachytherapy (LDR-Brachytherapy) in the treatment of patients with prostate cancer. World J Urol, 2006. 24: 289.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16645877/
753. Grimm, P., *et al*. Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group. BJU Int, 2012. 109 Suppl 1: 22.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22239226/
754. Potters, L., *et al*. Monotherapy for stage T1-T2 prostate cancer: radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or permanent seed implantation. Radiother Oncol, 2004. 71: 29.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15066293/
755. Sylvester, J.E., *et al*. Fifteen-year biochemical relapse-free survival, cause-specific survival, and overall survival following I(125) prostate brachytherapy in clinically localized prostate cancer: Seattle experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011. 81: 376.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20864269/
756. Potters, L., *et al*. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. J Urol, 2005. 173: 1562.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15821486/
757. Stone, N.N., *et al*. Intermediate term biochemical-free progression and local control following 125iodine brachytherapy for prostate cancer. J Urol, 2005. 173: 803.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15711273/
758. Zelefsky, M.J., *et al*. Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1-T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. 67: 327.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17084558/
759. Lawton, C.A., *et al*. Results of a phase II trial of transrectal ultrasound-guided permanent radioactive implantation of the prostate for definitive management of localized adenocarcinoma of the prostate (radiation therapy oncology group 98-05). Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. 67: 39.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17084551/

760. Stock, R.G., *et al*. Importance of post-implant dosimetry in permanent prostate brachytherapy. Eur Urol, 2002. 41: 434.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12074816/
761. Keyes, M., *et al*. American Brachytherapy Society Task Group Report: Use of androgen deprivation therapy with prostate brachytherapy-A systematic literature review. Brachytherapy, 2017. 16: 245.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28110898/
762. Morris, W.J., *et al*. Androgen Suppression Combined with Elective Nodal and Dose Escalated Radiation Therapy (the ASCENDE-RT Trial): An Analysis of Survival Endpoints for a Randomized Trial Comparing a Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost to a Dose-Escalated External Beam Boost for High- and Intermediate-risk Prostate Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2017. 98: 275.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28262473/
763. Rodda, S., *et al*. ASCENDE-RT: An Analysis of Treatment-Related Morbidity for a Randomized Trial Comparing a Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost with a Dose-Escalated External Beam Boost for High- and Intermediate-Risk Prostate Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2017. 98: 286.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28433432/
764. Hoskin, P.J., *et al*. GEC/ESTRO recommendations on high dose rate afterloading brachytherapy for localised prostate cancer: an update. Radiother Oncol, 2013. 107: 325.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23773409/
765. Galalae, R.M., *et al*. Long-term outcome after elective irradiation of the pelvic lymphatics and local dose escalation using high-dose-rate brachytherapy for locally advanced prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002. 52: 81.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11777625/
766. Pieters, B.R., *et al*. Comparison of three radiotherapy modalities on biochemical control and overall survival for the treatment of prostate cancer: a systematic review. Radiother Oncol, 2009. 93: 168.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19748692/
767. Parry, M.G., *et al*. Impact of High-Dose-Rate and Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost on Toxicity, Functional and Cancer Outcomes in Patients Receiving External Beam Radiation Therapy for Prostate Cancer: A National Population-Based Study. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2021. 109: 1219.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33279595/
768. Hoskin, P.J., *et al*. Randomised trial of external-beam radiotherapy alone or with high-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: Mature 12-year results. Radiother Oncol, 2021. 154: 214.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33011207/
769. Joseph, D., *et al*. Radiation Dose Escalation or Longer Androgen Suppression to Prevent Distant Progression in Men With Locally Advanced Prostate Cancer: 10-Year Data From the TROG 03.04 RADAR Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2020. 106: 693.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32092343/
770. Jackson, W.C., *et al*. Addition of Androgen-Deprivation Therapy or Brachytherapy Boost to External Beam Radiotherapy for Localized Prostate Cancer: A Network Meta-Analysis of Randomized Trials. J Clin Oncol, 2020. 38: 3024.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32396488/
771. Viani, G.A., *et al*. HDR brachytherapy as monotherapy for prostate cancer: A systematic review with meta-analysis. Brachytherapy, 2021. 20: 307.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33461894/
772. Morton, G., *et al*. Prostate high dose-rate brachytherapy as monotherapy for low and intermediate risk prostate cancer: Early toxicity and quality-of life results from a randomized phase II clinical trial of one fraction of 19Gy or two fractions of 13.5Gy. Radiother Oncol, 2017. 122: 87.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27823821/
773. Hoskin, P., *et al*. High-dose-rate brachytherapy alone given as two or one fraction to patients for locally advanced prostate cancer: acute toxicity. Radiother Oncol, 2014. 110: 268.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24231242/
774. King, C.R., *et al*. Health-related quality of life after stereotactic body radiation therapy for localized prostate cancer: results from a multi-institutional consortium of prospective trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013. 87: 939.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24119836/
775. Pagliarulo, V., *et al*. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer. Eur Urol, 2012. 61: 11.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21871711/
776. Oefelein, M.G., *et al*. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. Urology, 2000. 56: 1021.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11113751/

777. Morote, J., *et al*. Individual variations of serum testosterone in patients with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. BJU Int, 2009. 103: 332.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19007366/
778. Pickles, T., *et al*. Incomplete testosterone suppression with luteinizing hormone-releasing hormone agonists: does it happen and does it matter? BJU Int, 2012. 110: E500.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22564197/
779. Klotz, L., *et al*. MP74-01 Nadir testosterone on ADT predicts for time to castrate resistant progression: a secondary analysis of the PR-7 intermittent vs continious ADT trial. J Urol. 191: e855.
https://www.auajournals.org/doi/10.1016/j.juro.2014.02.2334
780. Desmond, A.D., *et al*. Subcapsular orchiectomy under local anaesthesia. Technique, results and implications. Br J Urol, 1988. 61: 143.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3349279/
781. Scherr, D.S., *et al*. The nonsteroidal effects of diethylstilbestrol: the rationale for androgen deprivation therapy without estrogen deprivation in the treatment of prostate cancer. J Urol, 2003. 170: 1703.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14532759/
782. Klotz, L., *et al*. A phase 1-2 trial of diethylstilbestrol plus low dose warfarin in advanced prostate carcinoma. J Urol, 1999. 161: 169.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10037391/
783. Farrugia, D., *et al*. Stilboestrol plus adrenal suppression as salvage treatment for patients failing treatment with luteinizing hormone-releasing hormone analogues and orchidectomy. BJU Int, 2000. 85: 1069.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10848697/
784. Hedlund, P.O., *et al*. Parenteral estrogen versus combined androgen deprivation in the treatment of metastatic prostatic cancer: part 2. Final evaluation of the Scandinavian Prostatic Cancer Group (SPCG) Study No. 5. Scand J Urol Nephrol, 2008. 42: 220.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18432528/
785. Bubley, G.J. Is the flare phenomenon clinically significant? Urology, 2001. 58: 5.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11502435/
786. Collette, L., *et al*. Why phase III trials of maximal androgen blockade versus castration in M1 prostate cancer rarely show statistically significant differences. Prostate, 2001. 48: 29.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11391684/
787. Krakowsky, Y., *et al*. Risk of Testosterone Flare in the Era of the Saturation Model: One More Historical Myth. Eur Urol Focus, 2019. 5: 81.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28753828/
788. Klotz, L., *et al*. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. BJU Int, 2008. 102: 1531.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19035858/
789. Seidenfeld, J., *et al*. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med, 2000. 132: 566.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10744594/
790. Ostergren, P.B., *et al*. Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Agonists are Superior to Subcapsular Orchiectomy in Lowering Testosterone Levels of Men with Prostate Cancer: Results from a Randomized Clinical Trial. J Urol, 2017. 197: 1441.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27939836/
791. Shore, N.D. Experience with degarelix in the treatment of prostate cancer. Ther Adv Urol, 2013. 5: 11.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23372607/
792. Sciarra, A., *et al*. A meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials with degarelix versus gonadotropin-releasing hormone agonists for advanced prostate cancer. Medicine (Baltimore), 2016. 95: e3845.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27399062/
793. Cirne, F., *et al*. The cardiovascular effects of GNRH antagonists in men with prostate cancer. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother, 2021.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33470403/
794. Abufaraj, M., *et al*. Differential Impact of Gonadotropin-releasing Hormone Antagonist Versus Agonist on Clinical Safety and Oncologic Outcomes on Patients with Metastatic Prostate Cancer: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Eur Urol, 2021. 79: 44.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32605859/

795. Shore, N.D., *et al*. Oral Relugolix for Androgen-Deprivation Therapy in Advanced Prostate Cancer. N Engl J Med, 2020. 382: 2187.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32469183/
796. U.S. Food & Drug Adminstration. FDA approves relugolix for advanced prostate cancer. 2020. [Access date March 2022].
https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-relugolix-advanced-prostate-cancer
797. Moffat, L.E. Comparison of Zoladex, diethylstilbestrol and cyproterone acetate treatment in advanced prostate cancer. Eur Urol, 1990. 18 Suppl 3: 26.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2151272/
798. Schroder, F.H., *et al*. Metastatic prostate cancer treated by flutamide versus cyproterone acetate. Final analysis of the "European Organization for Research and Treatment of Cancer" (EORTC) Protocol 30892. Eur Urol, 2004. 45: 457.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15041109/
799. Smith, M.R., *et al*. Bicalutamide monotherapy versus leuprolide monotherapy for prostate cancer: effects on bone mineral density and body composition. J Clin Oncol, 2004. 22: 2546.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15226323/
800. Iversen, P. Antiandrogen monotherapy: indications and results. Urology, 2002. 60: 64.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12231053/
801. Wadhwa, V.K., *et al*. Long-term changes in bone mineral density and predicted fracture risk in patients receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer, with stratification of treatment based on presenting values. BJU Int, 2009. 104: 800.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19338564/
802. Montgomery, R.B., *et al*. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. Cancer Res, 2008. 68: 4447.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18519708/
803. U.S. Food & Drug Adminstration. FDA approves abiraterone acetate in combination with prednisone for high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer. 2018. [Access date March 2022].
https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-abiraterone-acetate-combination-prednisone-high-risk-metastatic-castration-sensitive
804. U.S. Food & Drug Adminstration. FDA approves enzalutamide for metastatic castration-sensitive prostate cancer. 2019. [Access date March 2022].
https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-enzalutamide-metastatic-castration-sensitive-prostate-cancer
805. U.S. Food & Drug Adminstration. FDA approves apalutamide for metastatic castration-sensitive prostate cancer. 2019. [Access date March 2022].
https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-apalutamide-metastatic-castration-sensitive-prostate-cancer
806. European Medicines Agency. Zytiga. 2011. [Access date March 2022].
https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zytiga
807. European Medicines Agency. Erleada (apalutamide). 2019. [Access date March 2022].
https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/erleada
808. European Medicines Agency. Nubeqa (darolutamide). 2020. [Access date March 2022].
https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nubeqa
809. European Medicines Agency. Xtandi (enzalutamide). 2013. [Access date March 2022].
https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xtandi
810. Chi, K.N., *et al*. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med, 2019. 381: 13.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31150574/
811. Armstrong, A.J., *et al*. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. J Clin Oncol, 2019. 37: 2974.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31329516/
812. Fizazi, K., *et al*. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med, 2017. 377: 352.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28578607/
813. Moilanen, A.M., *et al*. Discovery of ODM-201, a new-generation androgen receptor inhibitor targeting resistance mechanisms to androgen signaling-directed prostate cancer therapies. Sci Rep, 2015. 5: 12007.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26137992/

814. Zurth, C., *et al*. Blood-brain barrier penetration of [14C]darolutamide compared with [14C] enzalutamide in rats using whole body autoradiography. J Clin Oncol, 2018. 36: 345.
https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.6_suppl.345#
815. Lord, C.J., *et al*. PARP inhibitors: Synthetic lethality in the clinic. Science, 2017. 355: 1152.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28302823/
816. Darvin, P., *et al*. Immune checkpoint inhibitors: recent progress and potential biomarkers. Exp Molecular Med, 2018. 50: 1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30546008/
817. Hargadon, K.M., *et al*. Immune checkpoint blockade therapy for cancer: An overview of FDA-approved immune checkpoint inhibitors. Int Immunopharmacol, 2018. 62: 29.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29990692/
818. de Bono, J.S., *et al*. Randomized Phase II Study Evaluating Akt Blockade with Ipatasertib, in Combination with Abiraterone, in Patients with Metastatic Prostate Cancer with and without PTEN Loss. Clin Cancer Res, 2019. 25: 928.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30037818/
819. Sarker, D., *et al*. Targeting the PI3K/AKT pathway for the treatment of prostate cancer. Clin Cancer Res, 2009. 15: 4799.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19638457/
820. Sgouros, G., *et al*. Radiopharmaceutical therapy in cancer: clinical advances and challenges. Nat Rev Drug Discov, 2020. 19: 589.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32728208/
821. Fahmy, W.E., *et al*. Cryosurgery for prostate cancer. Arch Androl, 2003. 49: 397.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12893518/
822. Rees, J., *et al*. Cryosurgery for prostate cancer. BJU Int, 2004. 93: 710.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15049977/
823. Han, K.R., *et al*. Third-generation cryosurgery for primary and recurrent prostate cancer. BJU Int, 2004. 93: 14.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14678360/
824. Beerlage, H.P., *et al*. Current status of minimally invasive treatment options for localized prostate carcinoma. Eur Urol, 2000. 37: 2.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10671777/
825. van der Poel, H.G., *et al*. Focal Therapy in Primary Localised Prostate Cancer: The European Association of Urology Position in 2018. Eur Urol, 2018. 74: 84.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29373215/
826. Valerio, M., *et al*. New and Established Technology in Focal Ablation of the Prostate: A Systematic Review. Eur Urol, 2017. 71: 17.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27595377/
827. Ramsay, C.R., *et al*. Ablative therapy for people with localised prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess, 2015. 19: 1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26140518/
828. Madersbacher, S., *et al*. High-energy shockwaves and extracorporeal high-intensity focused ultrasound. J Endourol, 2003. 17: 667.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14622487/
829. Mouraviev, V., *et al*. Pathologic basis of focal therapy for early-stage prostate cancer. Nat Rev Urol, 2009. 6: 205.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19352395/
830. Cooperberg, M.R., *et al*. Contemporary trends in low risk prostate cancer: risk assessment and treatment. J Urol, 2007. 178: S14.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17644125/
831. Polascik, T.J., *et al*. Pathologic stage T2a and T2b prostate cancer in the recent prostate-specific antigen era: implications for unilateral ablative therapy. Prostate, 2008. 68: 1380.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18543281/
832. Ahmed, H.U., *et al*. Will focal therapy become a standard of care for men with localized prostate cancer? Nat Clin Pract Oncol, 2007. 4: 632.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17965641/
833. Eggener, S.E., *et al*. Focal therapy for localized prostate cancer: a critical appraisal of rationale and modalities. J Urol, 2007. 178: 2260.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17936815/

834. Crawford, E.D., *et al*. Targeted focal therapy: a minimally invasive ablation technique for early prostate cancer. Oncology (Williston Park), 2007. 21: 27.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17313155/
835. Bates, A.S., *et al*. A Systematic Review of Focal Ablative Therapy for Clinically Localised Prostate Cancer in Comparison with Standard Management Options: Limitations of the Available Evidence and Recommendations for Clinical Practice and Further Research. Eur Urol Oncol, 2021. 4: 405.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33423943/
836. Azzouzi, A.R., *et al*. Padeliporfin vascular-targeted photodynamic therapy versus active surveillance in men with low-risk prostate cancer (CLIN1001 PCM301): an open-label, phase 3, randomised controlled trial. Lancet Oncol, 2017. 18: 181.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28007457/
837. Gill, I.S., *et al*. Randomized Trial of Partial Gland Ablation with Vascular Targeted Phototherapy versus Active Surveillance for Low Risk Prostate Cancer: Extended Followup and Analyses of Effectiveness. J Urol, 2018. 200: 786.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29864437/
838. Albisinni, S., *et al*. Comparing High-Intensity Focal Ultrasound Hemiablation to Robotic Radical Prostatectomy in the Management of Unilateral Prostate Cancer: A Matched-Pair Analysis. J Endourol, 2017. 31: 14.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27799004/
839. Zheng, X., *et al*. Focal Laser Ablation Versus Radical Prostatectomy for Localized Prostate Cancer: Survival Outcomes From a Matched Cohort. Clin Genitourin Cancer, 2019. 17: 464.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31594734/
840. Zhou, X., *et al*. Comparative Effectiveness of Radiotherapy versus Focal Laser Ablation in Patients with Low and Intermediate Risk Localized Prostate Cancer. Sci Rep, 2020. 10: 9112.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32499484/
841. MacLennan, S., *et al*. A core outcome set for localised prostate cancer effectiveness trials. BJU Int, 2017. 120: E64.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28346770/
842. Guillaumier, S., *et al*. A Multicentre Study of 5-year Outcomes Following Focal Therapy in Treating Clinically Significant Nonmetastatic Prostate Cancer. Eur Urol, 2018. 74: 422.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29960750/
843. Willemse, P.-P., *et al*. Systematic review of active surveillance for clinically localized prostate cancer to develop recommendations regarding inclusion of intermediate-risk disease, biopsy characteristics at inclusion and monitoring, and surveillance repeat biopsy strategy. Eur Urol, 2021. prior to print.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34980492/
844. Loeb, S., *et al*. Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of clinicopathologic variables and biomarkers for risk stratification. Eur Urol, 2015. 67: 619.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25457014/
845. Ha, Y.S., *et al*. Prostate-specific antigen density toward a better cutoff to identify better candidates for active surveillance. Urology, 2014. 84: 365.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24925834/
846. Petrelli, F., *et al*. Predictive Factors for Reclassification and Relapse in Prostate Cancer Eligible for Active Surveillance: A Systematic Review and Meta-analysis. Urology, 2016. 91: 136.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26896733/
847. Moreira, D.M., *et al*. Baseline Perineural Invasion is Associated with Shorter Time to Progression in Men with Prostate Cancer Undergoing Active Surveillance: Results from the REDEEM Study. J Urol, 2015. 194: 1258.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25988518/
848. Morash, C., *et al*. Active surveillance for the management of localized prostate cancer: Guideline recommendations. Can Urol Assoc J, 2015. 9: 171.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26225165/
849. Dieffenbacher, S., *et al*. Standardized Magnetic Resonance Imaging Reporting Using the Prostate Cancer Radiological Estimation of Change in Sequential Evaluation Criteria and Magnetic Resonance Imaging/Transrectal Ultrasound Fusion with Transperineal Saturation Biopsy to Select Men on Active Surveillance. Eur Urol Focus, 2021. 7: 102.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30878348/

850. Gallagher, K.M., *et al*. Four-year outcomes from a multiparametric magnetic resonance imaging (MRI)-based active surveillance programme: PSA dynamics and serial MRI scans allow omission of protocol biopsies. BJU Int, 2019. 123: 429.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30113755/
851. Schoots, I.G., *et al*. Is magnetic resonance imaging-targeted biopsy a useful addition to systematic confirmatory biopsy in men on active surveillance for low-risk prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. BJU Int, 2018. 122: 946.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29679430/
852. Mamawala, M.K., *et al*. Utility of multiparametric magnetic resonance imaging in the risk stratification of men with Grade Group 1 prostate cancer on active surveillance. BJU Int, 2020. 125: 861.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32039537/
853. Deniffel, D., *et al*. Does the Visibility of Grade Group 1 Prostate Cancer on Baseline Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Impact Clinical Outcomes? J Urol, 2020. 204: 1187.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32496160/
854. Osses, D.F., *et al*. Prostate cancer upgrading with serial prostate magnetic resonance imaging and repeat biopsy in men on active surveillance: are confirmatory biopsies still necessary? BJU Int, 2020. 126: 124.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32232921/
855. Wang, A.Z., *et al*. PI-RADS® Category as a Predictor of Progression to Unfavorable Risk Prostate Cancer in Men on Active Surveillance. J Urol, 2020. 204: 1229.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32716685/
856. Pessoa, R.R., *et al*. Value of 3-Tesla multiparametric magnetic resonance imaging and targeted biopsy for improved risk stratification in patients considered for active surveillance. BJU Int, 2017. 119: 535.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27500389/
857. Chiam, K., *et al*. Use of multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) in active surveillance for low-risk prostate cancer: a scoping review on the benefits and harm of mpMRI in different biopsy scenarios. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2021. 24: 662.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33654249/
858. Klotz, L., *et al*. Randomized Study of Systematic Biopsy Versus Magnetic Resonance Imaging and Targeted and Systematic Biopsy in Men on Active Surveillance (ASIST): 2-year Postbiopsy Follow-up. Eur Urol, 2020. 77: 311.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31708295/
859. Moore, C.M., *et al*. Reporting Magnetic Resonance Imaging in Men on Active Surveillance for Prostate Cancer: The PRECISE Recommendations-A Report of a European School of Oncology Task Force. Eur Urol, 2017. 71: 648.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27349615/
860. Schoots, I.G., *et al*. Role of MRI in low-risk prostate cancer: finding the wolf in sheep's clothing or the sheep in wolf's clothing? Curr Opin Urol, 2017. 27: 238.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28306604/
861. Hettiarachchi, D., *et al*. Can the Use of Serial Multiparametric Magnetic Resonance Imaging During Active Surveillance of Prostate Cancer Avoid the Need for Prostate Biopsies?-A Systematic Diagnostic Test Accuracy Review. Eur Urol Oncol, 2021. 4: 426.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32972894/
862. Rajwa, P., *et al*. Reliability of Serial Prostate Magnetic Resonance Imaging to Detect Prostate Cancer Progression During Active Surveillance: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol, 2021. 80: 549.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34020828/
863. O'Connor, L.P., *et al*. Changes in Magnetic Resonance Imaging Using the Prostate Cancer Radiologic Estimation of Change in Sequential Evaluation Criteria to Detect Prostate Cancer Progression for Men on Active Surveillance. Eur Urol Oncol, 2021. 4: 227.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33867045/
864. Fujihara, A., *et al*. Multiparametric magnetic resonance imaging facilitates reclassification during active surveillance for prostate cancer. BJU Int, 2021. 127: 712.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33043575/
865. Olivier, J., *et al*. Low-risk prostate cancer selected for active surveillance with negative MRI at entry: can repeat biopsies at 1 year be avoided? A pilot study. World J Urol, 2019. 37: 253.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30039385/

866. Liu, J.L., *et al*. Advances in the selection of patients with prostate cancer for active surveillance. Nat Rev Urol, 2021. 18: 197.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33623103/
867. Olsson, H., *et al*. Incorporating Magnetic Resonance Imaging and Biomarkers in Active Surveillance Protocols - Results From the Prospective Stockholm3 Active Surveillance Trial (STHLM3AS). J Natl Cancer Inst, 2021. 113: 632.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32866231/
868. Chu, C.E., *et al*. The Clinical Significance of Multiple Negative Surveillance Prostate Biopsies for Men on Active Surveillance-Does Cancer Vanish or Simply Hide? J Urol, 2021. 205: 109.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33198555/
869. Klotz, L., *et al*. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. J Clin Oncol, 2010. 28: 126.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19917860/
870. Ross, A.E., *et al*. Prostate-specific antigen kinetics during follow-up are an unreliable trigger for intervention in a prostate cancer surveillance program. J Clin Oncol, 2010. 28: 2810.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20439642/
871. Thomsen, F.B., *et al*. Association between PSA kinetics and cancer-specific mortality in patients with localised prostate cancer: analysis of the placebo arm of the SPCG-6 study. Ann Oncol, 2016. 27: 460.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26681677/
872. McLeod, D.G., *et al*. Bicalutamide 150 mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer. BJU Int, 2006. 97: 247.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16430622/
873. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Br J Urol, 1997. 79: 235.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9052476/
874. Chen, R.C., *et al*. Active Surveillance for the Management of Localized Prostate Cancer (Cancer Care Ontario Guideline): American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement. J Clin Oncol, 2016. 34: 2182.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26884580/
875. Satasivam, P., *et al*. Can Confirmatory Biopsy be Omitted in Patients with Prostate Cancer Favorable Diagnostic Features on Active Surveillance? J Urol, 2016. 195: 74.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26192258/
876. Musunuru, H.B., *et al*. Active Surveillance for Intermediate Risk Prostate Cancer: Survival Outcomes in the Sunnybrook Experience. J Urol, 2016. 196: 1651.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27569437/
877. Raldow, A.C., *et al*. Risk Group and Death From Prostate Cancer: Implications for Active Surveillance in Men With Favorable Intermediate-Risk Prostate Cancer. JAMA Oncol, 2015. 1: 334.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26181182/
878. Enikeev, D., *et al*. Active Surveillance for Intermediate-Risk Prostate Cancer: Systematic Review and Meta-analysis of Current Protocols and Outcomes. Clin Genitourin Cancer, 2020. 18: e739.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32768356/
879. Luo, X., *et al*. Prostatectomy Versus Observation for Localized Prostate Cancer: A Meta-Analysis. Scand J Surg, 2021. 110: 78.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31662032/
880. Studer, U.E., *et al*. Using PSA to guide timing of androgen deprivation in patients with T0-4 N0-2 M0 prostate cancer not suitable for local curative treatment (EORTC 30891). Eur Urol, 2008. 53: 941.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18191322/
881. James, N.D., *et al*. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. Lancet, 2016. 387: 1163.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26719232/
882. Krauss, D., *et al*. Lack of benefit for the addition of androgen deprivation therapy to dose-escalated radiotherapy in the treatment of intermediate- and high-risk prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011. 80: 1064.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20584576/
883. Kupelian, P.A., *et al*. Effect of increasing radiation doses on local and distant failures in patients with localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008. 71: 16.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17996382/

884. King, M.T., *et al*. Low dose rate brachytherapy for primary treatment of localized prostate cancer: A systemic review and executive summary of an evidence-based consensus statement. Brachytherapy, 2021. 20: 1114.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34509378/
885. Walsh, P.C. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council trial. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. J Urol, 1997. 158: 1623.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9302187/
886. Donohue, J.F., *et al*. Poorly differentiated prostate cancer treated with radical prostatectomy: long-term outcome and incidence of pathological downgrading. J Urol, 2006. 176: 991.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16890678/
887. Bianco, F.J., Jr., *et al*. Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function ("trifecta"). Urology, 2005. 66: 83.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16194712/
888. Walz, J., *et al*. A nomogram predicting 10-year life expectancy in candidates for radical prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer. J Clin Oncol, 2007. 25: 3576.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17704404/
889. Eastham, J.A., *et al*. Variations among individual surgeons in the rate of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. J Urol, 2003. 170: 2292.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14634399/
890. Vickers, A.J., *et al*. The surgical learning curve for laparoscopic radical prostatectomy: a retrospective cohort study. Lancet Oncol, 2009. 10: 475.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19342300/
891. Trinh, Q.D., *et al*. A systematic review of the volume-outcome relationship for radical prostatectomy. Eur Urol, 2013. 64: 786.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23664423/
892. Pisansky, T.M., *et al*. Correlation of pretherapy prostate cancer characteristics with histologic findings from pelvic lymphadenectomy specimens. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1996. 34: 33.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12118563/
893. Joniau, S., *et al*. Pretreatment tables predicting pathologic stage of locally advanced prostate cancer. Eur Urol, 2015. 67: 319.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24684960/
894. Loeb, S., *et al*. Intermediate-term potency, continence, and survival outcomes of radical prostatectomy for clinically high-risk or locally advanced prostate cancer. Urology, 2007. 69: 1170.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17572209/
895. Carver, B.S., *et al*. Long-term outcome following radical prostatectomy in men with clinical stage T3 prostate cancer. J Urol, 2006. 176: 564.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16813890/
896. Freedland, S.J., *et al*. Radical prostatectomy for clinical stage T3a disease. Cancer, 2007. 109: 1273.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17315165/
897. Joniau, S., *et al*. Radical prostatectomy in very high-risk localized prostate cancer: long-term outcomes and outcome predictors. Scand J Urol Nephrol, 2012. 46: 164.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22364377/
898. Johnstone, P.A., *et al*. Radical prostatectomy for clinical T4 prostate cancer. Cancer, 2006. 106: 2603.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16700037/
899. Marra, G., *et al*. Management of Patients with Node-positive Prostate Cancer at Radical Prostatectomy and Pelvic Lymph Node Dissection: A Systematic Review. Eur Urol Oncol, 2020. 3: 565.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32933887/
900. Leibel, S.A., *et al*. The effects of local and regional treatment on the metastatic outcome in prostatic carcinoma with pelvic lymph node involvement. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1994. 28: 7.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8270461/
901. Pommier, P., *et al*. Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01. J Clin Oncol, 2007. 25: 5366.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18048817/
902. Asbell, S.O., *et al*. Elective pelvic irradiation in stage A2, B carcinoma of the prostate: analysis of RTOG 77-06. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1988. 15: 1307.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3058656/

903. Roach, M., *et al*. Sequence of hormonal therapy and radiotherapy field size in unfavourable, localised prostate cancer (NRG/RTOG 9413): long-term results of a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol, 2018. 19: 1504.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30316827/
904. Murthy, V., *et al*. Prostate-Only Versus Whole-Pelvic Radiation Therapy in High-Risk and Very High-Risk Prostate Cancer (POP-RT): Outcomes From Phase III Randomized Controlled Trial. J Clin Oncol, 2021. 39: 1234.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33497252/
905. Murthy, V., *et al*. Late toxicity and quality of life with prostate only or whole pelvic radiation therapy in high risk prostate cancer (POP-RT): A randomised trial. Radiother Oncol, 2020. 145: 71.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31923712/
906. Moris, L., *et al*. Benefits and Risks of Primary Treatments for High-risk Localized and Locally Advanced Prostate Cancer: An International Multidisciplinary Systematic Review. Eur Urol, 2020. 77: 614.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32146018/
907. Yossepowitch, O., *et al*. Radical prostatectomy for clinically localized, high risk prostate cancer: critical analysis of risk assessment methods. J Urol, 2007. 178: 493.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17561152/
908. Bastian, P.J., *et al*. Clinical and pathologic outcome after radical prostatectomy for prostate cancer patients with a preoperative Gleason sum of 8 to 10. Cancer, 2006. 107: 1265.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16900523/
909. Surgery Versus Radiotherapy for Locally Advanced Prostate Cancer (SPCG-15). 2014. [Access date March 2022].
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02102477
910. Chang, K., *et al*. Comparison of two adjuvant hormone therapy regimens in patients with high-risk localized prostate cancer after radical prostatectomy: primary results of study CU1005. Asian J Androl, 2016. 18: 452.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26323560/
911. Walz, J., *et al*. Pathological results and rates of treatment failure in high-risk prostate cancer patients after radical prostatectomy. BJU Int, 2011. 107: 765.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20875089/
912. D'Amico, A.V., *et al*. Pretreatment nomogram for prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy or external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer. J Clin Oncol, 1999. 17: 168.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10458230/
913. Spahn, M., *et al*. Outcome predictors of radical prostatectomy in patients with prostate-specific antigen greater than 20 ng/ml: a European multi-institutional study of 712 patients. Eur Urol, 2010. 58: 1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20299147/
914. Zwergel, U., *et al*. Outcome of prostate cancer patients with initial PSA> or =20 ng/ml undergoing radical prostatectomy. Eur Urol, 2007. 52: 1058.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17418938/
915. Magheli, A., *et al*. Importance of tumor location in patients with high preoperative prostate specific antigen levels (greater than 20 ng/ml) treated with radical prostatectomy. J Urol, 2007. 178: 1311.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17698095/
916. Gerber, G.S., *et al*. Results of radical prostatectomy in men with locally advanced prostate cancer: multi-institutional pooled analysis. Eur Urol, 1997. 32: 385.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9412793/
917. Ward, J.F., *et al*. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. BJU Int, 2005. 95: 751.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15794776/
918. Ventimiglia, E., *et al*. A Systematic Review of the Role of Definitive Local Treatment in Patients with Clinically Lymph Node-positive Prostate Cancer. Eur Urol Oncol, 2019. 2: 294.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31200844/
919. Tward, J.D., *et al*. Radiation therapy for clinically node-positive prostate adenocarcinoma is correlated with improved overall and prostate cancer-specific survival. Pract Radiat Oncol, 2013. 3: 234.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24674370/
920. Lin, C.C., *et al*. Androgen deprivation with or without radiation therapy for clinically node-positive prostate cancer. J Natl Cancer Inst, 2015. 107.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25957435/

921. Seisen, T., *et al*. Efficacy of Local Treatment in Prostate Cancer Patients with Clinically Pelvic Lymph Node-positive Disease at Initial Diagnosis. Eur Urol, 2017. 73: 452.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28890245/
922. James, N.D., *et al*. Failure-Free Survival and Radiotherapy in Patients With Newly Diagnosed Nonmetastatic Prostate Cancer: Data From Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial. JAMA Oncol, 2016. 2: 348.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26606329/
923. Rusthoven, C.G., *et al*. The impact of definitive local therapy for lymph node-positive prostate cancer: a population-based study. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2014. 88: 1064.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24661660/
924. Moschini, M., *et al*. Outcomes for Patients with Clinical Lymphadenopathy Treated with Radical Prostatectomy. Eur Urol, 2016. 69: 193.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26264160/
925. Fischer-Valuck, B.W., *et al*. Overall survival comparison between androgen deprivation therapy (ADT) plus external beam radiation therapy (EBRT) vs ADT plus EBRT with brachytherapy boost in clinically node-positive prostate cancer. Brachytherapy, 2020. 19: 557.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32624405/
926. Fizazi, K., *et al*. Androgen deprivation therapy plus docetaxel and estramustine versus androgen deprivation therapy alone for high-risk localised prostate cancer (GETUG 12): a phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol, 2015. 16: 787.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26028518/
927. Vale, C.L., *et al*. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. Lancet Oncol, 2016. 17: 243.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26718929/
928. Attard, G., *et al*. Abiraterone-based therapy for high-risk nonmetastatic prostate cancer. Lancet 2021. in press. [No abstract availaible].
929. Bryant, A.K., *et al*. Definitive Radiation Therapy and Survival in Clinically Node-Positive Prostate Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2018. 101: 1188.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29891203/
930. Sarkar, R.R., *et al*. Association between Radical Prostatectomy and Survival in Men with Clinically Node-positive Prostate Cancer. Eur Urol Oncol, 2019. 2: 584.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31411995/
931. Studer, U.E., *et al*. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. J Clin Oncol, 2006. 24: 1868.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16622261/
932. Würnschimmel, C., *et al*. Radical prostatectomy for localized prostate cancer: 20-year oncological outcomes from a German high-volume center. Urol Oncol, 2021. 39: 830.e17.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34092484/
933. Bader, P., *et al*. Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? J Urol, 2002. 168: 514.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12131300/
934. Briganti, A., *et al*. Two positive nodes represent a significant cut-off value for cancer specific survival in patients with node positive prostate cancer. A new proposal based on a two-institution experience on 703 consecutive N+ patients treated with radical prostatectomy, extended pelvic lymph node dissection and adjuvant therapy. Eur Urol, 2009. 55: 261.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18838212/
935. Schumacher, M.C., *et al*. Good outcome for patients with few lymph node metastases after radical retropubic prostatectomy. Eur Urol, 2008. 54: 344.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18511183/
936. Abdollah, F., *et al*. More extensive pelvic lymph node dissection improves survival in patients with node-positive prostate cancer. Eur Urol, 2015. 67: 212.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24882672/
937. Pound, C.R., *et al*. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. JAMA, 1999. 281: 1591.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10235151/
938. Aus, G., *et al*. Prognostic factors and survival in node-positive (N1) prostate cancer-a prospective study based on data from a Swedish population-based cohort. Eur Urol, 2003. 43: 627.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12767363/

939. Cheng, L., *et al*. Risk of prostate carcinoma death in patients with lymph node metastasis. Cancer, 2001. 91: 66.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11148561/
940. Seiler, R., *et al*. Removal of limited nodal disease in patients undergoing radical prostatectomy: long-term results confirm a chance for cure. J Urol, 2014. 191: 1280.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24262495/
941. Passoni, N.M., *et al*. Prognosis of patients with pelvic lymph node (LN) metastasis after radical prostatectomy: value of extranodal extension and size of the largest LN metastasis. BJU Int, 2014. 114: 503.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24053552/
942. Daneshmand, S., *et al*. Prognosis of patients with lymph node positive prostate cancer following radical prostatectomy: long-term results. J Urol. 172: 2252.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15538242/
943. Touijer, K.A., *et al*. Long-term outcomes of patients with lymph node metastasis treated with radical prostatectomy without adjuvant androgen-deprivation therapy. Eur Urol, 2014. 65: 20.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23619390/
944. Spratt, D.E., *et al*. Individual Patient-Level Meta-Analysis of the Performance of the Decipher Genomic Classifier in High-Risk Men After Prostatectomy to Predict Development of Metastatic Disease. J Clin Oncol, 2017. 35: 1991.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28358655/
945. Jairath, N.K., *et al*. A Systematic Review of the Evidence for the Decipher Genomic Classifier in Prostate Cancer. Eur Urol, 2021. 79: 374.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33293078/
946. Thompson, I.M., *et al*. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. J Urol, 2009. 181: 956.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19167731/
947. Bolla, M., *et al*. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). Lancet, 2012. 380: 2018.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23084481/
948. Wiegel, T., *et al*. Adjuvant Radiotherapy Versus Wait-and-See After Radical Prostatectomy: 10-year Follow-up of the ARO 96-02/AUO AP 09/95 Trial. Eur Urol, 2014. 66: 243.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24680359/
949. Hackman, G., *et al*. Randomised Trial of Adjuvant Radiotherapy Following Radical Prostatectomy Versus Radical Prostatectomy Alone in Prostate Cancer Patients with Positive Margins or Extracapsular Extension. Eur Urol, 2019. 76: 586.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31375279/
950. Fossati, N., *et al*. Long-term Impact of Adjuvant Versus Early Salvage Radiation Therapy in pT3N0 Prostate Cancer Patients Treated with Radical Prostatectomy: Results from a Multi-institutional Series. Eur Urol, 2017. 71: 886.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27484843/
951. Buscariollo, D.L., *et al*. Long-term results of adjuvant versus early salvage postprostatectomy radiation: A large single-institutional experience. Pract Radiat Oncol, 2017. 7: e125.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28274403/
952. Hwang, W.L., *et al*. Comparison Between Adjuvant and Early-Salvage Postprostatectomy Radiotherapy for Prostate Cancer With Adverse Pathological Features. JAMA Oncol, 2018. 4: e175230.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29372236/
953. Parker, C.C., *et al*. Timing of radiotherapy after radical prostatectomy (RADICALS-RT): a randomised, controlled phase 3 trial. Lancet, 2020. 396: 1413.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33002429/
954. Kneebone, A., *et al*. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy following radical prostatectomy (TROG 08.03/ANZUP RAVES): a randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Oncol, 2020. 21: 1331.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33002437/
955. Sargos, P., *et al*. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy plus short-term androgen deprivation therapy in men with localised prostate cancer after radical prostatectomy (GETUG-AFU 17): a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol, 2020. 21: 1341.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33002438/

956. Vale, C.L., *et al*. Adjuvant or early salvage radiotherapy for the treatment of localised and locally advanced prostate cancer: a prospectively planned systematic review and meta-analysis of aggregate data. Lancet, 2020. 396: 1422.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33002431/
957. Tilki, D., *et al*. Timing of radiotherapy after radical prostatectomy. Lancet, 2020. 396: 1374.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33002430/
958. Ghadjar, P., *et al*. Postoperative radiotherapy in prostate cancer. Lancet, 2021. 397: 1623.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33933203/
959. Tilki, D., *et al*. Adjuvant Versus Early Salvage Radiation Therapy for Men at High Risk for Recurrence Following Radical Prostatectomy for Prostate Cancer and the Risk of Death. J Clin Oncol, 2021. 39: 2284.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34086480/
960. Iversen, P., *et al*. Antiandrogen monotherapy in patients with localized or locally advanced prostate cancer: final results from the bicalutamide Early Prostate Cancer programme at a median follow-up of 9.7 years. BJU Int, 2010. 105: 1074.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22129214/
961. Ahlgren, G.M., *et al*. Docetaxel Versus Surveillance After Radical Prostatectomy for High-risk Prostate Cancer: Results from the Prospective Randomised, Open-label Phase 3 Scandinavian Prostate Cancer Group 12 Trial. Eur Urol, 2018. 73: 870.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29395502/
962. Schweizer, M.T., *et al*. Adjuvant leuprolide with or without docetaxel in patients with high-risk prostate cancer after radical prostatectomy (TAX-3501): important lessons for future trials. Cancer, 2013. 119: 3610.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23943299/
963. Ghavamian, R., *et al*. Radical retropubic prostatectomy plus orchiectomy versus orchiectomy alone for pTxN+ prostate cancer: a matched comparison. J Urol, 1999. 161: 1223.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10081874/
964. Messing, E.M., *et al*. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. Lancet Oncol, 2006. 7: 472.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16750497/
965. Abdollah, F., *et al*. Impact of adjuvant radiotherapy on survival of patients with node-positive prostate cancer. J Clin Oncol, 2014. 32: 3939.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25245445/
966. Tilki, D., *et al*. Adjuvant radiation therapy is associated with better oncological outcome compared with salvage radiation therapy in patients with pN1 prostate cancer treated with radical prostatectomy. BJU Int, 2017. 119: 717.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27743493/
967. Abdollah, F., *et al*. Impact of Adjuvant Radiotherapy in Node-positive Prostate Cancer Patients: The Importance of Patient Selection. Eur Urol, 2018. 74: 253.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29720348/
968. Gupta, M., *et al*. Adjuvant radiation with androgen-deprivation therapy for men with lymph node metastases after radical prostatectomy: identifying men who benefit. BJU Int, 2019. 123: 252.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29626845/
969. Jegadeesh, N., *et al*. The role of adjuvant radiotherapy in pathologically lymph node-positive prostate cancer. Cancer, 2017. 123: 512.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27859018/
970. Briganti, A., *et al*. Combination of adjuvant hormonal and radiation therapy significantly prolongs survival of patients with pT2-4 pN+ prostate cancer: results of a matched analysis. Eur Urol, 2011. 59: 832.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21354694/
971. Moghanaki, D., *et al*. Elective irradiation of pelvic lymph nodes during postprostatectomy salvage radiotherapy. Cancer, 2013. 119: 52.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22736478/
972. Stephenson, A.J., *et al*. Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. J Clin Oncol, 2007. 25: 2035.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17513807/

973. Mandel, P., *et al*. Long-term oncological outcomes in patients with limited nodal disease undergoing radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection without adjuvant treatment. World J Urol, 2017. 35: 1833.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28828530/
974. Kimura, S., *et al*. Prognostic Significance of Prostate-Specific Antigen Persistence after Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cancers (Basel), 2021. 13.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33668270/
975. Ploussard, G., *et al*. Management of Persistently Elevated Prostate-specific Antigen After Radical Prostatectomy: A Systematic Review of the Literature. Eur Urol Oncol, 2021. 4: 150.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33574012/
976. Moreira, D.M., *et al*. Natural history of persistently elevated prostate specific antigen after radical prostatectomy: results from the SEARCH database. J Urol, 2009. 182: 2250.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19758614/
977. Moreira, D.M., *et al*. Definition and preoperative predictors of persistently elevated prostate-specific antigen after radical prostatectomy: results from the Shared Equal Access Regional Cancer Hospital (SEARCH) database. BJU Int, 2010. 105: 1541.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19912191/
978. Spratt, D.E., *et al*. Performance of a Prostate Cancer Genomic Classifier in Predicting Metastasis in Men with Prostate-specific Antigen Persistence Postprostatectomy. Eur Urol, 2018. 74: 107.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29233664/
979. Preisser, F., *et al*. Persistent Prostate-Specific Antigen After Radical Prostatectomy and Its Impact on Oncologic Outcomes. Eur Urol, 2019. 76: 106.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30772034/
980. Xiang, C., *et al*. Prediction of Biochemical Recurrence Following Radiotherapy among Patients with Persistent PSA after Radical Prostatectomy: A Single-Center Experience. Urol Int, 2018. 101: 47.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29627830/
981. Rogers, C.G., *et al*. Natural history of disease progression in patients who fail to achieve an undetectable prostate-specific antigen level after undergoing radical prostatectomy. Cancer, 2004. 101: 2549.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15470681/
982. Perera, M., *et al*. Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive 68Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol, 2016. 70: 926.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27363387/
983. Farolfi, A., *et al*. (68)Ga-PSMA-11 PET/CT in prostate cancer patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy and PSA <0.5 ng/ml. Efficacy and impact on treatment strategy. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2019. 46: 11.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29905907/
984. Ceci, F., *et al*. (68)Ga-PSMA-11 PET/CT in recurrent prostate cancer: efficacy in different clinical stages of PSA failure after radical therapy. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2019. 46: 31.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30350010/
985. Rauscher, I., *et al*. Efficacy, Predictive Factors, and Prediction Nomograms for (68)Ga-labeled Prostate-specific Membrane Antigen-ligand Positron-emission Tomography/Computed Tomography in Early Biochemical Recurrent Prostate Cancer After Radical Prostatectomy. Eur Urol, 2018. 73: 656.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29358059/
986. Wondergem, M., *et al*. Early lesion detection with (18)F-DCFPyL PET/CT in 248 patients with biochemically recurrent prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2019. 46: 1911.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31230088/
987. Mena, E., *et al*. Clinical impact of PSMA-based (18)F-DCFBC PET/CT imaging in patients with biochemically recurrent prostate cancer after primary local therapy. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2018. 45: 4.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28894899/
988. Habl, G., *et al*. (68) Ga-PSMA-PET for radiation treatment planning in prostate cancer recurrences after surgery: Individualized medicine or new standard in salvage treatment. Prostate, 2017. 77: 920.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28317152/
989. Schmidt-Hegemann, N.S., *et al*. Outcome after PSMA PET/CT based radiotherapy in patients with biochemical persistence or recurrence after radical prostatectomy. Radiat Oncol, 2018. 13: 37.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29499730/

990. Farolfi, A., *et al*. (68)Ga-PSMA-11 Positron Emission Tomography Detects Residual Prostate Cancer after Prostatectomy in a Multicenter Retrospective Study. J Urol, 2019. 202: 1174.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31233369/

991. Meijer, D., *et al*. Biochemical Persistence of Prostate-Specific Antigen After Robot-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy: Tumor Localizations Using PSMA PET/CT Imaging. J Nucl Med, 2021. 62: 961.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33158904/

992. Bartkowiak, D., *et al*. The impact of prostate-specific antigen persistence after radical prostatectomy on the efficacy of salvage radiotherapy in patients with primary N0 prostate cancer. BJU Int, 2019. 124: 785.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31220400/

993. Wiegel, T., *et al*. Prostate-specific antigen persistence after radical prostatectomy as a predictive factor of clinical relapse-free survival and overall survival: 10-year data of the ARO 96-02 trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2015. 91: 288.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25445556/

994. Choo, R., *et al*. Prospective study evaluating postoperative radiotherapy plus 2-year androgen suppression for post-radical prostatectomy patients with pathologic T3 disease and/or positive surgical margins. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009. 75: 407.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19211197/

995. Gandaglia, G., *et al*. Impact of Postoperative Radiotherapy in Men with Persistently Elevated Prostate-specific Antigen After Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Long-term Survival Analysis. Eur Urol, 2017. 72: 910.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28622831/

996. Garcia-Barreras, S., *et al*. Predictive factors and the important role of detectable prostate-specific antigen for detection of clinical recurrence and cancer-specific mortality following robot-assisted radical prostatectomy. Clin Transl Oncol, 2018. 20: 1004.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29243074/

997. Lohm, G., *et al*. Salvage radiotherapy in patients with persistently detectable PSA or PSA rising from an undetectable range after radical prostatectomy gives comparable results. World J Urol, 2013. 31: 423.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22460203/

998. Ploussard, G., *et al*. Clinical outcomes after salvage radiotherapy without androgen deprivation therapy in patients with persistently detectable PSA after radical prostatectomy: results from a national multicentre study. World J Urol, 2014. 32: 1331.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24270970/

999. Fossati, N., *et al*. Impact of Early Salvage Radiation Therapy in Patients with Persistently Elevated or Rising Prostate-specific Antigen After Radical Prostatectomy. Eur Urol, 2018. 73: 436.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28779974/

1000. Guerif, S.G., *et al*. The acute toxicity results of the GETUG-AFU 22 study: A multicenter randomized phase II trial comparing the efficacy of a short hormone therapy in combination with radiotherapy to radiotherapy alone as a salvage treatment for patients with detectable PSA after radical prostatectomy. J Clin Oncol, 2017. 35: 16.
https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.6_suppl.16

1001. Amling, C.L., *et al*. Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point? J Urol, 2001. 165: 1146.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11257657/

1002. Toussi, A., *et al*. Standardizing the Definition of Biochemical Recurrence after Radical Prostatectomy-What Prostate Specific Antigen Cut Point Best Predicts a Durable Increase and Subsequent Systemic Progression? J Urol, 2016. 195: 1754.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26721226/

1003. Stephenson, A.J., *et al*. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. J Clin Oncol, 2006. 24: 3973.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16921049/

1004. Roach, M., 3rd, *et al*. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. 65: 965.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16798415/

1005. Van den Broeck, T., *et al*. Prognostic Value of Biochemical Recurrence Following Treatment with Curative Intent for Prostate Cancer: A Systematic Review. Eur Urol, 2019. 75: 967.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30342843/

1006. Jackson, W.C., *et al*. Intermediate Endpoints After Postprostatectomy Radiotherapy: 5-Year Distant Metastasis to Predict Overall Survival. Eur Urol, 2018. 74: 413.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29306514/
1007. Choueiri, T.K., *et al*. Impact of postoperative prostate-specific antigen disease recurrence and the use of salvage therapy on the risk of death. Cancer, 2010. 116: 1887.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20162710/
1008. Freiberger, C., *et al*. Long-term prognostic significance of rising PSA levels following radiotherapy for localized prostate cancer - focus on overall survival. Radiat Oncol, 2017. 12: 98.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28615058/
1009. Royce, T.J., *et al*. Surrogate End Points for All-Cause Mortality in Men With Localized Unfavorable-Risk Prostate Cancer Treated With Radiation Therapy vs Radiation Therapy Plus Androgen Deprivation Therapy: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol, 2017. 3: 652.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28097317/
1010. Tilki, D., *et al*. External Validation of the European Association of Urology Biochemical Recurrence Risk Groups to Predict Metastasis and Mortality After Radical Prostatectomy in a European Cohort. Eur Urol, 2019. 75: 896.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30955970/
1011. Zagars, G.K., *et al*. Kinetics of serum prostate-specific antigen after external beam radiation for clinically localized prostate cancer. Radiother Oncol, 1997. 44: 213.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9380819/
1012. Rouviere, O., *et al*. Imaging of prostate cancer local recurrences: why and how? Eur Radiol, 2010. 20: 1254.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19921202/
1013. Beresford, M.J., *et al*. A systematic review of the role of imaging before salvage radiotherapy for post-prostatectomy biochemical recurrence. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2010. 22: 46.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19948393/
1014. Gomez, P., *et al*. Radionuclide bone scintigraphy in patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy: when is it indicated? BJU Int, 2004. 94: 299.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15291855/
1015. Kane, C.J., *et al*. Limited value of bone scintigraphy and computed tomography in assessing biochemical failure after radical prostatectomy. Urology, 2003. 61: 607.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12639656/
1016. Evangelista, L., *et al*. Choline PET or PET/CT and biochemical relapse of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Clin Nucl Med, 2013. 38: 305.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23486334/
1017. Fanti, S., *et al*. PET/CT with (11)C-choline for evaluation of prostate cancer patients with biochemical recurrence: meta-analysis and critical review of available data. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2016. 43: 55.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26450693/
1018. Fuccio, C., *et al*. Role of 11C-choline PET/CT in the restaging of prostate cancer patients showing a single lesion on bone scintigraphy. Ann Nucl Med, 2010. 24: 485.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20544323/
1019. Fuccio, C., *et al*. Role of 11C-choline PET/CT in the re-staging of prostate cancer patients with biochemical relapse and negative results at bone scintigraphy. Eur J Radiol, 2012. 81: e893.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22621862/
1020. Treglia, G., *et al*. Relationship between prostate-specific antigen kinetics and detection rate of radiolabelled choline PET/CT in restaging prostate cancer patients: a meta-analysis. Clin Chem Lab Med, 2014. 52: 725.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24310773/
1021. Castellucci, P., *et al*. Early Biochemical Relapse After Radical Prostatectomy: Which Prostate Cancer Patients May Benefit from a Restaging 11C-Choline PET/CT Scan Before Salvage Radiation Therapy? J Nucl Med, 2014. 55: 1424.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24935990/
1022. Mitchell, C.R., *et al*. Operational characteristics of (11)c-choline positron emission tomography/computerized tomography for prostate cancer with biochemical recurrence after initial treatment. J Urol, 2013. 189: 1308.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23123372/
1023. Soyka, J.D., *et al*. Clinical impact of 18F-choline PET/CT in patients with recurrent prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2012. 39: 936.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22415598/

1024. Ceci, F., *et al*. Impact of 11C-choline PET/CT on clinical decision making in recurrent prostate cancer: results from a retrospective two-centre trial. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2014. 41: 2222.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25182750/
1025. Beer, A.J., *et al*. Radionuclide and hybrid imaging of recurrent prostate cancer. Lancet Oncol, 2011. 12: 181.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20599424/
1026. Beheshti, M., *et al*. Detection of bone metastases in patients with prostate cancer by 18F fluorocholine and 18F fluoride PET-CT: a comparative study. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2008. 35: 1766.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18465129/
1027. Songmen, S., *et al*. Axumin Positron Emission Tomography: Novel Agent for Prostate Cancer Biochemical Recurrence. J Clin Imaging Sci, 2019. 9: 49.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31819826/
1028. U.S. Food & Drug Adminstration. FDA approves new diagnostic imaging agent to detect recurrent prostate cancer - axumin. 2016. [Access date March 2022].
https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-diagnostic-imaging-agent-detect-recurrent-prostate-cancer
1029. European Medicines Agency. Axumin 2017. [Access date March 2022].
https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/
1030. Nanni, C., *et al*. (18)F-FACBC (anti1-amino-3-(18)F-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid) versus (11)C-choline PET/CT in prostate cancer relapse: results of a prospective trial. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2016. 43: 1601.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26960562/
1031. Bach-Gansmo, T., *et al*. Multisite Experience of the Safety, Detection Rate and Diagnostic Performance of Fluciclovine ((18)F) Positron Emission Tomography/Computerized Tomography Imaging in the Staging of Biochemically Recurrent Prostate Cancer. J Urol, 2017. 197: 676.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27746282/
1032. Abiodun-Ojo, O.A., *et al*. Salvage Radiotherapy Management Decisions in Postprostatectomy Patients with Recurrent Prostate Cancer Based on (18)F-Fluciclovine PET/CT Guidance. J Nucl Med, 2021. 62: 1089.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33517323/
1033. Morigi, J.J., *et al*. Prospective Comparison of 18F-Fluoromethylcholine Versus 68Ga-PSMA PET/CT in Prostate Cancer Patients Who Have Rising PSA After Curative Treatment and Are Being Considered for Targeted Therapy. J Nucl Med, 2015. 56: 1185.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26112024/
1034. Afshar-Oromieh, A., *et al*. Comparison of PET imaging with a (68)Ga-labelled PSMA ligand and (18)F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2014. 41: 11.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24072344/
1035. Caroli, P., *et al*. (68)Ga-PSMA PET/CT in patients with recurrent prostate cancer after radical treatment: prospective results in 314 patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2018. 45: 2035.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29922948/
1036. Fendler, W.P., *et al*. Assessment of 68Ga-PSMA-11 PET Accuracy in Localizing Recurrent Prostate Cancer: A Prospective Single-Arm Clinical Trial. JAMA Oncol, 2019. 5: 856.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30920593/
1037. Morris, M.J., *et al*. Diagnostic Performance of (18)F-DCFPyL-PET/CT in Men with Biochemically Recurrent Prostate Cancer: Results from the CONDOR Phase III, Multicenter Study. Clin Cancer Res, 2021. 27: 3674.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33622706/
1038. Giesel, F.L., *et al*. Intraindividual Comparison of (18)F-PSMA-1007 and (18)F-DCFPyL PET/CT in the Prospective Evaluation of Patients with Newly Diagnosed Prostate Carcinoma: A Pilot Study. J Nucl Med, 2018. 59: 1076.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29269569/
1039. Eiber, M., *et al*. Whole-body MRI including diffusion-weighted imaging (DWI) for patients with recurring prostate cancer: technical feasibility and assessment of lesion conspicuity in DWI. J Magn Reson Imaging, 2011. 33: 1160.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21509875/

1040. Zacho, H.D., *et al*. Prospective comparison of (68)Ga-PSMA PET/CT, (18)F-sodium fluoride PET/CT and diffusion weighted-MRI at for the detection of bone metastases in biochemically recurrent prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2018. 45: 1884.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29876619/
1041. Liauw, S.L., *et al*. Evaluation of the prostate bed for local recurrence after radical prostatectomy using endorectal magnetic resonance imaging. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013. 85: 378.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22717242/
1042. Linder, B.J., *et al*. Early localization of recurrent prostate cancer after prostatectomy by endorectal coil magnetic resonance imaging. Can J Urol, 2014. 21: 7283.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24978358/
1043. Kitajima, K., *et al*. Detection of recurrent prostate cancer after radical prostatectomy: comparison of 11C-choline PET/CT with pelvic multiparametric MR imaging with endorectal coil. J Nucl Med, 2014. 55: 223.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24434294/
1044. Achard, V., *et al*. Recurrent prostate cancer after radical prostatectomy: restaging performance of 18F-choline hybrid PET/MRI. Med Oncol, 2019. 36: 67.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31190232/
1045. Luiting, H.B., *et al*. Use of gallium-68 prostate-specific membrane antigen positron-emission tomography for detecting lymph node metastases in primary and recurrent prostate cancer and location of recurrence after radical prostatectomy: an overview of the current literature. BJU Int, 2020. 125: 206.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31680398/
1046. Boreta, L., *et al*. Location of Recurrence by Gallium-68 PSMA-11 PET Scan in Prostate Cancer Patients Eligible for Salvage Radiotherapy. Urology, 2019. 129: 165.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30928607/
1047. Guberina, N., *et al*. Whole-Body Integrated [(68)Ga]PSMA-11-PET/MR Imaging in Patients with Recurrent Prostate Cancer: Comparison with Whole-Body PET/CT as the Standard of Reference. Mol Imaging Biol, 2020. 22: 788.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31482413/
1048. Metser, U., *et al*. The Contribution of Multiparametric Pelvic and Whole-Body MRI to Interpretation of (18)F-Fluoromethylcholine or (68)Ga-HBED-CC PSMA-11 PET/CT in Patients with Biochemical Failure After Radical Prostatectomy. J Nucl Med, 2019. 60: 1253.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30902875/
1049. Freitag, M.T., *et al*. Local recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy is at risk to be missed in (68)Ga-PSMA-11-PET of PET/CT and PET/MRI: comparison with mpMRI integrated in simultaneous PET/MRI. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2017. 44: 776.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27988802/
1050. Jani, A.B., *et al*. (18)F-fluciclovine-PET/CT imaging versus conventional imaging alone to guide postprostatectomy salvage radiotherapy for prostate cancer (EMPIRE-1): a single centre, open-label, phase 2/3 randomised controlled trial. Lancet, 2021. 397: 1895.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33971152/
1051. Donati, O.F., *et al*. Multiparametric prostate MR imaging with T2-weighted, diffusion-weighted, and dynamic contrast-enhanced sequences: are all pulse sequences necessary to detect locally recurrent prostate cancer after radiation therapy? Radiology, 2013. 268: 440.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23481164/
1052. Abd-Alazeez, M., *et al*. Multiparametric MRI for detection of radiorecurrent prostate cancer: added value of apparent diffusion coefficient maps and dynamic contrast-enhanced images. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2015. 18: 128.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25644248/
1053. Alonzo, F., *et al*. Detection of locally radio-recurrent prostate cancer at multiparametric MRI: Can dynamic contrast-enhanced imaging be omitted? Diagn Interv Imaging, 2016. 97: 433.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26928245/
1054. Dinis Fernandes, C., *et al*. Quantitative 3T multiparametric MRI of benign and malignant prostatic tissue in patients with and without local recurrent prostate cancer after external-beam radiation therapy. J Magn Reson Imaging, 2019. 50: 269.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30585368/
1055. Dinis Fernandes, C., *et al*. Quantitative 3-T multi-parametric MRI and step-section pathology of recurrent prostate cancer patients after radiation therapy. Eur Radiol, 2019. 29: 4160.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30421016/

1056. Ceci, F., *et al*. 11C-choline PET/CT detects the site of relapse in the majority of prostate cancer patients showing biochemical recurrence after EBRT. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2014. 41: 878.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24346416/
1057. Boorjian, S.A., *et al*. Radiation therapy after radical prostatectomy: impact on metastasis and survival. J Urol, 2009. 182: 2708.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19836762/
1058. Kneebone, A., *et al*. A Phase III Multi-Centre Randomised Trial comparing adjuvant versus early salvage Radiotherapy following a Radical Prostatectomy: Results of the TROG 08.03 and ANZUP "RAVES" Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2019. 105: S37.
https://www.redjournal.org/article/S0360-3016(19)31291-X/fulltext
1059. Stish, B.J., *et al*. Improved Metastasis-Free and Survival Outcomes With Early Salvage Radiotherapy in Men With Detectable Prostate-Specific Antigen After Prostatectomy for Prostate Cancer. J Clin Oncol, 2016. 34: 3864.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27480153/
1060. Pfister, D., *et al*. Early salvage radiotherapy following radical prostatectomy. Eur Urol, 2014. 65: 1034.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23972524/
1061. Siegmann, A., *et al*. Salvage radiotherapy after prostatectomy - what is the best time to treat? Radiother Oncol, 2012. 103: 239.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22119375/
1062. Ohri, N., *et al*. Can early implementation of salvage radiotherapy for prostate cancer improve the therapeutic ratio? A systematic review and regression meta-analysis with radiobiological modelling. Eur J Cancer, 2012. 48: 837.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21945099/
1063. Wiegel, T., *et al*. Achieving an undetectable PSA after radiotherapy for biochemical progression after radical prostatectomy is an independent predictor of biochemical outcome--results of a retrospective study. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009. 73: 1009.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18963539/
1064. Trock, B.J., *et al*. Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. Jama, 2008. 299: 2760.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18560003/
1065. Boorjian, S.A., *et al*. Long-term risk of clinical progression after biochemical recurrence following radical prostatectomy: the impact of time from surgery to recurrence. Eur Urol, 2011. 59: 893.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21388736/
1066. Sweeney, C., *et al*. The Development of Intermediate Clinical Endpoints in Cancer of the Prostate (ICECaP). J Natl Cancer Inst, 2015. 107: djv261.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26409187/
1067. Xie, W., *et al*. Metastasis-Free Survival Is a Strong Surrogate of Overall Survival in Localized Prostate Cancer. J Clin Oncol, 2017. 35: 3097.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28796587/
1068. Bartkowiak, D., *et al*. Prostate-specific antigen after salvage radiotherapy for postprostatectomy biochemical recurrence predicts long-term outcome including overall survival. Acta Oncol, 2018. 57: 362.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28816074/
1069. Soto, D.E., *et al*. Concurrent androgen deprivation therapy during salvage prostate radiotherapy improves treatment outcomes in high-risk patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. 82: 1227.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21549519/
1070. Tendulkar, R.D., *et al*. Contemporary Update of a Multi-Institutional Predictive Nomogram for Salvage Radiotherapy After Radical Prostatectomy. J Clin Oncol, 2016. 34: 3648.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27528718/
1071. Jackson, W.C., *et al*. Combining prostate-specific antigen nadir and time to nadir allows for early identification of patients at highest risk for development of metastasis and death following salvage radiation therapy. Pract Radiat Oncol, 2014. 4: 99.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24890350/
1072. Shipley, W., *et al*. Radiation with or without Antiandrogen Therapy in Recurrent Prostate Cancer. N Eng J Med, 2017. 376: 417.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28146658/
1073. Carrie, C., *et al*. Short-term androgen deprivation therapy combined with radiotherapy as salvage treatment after radical prostatectomy for prostate cancer (GETUG-AFU 16): a 112-month follow-up of a phase 3, randomised trial. Lancet Oncol, 2019. 20: 1740.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31629656/

1074. Dess, R.T., *et al*. Association of Presalvage Radiotherapy PSA Levels After Prostatectomy With Outcomes of Long-term Antiandrogen Therapy in Men With Prostate Cancer. JAMA Oncol, 2020. 6: 735.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32215583/
1075. Spratt, D.E., *et al*. A Systematic Review and Framework for the Use of Hormone Therapy with Salvage Radiation Therapy for Recurrent Prostate Cancer. Eur Urol, 2018. 73: 156.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28716370/
1076. Gandaglia, G., *et al*. Use of Concomitant Androgen Deprivation Therapy in Patients Treated with Early Salvage Radiotherapy for Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy: Long-term Results from a Large, Multi-institutional Series. Eur Urol, 2018. 73: 512.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29229176/
1077. Fossati, N., *et al*. Assessing the Role and Optimal Duration of Hormonal Treatment in Association with Salvage Radiation Therapy After Radical Prostatectomy: Results from a Multi-Institutional Study. Eur Urol, 2019. 76: 443.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30799187/
1078. Michalski, J.M., *et al*. Development of RTOG consensus guidelines for the definition of the clinical target volume for postoperative conformal radiation therapy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010. 76: 361.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19394158/
1079. Poortmans, P., *et al*. Guidelines for target volume definition in post-operative radiotherapy for prostate cancer, on behalf of the EORTC Radiation Oncology Group. Radiother Oncol, 2007. 84: 121.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17706307/
1080. Wiltshire, K.L., *et al*. Anatomic boundaries of the clinical target volume (prostate bed) after radical prostatectomy. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. 69: 1090.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17967303/
1081. Sassowsky, M., *et al*. Use of EORTC target definition guidelines for dose-intensified salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer: results of the quality assurance program of the randomized trial SAKK 09/10. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013. 87: 534.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23972722/
1082. Gay, H.A., *et al*. Pelvic normal tissue contouring guidelines for radiation therapy: a Radiation Therapy Oncology Group consensus panel atlas. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. 83: e353.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22483697/
1083. Ramey, S.J., *et al*. Multi-institutional Evaluation of Elective Nodal Irradiation and/or Androgen Deprivation Therapy with Postprostatectomy Salvage Radiotherapy for Prostate Cancer. Eur Urol, 2018. 74: 99.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29128208/
1084. Pisansky, T.M., *et al*. Salvage Radiation Therapy Dose Response for Biochemical Failure of Prostate Cancer After Prostatectomy-A Multi-Institutional Observational Study. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2016. 96: 1046.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27745980/
1085. King, C.R. The dose-response of salvage radiotherapy following radical prostatectomy: A systematic review and meta-analysis. Radiother Oncol, 2016. 121: 199.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27863963/
1086. Fossati, N., *et al*. Assessing the Optimal Timing for Early Salvage Radiation Therapy in Patients with Prostate-specific Antigen Rise After Radical Prostatectomy. Eur Urol, 2016. 69: 728.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26497924/
1087. Abugharib, A., *et al*. Very Early Salvage Radiotherapy Improves Distant Metastasis-Free Survival. J Urol, 2017. 197: 662.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27614333/
1088. Fiorino, C., *et al*. Predicting the 5-Year Risk of Biochemical Relapse After Postprostatectomy Radiation Therapy in >/=PT2, pN0 Patients With a Comprehensive Tumor Control Probability Model. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2016. 96: 333.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27497691/
1089. Qi, X., *et al*. Toxicity and Biochemical Outcomes of Dose-Intensified Postoperative Radiation Therapy for Prostate Cancer: Results of a Randomized Phase III Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2020. 106: 282.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31669564/

1090. Ghadjar, P., *et al*. Acute Toxicity and Quality of Life After Dose-Intensified Salvage Radiation Therapy for Biochemically Recurrent Prostate Cancer After Prostatectomy: First Results of the Randomized Trial SAKK 09/10. J Clin Oncol, 2015. 33: 4158.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26527774/
1091. Ghadjar, P., *et al*. Impact of dose intensified salvage radiation therapy on urinary continence recovery after radical prostatectomy: Results of the randomized trial SAKK 09/10. Radiother Oncol, 2018. 126: 257.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29103826/
1092. Goenka, A., *et al*. Improved toxicity profile following high-dose postprostatectomy salvage radiation therapy with intensity-modulated radiation therapy. Eur Urol, 2011. 60: 1142.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21855208/
1093. Ost, P., *et al*. High-dose salvage intensity-modulated radiotherapy with or without androgen deprivation after radical prostatectomy for rising or persisting prostate-specific antigen: 5-year results. Eur Urol, 2011. 60: 842.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21514039/
1094. Emmett, L., *et al*. Treatment Outcomes from (68)Ga-PSMA PET/CT-Informed Salvage Radiation Treatment in Men with Rising PSA After Radical Prostatectomy: Prognostic Value of a Negative PSMA PET. J Nucl Med, 2017. 58: 1972.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28747524/
1095. Steuber, T., *et al*. Standard of Care Versus Metastases-directed Therapy for PET-detected Nodal Oligorecurrent Prostate Cancer Following Multimodality Treatment: A Multi-institutional Case-control Study. Eur Urol Focus, 2019. 5: 1007.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29530632/
1096. De Bleser, E., *et al*. Metastasis-directed Therapy in Treating Nodal Oligorecurrent Prostate Cancer: A Multi-institutional Analysis Comparing the Outcome and Toxicity of Stereotactic Body Radiotherapy and Elective Nodal Radiotherapy. Eur Urol, 2019. 76: 732.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31331782/
1097. Glicksman, R.M., *et al*. Curative-intent Metastasis-directed Therapies for Molecularly-defined Oligorecurrent Prostate Cancer: A Prospective Phase II Trial Testing the Oligometastasis Hypothesis. Eur Urol, 2021. 80: 374.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33685838/
1098. Phillips, R., *et al*. Outcomes of Observation vs Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer: The ORIOLE Phase 2 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol, 2020. 6: 650.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32215577/
1099. Farolfi, A., *et al*. Positron Emission Tomography and Whole-body Magnetic Resonance Imaging for Metastasis-directed Therapy in Hormone-sensitive Oligometastatic Prostate Cancer After Primary Radical Treatment: A Systematic Review. Eur Urol Oncol, 2021. 4: 714.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33750684/
1100. Suardi, N., *et al*. Long-term outcomes of salvage lymph node dissection for clinically recurrent prostate cancer: results of a single-institution series with a minimum follow-up of 5 years. Eur Urol, 2015. 67: 299.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24571959/
1101. Tilki, D., *et al*. Salvage lymph node dissection for nodal recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. J Urol, 2015. 193: 484.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25180792/
1102. Fossati, N., *et al*. Identifying the Optimal Candidate for Salvage Lymph Node Dissection for Nodal Recurrence of Prostate Cancer: Results from a Large, Multi-institutional Analysis. Eur Urol, 2019. 75: 176.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30301694/
1103. Ploussard, G., *et al*. Salvage Lymph Node Dissection for Nodal Recurrent Prostate Cancer: A Systematic Review. Eur Urol, 2019. 76: 493.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30391078/
1104. Ost, P., *et al*. Metastasis-directed therapy of regional and distant recurrences after curative treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. Eur Urol, 2015. 67: 852.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25240974/
1105. Rischke, H.C., *et al*. Adjuvant radiotherapy after salvage lymph node dissection because of nodal relapse of prostate cancer versus salvage lymph node dissection only. Strahlenther Onkol, 2015. 191: 310.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25326142/

1106. Bravi, C.A., *et al*. Long-term Outcomes of Salvage Lymph Node Dissection for Nodal Recurrence of Prostate Cancer After Radical Prostatectomy: Not as Good as Previously Thought. Eur Urol, 2020. 78: 661.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32624288/
1107. Valle, L.F., *et al*. A Systematic Review and Meta-analysis of Local Salvage Therapies After Radiotherapy for Prostate Cancer (MASTER). Eur Urol, 2021. 80: 280.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33309278/
1108. Gontero, P., *et al*. Salvage Radical Prostatectomy for Recurrent Prostate Cancer: Morbidity and Functional Outcomes from a Large Multicenter Series of Open versus Robotic Approaches. J Urol, 2019. 202: 725.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31075058/
1109. Chade, D.C., *et al*. Cancer control and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a systematic review of the literature. Eur Urol, 2012. 61: 961.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22280856/
1110. Marra, G., *et al*. Oncological outcomes of salvage radical prostatectomy for recurrent prostate cancer in the contemporary era: A multicenter retrospective study. Urol Oncol, 2021. 39: 296.e21.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33436329/
1111. Chade, D.C., *et al*. Salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a multi-institutional collaboration. Eur Urol, 2011. 60: 205.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21420229/
1112. Mandel, P., *et al*. Salvage radical prostatectomy for recurrent prostate cancer: verification of European Association of Urology guideline criteria. BJU Int, 2016. 117: 55.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25711672/
1113. Ogaya-Pinies, G., *et al*. Salvage robotic-assisted radical prostatectomy: oncologic and functional outcomes from two high-volume institutions. World J Urol, 2019. 37: 1499.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30006908/
1114. Gotto, G.T., *et al*. Impact of prior prostate radiation on complications after radical prostatectomy. J Urol, 2010. 184: 136.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20478594/
1115. Ward, J.F., *et al*. Salvage surgery for radiorecurrent prostate cancer: contemporary outcomes. J Urol, 2005. 173: 1156.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15758726/
1116. Sanderson, K.M., *et al*. Salvage radical prostatectomy: quality of life outcomes and long-term oncological control of radiorecurrent prostate cancer. J Urol, 2006. 176: 2025.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17070244/
1117. Ginsburg, K.B., *et al*. Avoidance of androgen deprivation therapy in radiorecurrent prostate cancer as a clinically meaningful endpoint for salvage cryoablation. Prostate, 2017. 77: 1446.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28856702/
1118. Spiess, P.E., *et al*. A pretreatment nomogram predicting biochemical failure after salvage cryotherapy for locally recurrent prostate cancer. BJU Int, 2010. 106: 194.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19922545/
1119. Li, R., *et al*. The Effect of Androgen Deprivation Therapy Before Salvage Whole-gland Cryoablation After Primary Radiation Failure in Prostate Cancer Treatment. Urology, 2015. 85: 1137.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25799176/
1120. Kovac, E., *et al*. Five-Year Biochemical Progression-Free Survival Following Salvage Whole-Gland Prostate Cryoablation: Defining Success with Nadir Prostate-Specific Antigen. J Endourol, 2016. 30: 624.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26915721/
1121. Ahmad, I., *et al*. Prostate gland lengths and iceball dimensions predict micturition functional outcome following salvage prostate cryotherapy in men with radiation recurrent prostate cancer. PLoS One, 2013. 8: e69243.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23950886/
1122. Pisters, L.L., *et al*. Salvage prostate cryoablation: initial results from the cryo on-line data registry. J Urol, 2008. 180: 559.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18554664/
1123. Cespedes, R.D., *et al*. Long-term followup of incontinence and obstruction after salvage cryosurgical ablation of the prostate: results in 143 patients. J Urol, 1997. 157: 237.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8976261/

1124. Chin, J.L., *et al*. Results of salvage cryoablation of the prostate after radiation: identifying predictors of treatment failure and complications. J Urol, 2001. 165: 1937.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11371885/
1125. Henríquez López, I., *et al*. Salvage brachytherapy for locally-recurrent prostate cancer after radiation therapy: A comparison of efficacy and toxicity outcomes with high-dose rate and low-dose rate brachytherapy. Radiother Oncol, 2019. 141: 156.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31570236/
1126. Crook, J.M., *et al*. A Prospective Phase 2 Trial of Transperineal Ultrasound-Guided Brachytherapy for Locally Recurrent Prostate Cancer After External Beam Radiation Therapy (NRG Oncology/ RTOG-0526). Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2019. 103: 335.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30312717/
1127. Smith, W.H., *et al*. Salvage low dose rate brachytherapy for prostate cancer recurrence following definitive external beam radiation therapy. Radiother Oncol, 2021. 155: 42.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33075391/
1128. Łyczek, J., *et al*. HDR brachytherapy as a solution in recurrences of locally advanced prostate cancer. J Contemp Brachytherapy, 2009. 1: 105.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27795720/
1129. Pasquier, D., *et al*. Salvage Stereotactic Body Radiation Therapy for Local Prostate Cancer Recurrence After Radiation Therapy: A Retrospective Multicenter Study of the GETUG. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2019. 105: 727.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31344433/
1130. Fuller, D., *et al*. Retreatment for Local Recurrence of Prostatic Carcinoma After Prior Therapeutic Irradiation: Efficacy and Toxicity of HDR-Like SBRT. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2020. 106: 291.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31629838/
1131. Crouzet, S., *et al*. Salvage high-intensity focused ultrasound (HIFU) for locally recurrent prostate cancer after failed radiation therapy: Multi-institutional analysis of 418 patients. BJU Int, 2017. 119: 896.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28063191/
1132. Murat, F.J., *et al*. Mid-term results demonstrate salvage high-intensity focused ultrasound (HIFU) as an effective and acceptably morbid salvage treatment option for locally radiorecurrent prostate cancer. Eur Urol, 2009. 55: 640.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18508188/
1133. Kanthabalan, A., *et al*. Focal salvage high-intensity focused ultrasound in radiorecurrent prostate cancer. BJU Int, 2017. 120: 246.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28258616/
1134. Jones, T.A., *et al*. High Intensity Focused Ultrasound for Radiorecurrent Prostate Cancer: A North American Clinical Trial. J Urol, 2018. 199: 133.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28652121/
1135. van den Bergh, R.C., *et al*. Role of Hormonal Treatment in Prostate Cancer Patients with Nonmetastatic Disease Recurrence After Local Curative Treatment: A Systematic Review. Eur Urol, 2016. 69: 802.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26691493/
1136. Duchesne, G.M., *et al*. Timing of androgen-deprivation therapy in patients with prostate cancer with a rising PSA (TROG 03.06 and VCOG PR 01-03 [TOAD]): a randomised, multicentre, non-blinded, phase 3 trial. Lancet Oncol, 2016. 17: 727.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27155740/
1137. Siddiqui, S.A., *et al*. Timing of androgen deprivation therapy and its impact on survival after radical prostatectomy: a matched cohort study. J Urol, 2008. 179: 1830.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18353378/
1138. Crook, J.M., *et al*. Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. N Engl J Med, 2012. 367: 895.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22931259/
1139. Levine, G.N., *et al*. Androgen-deprivation therapy in prostate cancer and cardiovascular risk: a science advisory from the American Heart Association, American Cancer Society, and American Urological Association: endorsed by the American Society for Radiation Oncology. Circulation, 2010. 121: 833.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20124128/
1140. O'Farrell, S., *et al*. Risk and Timing of Cardiovascular Disease After Androgen-Deprivation Therapy in Men With Prostate Cancer. J Clin Oncol, 2015. 33: 1243.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25732167/

1141. James, N.D., *et al*. Survival with Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer in the "Docetaxel Era": Data from 917 Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial (MRC PR08, CRUK/06/019). Eur Urol, 2015. 67: 1028.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25301760/
1142. Glass, T.R., *et al*. Metastatic carcinoma of the prostate: identifying prognostic groups using recursive partitioning. J Urol, 2003. 169: 164.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12478127/
1143. Gravis, G., *et al*. Prognostic Factors for Survival in Noncastrate Metastatic Prostate Cancer: Validation of the Glass Model and Development of a Novel Simplified Prognostic Model. Eur Urol, 2015. 68: 196.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25277272/
1144. Gravis, G., *et al*. Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU15 Trial. Eur Urol, 2016. 70: 256.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26610858/
1145. Sweeney, C.J., *et al*. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med, 2015. 373: 737.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26244877/
1146. Kyriakopoulos, C.E., *et al*. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. J Clin Oncol, 2018. 36: 1080.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29384722/
1147. Gravis, G., *et al*. Burden of Metastatic Castrate Naive Prostate Cancer Patients, to Identify Men More Likely to Benefit from Early Docetaxel: Further Analyses of CHAARTED and GETUG-AFU15 Studies. Eur Urol, 2018. 73: 847.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29475737/
1148. Parker, C.C., *et al*. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. Lancet, 2018. 392: 2353.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30355464/
1149. Francini, E., *et al*. Time of metastatic disease presentation and volume of disease are prognostic for metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC). Prostate, 2018. 78: 889.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29707790/
1150. Hussain, M., *et al*. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). J Clin Oncol, 2006. 24: 3984.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16921051/
1151. Harshman, L.C., *et al*. Seven-Month Prostate-Specific Antigen Is Prognostic in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer Treated With Androgen Deprivation With or Without Docetaxel. J Clin Oncol, 2018. 36: 376.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29261442/
1152. Davey, P., *et al*. Cardiovascular risk profiles of GnRH agonists and antagonists: real-world analysis from UK general practice. World J Urol, 2021. 39: 307.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32979057/
1153. Boland, J., *et al*. Cardiovascular Toxicity of Androgen Deprivation Therapy. Curr Cardiol Rep, 2021. 23: 109.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34216282/
1154. Kunath, F., *et al*. Non-steroidal antiandrogen monotherapy compared with luteinising hormone-releasing hormone agonists or surgical castration monotherapy for advanced prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2014. 6: CD009266.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24979481/
1155. Niraula, S., *et al*. Treatment of prostate cancer with intermittent versus continuous androgen deprivation: a systematic review of randomized trials. J Clin Oncol, 2013. 31: 2029.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23630216/
1156. Botrel, T.E., *et al*. Intermittent versus continuous androgen deprivation for locally advanced, recurrent or metastatic prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. BMC Urol, 2014. 14: 9.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24460605/
1157. Tsai, H.T., *et al*. Efficacy of intermittent androgen deprivation therapy vs conventional continuous androgen deprivation therapy for advanced prostate cancer: a meta-analysis. Urology, 2013. 82: 327.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23896094/

1158. Brungs, D., *et al*. Intermittent androgen deprivation is a rational standard-of-care treatment for all stages of progressive prostate cancer: results from a systematic review and meta-analysis. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2014. 17: 105.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24686773/
1159. Magnan, S., *et al*. Intermittent vs Continuous Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Oncol, 2015. 1: 1261.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26378418/
1160. Hussain, M., *et al*. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. N Engl J Med, 2013. 368: 1314.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23550669/
1161. Hussain, M., *et al*. Evaluating Intermittent Androgen-Deprivation Therapy Phase III Clinical Trials: The Devil Is in the Details. J Clin Oncol, 2016. 34: 280.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26552421/
1162. Verhagen, P.C., *et al*. Intermittent versus continuous cyproterone acetate in bone metastatic prostate cancer: results of a randomized trial. World J Urol, 2014. 32: 1287.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24258313/
1163. Calais da Silva, F., *et al*. Locally advanced and metastatic prostate cancer treated with intermittent androgen monotherapy or maximal androgen blockade: results from a randomised phase 3 study by the South European Uroncological Group. Eur Urol, 2014. 66: 232.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23582949/
1164. Nair, B., *et al*. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2002: CD003506.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11869665/
1165. Kunath, F., *et al*. Early versus deferred standard androgen suppression therapy for advanced hormone-sensitive prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2019. 6: CD003506.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31194882/
1166. Eisenberger, M.A., *et al*. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. N Engl J Med, 1998. 339: 1036.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9761805/
1167. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet, 2000. 355: 1491.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10801170/
1168. Schmitt, B., *et al*. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2000: CD001526.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10796804/
1169. Akaza, H., *et al*. Combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer: long-term follow-up of a phase 3, double-blind, randomized study for survival. Cancer, 2009. 115: 3437.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19536889/
1170. Davis, I.D., *et al*. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med, 2019. 381: 121.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31157964/
1171. Gravis, G., *et al*. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol, 2013. 14: 149.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23306100/
1172. Clarke, N.W., *et al*. Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial. Ann Oncol, 2019. 30: 1992.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31560068/
1173. Smith, T.J., *et al*. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol, 2015. 33: 3199.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26169616/
1174. Sathianathen, N.J., *et al*. Taxane-based chemohormonal therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2018. 10: CD012816.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30320443/
1175. Rydzewska, L.H.M., *et al*. Adding abiraterone to androgen deprivation therapy in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer, 2017. 84: 88.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28800492/

1176. Hoyle, A.P., *et al*. Abiraterone in “High-” and “Low-risk” Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer. Eur Urol, 2019. 76: 719.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31447077/

1176b. Fizazi, K., et al. A phase 3 trial with a 2x2 factorial design of abiraterone acetate plus prednisone and/or local radiotherapy in men with de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC): First results of PEACE-1. J Clin Oncol, 2021. 15 Suppl: 5000.
https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.5000

1177. Sydes, M.R., *et al*. Adding abiraterone or docetaxel to long-term hormone therapy for prostate cancer: directly randomised data from the STAMPEDE multi-arm, multi-stage platform protocol. Ann Oncol, 2018. 29: 1235.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29529169/

1178. Rush, H.L., *et al*. Quality of Life in Men With Prostate Cancer Randomly Allocated to Receive Docetaxel or Abiraterone in the STAMPEDE Trial. J Clin Oncol, 2021: Jco2100728.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34757812/

1179. Wallis, C.J.D., *et al*. Comparison of Abiraterone Acetate and Docetaxel with Androgen Deprivation Therapy in High-risk and Metastatic Hormone-naive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Eur Urol, 2018. 73: 834.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29037513/

1180. Vale, C.L., *et al*. What is the optimal systemic treatment of men with metastatic, hormone-naive prostate cancer? A STOPCAP systematic review and network meta-analysis. Ann Oncol, 2018. 29: 1249.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29788164/

1181. Marchioni, M., *et al*. New Antiandrogen Compounds Compared to Docetaxel for Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer: Results from a Network Meta-Analysis. J Urol, 2020. 203: 751.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31689158/

1182. Sathianathen, N.J., *et al*. Indirect Comparisons of Efficacy between Combination Approaches in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Eur Urol, 2020. 77: 365.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31679970/

1183. Boeve, L.M.S., *et al*. Effect on Survival of Androgen Deprivation Therapy Alone Compared to Androgen Deprivation Therapy Combined with Concurrent Radiation Therapy to the Prostate in Patients with Primary Bone Metastatic Prostate Cancer in a Prospective Randomised Clinical Trial: Data from the HORRAD Trial. Eur Urol, 2019. 75: 410.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30266309/

1184. Burdett, S., *et al*. Prostate Radiotherapy for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A STOPCAP Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol, 2019. 76: 115.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30826218/

1185. Ost, P., *et al*. Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer Recurrence: A Prospective, Randomized, Multicenter Phase II Trial. J Clin Oncol, 2018. 36: 446.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29240541/

1186. Battaglia, A., *et al*. Novel Insights into the Management of Oligometastatic Prostate Cancer: A Comprehensive Review. Eur Urol Oncol, 2019. 2: 174.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31017094/

1187. Connor, M.J., *et al*. Targeting Oligometastasis with Stereotactic Ablative Radiation Therapy or Surgery in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review of Prospective Clinical Trials. Eur Urol Oncol, 2020. 3: 582.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32891600/

1188. Eisenhauer, E.A., *et al*. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer, 2009. 45: 228.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19097774/

1189. U.S. Food & Drug Adminstration. FDA approves liquid biopsy NGS companion diagnostic test for multiple cancers and biomarkers. [Access date March 2022].
https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-liquid-biopsy-ngs-companion-diagnostic-test-multiple-cancers-and-biomarkers

1190. Lotan, T.L., *et al*. Report From the International Society of Urological Pathology (ISUP) Consultation Conference on Molecular Pathology of Urogenital Cancers. I. Molecular Biomarkers in Prostate Cancer. Am J Surg Pathol, 2020. 44: e15.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32044806/

1191. Dienstmann, R., *et al*. Standardized decision support in next generation sequencing reports of somatic cancer variants. Mol Oncol, 2014. 8: 859.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24768039/
1192. Li, M.M., *et al*. Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. J Mol Diagn, 2017. 19: 4.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27993330/
1193. Hussain, M., *et al*. LBA12_PRPROfound: Phase III study of olaparib versus enzalutamide or abiraterone for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with homologous recombination repair (HRR) gene alterations. Ann Oncol, 2019. 30.
https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)60399-6/pdf
1194. de Bono, J., *et al*. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med, 2020. 382: 2091.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32343890/
1195. Hussain, M., *et al*. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med, 2020. 383: 2345.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32955174/
1196. European Medicines Agency. Pembrolizumab (KEYTRUDA). 2016. [Access date March 2022].
https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda
1197. Le, D.T., *et al*. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. N Engl J Med, 2015. 372: 2509.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26028255/
1198. de Wit, R., *et al*. Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med, 2019. 381: 2506.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31566937/
1199. Loriot, Y., *et al*. Prior long response to androgen deprivation predicts response to next-generation androgen receptor axis targeted drugs in castration resistant prostate cancer. Eur J Cancer, 2015. 51: 1946.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26208462/
1200. Smith, M.R., *et al*. Disease and host characteristics as predictors of time to first bone metastasis and death in men with progressive castration-resistant nonmetastatic prostate cancer. Cancer, 2011. 117: 2077.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21523719/
1201. Crawford, E.D., *et al*. Challenges and recommendations for early identification of metastatic disease in prostate cancer. Urology, 2014. 83: 664.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24411213/
1202. Fendler, W.P., *et al*. Prostate-Specific Membrane Antigen Ligand Positron Emission Tomography in Men with Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. Clin Cancer Res, 2019. 25: 7448.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31511295/
1203. Hussain, M., *et al*. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med, 2018. 378: 2465.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29949494/
1204. Smith, M.R., *et al*. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. N Engl J Med, 2018. 378: 1408.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29420164/
1205. Fizazi, K., *et al*. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med, 2019. 380: 1235.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30763142/
1206. Fizazi, K., *et al*. Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer and Survival with Darolutamide. N Engl J Med, 2020. 383: 1040.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32905676/
1207. Sternberg, C.N., *et al*. Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med, 2020. 382: 2197.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32469184/
1208. Smith, M.R., *et al*. Apalutamide and Overall Survival in Prostate Cancer. Eur Urol, 2021. 79: 150.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32907777/

1209. Hussain, M., *et al*. Effects of continued androgen-deprivation therapy and other prognostic factors on response and survival in phase II chemotherapy trials for hormone-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group report. J Clin Oncol, 1994. 12: 1868.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8083710/
1210. Taylor, C.D., *et al*. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. J Clin Oncol, 1993. 11: 2167.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8229130/
1211. Ryan, C.J., *et al*. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. N Engl J Med, 2013. 368: 138.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23228172/
1212. Ryan, C.J., *et al*. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol, 2015. 16: 152.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25601341/
1213. Roviello, G., *et al*. Targeting the androgenic pathway in elderly patients with castration-resistant prostate cancer: A meta-analysis of randomized trials. Medicine (Baltimore), 2016. 95: e4636.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27787354/
1214. Beer, T.M., *et al*. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. N Engl J Med, 2014. 371: 424.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24881730/
1215. Graff, J.N., *et al*. Efficacy and safety of enzalutamide in patients 75 years or older with chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer: results from PREVAIL. Ann Oncol, 2016. 27: 286.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26578735/
1216. Evans, C.P., *et al*. The PREVAIL Study: Primary Outcomes by Site and Extent of Baseline Disease for Enzalutamide-treated Men with Chemotherapy-naive Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. Eur Urol, 2016. 70: 675.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27006332/
1217. Shore, N.D., *et al*. Efficacy and safety of enzalutamide versus bicalutamide for patients with metastatic prostate cancer (TERRAIN): a randomised, double-blind, phase 2 study. Lancet Oncol, 2016. 17: 153.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26774508/
1218. Beer, T.M., *et al*. Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naive Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. Eur Urol, 2017. 71: 151.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27477525/
1219. Tannock, I.F., *et al*. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med, 2004. 351: 1502.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15470213/
1220. Scher, H.I., *et al*. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. J Clin Oncol, 2016. 34: 1402.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26903579/
1221. Armstrong, A.J., *et al*. Prediction of survival following first-line chemotherapy in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. Clin Cancer Res, 2010. 16: 203.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20008841/
1222. Italiano, A., *et al*. Docetaxel-based chemotherapy in elderly patients (age 75 and older) with castration-resistant prostate cancer. Eur Urol, 2009. 55: 1368.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18706755/
1223. Horgan, A.M., *et al*. Tolerability and efficacy of docetaxel in older men with metastatic castrate-resistant prostate cancer (mCRPC) in the TAX 327 trial. J Geriatr Oncol, 2014. 5: 119.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24495703/
1224. Kellokumpu-Lehtinen, P.L., *et al*. 2-Weekly versus 3-weekly docetaxel to treat castration-resistant advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol, 2013. 14: 117.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23294853/
1225. Kantoff, P.W., *et al*. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med, 2010. 363: 411.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20818862/

1226. Sweeney, C., *et al*. Ipatasertib plus abiraterone and prednisolone in metastatic castration-resistant prostate cancer (IPATential150): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet, 2021. 398: 131.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34246347/
1227. Petrylak, D.P., *et al*. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. N Engl J Med, 2004. 351: 1513.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15470214/
1228. Berthold, D.R., *et al*. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. J Clin Oncol, 2008. 26: 242.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18182665/
1229. Rathkopf, D.E., *et al*. Updated interim efficacy analysis and long-term safety of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy (COU-AA-302). Eur Urol, 2014. 66: 815.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24647231/
1230. Small, E.J., *et al*. Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer. J Clin Oncol, 2006. 24: 3089.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16809734/
1231. de Bono, J.S., *et al*. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. Lancet, 2010. 376: 1147.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20888992/
1232. Scher, H.I., *et al*. Clinical trials in relapsed prostate cancer: defining the target. J Natl Cancer Inst, 1996. 88: 1623.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8931606/
1233. Sartor, A., *et al*. Cabazitaxel vs docetaxel in chemotherapy-naive (CN) patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): A three-arm phase III study (FIRSTANA). J Clin Oncol 2016. 34: Abstract 5006.
https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.5006
1234. Eisenberger, M., *et al*. Phase III Study Comparing a Reduced Dose of Cabazitaxel (20 mg/m(2)) and the Currently Approved Dose (25 mg/m(2)) in Postdocetaxel Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer-PROSELICA. J Clin Oncol, 2017. 35: 3198.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28809610/
1235. Di Lorenzo, G., *et al*. Peg-filgrastim and cabazitaxel in prostate cancer patients. Anticancer Drugs, 2013. 24: 84.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23044721/
1236. de Bono, J.S., *et al*. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med, 2011. 364: 1995.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21612468/
1237. Fizazi, K., *et al*. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol, 2012. 13: 983.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22995653/
1238. Scher, H.I., *et al*. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med, 2012. 367: 1187.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22894553/
1239. Parker, C., *et al*. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med, 2013. 369: 213.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23863050/
1240. Hoskin, P., *et al*. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. Lancet Oncol, 2014. 15: 1397.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25439694/
1241. European Medicines Agency. EMA restricts use of prostate cancer medicine Xofigo. 2018. [Access date March 2022].
https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-restricts-use-prostate-cancer-medicine-xofigo

1242. Smith, M., *et al*. Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol, 2019. 20: 408.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30738780/
1243. de Bono, J.S., *et al*. Subsequent Chemotherapy and Treatment Patterns After Abiraterone Acetate in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Post Hoc Analysis of COU-AA-302. Eur Urol, 2017. 71: 656.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27402060/
1244. Badrising, S., *et al*. Clinical activity and tolerability of enzalutamide (MDV3100) in patients with metastatic, castration-resistant prostate cancer who progress after docetaxel and abiraterone treatment. Cancer, 2014. 120: 968.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24382803/
1245. Zhang, T., *et al*. Enzalutamide versus abiraterone acetate for the treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancer. Expert Opin Pharmacother, 2015. 16: 473.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25534660/
1246. Antonarakis, E.S., *et al*. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. N Engl J Med, 2014. 371: 1028.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25184630/
1247. Attard, G., *et al*. Abiraterone Alone or in Combination With Enzalutamide in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer With Rising Prostate-Specific Antigen During Enzalutamide Treatment. J Clin Oncol, 2018. 36: 2639.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30028657/
1248. Hofman, M.S., *et al*. [(177)Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. Lancet, 2021. 397: 797.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33581798/
1249. Mateo, J., *et al*. DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med, 2015. 373: 1697.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26510020/
1250. Mateo, J., *et al*. Olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair gene aberrations (TOPARP-B): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol, 2020. 21: 162.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31806540/
1251. de Bono, J.S., *et al*. Final overall survival (OS) analysis of PROfound: Olaparib vs physician's choice of enzalutamide or abiraterone in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and homologous recombination repair (HRR) gene alterations. Ann Oncol 2020. 31: S507.
https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-virtual-congress-2020/final-overall-survival-os-analysis-of-profound-olaparib-vs-physician-s-choice-of-enzalutamide-or-abiraterone-in-patients-pts-with-metastatic-c
1252. European Medicines Agency. Lynparza (olaparib). 2014. [Access date March 2022].
https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lynparza
1253. Abida, W., *et al*. Rucaparib in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Harboring a BRCA1 or BRCA2 Gene Alteration. J Clin Oncol, 2020. 38: 3763.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32795228/
1254. U.S. Food & Drug Adminstration. FDA grants accelerated approval to rucaparib for BRCA-mutated metastatic castration-resistant prostate cancer. [Access date March 2022].
https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-rucaparib-brca-mutated-metastatic-castration-resistant-prostate
1255. Khalaf, D.J., *et al*. Optimal sequencing of enzalutamide and abiraterone acetate plus prednisone in metastatic castration-resistant prostate cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 2, crossover trial. Lancet Oncol, 2019. 20: 1730.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31727538/
1256. Miyake, H., *et al*. Comparative Assessment of Efficacies Between 2 Alternative Therapeutic Sequences With Novel Androgen Receptor-Axis-Targeted Agents in Patients With Chemotherapy-Naïve Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. Clin Genitourin Cancer, 2017. 15: e591.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28063845/
1257. Terada, N., *et al*. Exploring the optimal sequence of abiraterone and enzalutamide in patients with chemotherapy-naïve castration-resistant prostate cancer: The Kyoto-Baltimore collaboration. Int J Urol, 2017. 24: 441.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28455853/

1258. Azad, A.A., *et al*. Efficacy of enzalutamide following abiraterone acetate in chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer patients. Eur Urol, 2015. 67: 23.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25018038/
1259. Kobayashi, T., *et al*. Sequential Use of Androgen Receptor Axis-targeted Agents in Chemotherapy-naive Castration-resistant Prostate Cancer: A Multicenter Retrospective Analysis With 3-Year Follow-up. Clin Genitourin Cancer, 2020. 18: e46.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31759831/
1260. Komura, K., *et al*. Comparison of Radiographic Progression-Free Survival and PSA Response on Sequential Treatment Using Abiraterone and Enzalutamide for Newly Diagnosed Castration-Resistant Prostate Cancer: A Propensity Score Matched Analysis from Multicenter Cohort. J Clin Med, 2019. 8.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31430900/
1261. Matsubara, N., *et al*. Abiraterone Followed by Enzalutamide Versus Enzalutamide Followed by Abiraterone in Chemotherapy-naive Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. Clin Genitourin Cancer, 2018. 16: 142.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29042308/
1262. Maughan, B.L., *et al*. Comparing Sequencing of Abiraterone and Enzalutamide in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Retrospective Study. Prostate, 2017. 77: 33.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27527643/
1263. de Bono, J.S., *et al*. Antitumour Activity and Safety of Enzalutamide in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Previously Treated with Abiraterone Acetate Plus Prednisone for ≥24 weeks in Europe. Eur Urol, 2018. 74: 37.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28844372/
1264. Mori, K., *et al*. Sequential therapy of abiraterone and enzalutamide in castration-resistant prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Prostate Cancer Prost Dis, 2020. 23: 539.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32152435/
1265. Lavaud, P., *et al*. Anticancer Activity and Tolerance of Treatments Received Beyond Progression in Men Treated Upfront with Androgen Deprivation Therapy With or Without Docetaxel for Metastatic Castration-naïve Prostate Cancer in the GETUG-AFU 15 Phase 3 Trial. Eur Urol, 2018. 73: 696.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29074061/
1266. Bahl, A., *et al*. Impact of cabazitaxel on 2-year survival and palliation of tumour-related pain in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated in the TROPIC trial. Ann Oncol, 2013. 24: 2402.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23723295/
1267. Sartor, O., *et al*. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med, 2021. 385: 1091.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34161051/
1268. Serafini, A.N. Current status of systemic intravenous radiopharmaceuticals for the treatment of painful metastatic bone disease. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1994. 30: 1187.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7525518/
1269. Ballinger, J.R. Theranostic radiopharmaceuticals: established agents in current use. Br J Radiol, 2018. 91: 20170969.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29474096/
1270. Emmett, L., *et al*. Lutetium (177) PSMA radionuclide therapy for men with prostate cancer: a review of the current literature and discussion of practical aspects of therapy. J Med Radiat Sci, 2017. 64: 52.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28303694/
1271. Calopedos, R.J.S., *et al*. Lutetium-177-labelled anti-prostate-specific membrane antigen antibody and ligands for the treatment of metastatic castrate-resistant prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2017. 20: 352.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28440324/
1272. Hofman, M.S., *et al*. [(177)Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol, 2018. 19: 825.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29752180/
1273. Emmett, L., *et al*. Results of a Prospective Phase 2 Pilot Trial of (177)Lu-PSMA-617 Therapy for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Including Imaging Predictors of Treatment Response and Patterns of Progression. Clin Genitourin Cancer, 2019. 17: 15.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30425003/

1274. Antonarakis, E.S., *et al*. Pembrolizumab for Treatment-Refractory Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Multicohort, Open-Label Phase II KEYNOTE-199 Study. J Clin Oncol, 2020. 38: 395.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31774688/
1275. Fizazi, K., *et al*. Final Analysis of the Ipilimumab Versus Placebo Following Radiotherapy Phase III Trial in Postdocetaxel Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Identifies an Excess of Long-term Survivors. Eur Urol, 2020. 78: 822.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32811715/
1276. Hager, S., *et al*. Anti-tumour activity of platinum compounds in advanced prostate cancer-a systematic literature review. Ann Oncol, 2016. 27: 975.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27052650/
1277. Corn, P.G., *et al*. Cabazitaxel plus carboplatin for the treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancers: a randomised, open-label, phase 1-2 trial. Lancet Oncol, 2019. 20: 1432.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31515154/
1278. Aparicio, A.M., *et al*. Platinum-based chemotherapy for variant castrate-resistant prostate cancer. Clin Cancer Res, 2013. 19: 3621.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23649003/
1279. Mota, J.M., *et al*. Platinum-Based Chemotherapy in Metastatic Prostate Cancer With DNA Repair Gene Alterations. JCO Precis Oncol, 2020. 4: 355.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32856010/
1280. Schmid, S., *et al*. Activity of Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Advanced Prostate Cancer With and Without DNA Repair Gene Aberrations. JAMA Netw Open, 2020. 3: e2021692.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33112397/
1281. Gillessen, S., *et al*. Management of patients with advanced prostate cancer: recommendations of the St Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2015. Ann Oncol, 2015. 26: 1589.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26041764/
1282. Saad, F., *et al*. Prostate-specific Antigen Progression in Enzalutamide-treated Men with Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Any Rise in Prostate-specific Antigen May Require Closer Monitoring. Eur Urol, 2020. 78: 847.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33010985/
1283. Aggarwal, R., *et al*. Heterogeneous Flare in Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography Tracer Uptake with Initiation of Androgen Pathway Blockade in Metastatic Prostate Cancer. Eur Urol Oncol, 2018. 1: 78.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31100231/
1284. Payne, H., *et al*. Prostate-specific antigen: an evolving role in diagnosis, monitoring, and treatment evaluation in prostate cancer. Urol Oncol, 2011. 29: 593.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20060331/
1285. Pezaro, C.J., *et al*. Visceral disease in castration-resistant prostate cancer. Eur Urol, 2014. 65: 270.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24295792/
1286. Ohlmann C., *et al*. Second-line chemotherapy with docetaxel for prostate-specific antigen relapse in men with hormone refractory prostate cancer previously treated with docetaxel based chemotherapy. Eur Urol Suppl 2006. 5: abstract #289.
https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2005.23.16_suppl.4682
1287. Gillessen, S., *et al*. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference 2019. Eur Urol, 2020. 77: 508.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32001144/
1288. Rao, K., *et al*. Uro-oncology multidisciplinary meetings at an Australian tertiary referral centre--impact on clinical decision-making and implications for patient inclusion. BJU Int, 2014. 114 Suppl 1: 50.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25070295/
1289. Cereceda, L.E., *et al*. Management of vertebral metastases in prostate cancer: a retrospective analysis in 119 patients. Clin Prostate Cancer, 2003. 2: 34.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15046682/
1290. Chaichana, K.L., *et al*. Outcome following decompressive surgery for different histological types of metastatic tumors causing epidural spinal cord compression. Clinical article. J Neurosurg Spine, 2009. 11: 56.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19569942/

1291. Hoskin, P., *et al*. A Multicenter Randomized Trial of Ibandronate Compared With Single-Dose Radiotherapy for Localized Metastatic Bone Pain in Prostate Cancer. J Natl Cancer Inst, 2015. 107.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26242893/
1292. Frankel, B.M., *et al*. Percutaneous vertebral augmentation: an elevation in adjacent-level fracture risk in kyphoplasty as compared with vertebroplasty. Spine J, 2007. 7: 575.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17905320/
1293. Dutka, J., *et al*. Time of survival and quality of life of the patients operatively treated due to pathological fractures due to bone metastases. Ortop Traumatol Rehabil, 2003. 5: 276.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18034018/
1294. Frankel, B.M., *et al*. Segmental polymethylmethacrylate-augmented pedicle screw fixation in patients with bone softening caused by osteoporosis and metastatic tumor involvement: a clinical evaluation. Neurosurgery, 2007. 61: 531.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17881965/
1295. Lawton, A.J., *et al*. Assessment and Management of Patients With Metastatic Spinal Cord Compression: A Multidisciplinary Review. J Clin Oncol, 2019. 37: 61.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30395488/
1296. Saad, F., *et al*. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. J Natl Cancer Inst, 2002. 94: 1458.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12359855/
1297. Fizazi, K., *et al*. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. Lancet, 2011. 377: 813.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21353695/
1298. Smith, M.R., *et al*. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. Lancet, 2012. 379: 39.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22093187/
1299. Marco, R.A., *et al*. Functional and oncological outcome of acetabular reconstruction for the treatment of metastatic disease. J Bone Joint Surg Am, 2000. 82: 642.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10819275/
1300. Stopeck, A.T., *et al*. Safety of long-term denosumab therapy: results from the open label extension phase of two phase 3 studies in patients with metastatic breast and prostate cancer. Support Care Cancer, 2016. 24: 447.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26335402/
1301. Aapro, M., *et al*. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. Ann Oncol, 2008. 19: 420.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17906299/
1302. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws, ed. S. Otto. 2015, Berlin Heidelberg.
https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-662-43733-9
1303. European Medicines Agency. Xgeva. 2019. [Access date March 2022].
https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xgeva
1304. Stopeck, A.T., *et al*. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. J Clin Oncol, 2010. 28: 5132.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21060033/
1305. Body, J.J., *et al*. Hypocalcaemia in patients with metastatic bone disease treated with denosumab. Eur J Cancer, 2015. 51: 1812.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26093811/
1306. Rice, S.M., *et al*. Depression and Prostate Cancer: Examining Comorbidity and Male-Specific Symptoms. Am J Mens Health, 2018. 12: 1864.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29957106/
1307. van Stam, M.A., *et al*. Prevalence and correlates of mental health problems in prostate cancer survivors: A case-control study comparing survivors with general population peers. Urol Oncol, 2017. 35: 531 e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28457651/
1308. Horwitz, E.M., *et al*. Definitions of biochemical failure that best predict clinical failure in patients with prostate cancer treated with external beam radiation alone: a multi-institutional pooled analysis. J Urol, 2005. 173: 797.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15711272/
1309. Stamey, T.A., *et al*. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. Radical prostatectomy treated patients. J Urol, 1989. 141: 1076.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2468795/

1310. Jackson, W.C., *et al*. Impact of Biochemical Failure After Salvage Radiation Therapy on Prostate Cancer-specific Mortality: Competition Between Age and Time to Biochemical Failure. Eur Urol Oncol, 2018. 1: 276.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31100248/
1311. Grivas, N., *et al*. Ultrasensitive prostate-specific antigen level as a predictor of biochemical progression after robot-assisted radical prostatectomy: Towards risk adapted follow-up. J Clin Lab Anal, 2019. 33: e22693.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30365194/
1312. Shen, S., *et al*. Ultrasensitive serum prostate specific antigen nadir accurately predicts the risk of early relapse after radical prostatectomy. J Urol, 2005. 173: 777.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15711268/
1313. Zakaria, A.S., *et al*. Detectable Prostate-specific antigen value between 0.01 and 0.1 ng/ml following robotic-assisted radical prostatectomy (RARP): does it correlate with future biochemical recurrence? World J Urol, 2021. 39: 1853.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32696130/
1314. Teeter, A.E., *et al*. Does Early Prostate Specific Antigen Doubling Time after Radical Prostatectomy, Calculated Prior to Prostate Specific Antigen Recurrence, Correlate with Prostate Cancer Outcomes? A Report from the SEARCH Database Group. J Urol, 2018. 199: 713.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28870860/
1315. Seikkula, H., *et al*. Role of ultrasensitive prostate-specific antigen in the follow-up of prostate cancer after radical prostatectomy. Urol Oncol, 2015. 33: 16.e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25456996/
1316. Lonergan, P.E., *et al*. Natural history of an immediately detectable PSA following radical prostatectomy in a contemporary cohort. Prostate, 2021. 81: 1009.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34288004/
1317. Ray, M.E., *et al*. PSA nadir predicts biochemical and distant failures after external beam radiotherapy for prostate cancer: a multi-institutional analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. 64: 1140.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16198506/
1318. Oefelein, M.G., *et al*. The incidence of prostate cancer progression with undetectable serum prostate specific antigen in a series of 394 radical prostatectomies. J Urol, 1995. 154: 2128.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7500474/
1319. Doneux, A., *et al*. The utility of digital rectal examination after radical radiotherapy for prostate cancer. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2005. 17: 172.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15901001/
1320. Chaplin, B.J., *et al*. Digital rectal examination is no longer necessary in the routine follow-up of men with undetectable prostate specific antigen after radical prostatectomy: the implications for follow-up. Eur Urol, 2005. 48: 906.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16126322/
1321. Warren, K.S., *et al*. Is routine digital rectal examination required for the followup of prostate cancer? J Urol, 2007. 178: 115.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17499293/
1322. Beesley, L.J., *et al*. Individual and Population Comparisons of Surgery and Radiotherapy Outcomes in Prostate Cancer Using Bayesian Multistate Models. JAMA Netw Open, 2019. 2: e187765.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30707231/
1323. Marshall, C.H., *et al*. Timing of Androgen Deprivation Treatment for Men with Biochemical Recurrent Prostate Cancer in the Context of Novel Therapies. J Urol, 2021. 206: 623.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34003011/
1324. Loblaw, A., *et al*. Follow-up Care for Survivors of Prostate Cancer - Clinical Management: a Program in Evidence-Based Care Systematic Review and Clinical Practice Guideline. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2017. 29: 711.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28928084/
1325. Saad, F., *et al*. Testosterone Breakthrough Rates during Androgen Deprivation Therapy for Castration Sensitive Prostate Cancer. J Urol, 2020. 204: 416.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32096678/
1326. Rouleau, M., *et al*. Discordance between testosterone measurement methods in castrated prostate cancer patients. Endocr Connect, 2019. 8: 132.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30673630/

1327. Morote, J., *et al*. Serum Testosterone Levels in Prostate Cancer Patients Undergoing Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Agonist Therapy. Clin Genitourin Cancer, 2018. 16: e491.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29198640/
1328. Long, M.E., *et al*. Decreased testosterone recovery after androgen deprivation therapy for prostate cancer. Can J Urol, 2021. 28: 10738.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34378507/
1329. Nascimento, B., *et al*. Testosterone Recovery Profiles After Cessation of Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. J Sex Med, 2019. 16: 872.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31080102/
1330. Beer, T.M., *et al*. Hepatic effects assessed by review of safety data in enzalutamide castration-resistant prostate cancer (CRPC) trials. J Clin Oncol, 2018. 36: 199.
https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.6_suppl.199
1331. Yanagisawa, T., *et al*. Abiraterone acetate versus nonsteroidal antiandrogen with androgen deprivation therapy for high-risk metastatic hormone-sensitive prostate cancer. Prostate, 2022. 82: 3.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34559410/
1332. Daniell, H.W. Osteoporosis due to androgen deprivation therapy in men with prostate cancer. Urology, 2001. 58: 101.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11502461/
1333. Beer, T.M., *et al*. The prognostic value of hemoglobin change after initiating androgen-deprivation therapy for newly diagnosed metastatic prostate cancer: A multivariate analysis of Southwest Oncology Group Study 8894. Cancer, 2006. 107: 489.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16804926/
1334. Ebbinge, M., *et al*. Clinical and prognostic significance of changes in haemoglobin concentration during 1 year of androgen-deprivation therapy for hormone-naïve bone-metastatic prostate cancer. BJU Int, 2018. 122: 583.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29611275/
1335. Sini, C., *et al*. Dose-volume effects for pelvic bone marrow in predicting hematological toxicity in prostate cancer radiotherapy with pelvic node irradiation. Radiother Oncol, 2016. 118: 79.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26702990/
1336. Turner, P.G., *et al*. Toxicity and Efficacy of Concurrent Androgen Deprivation Therapy, Pelvic Radiotherapy, and Radium-223 in Patients with De Novo Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. Clin Cancer Res, 2021. 27: 4549.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34187853/
1337. Iacovelli, R., *et al*. The Cardiovascular Toxicity of Abiraterone and Enzalutamide in Prostate Cancer. Clin Genitourin Cancer, 2018. 16: e645.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29339044/
1338. Rizzo, A., *et al*. Risk of cardiovascular toxicities and hypertension in nonmetastatic castration-resistant prostate cancer patients treated with novel hormonal agents: a systematic review and meta-analysis. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2021. 17: 1237.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34407702/
1339. Gong, J., *et al*. Reduced Cardiorespiratory Fitness and Increased Cardiovascular Mortality After Prolonged Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. JACC CardioOncol, 2020. 2: 553.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34396266/
1340. Lopes, R.D., *et al*. Cardiovascular Safety of Degarelix Versus Leuprolide in Patients With Prostate Cancer: The Primary Results of the PRONOUNCE Randomized Trial. Circulation, 2021. 144: 1295.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34459214/
1341. Ng, H.S., *et al*. Development of comorbidities in men with prostate cancer treated with androgen deprivation therapy: an Australian population-based cohort study. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2018. 21: 403.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29720722/
1342. Kanis, J.A., *et al*. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX--assessment and intervention thresholds for the UK. Osteoporos Int, 2008. 19: 1395.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18751937/
1343. Cianferotti, L., *et al*. The prevention of fragility fractures in patients with non-metastatic prostate cancer: a position statement by the international osteoporosis foundation. Oncotarget, 2017. 8: 75646.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29088899/

1344. Rubin, K.H., *et al*. Comparison of different screening tools (FRAX®, OST, ORAI, OSIRIS, SCORE and age alone) to identify women with increased risk of fracture. A population-based prospective study. Bone, 2013. 56: 16.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23669650/
1345. Conde, F.A., *et al*. Risk factors for male osteoporosis. Urol Oncol, 2003. 21: 380.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14670549/
1346. Hamdy, R.C., *et al*. Algorithm for the management of osteoporosis. South Med J, 2010. 103: 1009.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20818296/
1347. Higano, C.S. Bone loss and the evolving role of bisphosphonate therapy in prostate cancer. Urol Oncol, 2003. 21: 392.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14670551/
1348. Sharma, A., *et al*. A prospective longitudinal study to evaluate bone health, implication of FRAX tool and impact on quality of life (FACT-P) in advanced prostate cancer patients. Am J Clin Exp Urol, 2021. 9: 211.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34327260/
1349. Edmunds, K., *et al*. Incidence of the adverse effects of androgen deprivation therapy for prostate cancer: a systematic literature review. Support Care Cancer, 2020. 28: 2079.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31912360/
1350. Edmunds, K., *et al*. The role of exercise in the management of adverse effects of androgen deprivation therapy for prostate cancer: a rapid review. Support Care Cancer, 2020. 28: 5661.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32699997/
1351. Thomas, H.R., *et al*. Association Between Androgen Deprivation Therapy and Patient-reported Depression in Men With Recurrent Prostate Cancer. Clin Genitourin Cancer, 2018. 16: 313.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29866496/
1352. Hoogland, A.I., *et al*. Systemic inflammation and symptomatology in patients with prostate cancer treated with androgen deprivation therapy: Preliminary findings. Cancer, 2021. 127: 1476.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33378113/
1353. Gonzalez, B.D., *et al*. Course and Predictors of Cognitive Function in Patients With Prostate Cancer Receiving Androgen-Deprivation Therapy: A Controlled Comparison. J Clin Oncol, 2015. 33: 2021.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25964245/
1354. Duthie, C.J., *et al*. Maintenance of sexual activity following androgen deprivation in males. Crit Rev Oncol Hematol, 2020. 153: 103064.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32712517/
1355. Miller, P.D., *et al*. Prostate specific antigen and bone scan correlation in the staging and monitoring of patients with prostatic cancer. Br J Urol, 1992. 70: 295.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1384920/
1356. Bryce, A.H., *et al*. Patterns of Cancer Progression of Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer in the ECOG3805 CHAARTED Trial. Eur Urol Oncol, 2020. 3: 717.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32807727/
1357. Padhani, A.R., *et al*. Rationale for Modernising Imaging in Advanced Prostate Cancer. Eur Urol Focus, 2017. 3: 223.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28753774/
1358. Lecouvet, F.E., *et al*. Monitoring the response of bone metastases to treatment with Magnetic Resonance Imaging and nuclear medicine techniques: a review and position statement by the European Organisation for Research and Treatment of Cancer imaging group. Eur J Cancer, 2014. 50: 2519.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25139492/
1359. Ulmert, D., *et al*. A novel automated platform for quantifying the extent of skeletal tumour involvement in prostate cancer patients using the Bone Scan Index. Eur Urol, 2012. 62: 78.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22306323/
1360. Padhani, A.R., *et al*. METastasis Reporting and Data System for Prostate Cancer: Practical Guidelines for Acquisition, Interpretation, and Reporting of Whole-body Magnetic Resonance Imaging-based Evaluations of Multiorgan Involvement in Advanced Prostate Cancer. Eur Urol, 2017. 71: 81.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27317091/
1361. Trabulsi, E.J., *et al*. Optimum Imaging Strategies for Advanced Prostate Cancer: ASCO Guideline. J Clin Oncol, 2020. 38: 1963.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31940221/

1362. Bourke, L., *et al*. Survivorship and Improving Quality of Life in Men with Prostate Cancer. Eur Urol, 68: 374. 2015.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25941049/
1363. Resnick, M.J., *et al*. Prostate cancer survivorship care guideline: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline endorsement. J Clin Oncol, 2015. 33: 1078.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25667275/
1364. Yiannopoulou, K.G., *et al*. Cognitive and Psychological Impacts of Different Treatment Options for Prostate Cancer: A Critical Analysis. Curr Urol, 2020. 14: 169.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33488334/
1365. Venderbos, L.D.F., *et al*. Europa Uomo Patient Reported Outcome Study (EUPROMS): Descriptive Statistics of a Prostate Cancer Survey from Patients for Patients. Eur Urol Focus, 2021. 7: 987.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33281109/
1366. Downing, A., *et al*. Quality of life in men living with advanced and localised prostate cancer in the UK: a population-based study. Lancet Oncol, 2019. 20: 436.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30713036/
1367. Carlsson, S., *et al*. Surgery-related complications in 1253 robot-assisted and 485 open retropubic radical prostatectomies at the Karolinska University Hospital, Sweden. Urology, 2010. 75: 1092.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20022085/
1368. Ficarra, V., *et al*. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. Eur Urol, 2009. 55: 1037.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19185977/
1369. Rabbani, F., *et al*. Comprehensive standardized report of complications of retropubic and laparoscopic radical prostatectomy. Eur Urol, 2010. 57: 371.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19945779/
1370. Resnick, M.J., *et al*. Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer. N Engl J Med, 2013. 368: 436.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23363497/
1371. Parekh, A., *et al*. Reduced penile size and treatment regret in men with recurrent prostate cancer after surgery, radiotherapy plus androgen deprivation, or radiotherapy alone. Urology, 2013. 81: 130.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23273077/
1372. Msezane, L.P., *et al*. Bladder neck contracture after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: evaluation of incidence and risk factors and impact on urinary function. J Endourol, 2008. 22: 377.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18095861/
1373. Chiong, E., *et al*. Port-site hernias occurring after the use of bladeless radially expanding trocars. Urology, 2010. 75: 574.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19854489/
1374. Haglind, E., *et al*. Corrigendum re: "Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction After Robotic Versus Open Radical Prostatectomy: A Prospective, Controlled, Nonrandomised Trial" [Eur Urol 2015;68:216-25]. Eur Urol, 2017. 72: e81.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28552613/
1375. Park, B., *et al*. Comparison of oncological and functional outcomes of pure versus robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy performed by a single surgeon. Scand J Urol, 2013. 47: 10.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22835035/
1376. Alder, R., *et al*. Incidence of Inguinal Hernia after Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Urol, 2020. 203: 265.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31039101/
1377. Fernando, H., *et al*. Incidence, Predictive Factors and Preventive Measures for Inguinal Hernia following Robotic and Laparoscopic Radical Prostatectomy: A Systematic Review. J Urol, 2019. 201: 1072.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30730406/
1378. Donovan, J.L., *et al*. Patient-Reported Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. N Engl J Med, 2016. 375: 1425.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27626365/
1379. Barocas, D.A., *et al*. Association Between Radiation Therapy, Surgery, or Observation for Localized Prostate Cancer and Patient-Reported Outcomes After 3 Years. JAMA, 2017. 317: 1126.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28324093/
1380. Wallis, C.J., *et al*. Second malignancies after radiotherapy for prostate cancer: systematic review and meta-analysis. BMJ, 2016. 352: i851.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26936410/

1381. Budaus, L., *et al*. Functional outcomes and complications following radiation therapy for prostate cancer: a critical analysis of the literature. Eur Urol, 2012. 61: 112.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22001105/
1382. Nguyen, P.L., *et al*. Adverse Effects of Androgen Deprivation Therapy and Strategies to Mitigate Them. Eur Urol, 2014: 67: 825.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25097095/
1383. Donovan, K.A., *et al*. Psychological effects of androgen-deprivation therapy on men with prostate cancer and their partners. Cancer, 2015. 121: 4286.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26372364/
1384. Cherrier, M.M., *et al*. Cognitive and mood changes in men undergoing intermittent combined androgen blockade for non-metastatic prostate cancer. Psychooncology, 2009. 18: 237.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18636420/
1385. Alibhai, S.M., *et al*. Effects of long-term androgen deprivation therapy on cognitive function over 36 months in men with prostate cancer. Cancer, 2017. 123: 237.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27583806/
1386. Herr, H.W., *et al*. Quality of life of asymptomatic men with nonmetastatic prostate cancer on androgen deprivation therapy. J Urol, 2000. 163: 1743.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10799173/
1387. Potosky, A.L., *et al*. Quality-of-life outcomes after primary androgen deprivation therapy: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. J Clin Oncol, 2001. 19: 3750.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11533098/
1388. Iversen, P., *et al*. Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with nonmetastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of followup. J Urol, 2000. 164: 1579.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11025708/
1389. Iversen, P., *et al*. Nonsteroidal antiandrogens: a therapeutic option for patients with advanced prostate cancer who wish to retain sexual interest and function. BJU Int, 2001. 87: 47.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11121992/
1390. Boccardo, F., *et al*. Bicalutamide monotherapy versus flutamide plus goserelin in prostate cancer patients: results of an Italian Prostate Cancer Project study. J Clin Oncol, 1999. 17: 2027.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10561254/
1391. Walker, L.M., *et al*. Luteinizing hormone--releasing hormone agonists: a quick reference for prevalence rates of potential adverse effects. Clin Genitourin Cancer, 2013. 11: 375.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23891497/
1392. Elliott, S., *et al*. Androgen deprivation therapy for prostate cancer: recommendations to improve patient and partner quality of life. J Sex Med, 2010. 7: 2996.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20626600/
1393. Irani, J., *et al*. Efficacy of venlafaxine, medroxyprogesterone acetate, and cyproterone acetate for the treatment of vasomotor hot flushes in men taking gonadotropin-releasing hormone analogues for prostate cancer: a double-blind, randomised trial. Lancet Oncol, 2010. 11: 147.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19963436/
1394. Sloan, J.A., *et al*. Methodologic lessons learned from hot flash studies. J Clin Oncol, 2001. 19: 4280.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11731510/
1395. Moraska, A.R., *et al*. Gabapentin for the management of hot flashes in prostate cancer survivors: a longitudinal continuation Study-NCCTG Trial N00CB. J Support Oncol, 2010. 8: 128.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20552926/
1396. Frisk, J., *et al*. Two modes of acupuncture as a treatment for hot flushes in men with prostate cancer--a prospective multicenter study with long-term follow-up. Eur Urol, 2009. 55: 156.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18294761/
1397. Smith, M.R., *et al*. Risk of clinical fractures after gonadotropin-releasing hormone agonist therapy for prostate cancer. J Urol, 2006. 175: 136.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16406890/
1398. Cree, M., *et al*. Mortality and institutionalization following hip fracture. J Am Geriatr Soc, 2000. 48: 283.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10733054/
1399. Compston, J.E., *et al*. Osteoporosis. Lancet, 2019. 393: 364.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30696576/
1400. Saylor, P.J., *et al*. Metabolic complications of androgen deprivation therapy for prostate cancer. J Urol, 2009. 181: 1998.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19286225/

1401. Gonnelli, S., *et al*. Obesity and fracture risk. Clin Cases Miner Bone Metab, 2014. 11: 9.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25002873/
1402. Sieber, P.R., *et al*. Bicalutamide 150 mg maintains bone mineral density during monotherapy for localized or locally advanced prostate cancer. J Urol, 2004. 171: 2272.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15126801/
1403. Wadhwa, V.K., *et al*. Bicalutamide monotherapy preserves bone mineral density, muscle strength and has significant health-related quality of life benefits for osteoporotic men with prostate cancer. BJU Int, 2011. 107: 1923.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20950306/
1404. Higano, C., *et al*. Bone mineral density in patients with prostate cancer without bone metastases treated with intermittent androgen suppression. Urology, 2004. 64: 1182.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15596194/
1405. Nobes, J.P., *et al*. A prospective, randomized pilot study evaluating the effects of metformin and lifestyle intervention on patients with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. BJU Int, 2012. 109: 1495.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21933330/
1406. Grundy, S.M., *et al*. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation, 2005. 112: 2735.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16157765/
1407. Braga-Basaria, M., *et al*. Metabolic syndrome in men with prostate cancer undergoing long-term androgen-deprivation therapy. J Clin Oncol, 2006. 24: 3979.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16921050/
1408. Cheung, A.S., *et al*. Muscle and bone effects of androgen deprivation therapy: current and emerging therapies. Endocr Relat Cancer, 2014. 21: R371.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25056176/
1409. Smith, M.R., *et al*. Sarcopenia during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. J Clin Oncol, 2012. 30: 3271.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22649143/
1410. Saigal, C.S., *et al*. Androgen deprivation therapy increases cardiovascular morbidity in men with prostate cancer. Cancer, 2007. 110: 1493.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17657815/
1411. Lu-Yao, G., *et al*. Changing patterns in competing causes of death in men with prostate cancer: a population based study. J Urol, 2004. 171: 2285.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15126804/
1412. Keating, N.L., *et al*. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy: observational study of veterans with prostate cancer. J Natl Cancer Inst, 2010. 102: 39.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19996060/
1413. Efstathiou, J.A., *et al*. Cardiovascular mortality and duration of androgen deprivation for locally advanced prostate cancer: analysis of RTOG 92-02. Eur Urol, 2008. 54: 816.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18243498/
1414. Jones, C.U., *et al*. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. N Engl J Med, 2011. 365: 107.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21751904/
1415. Nguyen, P.L., *et al*. Association of androgen deprivation therapy with cardiovascular death in patients with prostate cancer: a meta-analysis of randomized trials. Jama, 2011. 306: 2359.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22147380/
1416. Bourke, L., *et al*. Endocrine therapy in prostate cancer: time for reappraisal of risks, benefits and cost-effectiveness? Br J Cancer, 2013. 108: 9.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23321508/
1417. Blankfield, R.P. Androgen deprivation therapy for prostate cancer and cardiovascular death. JAMA, 2012. 307: 1252; author reply 1252.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22453560/
1418. Bosco, C., *et al*. Quantifying observational evidence for risk of fatal and nonfatal cardiovascular disease following androgen deprivation therapy for prostate cancer: a meta-analysis. Eur Urol, 2015. 68: 386.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25484142/

1419. Nguyen, P.L., *et al*. Influence of androgen deprivation therapy on all-cause mortality in men with high-risk prostate cancer and a history of congestive heart failure or myocardial infarction. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. 82: 1411.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21708431/
1420. Tsai, H.K., *et al*. Androgen deprivation therapy for localized prostate cancer and the risk of cardiovascular mortality. J Natl Cancer Inst, 2007. 99: 1516.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17925537/
1421. Gilbert, S.E., *et al*. Effects of a lifestyle intervention on endothelial function in men on long-term androgen deprivation therapy for prostate cancer. Br J Cancer, 2016. 114: 401.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26766737/
1422. Wilding, S., *et al*. Cancer-related symptoms, mental well-being, and psychological distress in men diagnosed with prostate cancer treated with androgen deprivation therapy. Qual Life Res, 2019. 28: 2741.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31115843/
1423. Bourke, L., *et al*. Exercise for Men with Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol, 2015: 69: 693.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26632144/
1424. Ahmadi, H., *et al*. Androgen deprivation therapy: evidence-based management of side effects. BJU Int, 2013. 111: 543.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23351025/
1425. Meng, F., *et al*. Stroke related to androgen deprivation therapy for prostate cancer: a meta-analysis and systematic review. BMC Cancer, 2016. 16: 180.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26940836/
1426. Nead, K.T., *et al*. Androgen Deprivation Therapy and Future Alzheimer's Disease Risk. J Clin Oncol, 2016. 34: 566.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26644522/
1427. Bennett, D., *et al*. Factors influencing job loss and early retirement in working men with prostate cancer-findings from the population-based Life After Prostate Cancer Diagnosis (LAPCD) study. J Cancer Surviv, 2018. 12: 669.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30058009/
1428. Borji, M., *et al*. Positive Effects of Cognitive Behavioral Therapy on Depression, Anxiety and Stress of Family Caregivers of Patients with Prostate Cancer: A Randomized Clinical Trial. Asian Pac J Cancer Prev, 2017. 18: 3207.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29281868/
1429. Bourke, L., *et al*. A qualitative study evaluating experiences of a lifestyle intervention in men with prostate cancer undergoing androgen suppression therapy. Trials, 2012. 13: 208.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23151126/
1430. Berruti, A., *et al*. Incidence of skeletal complications in patients with bone metastatic prostate cancer and hormone refractory disease: predictive role of bone resorption and formation markers evaluated at baseline. J Urol, 2000. 164: 1248.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10992374/
1431. Carlin, B.I., *et al*. The natural history, skeletal complications, and management of bone metastases in patients with prostate carcinoma. Cancer, 2000. 88: 2989.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10898342/
1432. Smith, D.P., *et al*. Quality of life three years after diagnosis of localised prostate cancer: population based cohort study. BMJ, 2009. 339: b4817.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19945997/
1433. Taylor, K.L., *et al*. Long-term disease-specific functioning among prostate cancer survivors and noncancer controls in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. J Clin Oncol, 2012. 30: 2768.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22734029/
1434. Ratti, M.M., *et al*. Standardising the Assessment of Patient-reported Outcome Measures in Localised Prostate Cancer. A Systematic Review. Eur Urol Oncol, 2021.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34785188/
1435. Cella, D.F., *et al*. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. J Clin Oncol, 1993. 11: 570.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8445433/
1436. Esper, P., *et al*. Measuring quality of life in men with prostate cancer using the functional assessment of cancer therapy-prostate instrument. Urology, 1997. 50: 920.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9426724/

1437. Groenvold, M., *et al*. Validation of the EORTC QLQ-C30 quality of life questionnaire through combined qualitative and quantitative assessment of patient-observer agreement. J Clin Epidemiol, 1997. 50: 441.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9179103/
1438. van Andel, G., *et al*. An international field study of the EORTC QLQ-PR25: a questionnaire for assessing the health-related quality of life of patients with prostate cancer. Eur J Cancer, 2008. 44: 2418.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18774706/
1439. Wei, J.T., *et al*. Development and validation of the expanded prostate cancer index composite (EPIC) for comprehensive assessment of health-related quality of life in men with prostate cancer. Urology, 2000. 56: 899.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11113727/
1440. Szymanski, K.M., *et al*. Development and validation of an abbreviated version of the expanded prostate cancer index composite instrument for measuring health-related quality of life among prostate cancer survivors. Urology, 2010. 76: 1245.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20350762/
1441. Litwin, M.S., *et al*. The UCLA Prostate Cancer Index: development, reliability, and validity of a health-related quality of life measure. Med Care, 1998. 36: 1002.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9674618/
1442. Giesler, R.B., *et al*. Assessing quality of life in men with clinically localized prostate cancer: development of a new instrument for use in multiple settings. Qual Life Res, 2000. 9: 645.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11236855/
1443. Potosky, A.L., *et al*. Prostate cancer practice patterns and quality of life: the Prostate Cancer Outcomes Study. J Natl Cancer Inst, 1999. 91: 1719.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10528021/
1444. Hoffman, K.E., *et al*. Patient-Reported Outcomes Through 5 Years for Active Surveillance, Surgery, Brachytherapy, or External Beam Radiation With or Without Androgen Deprivation Therapy for Localized Prostate Cancer. Jama, 2020. 323: 149.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31935027/
1445. Giberti, C., *et al*. Radical retropubic prostatectomy versus brachytherapy for low-risk prostatic cancer: a prospective study. World J Urol, 2009. 27: 607.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19455340/
1446. Giberti, C., *et al*. Robotic prostatectomy versus brachytherapy for the treatment of low risk prostate cancer. Can J Urol, 2017. 24: 8728.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28436359/
1447. Lardas, M., *et al*. Quality of Life Outcomes after Primary Treatment for Clinically Localised Prostate Cancer: A Systematic Review. Eur Urol, 2017. 72: 869.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28757301/
1448. Giesler, R.B., *et al*. Improving the quality of life of patients with prostate carcinoma: a randomized trial testing the efficacy of a nurse-driven intervention. Cancer, 2005. 104: 752.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15986401/
1449. Schumacher, O., *et al*. Effects of Exercise During Radiation Therapy on Physical Function and Treatment-Related Side Effects in Men With Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2021. 111: 716.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34246737/
1450. Ussing, A., *et al*. Supervised exercise therapy compared with no exercise therapy to reverse debilitating effects of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2021.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34489536/
1451. Anderson, C.A., *et al*. Conservative management for postprostatectomy urinary incontinence. Cochrane Database Syst Rev, 2015. 1: CD001843.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25602133/
1452. Chen, Y.C., *et al*. Surgical treatment for urinary incontinence after prostatectomy: A meta-analysis and systematic review. PLoS One, 2017. 12: e0130867.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28467435/
1453. Pavlovich, C.P., *et al*. Nightly vs on-demand sildenafil for penile rehabilitation after minimally invasive nerve-sparing radical prostatectomy: results of a randomized double-blind trial with placebo. BJU Int, 2013. 112: 844.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23937708/

1454. Philippou, Y.A., *et al*. Penile rehabilitation for postprostatectomy erectile dysfunction. Cochrane Database Syst Rev, 2018. 10: CD012414.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30352488/
1455. Salonia, A., *et al*. EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health. Edn. presented at the 37th Annual Congress, Amsterdam. EAU Guidelines Office, Editor. 2022: Arnhem, The Netherlands.
https://uroweb.org/guideline/sexual-and-reproductive-health/
1456. Dieperink, K.B., *et al*. The effects of multidisciplinary rehabilitation: RePCa-a randomised study among primary prostate cancer patients. Br J Cancer, 2013. 109: 3005.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24169342/
1457. Dieperink, K.B., *et al*. Long-term follow-up 3 years after a randomized rehabilitation study among radiated prostate cancer survivors. J Cancer Surviv, 2021. 15: 668.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33079329/
1458. Galvao, D.A., *et al*. Combined resistance and aerobic exercise program reverses muscle loss in men undergoing androgen suppression therapy for prostate cancer without bone metastases: a randomized controlled trial. J Clin Oncol, 2010. 28: 340.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19949016/
1459. Bourke, L., *et al*. Lifestyle changes for improving disease-specific quality of life in sedentary men on long-term androgen-deprivation therapy for advanced prostate cancer: a randomised controlled trial. Eur Urol, 2014. 65: 865.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/Medline:24119318/
1460. Cella, D., *et al*. Estimating clinically meaningful changes for the Functional Assessment of Cancer Therapy--Prostate: results from a clinical trial of patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. Value Health, 2009. 12: 124.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18647260/
1461. Galvão, D.A., *et al*. Psychological distress in men with prostate cancer undertaking androgen deprivation therapy: modifying effects of exercise from a year-long randomized controlled trial. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2021. 24: 758.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33558661/
1462. Lopez, P., *et al*. Resistance Exercise Dosage in Men with Prostate Cancer: Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. Med Sci Sports Exerc, 2021. 53: 459.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32890199/
1463. Skolarus, T.A., *et al*. Androgen-deprivation-associated bone disease. Curr Opin Urol, 2014. 24: 601.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25144145/
1464. Nair-Shalliker, V., *et al*. Post-treatment levels of plasma 25- and 1,25-dihydroxy vitamin D and mortality in men with aggressive prostate cancer. Sci Rep, 2020. 10: 7736.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32385370/
1465. Grant, W.B. Review of Recent Advances in Understanding the Role of Vitamin D in Reducing Cancer Risk: Breast, Colorectal, Prostate, and Overall Cancer. Anticancer Res, 2020. 40: 491.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31892604/
1466. Coleman, R., *et al*. Bone health in cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol, 2020. 31: 1650.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32801018/
1467. Shapiro, C.L., *et al*. Management of Osteoporosis in Survivors of Adult Cancers With Nonmetastatic Disease: ASCO Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol, 2019. 37: 2916.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31532726/
1468. Briot, K., *et al*. French recommendations for osteoporosis prevention and treatment in patients with prostate cancer treated by androgen deprivation. Joint Bone Spine, 2019. 86: 21.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30287350/
1469. Saylor, P.J., *et al*. Bone Health and Bone-Targeted Therapies for Prostate Cancer: ASCO Endorsement of a Cancer Care Ontario Guideline. J Clin Oncol, 2020. 38: 1736.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31990618/
1470. Brown, J.E., *et al*. Guidance for the assessment and management of prostate cancer treatment-induced bone loss. A consensus position statement from an expert group. J Bone Oncol, 2020. 25: 100311.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32995252/
1471. Smith, M.R., *et al*. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. J Urol, 2003. 169: 2008.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12771706/

1472. Michaelson, M.D., *et al*. Randomized controlled trial of annual zoledronic acid to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer. J Clin Oncol, 2007. 25: 1038.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17369566/
1473. Migliorati, C.A., *et al*. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. Lancet Oncol, 2006. 7: 508.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16750501/
1474. Wadhwa, V.K., *et al*. Frequency of zoledronic acid to prevent further bone loss in osteoporotic patients undergoing androgen deprivation therapy for prostate cancer. BJU Int, 2010. 105: 1082.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19912210/
1475. Clemons, M., *et al*. A randomised trial of 4- versus 12-weekly administration of bone-targeted agents in patients with bone metastases from breast or castration-resistant prostate cancer. Eur J Cancer, 2021. 142: 132.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33023785/
1476. Smith, M.R., *et al*. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. N Engl J Med, 2009. 361: 745.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19671656/
1477. Chen, R.C., *et al*. Association Between Choice of Radical Prostatectomy, External Beam Radiotherapy, Brachytherapy, or Active Surveillance and Patient-Reported Quality of Life Among Men With Localized Prostate Cancer. Jama, 2017. 317: 1141.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28324092/
1478. Sanda, M.G., *et al*. Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline. Part I: Risk Stratification, Shared Decision Making, and Care Options. J Urol, 2018. 199: 683.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29203269/
1479. Makarov, D.V., *et al*. AUA White Paper on Implementation of Shared Decision Making into Urological Practice. Urology Practice, 2016. 3: 355.
https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2352077915002733
1480. Stiggelbout, A.M., *et al*. Shared decision making: Concepts, evidence, and practice. Patient Educ Couns, 2015. 98: 1172.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26215573/
1481. Violette, P.D., *et al*. Decision aids for localized prostate cancer treatment choice: Systematic review and meta-analysis. CA Cancer J Clin, 2015. 65: 239.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25772796/
1482. Ramsey, S.D., *et al*. Unanticipated and underappreciated outcomes during management of local stage prostate cancer: a prospective survey. J Urol, 2010. 184: 120.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20478590/
1483. Connolly, T., *et al*. Regret in Decision Making. Curr Direct Psychol Sci, 2002. 11: 212.
https://journals.sagepub.com/doi/10.1111/1467-8721.00203
1484. Maguire, R., *et al*. Expecting the worst? The relationship between retrospective and prospective appraisals of illness on quality of life in prostate cancer survivors. Psychooncology, 2018. 27: 1237.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29430755/
1485. Schroeck, F.R., *et al*. Satisfaction and regret after open retropubic or robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. Eur Urol, 2008. 54: 785.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18585849/
1486. Steentjes, L., *et al*. Factors associated with current and severe physical side-effects after prostate cancer treatment: What men report. Eur J Cancer Care (Engl), 2018. 27.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27726215/
1487. Orom, H., *et al*. What Is a “Good” Treatment Decision? Decisional Control, Knowledge, Treatment Decision Making, and Quality of Life in Men with Clinically Localized Prostate Cancer. Med Decis Making, 2016. 36: 714.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26957566/
1488. Davison, B.J., *et al*. Quality of life, sexual function and decisional regret at 1 year after surgical treatment for localized prostate cancer. BJU Int, 2007. 100: 780.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17578466/
1489. Wilding, S., *et al*. Decision regret in men living with and beyond nonmetastatic prostate cancer in the United Kingdom: A population-based patient-reported outcome study. Psychooncology, 2020. 29: 886.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32065691/

1490. Martínez-González, N.A., *et al*. Shared decision making for men facing prostate cancer treatment: a systematic review of randomized controlled trials. Patient Prefer Adherence, 2019. 13: 1153.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31413545/
1491. Menichetti, J., *et al*. Quality of life in active surveillance and the associations with decision-making-a literature review. Transl Androl Urol, 2018. 7: 160.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29594030/
1492. Ivlev, I., *et al*. Prostate Cancer Screening Patient Decision Aids: A Systematic Review and Meta-analysis. Am J Prev Med, 2018. 55: 896.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30337235/
1493. Kinsella, N., *et al*. A Single Educational Seminar Increases Confidence and Decreases Dropout from Active Surveillance by 5 Years After Diagnosis of Prostate Cancer. Eur Urol Oncol, 2019. 2: 464.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31277784/
1494. Hoffman, R.M., *et al*. Selecting Active Surveillance: Decision Making Factors for Men with a Low-Risk Prostate Cancer. Med Decis Making, 2019. 39: 962.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31631745/
1495. Berry, D.L., *et al*. Decision Support with the Personal Patient Profile-Prostate: A Multicenter Randomized Trial. J Urol, 2018. 199: 89.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28754540/
1496. Campagna, J.P., *et al*. Prostate Cancer Survival Estimates by the General Public Using Unrestricted Internet Searches and Online Nomograms. Eur Urol Focus, 2020. 6: 959.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30723050/
1497. de Freitas, H.M., *et al*. Patient Preferences for Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer Treatments: A Discrete Choice Experiment Among Men in Three European Countries. Adv Ther, 2019. 36: 318.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30617763/
1498. Lorent, M., *et al*. Meta-analysis of predictive models to assess the clinical validity and utility for patient-centered medical decision making: application to the CAncer of the Prostate Risk Assessment (CAPRA). BMC Med Inform Decis Mak, 2019. 19: 2.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30616621/
1499. Riikonen, J.M., *et al*. Decision Aids for Prostate Cancer Screening Choice: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Intern Med, 2019. 179: 1072.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31233091/
1500. Vromans, R.D., *et al*. Communicative aspects of decision aids for localized prostate cancer treatment - A systematic review. Urol Oncol, 2019. 37: 409.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31053529/

10. ÇIKAR ÇATIŞMASI

All members of the EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Prostate Cancer Guidelines Panel have provided disclosure statements of all relationships that they have that might be perceived as a potential source of a conflict of interest. This information is publicly accessible through the European Association of Urology website: https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/.

This guidelines document was developed with the financial support of the European Association of Urology. No external sources of funding and support have been involved. The EAU is a non-profit organisation and funding is limited to administrative assistance and travel and meeting expenses. No honoraria or other reimbursements have been provided.

11. ATIF BİLGİSİ

The format in which to cite the EAU Guidelines will vary depending on the style guide of the journal in which the citation appears. Accordingly, the number of authors or whether, for instance, to include the publisher, location, or an ISBN number may vary.

The compilation of the complete Guidelines should be referenced as:
EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022. ISBN 978-94-92671-16-5.

If a publisher and/or location is required, include:
EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/

References to individual guidelines should be structured in the following way:
Contributors' names. Title of resource. Publication type. ISBN. Publisher and publisher location, year.

Avrupa Üroloji Derneği (EAU)

Renal Hücreli Karsinom Kılavuzu

B. Ljungberg (Chair), L. Albiges, J. Bedke, A. Bex (Vice-chair),
U. Capitanio, R.H. Giles (Patient Advocate), M. Hora, T. Klatte
T. Lam, L. Marconi, T. Powles, A. Volpe
Guidelines Associates: Y. Abu-Ghanem, S. Dabestani,
S. Fernández-Pello Montes, F. Hofmann, T. Kuusk, R. Tahbaz
Guidelines Office: J.A. Darraugh

Çeviri: Dr. Kerem BURSALI
Dr. İbrahim Halil İVELİK

© European Association of Urology 2022

European Association of Urology

İÇİNDEKİLER SAYFA

1. Giriş 6
   1.1 Amaç ve hedefler 6
   1.2 Panel bileşimi 6
   1.3 Teşekkür 6
   1.4 Mevcut yayınlar 6
   1.5 Yayın geçmişi ve Değişikliklerin özeti 6
      1.5.1 Yayın geçmişi 6
      1.5.2 Değişikliklerin özeti 6

2. YÖNTEMLER 9
   2.1 Veri tanımlama 9
   2.2 Değerlendirme 11
   2.3 Gelecek Hedefleri 11

3. EPİDEMİYOLOJİ, ETİYOLOJİ VE PATOLOJİ 11
   3.1 Epidemiyoloji 11
   3.2 Etiyoloji 11
      3.2.1 Epidemiyoloji, etiyoloji ve patoloji için kanıt ve tavsiye özeti 12
   3.3 Histolojik Tanı 12
      3.3.1 Berrak Hücreli RHK 12
      3.3.2 Papiller RHK 12
      3.3.3 Kromofob RHK 12
   3.4 Diğer renal tümörler 13
      3.4.1 Renal medüller karsinom 13
      3.4.2 Son dönem böbrek yetmezliği ile ilişki karsinom; edinilmiş kistik hastalıkla ilişkili RHK 13
      3.4.3 Papiller adenom 13
      3.4.4 Herediter böbrek tümörleri 13
      3.4.5 Anjiyomyolipom 14
         3.4.5.1 Tedavi 14
      3.4.6 Renal onkositom 14
      3.4.7 Kistik renal tümörler 16
   3.5 Diğer renal tümörlerin tedavisi için kanıt ve tavsiye özeti 16
   3.6 Diğer renal tümörlerin tedavisine yönelik tavsiyeler 16

4. EVRELEME VE SINIFLAMA SİSTEMLERİ 17
   4.1 Evreleme 17
   4.2 Anatomik sınıflandırma sistemleri 17

5. TANISAL DEĞERLENDİRME 18
   5.1 Semptomlar 18
      5.1.1 Fizik muayene 18
      5.1.2 Laboratuvar bulguları 18
   5.2 Görüntüleme bulguları 18
      5.2.1 Kontrast tutulumu 18
      5.2.2 Bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme 18
      5.2.3 Diğer incelemeler 19
      5.2.4 RHK metastazlarını değerlendirmek için radyografik incelemeler 19
      5.2.5 Renal kistik kitlelerin Bosniak sınıflandırması 20
   5.3 Renal tümör biyopsisi 20
      5.3.1 Endikasyonlar ve gerekçe 20
      5.3.2 Teknik 21
      5.3.3 Teşhis verimi ve doğruluğu 21
      5.3.4 Morbidite 21
      5.3.5 Genetik değerlendirme 22
   5.4 RHK'un tanısal değerlendirmesi için kanıt ve tavsiyelerin özeti 22
   5.5 RHK'un genetik değerlendirmesi için kanıt ve tavsiyelerin özeti 23

6. PROGNOSTİK FAKTÖRLER 23
6.1 Sınıflandırma 23
6.2 Anatomik faktörler 23
6.3 Histolojik faktörler 24
6.4 Klinik faktörler 25
6.5 Moleküler faktörler 26
6.6 Prognostik modeller 25
6.7 Prognostik faktörler için kanıtların özeti ve tavsiyeler 26

7. HASTALIK YÖNETİMİ 28
7.1 Lokalize Tedavi Renal Hücreli Karsinom 28
7.1.1 Giriş 28
7.1.2 Cerrahi tedavi 28
7.1.2.1 Lokalize RHK'de radikal nefrektomiye karşı nefron koruyucu cerrahi 28
7.1.2.1.1 T1 RHK 28
7.1.2.1.2 T2 RHK 29
7.1.2.1.3 T3 RHK 29
7.1.2.2 İlgili prosedürler 29
7.1.2.2.1 Adrenalektomi 29
7.1.2.2.2 Klinik olarak negatif lenf nodları (cN0) için lenf nodu diseksiyonu 29
7.1.2.2.3 Embolizasyon 30
7.1.2.2.4 Lokalize RHK tedavisi için kanıt ve tavsiyelerin özeti 30
7.1.3 Radikal ve kısmi nefrektomi teknikleri 30
7.1.3.1 Radikal nefrektomi teknikleri 30
7.1.3.2 Parsiyal nefrektomi teknikleri 31
7.1.3.2.1 Açık ve laparoskopik yaklaşım 31
7.1.3.2.2 Açık ve robotik yaklaşım 31
7.1.3.2.3 Açık ve el destekli yaklaşım 31
7.1.3.2.4 Açık ve laparoskopik yaklaşımlar ile robotik yaklaşımlar 32
7.1.3.2.5 Laparoskopik ve robotik yaklaşım
7.1.3.2.6 Laparoskopik transperitonal ve retroperitonal yaklaşım 32
7.1.3.2.7 Cerrahi hacim 32
7.1.3.2.8 Parsiyel nefrektomi öncesi preoperatif embolizasyon 32
7.1.3.3 Histopatolojik örneklerde pozitif cerrahi sınırla 32
7.1.3.4 Radikal ve parsiyel nefrektomi teknikleri için kanıt ve tavsiyelerin özeti 32
7.1.4 Cerrahiye alternatif olarak terapötik yaklaşımlar 33
7.1.4.1 Cerrahi ve cerrahi olmayan tedavi 33
7.1.4.2 Aktif izlem ve bekle-gör 33
7.1.4.3 Aktif izlem öncesi renal tümör biyopsisinin rolü 34
7.1.4.4 Tümör ablasyon 34
7.1.4.4.1 Renal kitle biyopsisinin rolü 34
7.1.4.4.2 Kriyoablasyon 34
7.1.4.4.3 Radyofrekans ablasyonu 35
7.1.4.4.4 Tümör ablasyonu ve cerrahi 35
7.1.4.4.5 Stereotaktik ablatif radyoterapi 35
7.1.4.4.6 Diğer ablatif teknikler
7.1.4.4.7 Cerrahiye alternatif olarak terapötik yaklaşımlar için kanıt ve öneri özeti 36
7.2 Lokal ileri RCC tedavisi 36
7.2.1 Giriş 36
7.2.2 Lokal İleri RCC'de Lenf Nodu İnvazyonunun Rolü 36
7.2.2.1 Lokal ileri RCC'de klinik olarak lenf nodu negatiflerin (cN-) yönetimi 36
7.2.2.2 Lokal ileri RCC'de klinik olarak lenf nodu pozitiflerin (cN+) yönetimi 37

7.2.3 Lokal ileri unrezektable RCC'lerin yönetimi 37
7.2.4 Venöz Tümör Trombüsü olanlarda RCC yönetimi 37
7.2.4.1 Venöz tümör trombüsü olan hastalarda cerrahi için kanıt dayanağı 37
7.2.4.2 Farklı cerrahi stratejiler için kanıt dayanağı 37
7.2.4.3 Venöz tümör trombüsü ile RCC tedavisi için kanıt ve önerilerin özeti 37
7.2.5 Neoadjuvan ve adjuvan tedavi 37
7.2.5.1 Neoadjuvan ve adjuvan tedavi için kanıt ve tavsiyelerin özeti 40
7.3 İleri/metastatik RCC 40
7.3.1 İleri/Metastatik RCC'nin Lokal Tedavisi 40
7.3.1.1 Sitoredüktif Nefrektomi 40
7.3.1.1.1 Primer Tümörün Embolizasyonu 42
7.3.1.1.2 İleri/metastatic RCC'nin lokal tedavisi için kanıt ve önerilerin özeti 42
7.3.2 Metastatik RCC'de Metastazların Lokal Tedavisi 42
7.3.2.1 Komplet vs hiç/inkomplet metastazektomi 43
7.3.2.2 RCC kemik metastazları için lokal tedaviler 43
7.3.2.3 RCC beyin metastazları için lokal tedaviler 43
7.3.2.4 Metastaz embolizasyonu 43
7.3.2.5 cM0 hastalarda metastazektomi sonrası adjuvan tedavi 43
7.3.2.6 Metastatik RCC'de metastazların lokal tedavisi için kanıt ve tavsiyelerin özeti 44
7.4 İleri/Metastatik RCC'de Sistemik Tedavi 45
7.4.1 Kemoterapi 45
7.4.1.1 İlerlemiş/metastatik RCC'de sistemik tedavi için öneri 45
7.4.2 Hedefe Yönelik Tedaviler 45
7.4.2.1 Tirozin kinaz inhibitörleri 45
7.4.2.1.1 Sorafenib 45
7.4.2.1.2 Sunitinib 45
7.4.2.1.3 Pazopanib 45
7.4.2.1.4 Axitinib 46
7.4.2.1.5 Cabozantinib 46
7.4.2.1.6 Lenvatinib 46
7.4.2.1.7 Tivozanib 46
7.4.2.2 Monoklonal VEGF antikor 46
7.4.2.3 mTOR inhibitörleri 47
7.4.2.3.1 Temsirolimus 47
7.4.2.3.2 Everolimus 47
7.4.2.4 Metastatik berrak hücreli RCC'de hedefe yönelik tedavi için kanıt ve tavsiyelerin özeti 47
7.4.3 İmmünoterapi 47
7.4.3.1 İmmün checkpoint inhibitörleri 47
7.4.3.1.1 İmmüno-onkoloji monoterapi 47
7.4.3.2 İmmünoterapi/kombinasyon tedavisi 48
7.4.4 Terapötik stratejiler 51
7.4.4.1 Berrak hücreli metastatik RCC'li tedavi görmemiş hastalar 51
7.4.4.1.1 Berrak hücreli metastatik RCC'de sistemik tedaviyi sıralama 51
7.4.4.1.2 cc-mRCC'de immünoterapi için kanıt ve önerilerin özeti 51
7.4.4.1.3 Sarkomatoid özellikli böbrek tümörleri 53
7.4.4.1.3.1 Sarkomatoid özelliklere sahip RCC'de hedefe yönelik tedavi için kanıt ve öneri özeti 54
7.4.4.2 Berrak hücreli olmayan metastatik RCC'li hastaların tedavisi 55
7.4.4.2.1 Berrak hücreli olmayan metastatik RCC'de hedefe yönelik tedavi için kanıt ve öneri özeti 55
7.4.4.3 Papiller metastatik RCC 55

7.4.4.3.1 Berrak hücreli olmayan metastatik RCC'de hedefe yönelik tedavi için kanıt ve öneri özeti 56
7.4.4.4 Nadir tümörlü hastaların tedavisi 56
7.4.4.4.1 Renal medüller karsinom 56
7.4.4.5 Herediter RCC'nin Tedavisi 56
7.4.4.5.1 von-Hippel-Lindau-hastalığıyla ilişkili RCC 56
7.5 Lokalize hastalığın tedavisinden sonra lokal rekürrens RCC 56
7.5.1 Nefron koruyucu yaklaşımlardan sonra lokal rekürrens 57
7.5.2 Radikal nefrektomi sonrası lokal rekürrens 57
7.5.3 Lokalize hastalığın tedavisinden sonra lokal rekürrens RCC hakkında kanıt ve tavsiye özeti 58

8. RCC'de takip 58
8.1 Giriş 58
8.2 Hangi hastalar için hangi görüntüleme tetkikleri ve ne zaman? 59
RCC'de RN veya PN veya ablatif tedavileri takiben sürveyans için kanıt ve tavsiyelerin özeti 60
8.3 Araştırma öncelikleri 61

9. REFERANSLAR 61

10. ÇIKAR ÇATIŞMASI 93

11. KAYNAK BİLGİLERİ 93

1. GİRİŞ

1.1 Hedefler ve faaliyet alanı

Avrupa Üroloji Derneği (EAU) Renal Hücreli Karsinom (RHK) Paneli; ürologlara RHK yönetimi için kanıta dayalı bilgiler ve öneriler sağlamak için bu tedavi kılavuzunu derlemiştir.

Tedavi kılavuzlarının uzmanlar için mevcut en iyi kanıtları sunduğu fakat Kılavuz tavsiyelerini takip etmenin mutlaka en iyi sonucu vermeyeceği dikkate alınmalıdır. Kılavuzlar bireysel hastalar için tedavi kararları verilirken asla klinik uzmanlığının ve tedavi yönteminin yerini alamaz. Bunun yerine kişisel değerleri ve tercihleri hastaların bireysel koşullarını dikkate alırken kararların odaklanmasına yardımcı olur. Kılavuzlar zorunlu değildir ve yasal olarak standart tedavi yöntemi değildir.

1.2 Panel bileşimi

RHK Kılavuz Paneli; böbrek kanseri alanında özel uzmanlığa sahip ürolojik cerrahlar, onkologlar, metodolojistler, patolog ve radyologdan oluşan uluslararası bir klinik grubudur. Panel 2015'ten itibaren kılavuzlar için bir tüketici perspektifi sağlamak üzere bir hasta avukatını bünyesine katmıştır. Bu belgenin hazırlanmasında yer alan tüm uzmanlar olası çıkar çatışması durumları için beyanlarını EAU web sitesinde sunmuştur. (Uroweb:http://uroweb.org/guideline/renalcellcarcinoma/)

1.3 Teşekkür

RHK Kılavuz İlkeleri Paneli bu belgenin iki bölümü için Prof.Dr.O.Hes (Patolog, Pilzen, Çek Cumhuriyeti) tarafından sağlanan sürekli metodolojik ve bilimsel destek için çok minnettardır: Histolojik tanı ve Diğer böbrek tümörleri.

1.4 Mevcut yayınlar

Kağıt baskılı ve iOS ve Android cihazlar için bir uygulama olarak RHK Kılavuzlarının ana bulgularını sunan hızlı referans belgeleri (Cep Kitapçıkları) mevcuttur. Bunlar tam metin versiyonu ile birlikte danışma gerektirebilecek kısaltılmış versiyonlardır. EAU RHK Kılavuzlarının tüm sürümlerinin bir dizi çevirisinin yanı sıra çeşitli bilimsel yayınlar mevcuttur [1]. Tüm belgelere EAU web sitesinden erişilebilir: http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/.

1.5 Yayın geçmişi ve özet değişiklikleri

1.5.1 Yayın geçmişi

EAU RHK Kılavuzları ilk olarak 2000 yılında yayınlanmıştır. 2022 RHK Kılavuzu 2021 yayınının önemli bir güncellemesini sunar.

1.5.2 Özet değişiklikleri

2022 RHK Kılavuzlarının tüm bölümleri Kılavuzun 2021 versiyonuna göre güncellenmiştir. Referanslar belgelere eklenmiştir.

Aşağıdaki bölümlere yeni veriler dahil edilmiştir ve değişen kanıt özetleri ve önerilerle eklenmiştir:

5.4 RHK'nin tanısal değerlendirmesi için kanıt ve tavsiyelerin özeti

Öneriler	Güç derecesi
Sistemik tedavi veya sitoredüktif nefrektomi düşünüldüğünde metastatik hastalarda beyin BT/MRG'yi önerin.	Zayıf
Görüntülemede önemli bir solid bileşen görülmediği sürece kistik böbrek kitlelerinden böbrek tümörü biyopsisi yapmayın.	Güçlü

5.5 RHK'nin genetik değerlendirmesi için kanıt ve tavsiyelerin özeti

Kanıt özeti	LE
Kalıtsal böbrek kanserinin tüm böbrek kanseri vakalarının %5-8'ini oluşturduğu düşünülmektedir fakat bu sayı muhtemelen en az değerde kayda alınmaktadır.	3
Böbrek kanseri durumunda hastanın yaşı 46 veya daha küçükse yada bilateral yada multifokal tümörleri varsa yada birinci veya ikinci derece akrabasında RHK ve/veya bilinen bir patojenik varyantı olan yakın kan akrabasında belirli histolojik özelliklerle (metne bakın) herediter kanser riski önemli ölçüde daha yüksektir.	3
Herediter RHK tespiti karar verme ve takip için benzersiz etkilere sahiptir.	3

Öneriler	Güç derecesi
Bilateral veya multifokal tümörleri ve/veya RHK ile birinci veya ikinci derece akrabası yada bilinen bir patojenik varyantı yada varlığı düşündüren spesifik histolojik özellikleri olan yakın bir akrabası olan 46 yaşından küçük hastalarda herediter RHK formu üzerinden değerlendirme yapın.	Güçlü
Herediter böbrek kanserinden şüphelenilmesi durumunda hastaları genetik analiz veya kapsamlı bir klinik bakım merkezine sevk edin.	Güçlü

7.1.2.2.4 Lokalize RHK tedavisi için kanıt ve tavsiyelerin özeti

Öneriler	Güç derecesi
Organa sınırlı hastalığı olan hastalara genişletilmiş bir lenf düğümü diseksiyonu önermeyin.	Zayıf

7.1.3.4 Radikal ve parsiyel nefrektomi teknikleri için kanıt ve önerilerin özeti

Kanıt özeti	LE
Ameliyat sonrası cerrahi ve tıbbi komplikasyonlar, pozitif cerrahi sınırlar ve böbrek fonksiyonu açısından transperitoneal ve retroperitoneal laparoskopik PN farklılık göstermez.	2a

Öneriler	Güç derecesi
Pozitif cerrahi sınırı olan hastalarda özellikle de pT3a'nın üst evresinde olan hastalarda daha sık takip yapın.	Zayıf

7.2.4.3 Venöz tümör trombüsü ile RHK tedavisi için kanıt ve tavsiyelerin özeti

Öneriler	Güç derecesi
Nefrektomi sırasında prognoz ve takip için klinik olarak büyümüş lenf nodlarını çıkarın.	Zayıf

7.2.5.1 Neoadjuvan ve adjuvan tedavi için kanıt ve tavsiyelerin özeti

Kanıt özeti	LE
Adjuvan TKI tedavisi, nefrektomi sonrası OS'yi iyileştirmez.	1b
Yüksek riskli RHK'li hastalarda nefrektomi sonrası adjuvan pembrolizumab ilerlemesiz sağkalımı iyileştirir.	1b
Bir RCT' de seçilmiş orta/yüksek veya yüksek riskli hastalarda veya hastalık kanıtı olmayan M1hastalarda adjuvan pembrolizumab hastalıksız sağkalımı iyileştirir.	1b

Öneriler	Güç derecesi
Cerrahiyi takiben çalışmada tanımlandığı üzere* rekürrens açısından yüksek riskli berrak hücreli (cc) RHK'si olan hastalara küratif amaçlı adjuvan pembrolizumab önerin.	Güçlü

**pT2 G4 veya pT3 herhangi bir G; pT4 herhangi bir G; pN+ herhangi bir G.*

7.3.2.6 Metastatik RHK'de metastazların lokal tedavisi için kanıt ve tavsiyelerin özeti

Kanıt özeti	**LE**
Tek kollu prospektif ve retrospektif bir çalışma, progresyon nedeniyle sistemik tedavi gerekmeden önce oligometastazların 16 aya kadar gözlemlenebileceğini destekle-mektedir.	2a

Öneriler	**Güç derecesi**
Sistemik tedavi gerektiren hızlı ilerleyici metastatik hastalığı ekarte etmek için metastazektomiden önce hastalık durumunu doğrulayıcı bir aksiyel tarama yapın.	Zayıf
Rezeke edilemeyen oligometastazlar için sistemik tedaviye başlamadan önce ilerleme doğrulanana kadar hastanızla gözlem periyodu hakkında görüşün.	Zayıf

7.4.2.4 Berrak hücreli metastatik RHK'de hedefe yönelik tedavi için kanıt ve tavsiyelerin özeti

Öneriler	**Güç derecesi**
Sarkomatoid özelliklere sahip cc-mRHK için immun sistem kontrol nokta-sıinhibitörü kombinasyon tedavisi sunun.	Zayıf

7.4.4.1.2 Berrak hücreli metastatik RHK'de immünoterapi için kanıt ve önerilerin özeti

Kanıt özeti	**LE**
Sıralamalı sistemik tedavi	
Nivolumab artı ipilimumab, %15 oranında grade 3-5 toksisite ve %1.5 tedaviye bağlı ölümlerle ilişkilendirilmiştir. Tirozin kinaz inhibitörü bazlı IO kombinasyon tedavileri, tedaviye bağlı ölümlerin %61-72 ve %1'i arasında değişen oranlarda grade 3-5 toksisite ile ilişkilendirilmiştir.	1b

Öneriler	**Güç derecesi**
Tedavi görmemiş hastalar	
Bir veya iki basamak tedaviden sonra immün kontrol noktası inhibitörü-naif vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü (VEGFR)-refrakter berrak hücreli metastatik renal hücreli karsinom (cc-mRHK) için nivolumab veya cabozantinib önerin.	Güçlü

7.4.4.1.3.1 Sarkomatoid özelliklere sahip RHK'de hedefe yönelik tedavi için kanıt ve öneri özeti

Kanıt özeti	**LE**
Sarkomatoid özelliklere sahip cc-RHK'nin deneme alt küme analizinde, immün kontrol noktası inhibitörü kombinasyon tedavisi, PFS ve OS açısından sunitinib'den üstündür.	2a

Öneriler	**Güç derecesi**
Sarkomatoid özelliklere sahip cc-mRHK için immün kontrol noktası inhibitörü kombinasyon tedavisi sunun.	Zayıf

7.4.4.2.1 Berrak hücreli olmayan metastatik RHK'de hedefe yönelik tedavi için kanıt ve öneri özeti

Kanıt özeti	**LE**
mTOR inhibitörleri ve VEGF hedefli tedaviler cc-mRHK olmayanlarda sınırlı aktivi-teye sahiptir. Sunitinib için everolimusa göre iyileştirilmiş onkolojik sonuçlar için anlamlı olmayan bir eğilimvardır.	2a
cc-mRHKolmayan hastalarda sunitinib, faz II çalışmaların ve hasta alt gruplarının sistematik bir incelemesinde everolimusa göre PFS'yi iyileştirmiştir.	2a

Öneriler	**Güç derecesi**
Papiller RHK dışındaki ccRHK olmayan alt tipleri olan hastalara sunitinib önerin.	Zayıf

7.4.4.3.1 Papiller metastatik RHK'de hedefe yönelik tedavi için kanıt ve tavsiyelerin özeti

Kanıt özeti	LE
Cabozantinib, ek moleküler testler yapılmadan ileri pRHK'li hastalarda sunitinib'e göre PFS'yi iyileştirdi.	2a
Savolitinib, MET-ilişkili ileri pRHK'li hastalarda sunitinib'e göre PFS'yi iyileştirdi.	2a
Pembrolizumab, pRHK alt grubundaki tek kollu bir çalışmada uzun süreli medi-yan OS ile sonuçlanmıştır.	2a

Öneriler	Güç derecesi
İleri papiller RHK (pRHK) olan hastalara moleküler test yapılmadan kabozan-tinib önerin.	Zayıf
MET-ilişkili ileri pRHK'li hastalara savolitinib önerin.	Zayıf
Pembrolizumab'ı moleküler testler olmaksızın ileri pRHK'li hastalara önerin.	Zayıf

7.5.1 Lokal hastalığın tedavisinden sonra lokal olarak tekrarlayan RHK hakkında kanıt ve tavsiye özeti

Kanıt özeti	LE
Özellikle olumsuz prognostik parametreler ve olumlu performans durumu yokluğunda ve sistemik progresyon yokluğunda lokal nükslerin cerrahi veya perkütan tedavisi düşünülmelidir.	3
Nefron koruyucu prosedürler veya nefrektomi sonrası bölgesel olarak tekrarlayan RHK için en uygun bölgesel tedavi yöntemi tanımlanmamıştır.	3

Öneriler	Güç derecesi
Teknik olarak mümkün olduğunda ve olumsuz prognostik özellikler, komorbidite-ler ve yaşam beklentisi dengelendikten sonra bölgesel olarak tekrarlayan hastalıkta lokal tedavileri önerin.	Zayıf

2. YÖNTEMLER

2.1 Veri tanımlama

2022 Kılavuzları için Tablo 2.1'de listelendiği gibi bölümler için yapılandırılmış bir literatür değerlendirmesi yoluyla yeni ve ilgili kanıtlar belirlenmiş, derlenmiş ve değerlendirilmiştir.

Kanıtların yüksek kesinliğini temsil eden çalışmalarla (meta-analiz içeren veya içermeyen sistematik incelemeler, randomize kontrollü çalışmalar (RCT'ler) ve yalnızca tedavi edici müdahaleler için ileriye dönük randomize olmayan karşılaştırmalı çalışmalarla sınırlı olan geniş ve kapsamlı bir kapsam araştırması yapıldı ve sistematik incelemeler ve tanısal doğruluk çalışmaları için iyi tanımlanmış referans standartları olan ileriye dönük çalışmalar) İngilizce dilinde yayınlanmıştır. Belirli bir konu için daha yüksek düzeyde veri bulunmaması durumunda, dahil edilmek üzere daha düşük düzeyli kanıtlar dikkate alınmıştır. Araştırma 25 Haziran 2020 ile 28 Mayıs 2021 arasında yayınlanan makalelerle sınırlıdır. Kapsanan veritabanları Medline, EMBASE ve Cochrane Library'yi içerir. Veri tekilleştirmeden sonra toplam 2.644 benzersiz kayıt belirlenerek toplanarak ve uygunluk açısından taranmıştır.

2022 RHK Kılavuzları yayınına toplam 71 yeni referans dahil edilmiştir. Çevrimiçi olarak araştırma stratejisi web sitesinde yayınlanmıştır. (https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/?type=appendices-publications.)

Kılavuzlardaki her bir tavsiye için temeli değiştirilmiş bir PUANLAMA metodolojisine dayanan bir çevrimiçi güç derecelendirme formu vardır [2]. Her bir güç derecelendirme formu bir dizi temel unsuru ele alır;

1. Tavsiye için var olan kanıtların genel kalitesi; Bu metinde kullanılan referanslar Oxford Kanıta Dayalı Tıp Kanıt Düzeyleri Merkezi'nden değiştirilmiş bir sınıflandırma sistemine göre derecelendirilir [3];
2. Etkinin büyüklüğü (bireysel veya birleşik etkiler);
3. Sonuçların kesinliği (kesinlik, tutarlılık, heterojenlik ve diğer istatistiksel veya çalışmayla ilgili faktörler);

4. İstenen ve istenmeyen sonuçlar arasındaki denge;
5. Hasta değerlerinin ve tercihlerinin müdahale üzerindeki etkisi;
6. Hasta değerlerinin ve tercihlerinin kesinliği.

Bu temel unsurlar heyetin her bir tavsiyenin güç derecesini tanımlamak için kullandığı temeldir.

Her bir tavsiyenin gücü, "güçlü" veya "zayıf" sözcükleri ile temsil edilir [4]. Her önerinin gücü, alternatif yönetim stratejilerinin arzu edilen ve istenmeyen sonuçları, kanıtların kalitesi (tahminlerin kesinliği dahil) ve hasta değerleri ve tercihlerinin doğası ve değişkenliği arasındaki denge ile belirlenir. Güç derecelendirme formları çevrimiçi olarak sunulacaktır.

Belirli bölümler öncelikli konulara veya sorulara dayalı olarak Heyet tarafından görevlendirilen ve üstlenilen sistematik incelemeler yoluyla güncellendi. Bu incelemeler standart Cochrane sistematik inceleme metodolojisi kullanılarak gerçekleştirilmiştir : http://www.cochranelibrary.com/about/aboutcochranesystematic-reviews.html.

Table 2.1: Güncellemenin açıklaması ve inceleme metodolojisinin özeti

Bölüm	İnceleme metodolojisinin kısa açıklaması
1. Giriş	Uygulanamaz.
2. Yöntemler	Uygulanamaz.
3. Epidemiyoloji, etiyoloji ve patoloji	Bu bölüm, yapılandırılmış bir literatür değerlendirmesine dayalı bir anlatı incelemesi ile güncellendi.
4. Evreleme ve derecelendirme sınıflandırma sistemleri	Bu bölüm, yapılandırılmış bir literatür değerlendirmesine dayalı bir anlatı incelemesi ile güncellendi. Bölüm 3.4.5.1 (Anjiyomiyolipom tedavisi) sistematik bir gözden geçirme yoluyla güncellenmiştir [5].
5. Tanı değerlendirmesi	Bölüm 5.2 (Diyagnostik görüntüleme) sistematik bir incelemeye [6] dayalı olarak revize edilmiştir. Bölümün geri kalanı yapılandırılmış bir literatür değerlendirmesi ile güncellendi.
6. Prognoz	Bu bölüm, yapılandırılmış bir literatür değerlendirmesine dayalı bir anlatı incelemesi ile güncellendi.
7. Tedavi (Hastalık yönetimi)	Bölüm 7.1.2 ve 7.2.4 (Bölgesel olarak ilerlemiş hastalığın tedavisi) güncellenmiş bir sistematik incelemeye dayalı olarak revize edilmiştir. Alt bölüm 7.1.4.4.2 (Kriyoablasyona karşı parsiyel nefrektomi) bir SR [7] aracılığıyla güncellenmiştir. Bölüm 7.4.2'nin (Metastatik RHK için hedefli tedavi) bazı yönleri bir Cochrane sistematik incelemesi yoluyla güncellenmiştir [8]. Bölüm 7.4.4.2 (Net olmayan hücreli metastatik RHK) bir SR [9] aracılığıyla güncellendi. Bu bölümün geri kalanı, berrak hücreli olmayan RHK ve von Hippel-Lindau (VHL) ile ilgili RHK hakkında ayrı bölümler de dahil olmak üzere kapsamlı bir şekilde yeniden yapılandırılmıştır.
8. RHK'de takip ve radikal/parsiyel nefrektomi ve ablatif tedaviler sonrası izlem	Bu bölüm, yapılandırılmış bir literatür değerlendirmesine dayalı bir anlatı incelemesi ile güncellendi. RHK heyeti tarafından oluşturulan ileriye dönük bir veri tabanının bulguları dahil edilmiştir [10, 12].

Ek metodoloji bilgileri bu baskının genel Metodoloji bölümünde ve EAU web sitesinde çevrimiçi olarak bulunabilir: http:// uroweb.org/guidelines/. EAU Kılavuzlarını onaylayan Derneklerin bir listesi de yukarıdaki adresten çevrimiçi olarak görüntülenebilir.

2.2 Değerlendirme

Sistematik incelemelerden çıkan tüm yayınlar hakemli incelemeye tabi tutulmuştur. RHK Kılavuzunun 2021 baskısı, yayınlanmadan önce hakem denetiminden geçmiştir.

2.3 Gelecek hedefleri

RHK Kılavuz Yöenergesi klinik kalite göstergelerinin geliştirilmesinin yanı sıra hasta tarafından bildirilen sonuçlara odaklanmayı destekler. Bu hasta grubu için bir dizi temel kalite göstergesi seçilmiştir:

- pulmoner metastaz evrelemesi için toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) yapılan hastaların oranı;
- ilk tedavi olarak nefron koruyucu cerrahi (NSS) uygulanan T1aN0M0 tümörlü hastaların oranı;
- sistemik tedavi önerilen metastatik RHK'li (mRHK) hastaların oranı;
- İlk tedavi olarak minimal invaziv veya operatif tedavi gören ve 30 gün içinde ölen hastaların oranı.

Panel bir dizi Avrupa merkezindeki RHK hastalarının takibindeki mevcut uygulamaları araştırmak için bir veri tabanı oluşturmuştur. Tekrarlama modellerinin değerlendirilmesi ve görüntüleme tekniklerinin kullanılması bu proje için birincil sonuçlardır.

Devam eden ve yeni sistematik incelemelerin sonuçları RHK Kılavuzlarının gelecekteki güncellemelerine dahil edilecektir:

- ≥T2 tümörler için en iyi tedavi seçeneği nedir?
- Rekürrens açısından yüksek risk taşıyan renal hücreli karsinom için adjuvan hedefli tedavi;
- Robotik/laparoskopik parsiyel nefrektomiyi takiben intraperitoneal nüks prevalansının sistematik olarak gözden geçirilmesi;
- Radikal ve parsiyel nefrektomi için bireysel, birim ve hastane cerrahi hacminin sistematik olarak gözden geçirilmesi ve sonuçlar üzerindeki etkileri;
- Tekrarlayan hastalık/takip için RECUR veri tabanı analizi.

3. EPİDEMİYOLOJİ, ETİYOLOJİ VE PATOLOJİ

3.1 Epidemiyoloji

Renal hücreli karsinom tüm kanserlerin yaklaşık %3'ünü temsil eder ve en yüksek oranda Batı ülkelerinde görülür [13, 14]. Avrupa'da ve dünya çapında en yüksek değerler Çek Cumhuriyeti ve Litvanya'da bulunmaktadır [14]. Genel olarak son yirmi yılda yakın zamana kadar hem dünya çapında hem de Avrupa'da bu değerlerde yıllık yaklaşık %2'lik bir artış olmuştur ve 2018'de Avrupa Birliği'nde yaklaşık 99.200 yeni RHK vakasına ve 39.100 böbrek kanserine bağlı ölüme yol açmıştır [13, 14]. Avrupa'da RHK için genel ölüm oranları 1990'ların başına kadar arttı ve bu değerler daha sonra genel olarak sabit kaldı veya azaldı [15]. 1980'lerden bu yana İskandinav ülkelerinde ve 1990'ların başlarından itibaren Fransa, Almanya, Avusturya, Hollanda ve İtalya'da ölüm oranlarında bir azalma olmuştur. Ancak bazı Avrupa ülkelerinde (Hırvatistan, Estonya, Yunanistan, İrlanda, Slovakya) ölüm oranları hala artış eğilimi göstermektedir [13, 14].

Renal hücreli karsinom böbrek içindeki en yaygın solid lezyondur ve tüm böbrek malignitelerinin yaklaşık %90'ını oluşturur. Spesifik histopatolojik ve genetik özelliklere sahip farklı RHK alt tiplerini içerir [16]. Erkeklerde kadınlara göre 1.5:1'lik bir baskınlık vardır ve yaşlı popülasyonda bu oran daha yüksektir [14, 17].

3.2 Etiyoloji

Genel risk faktörleri (tehlike oranı [HR]: 1,23-1,58), obezite (HR 1,71), BMI (> 35'e karşı <25) ve hipertansiyon (HR: 1,70) gibi yaşam tarzı faktörlerini içerir [14, 17]. RHK'li hastaların %50,2'si halen sigara içmekte veya eski sigara içicisidir. Histolojik olarak, kromofob karsinomalı hastalarda mevcut veya eski sigara içenlerin oranı %38'den toplayıcı kanal/medüller karsinomu olanlarda %61.9'a kadar değişmektedir [18]. Yakın tarihli bir sistematik derlemede diyabetin de zararlı olduğu bulunmuştur [19]. Böbrek kanseri olan birinci derece bir akrabaya sahip olmak RHK riskinin artmasıyla da ilişkilidir. Orta düzeyde alkol tüketimi henüz bilinmeyen nedenlerle koruyucu bir etkiye sahip gibi görünürken herhangi bir fiziksel aktivite düzeyinin de küçük bir koruyucu etkisi olduğu görülmektedir [14, 19-23]. Spesifik beslenme alışkanlıkları ve belirli kanserojenlere mesleki maruziyet dahil olmak üzere RHK riskinin daha yüksek veya daha düşük olmasıyla ilişkili bir dizi başka faktörde öne sürülmüştür ancak literatür yetersizdir [17]. En etkili profilaksi sigara içmekten kaçınmak ve obeziteyi azaltmaktır [14, 17].

3.2.1 Epidemiyoloji, etiyoloji ve patoloji için kanıt ve tavsiye özeti

Kanıt özeti	LE
Sigara, obezite ve hipertansiyon dahil olmak üzere doğrulanmış birkaç risk faktörü tanımlanmıştır. Bunlar RHK için kesin risk faktörleri olarak kabul edilir.	2a

Öneriler	Güç derecesi
Fiziksel aktiviteyi artırmak, sigarayı bırakmak ve obez hastalarda kilo vermek RHK riskini azaltmak için birincil derecede önleyici tedbirlerdir.	Güçlü

3.3 Histolojik tanı

Renal hücreli karsinom 2016 Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırmasında tanımlanan geniş bir histopatolojik varlık yelpazesini içerir [16]. Üç ana RHKtipi vardır: berrak hücre (ccRHK), papiller (pRHK tip I ve II) ve kromofob (chRHK). RHK tip sınıflandırması sitogenetik ve genetik analizlerle doğrulanmıştır [16, 24] (LE: 2b). Toplayıcı kanal karsinomu ve diğer nadir böbrek tümörleri Bölüm 3.3'te tartışılmıştır.

Histolojik tanı RHKtipinin yanı sıra; nükleer derece, sarkomatoid özellikler, vasküler invazyon, tümör nekrozu ve toplayıcı sistem invazyonu ve peri-renal yağ, pT ve hatta pN kategorilerinin değerlendirilmesidir. Dört kademeli WHO/ ISUP (Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği) derecelendirme sistemi Fuhrman derecelendirme sisteminin yerini almıştır [16].

3.3.1 Berrak hücreli RHK

Genel olarak, berrak hücreli RHK(ccRHK) iyi sınırlıdır ve genellikle bir kapsül yoktur. Kesik yüzeyi altın sarısıdır sıklıkla hemoraji ve nekroz ile birliktedir. 3p kromozomunun kaybı ve 3p25 kromozomunda von Hippel-Lindau (VHL) geninin mutasyonu sıklıkla bulunur. Von Hippel-Lindau protein fonksiyonunun kaybı tümörün başlamasına, ilerlemesine ve metastazlara katkıda bulunur. 3p lokusu en az dört ek ccRCC tümör baskılayıcı gen (UTX, JARID1C, SETD2, PBRM1) barındırır [24]. Genel olarak, ccRHK, pRHKve chRHK ile karşılaştırıldığında daha kötü bir prognoza sahiptir ancak bu fark evre ve derece için düzeltme yapıldıktan sonra ortadan kalkar [25, 26]. Prognozla ilgili ayrıntılar için bkz. Bölüm 6.3 – Histolojik faktörler.

3.3.2 Papiller RHK

Papiller RHK, RHK'nin en sık karşılaşılan ikinci morfotipidir. Papiller RHKgeleneksel olarak iki tipe ayrılmıştır [16]. Klinik ve biyolojik olarak farklı olduğu gösterilen Tip I ve II pRHK; pRHK tip I, MET'nin aktive edici germ hattı mutasyonları ile ilişkilidir ve pRHK tip II, NRF2-ARE yolunun aktivasyonu ve en az üç alt tip ile ilişkilidir [27]. Tip II pRHK, heterojen bir tümör grubu sunar ve gelecekte substratifikasyon beklenir, örneğin onkositik pRHK [16].

pRHK tip I'in tipik bir histolojisi (herhangi bir bağlanma olmadan dar papilla ve sadece papilladaki mikrokapillerler) tipik klinik belirtilerini açıklar. Herhangi bir bağlayıcılığı olmayan dar papillalar ve sert bir yalancı kapsül ideal yuvarlak şekli (Pascal yasası) ve kırılganlığı (örneklerin "kıyılmış et" yapısına sahiptir) açıklar. Tümör büyümesi tümörün daha sonra "büyümesine" neden olan hiperozmotik proteinlerin bir kaynağı olan papillaların nekrotizasyonuna tümörün içindeki sıvıya ve yalnızca serpijinöz kontrast arttırıcı bir kenara neden olur. Mikrokapillerlerdeki durgunluk BT'deki minimal kontrast sonrası zayıflamayı açıklar. Papiller RHK tip 1 patolojik olarak değiştirilmiş bir kisti (Bosniak IIF veya III) taklit edebilir. pRHK tip 1'in tipik belirtileri aşağıdaki gibidir: koyu sarı renk, daha sıklıkla ekzofitik, ekstrarenal büyüme, düşük dereceli ve düşük malignite potansiyeli; bu tümörlerin %75'inden fazlası NSS cerrahisi ile tedavi edilebilir. Muhtemelen tümör papillalarının frajil olmasından dolayı önemli oranda renal tümör biyopsi traktı ekim riski (%12.5) mevcuttur [28]. Papiller RHK tip I daha yaygındır ve genellikle pRHK tip II'den daha iyi prognoza sahip olduğu kabul edilir [16, 26, 29].

3.3.3 Kromofobik RHK

Genel olarak chRHK uçuk ten rengi, nispeten homojen ve sert, iyi sınırlı, kapsülsüz bir kitledir. Kromofob RHK doğuştan gelen nükleer atipi nedeniyle Fuhrman derecelendirme sistemi tarafından derecelendirilemez. Alternatif bir derecelendirme sistemi önerilmiştir ancak henüz doğrulanmamıştır [16]. Y, 1, 2, 6, 10, 13, 17 ve 21 kromozomlarının kaybı tipik genetik değişikliklerdir [16]. Prognoz,yüksek beş yıllık nükssüz sağkalım (RFS) ve on yıllık kansere özgü sağkalım (CSS) ile nispeten iyidir [30]. Beş ve on yıllık nükssüz sağkalım oranları sırasıyla %94,3 ve %89,2 idi. Hastaların %5.7'sinde tekrarlayan hastalık gelişmiş ve metastatik hastalık tanılarının %54'ü en sık kemik olmak üzere tek bir organı tutan uzak metastazlarla %76.5 olarak başvurmuştur. Cerrahi olarak rezeke edilen chRHK sonrası nüks ve ölüm nadirdir. Pıhtılaşma nekrozu veya sarkomatoid özellikleri olmayan tamamen eksize edilmiş lezyonlar < pT2a için prognoz mükemmeldir [31]. Yeni WHO/ISUP derecelendirme sistemi eski "hibrit onkositik kromofob tümörü" chRHK ile birleştirir.

3.4 Diğer renal tümörler

Diğer renal tümörler kalan renal kortikal tümörleri oluşturur. Bunlar bir grup sınıflandırılmamış karsinomların yanısıra bazıları daha yeni tanımlanmış, çeşitli yaygın olmayan, sporadik ve ailesel karsinomlardır. Bu tümörlerin bir özeti Tablo 3.1 de verilmiştir, ancak bazı klinik olarak ilgili olan tümörler ve son derece nadir türler aşağıda belirtilmiştir.

3.4.1 ***Renal medüller karsinom***

Renal medüller karsinom (RMK) ağırlıklı olarak orak hücreli hemoglobinopatileri (orak hücre karakteri dahil) olan genç erişkinlerde (ortanca yaş 28) teşhis edilen, tüm RHK'ların <% 0,5'ini oluşturan çok nadir bir tümördür. Genel olarak sınırları belirsiz bir şekilde merkezde konumlanmıştır. Renal medüller karsinom en agresif RHK'lardan biridir [33,34] ve çoğu hasta (~67%) metastatik hastalık ile başvuracaktır [33, 35]. Görünüşte lokalize hastalıkla başvuran hastalarda bile bundan kısa bir süre sonra, genelde birkaç hafta içinde makrometastazlar gelişebilir (tedavi için 7.bölüme bakınız).

3.4.2 ***Son dönem böbrek yetmezliği ile ilişkili karsinom; edinilmiş kistik hastalıkla ilişkili RHK***

Kistik dejeneratif değişiklikler (edinilmiş kistik böbrek hastalığı [ACKD]) ve daha yüksek RHK insidansı, son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) tipik özellikleridir. Nativ son dönem böbreklerin renal hücreli karsinomları, hastaların yaklaşık %4'ünde bulunur. Yaşam boyunca RHK geliştirme riskleri, genel popülasyondan en az on kat daha fazladır. Sporadik RHK'larla karşılaştırıldığında, SDBY ile ilişkili RHK'lar genellikle multisentrik ve bilateraldir, genç hastalarda (çoğunlukla erkek) bulunur ve daha az agresiftir. SDBY'deki tümörlerin nispeten yavaş sonucunun, tanı yönteminden mi yoksa spesifik ACKD ilgili moleküler yolaktan mı kaynaklandığı hala net değildir. SDBY tümörlerinin histolojik spektrumu sporadik RHK'unkine benzer olmasına rağmen; pRHK nispeten daha sık görülür [36, 37]. Sadece son dönem böbreklerde meydana gelen spesifik bir RHK subtipi, muhtemelen periyodik takipte SDBY'li hastalarda erken teşhise bağlı ağrısız kliniğe sahip Edinilmiş Kistik Hastalıkla ilişkili RHK (ACD-RHK) olarak tanımlanmıştır [16, 24, 38].

3.4.3 ***Papiller adenom***

Bu tümörler düşük nükleer dereceli papiller veya tübüler bir yapıya sahiptir ve WHO 2016 sınıflamasına göre 15 mm çapa kadar veya daha küçük [39] olabilir [16].

3.4.4 ***Herediter böbrek tümörleri***

RHK'ların yüzde beş ila sekizi herediterdir; bugüne kadar spesifik germline mutasyonları, RHK histolojisi ve komorbiditeler ile ilişkili on herediter RHK sendromu vardır. Herediter RHK sendromları genellikle aile öyküsü, başlangıç yaşı ve ilgili sendromlar için tipik olan diğer lezyonların varlığı ile öne sürülmektedir. Herediter RHK için ortalama yaş 37'dir; Herediter RHK tümörlerinin %70'i, tüm RHK tümörlerinin en düşük ondalık diliminde (46 yaşında) bulunur [40]. Herediter böbrek tümörleri şu sendromlarda bulunur: VHL sendromu, herediter pRHK, Birt-Hogg-Dube sendromu, herediter leiomyomatozis ve RHK (HLRHK), tüberoskleroz, germline süksinat dehidrojenaz (SDH) mutasyonu, nonpolipozis kolorektal kanser sendromu, hiperparatiroidizm-çene tümörü sendromu, fosfat ve tensin homoloğu (PTEN) hamartoma sendromu (PHTS), yapısal kromozom 3 translokasyonu, ailesel non sendromik ccRCC ve BAP1 ile ilişkili RHK [41]. Renal medüller karsinom, herediter hemoglobinopatilerle ilişkisi nedeniyle dahil edilebilir [39, 42-44].

Herediter böbrek kanseri sendromlu hastalarda tekrarlayan cerrahi müdahaleler gerekebilir [45, 46]. Çoğu herediter RHK'da nefron koruyucu yaklaşımlar tavsiye edilir. HLRHK ve SDH sendromları agresif bir lezyon olmaları sebebiyle acil müdahale önerilen istisnalardır. VHL gibi diğer herediter sendromlarda müdahaleleri azaltmak için, en büyük tümörün çapı 3 cm'ye ulaşana kadar takip önerilir [47]. VHL, SDH ve HLRHK için aktif sürveyans (AS), standart bir takip aralığı uygulamak yerine bireysel hastalarda tümörlerin büyüme kinetiğini, boyutunu ve lokasyonunu izlemelidir. Hem renal hem de ekstrarenal lezyonlar için düzenli tarama, bu sendromlar için uluslararası kılavuzları takip etmelidir. Uygun olduğunda multidisipliner ve koordineli bakım sunulmalıdır [48]. HLRHK'da, akrabalarda renal tarama, erken evre RHK'ları [49] tespit eder ve HLRHK'ların benzersiz moleküler profillere sahip olduğu görülür.

Non herediter olmasına rağmen, TFE3 ve TFEB'nin somatik füzyon translokasyonları, 45 yaşından küçük RHK'lı hastaların %15'ini ve RHK tanısı almış çocukların ve genç erişkinlerin %20-45'ini etkileyebilir [50].

Yakın tarihli bir faz II denemesi, VHL hastalarında bir oral HIF-2α (hipoksi ile indüklenebilir faktör) inhibitörü MK-6482'nin klinik aktivitesini göstermiştir [51]. VHL tedavisine ilişkin ek bilgiler Bölüm 7.4.4'te bulunabilir.

3.4.5 ***Anjiyomyolipom***

Anjiyomyolipom (AML), sporadik olarak veya tüberoskleroz kompleksinin bir parçası olarak ortaya çıkabilen benign bir mezenkimal tümördür [52]. Genel prevalans, kadınlarda %0,6 ve erkek popülasyonlarında %0,3 olmak üzere %0,44'tür. Bu hastaların sadece %5'i multipl AML ile başvurur [53]. Anjiyomyolipom, perivasküler epiteloid hücrelerin proliferasyonu ile karakterize, PEComas (perivasküler epitelioid hücre tümörleri) olarak adlandırılan bir aileye aittir. Bazı PEComa'lar agresif davranabilir ve hatta uzak metastazlara neden olabilir. Klasik AML'lar tamamen benigndir [16, 39, 54]. Ultrason (USG), BT ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG), adipoz dokunun varlığı nedeniyle sıklıkla AML'ların teşhisini sağlar; ancak yağdan fakir AML'da tanısal görüntüleme bu lezyonları güvenilir bir şekilde tanımlayamaz. Perkütan biyopsi nadiren faydalıdır. İlk tanısal inceleme sırasında kesin benign olarak tanımlanamayan renal tümörler, kılavuzlardaki RHK tedavisi için sağlanan önerilere göre tedavi edilmelidir. Tüberosklerozda AML, metastatik yayılım olarak değil ancak AML'ların multisentrik yayılımını temsil eden bir şekilde genişlemiş lenf nodlarında bulunabilir. Nadir durumlarda, malign olmayan bir trombüsün renal vene veya inferior vena cava'ya uzanması, AML'ın anjiyotrofik tip büyümesi ile ilişkili bulunabilir. AML'un çok nadir bir varyantı olan epiteloid AML, en az %80 epiteloid hücreler içerir [39, 54]. Epiteloid AML'lar, oldukça değişen oranlarda agresif davranış gösteren potansiyel malignler tümörlerdir [55]. Epiteloid AML'lerin biyolojik davranışını tahmin etme kriterleri WHO 2016 [39, 54] tarafından önerilmiştir. Anjiyomyolipom genel olarak yavaş ve istikrarlı bir büyüme hızına ve minimum morbiditeye sahiptir [5].

Bazı vakalarda, daha büyük AML'lar lokal ağrıya sebep olabilir. AML'ların ana komplikasyonu, yaşamı tehdit edebilen retroperitona veya toplayıcı sisteme spontan kanamadır. Kanama, tümörün spontan rüptürü sebebiyle oluşur. Kanama risk faktörleri hakkında çok az şey bilinmektedir, ancak bunun tümör boyutuyla arttığına ve tümörün düzensiz kan damarları içeren anjiyojenik bileşeniyle ilişkili olabileceğine inanılmaktadır [5]. Kanama için majör risk faktörleri tümör boyutu, anjiyojenik bileşenin derecesi ve tüberoskleroz varlığıdır [56, 57].

3.4.5.1 Tedavi

Aktif sürveyans çoğu AML için en uygun seçenektir (%48). Aktif sürveyanslı bir hasta grubunda, AML'ların sadece %11'i büyüme gösterdi ve %2'sinde spontan kanama rapor edildi, bu da hastaların %5'inde aktif tedavi ile sonuçlandı [5, 58] (LE: 3). AML boyutu ve kanama riski arasındaki ilişki belirsizliğini korumaktadır ve geleneksel olarak kullanılan 4 cm ölçütü, kendi başına aktif tedaviye yönlendirmemelidir[5]. Cerrahi endike olduğunda, teknik olarak mümkünse NSS tercih edilen seçenektir. Daha az invaziv selektif arteriyel embolizasyonun (SAE) ana dezavantajları, daha fazla nüks ve ikincil tedavi gereksinimidir (cerrahi için %0,85 ve SAE için %31). Termal ablasyon için sadece sınırlı veriler mevcuttur ve bu seçenek daha az sıklıkla kullanılmaktadır [5].

İnatçı ağrı, rüptüre AML (akut veya tekrarlayan kanama) veya çok büyük bir AML olması durumunda aktif tedavi (SAE, cerrahi veya ablasyon) başlatılmalıdır. Spesifik hasta koşulları, aktif tedavi önerme seçimini etkileyebilir; örneğin abdominal travma riski yüksek hastalar, doğurganlık çağındaki kadınlar veya takip veya acil bakıma erişimin yetersiz olabileceği hastalar gibi. Hayatı tehdit eden AML kanaması durumunda selektif arteriyel embolizasyon bir seçenektir.

Tüberoskleroz tanısı alan hastalarda, RCT'lerde [59, 60] gösterildiği gibi everolimus kullanılarak mTOR yolunun inhibe edilmesiyle sıklıkla bilateral AML'ların boyutunda küçülme indüklenebilir. Küçük bir faz II denemesinde (n = 20), everolimusun etkinliği sporadik AML'da da gösterilmiştir. Hastaların sırasıyla %55.6 ve %71.4'ünde dört ve altı ayda tümör hacminde %25 veya daha fazla azalma gösterildi. Hastaların yüzde yirmisi toksisiteler nedeniyle ve %40'ı yan etkiler nedeniyle çalışmadan çekildi [61].

3.4.6 ***Renal onkositom***

Onkositom, tüm solid renal tümörlerin %3-7'sini temsil eden benign bir tümördür ve <4 cm tümörlerde insidansı %18'e çıkar [16, 58]. Renal onkositomada görüntüleme modalitelerinin (BT, MRG) tanısal doğruluğu sınırlıdır ve histopatoloji tek güvenilir tanı yöntemi olmaya devam etmektedir [16, 58]. Bununla birlikte, yeni görüntüleme teknolojisi 99mTc-sestamibi (SestaMIBI, MIBI) SPECT/CT, benign ve düşük dereceli RHK arasındaki ayrım için gelecek vaadeden ilk sonuçlar göstermiştir [62]. Renal onkositom için standart tedavi, diğer renal tümörlerinkine benzerdir; Parsiyel veya radikal nefrektomi (RN) ile cerrahi eksizyon ve ardından histopatolojik doğrulama. Lakin, modern görüntüleme tekniklerinin benign renal kitleleri malign renal kitlelerden ayırt etmedeki yetersizliği nedeniyle, cerrahi müdahale öncesinde renal kitle biyopsisine (RKB) ilgi yeniden canlanmıştır. Ameliyat sonrası histolojik incelemede RKB ile teşhis edilen onkositik renal neoplazmalar vakaların sadece %64,6'sında onkositom gösterdiğinden, biyopsinin doğruluğu ve ilerlemiş/ilerleyen onkositomların tedavisi bu şartlarda dikkate alınmalıdır. Tümörlerin geri kalanı esas olarak chRCC'ydi (artık histolojik olarak chRCC ile gruplandırılmış %6.3 hibrit onkositik/kromofobik tümörler dahil %18.7) [16], diğer RHK'ler (%12.5) ve diğer benign lezyonlar (%4.2) [63]. Onkositomların çoğu, yıllık <14 mm büyüme oranı ile yavaş yavaş boyut artışı gösterir [64-66]. Ön veriler, uygun şekilde seçilmiş hastalarda aktif sürveyansın onkositom tedavisini yönetmek için güvenli bir seçenek olabileceğini göstermektedir. Aktif sürveyanslı hastaların yönetimini değiştirmeye yönelik potansiyel tetikleyiciler iyi tanımlanmamıştır [67].

Tablo 3.1: Diğer renal kortikal tümörler, ve tedavi için öneriler (güç derecesi:zayıf) [16]

Antite	Klinikle ilgili notlar	Malignite potansiyeli	Tedavi
RHK'un sarkomatoid varyantları	Belirgin bir histolojik antite olmaksızın yüksek dereceli transformasyon belirtisi.	Yüksek	Cerrahi. Nivolumab ve ipilimumab. Sunitinib, gemsitabin + doksorubisin de bir seçenektir [68].
Düşük malign potansiyele sahip multiloküler kistik renal neoplazm	Eskiden multiloküler kistik RHK.	Benign	Nefron koruyucu cerrahi (NSS).
Toplayıcı tübül karsinomu (bellini)	Nadir, sıklıkla ileri evrede (tanı anında N+ %44 ve M1, %33) ortaya çıkar. ccRCC ile karşılaştırıldığında CSS için tehlike oranı (HR) 4,49'dur [26].	Yüksek, çok agresif. Ortalama hayatta kalma 30 ay [69].	Cerrahi. Hedefe yönelik tedavilere yanıt zayıftır [70].
Renal medüller karsinom	Çok nadir. Çoğunlukla orak hücre kalıtımına sahip genç siyahi erkekler.	Yüksek, çok agresif. Ortalama hayatta kalma 5 ay [69].	Cerrahi. Farklı kemoterapi rejimleri, radyosensitif.
Translokasyon RHK (TRHK) Xp11.2	Nadir, çoğunlukla daha genç hastalar < 40, kadınlarda daha yaygın. Daha az yaygın olarak, TFEB kromozom 6'nın (6p21) kısa kolunda bulunur [71].	Yüksek	Cerrahi. Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) hedefli terapi.
Translokasyon RHK t(6;11)		Düşük/orta	Cerrahi, NSS. VEGF hedefli terapi.
Müsinöz tübüler ve iğsi hücreli karsinom	Tümör Henle kulpu ile ilişkilidir.	Orta	Cerrahi, NSS.
Edinilmiş kistik hastalıkla ilişkili RHK		Düşük	Cerrahi, NSS.
Berrak hücreli papiller RHK		Düşük	Cerrahi, NSS.
Herediter leiomyomatozis ve RHK- ile ilişkili RHK	Fumarat hidrataz geninin nadir, germline mutasyonu [16]. Yaşam boyu RCC riski %21 [49].	Yüksek	Cerrahi. Metastatik hastalığın tedavisi hakkında veri yok. Akrabalarda görüntüleme taraması tavsiye edilmektedir [49].
Tubulokistik RHK	Çoğunlukla erkeklerde, görüntüleme Bosniak III veya IV olabilir.	Düşük (90% ağrısız)	Cerrahi, NSS.
Süksinat dehidrojenaz eksikliği olan RHK	Nadir.	Değişken	Cerrahi, NSS.
Metanefrik tümörler	Metanefrik adenom, adenofibrom ve metanefrik stromal tümörlere ayrılır.	Benign	Cerrahi, NSS.
Kistik nefrom/Mikst epitelyal ve stromal tümör	Renal epitelyal ve stromal tümörler (REST) de kullanılmaktadır. Görüntüleme – Bosniak tip III veya II/IV.	Düşük /benign	Cerrahi, NSS.
Onkositom	Tüm böbrek tümörlerinin %3-7'sini oluşturur. Onkositom ve RHK arasında ayrım yaparken tek başına görüntüleme özellikleri güvenilir değildir. Histopatolojik tanı referans standart olmaya devam etmektedir.	Benign	Gözlem (histolojik olarak doğrulandığında). NSS. Bakınız Bölüm 3.4.6.

Renal kistler	Basit kistler sıklıkla oluşurken septa, kalsifikasyonlar ve sert yapılar takip ve/veya tedavi gerektirir.	Malign veya benign	Bosniak sınıflandırmasına dayalı tedavi veya takip önerisi. Bakınız Tablo 5.1

3.4.7 ***Kistik renal tümörler***

Kistik renal lezyonlar Bosniak sınıflamasına göre sınıflandırılır (bakınız Bölüm 5.2.5). Bosniak I ve II kistleri takip gerektirmeyen benign lezyonlardır [72]. Bosniak IV kistleri çoğunlukla (%83) sadece psödokistik değişiklikler gösteren malign tümörlerdir [73]. Bosniak IIF ve III kistleri klinisyenler için zorlayıcı olmaya devam etmektedir. IIF/III kategorilerinde benign ve malign tümörün ayrımı, MRG ve kontrastlı ultrasonun (CEUS) artan rolü ile çoğunlukla BT olmak üzere görüntülemeye dayanır. Bilgisayarlı tomografi, MRG için %71 sensitivite ve %91 spesifite ($\kappa = 0.64$) ve CEUS için %100 sensitivite ve %97 spesifite ile karşılaştırıldığında düşük sensitive (%36) ve spesifite (%76; κ [kappa katsayısı] = 0.11) gösterir ($\kappa = 0.95$) [74]. Cerrahi ve radyolojik kohort havuzlanmış tahminler, sırasıyla Bosniak III kistlerinde 0,51 (0,44–0,58) ve Bosniak IV kistlerinde 0,89 (0,83–0,92) malignite prevalansı göstermektedir. Sistematik bir gözden geçirmede, stabil Bosniak IIF kistlerinin %1'inden azı takip sırasında malignite gösterdi. Radyolojik takip sırasında Bosniak IIF kistlerinin yüzde 12'si Bosniak III/IV olarak yeniden sınıflandırılmak zorunda kaldı ve bunların %85'i malignite gösteriyordu ki bu, Bosniak IV kistlerinin malignite oranlarıyla karşılaştırılabilir [72]. Güncellenmiş Bosniak sınıflandırması, sınıflandırmayı güçlendirir ve MRG tanı kriterlerini de içerir [75].

Bosniak III kistleri için en yaygın histolojik tip, psödokistik değişiklikleri ve düşük malignite potansiyeli olan ccRCC'dir [76, 77]; düşük malign potansiyele sahip multiloküler kistik renal neoplazm ([MCRNLMP], eski adıyla mcRCC (bakınız Bölüm 3.2 ve Tablo 3.1); pRCC tip I (çok düşük malignite potansiyeli); benign multiloküler kist; benign renal epitelyal ve stromal tümörler (REST); ve diğer nadir antiteler. Bosniak III kistlerinde cerrahi, malignite potansiyeli düşük lezyonlar olan tümörlerin %49'unda aşırı tedavi ile sonuçlanacaktır. Bu hastaların genel olarak mükemmel sonuçları göz önüne alındığında, sürveyans yaklaşımı cerrahi tedaviye bir alternatiftir [72, 75, 78, 79].

3.5 Diğer renal tümörlerin tedavisi için kanıt ve tavsiye özeti

Kanıt özeti	**LE**
Yaklaşık %15'i benign olan çeşitli renal tümörler mevcuttur.	1b
Bosniak III kistlerinin yakın zamanda yapılan histolojik çalışmaları, düşük malign potansiyel risklerini göstermektedir.	2

3.6 Diğer renal tümörlerin tedavisine yönelik tavsiyeler

Tavsiyeler	Güç derecesi
Bosniak tip III kistlerini lokalize RHK ile aynı şekilde tedavi edin veya aktif sürveyans (AS) sunun.	Zayıf
Bosniak tip IV kistlerini lokalize RHK ile aynı şekilde tedavi edin	Güçlü
Anjiyomyolipomun (AML) seçici arteriyel embolizasyon veya nefron koruyucu cerrahi ile tedavi edilmesi: • büyük tümörler (önerilen bir müdahale eşiği yoktur); • doğurganlık çağındaki kadınlar; • takip veya acil bakıma erişimin yetersiz olabileceği hastalar; • inatçı ağrı yada akut veya tekrarlayan kanama atakları.	Zayıf
Embolizasyon veya cerrahiyle düzeltilemeyen, cerrahi olarak rezektabl olmayan AML'li tedaviye ihtiyacı olan hastalara sistemik tedavi sunun.	Zayıf
Tedaviden önce, belirsiz böbrek lezyonları olan hastalarda ameliyat öncesi renal kitle biyopsileri yapın.	Zayıf
Cerrahi veya ablasyona kabul edilebilir bir alternatif olarak biyopsi ile kanıtlanmış onkositomlara sahip hastalara AS'yi önerin.	Zayıf
Lokalize renal medüller karsinomu olan hastalara radikal nefrektomi önerin.	Zayıf
Renal medüller karsinom için temel sistemik tedavi, sisplatin + gemsitabin gibi sisplatin içeren kemoterapi rejimleridir.	Zayıf

4. EVRELEME VE SINIFLAMA SİSTEMLERİ

4.1 Evreleme

Tümör Nod Metastaz (TNM) sınıflandırma sistemi klinik ve bilimsel kullanım için önerilir [80], ancak sürekli yeniden değerlendirme gerektirir [16, 81]. 2012'de bir ek yayınlandı ve sonuncunun prognostik değeri tek ve çok kurumlu çalışmalarda doğrulandı [82, 83]. Tümör boyutu, venöz invazyon, renal kapsüler invazyon, adrenal tutulum, LN ve uzak metastaz TNM sınıflandırma sisteminde yer almaktadır (Tablo 4.1). Bununla birlikte, bazı belirsizlikler devam etmektedir:

- 4 cm'lik bir kesim kullanılarak T1 tümörlerin alt sınıflandırması lokalize kanser için NSS'de optimal olmayabilir.
- T2 tümörlerin boyut sınıflandırmasının değeri sorgulanmıştır [84].
- Renal sinüs yağ invazyonu perinefrik yağ invazyonundan daha kötü bir prognoza sahip olabilir, ancak yine de aynı pT3a evre grubuna dahil edilir [85-88] (LE: 3).
- Alt T-evreleri (pT2b, pT3a, pT3c ve pT4) çakışabilir [83].
- Yeterli M evrelemesi için, doğru preoperatif görüntüleme (toraks ve abdomen BT) yapılmalıdır [89, 90] (LE: 4).

Tablo 4.1: 2017 TNM sınıflandırma sistemi [80]

T – Primer tümör			
TX	Primer tümör değerlendirilemez		
T0	Primer tümör kanıtı yok		
T1	Tümör en büyük boyutu ≤ 7 cm veya daha az, böbrekle sınırlı		
	T1a	Tümör ≤ 4 cm yada daha az	
	T1b	Tümör > 4 cm ama ≤ 7 cm	
T2	Tümör > 7 cm en büyük boyutu, böbrekle sınırlı		
	T2a	Tümör > 7 cm ama ≤ 10 cm	
	T2b	Tümörler > 10 cm, böbrekle sınırlı	
T3	Tümör majör venlere veya perinefrik dokulara uzanıyor ancak ipsilateral adrenal beze ve Gerota fasyasının ötesine değil		
	T3a	Tümör renal vene veya onun segmental dallarına yayılıyor veya pelvikalisiyel sistemi invaze ediyor veya perirenal ve/veya renal sinüs yağını invaze ediyor, ancak Gerota fasyasının ötesine geçmiyor*	
	T3b	Tümör, diyaframın altındaki vena kavaya büyük ölçüde uzanıyor.	
	T3c	Tümör diyaframın üzerinde vena cava'ya büyük ölçüde uzanır veya vena cava duvarını invaze eder	
T4	Tümörün, Gerota fasyasının ötesine yayılması (ipsilateral adrenal beze komşu uzanım dahil)		
N - Bölgesel Lenf Nodları			
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez		
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok		
N1	Bölgesel lenf nod(lar)ındaki metastaz		
M – Uzak Metastaz			
M0	Uzak metastaz yok		
M1	Uzak metastaz		
pTNM evre gruplaması			
Evre I	T1	N0	M0
Evre II	T2	N0	M0
Evre III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Evre IV	T4	Herhangi N	M0
	Herhangi T	Herhangi N	M1

TNM sınıflandırması hakkında özel sorular için bir yardım masası şu adreste mevcuttur: http://www.uicc.org/tnm.
** American Joint Committee on Cancer (AJCC), 8th Edn. 2017 [91]'e göre uyarlanmıştır.*

4.2 Anatomik sınıflandırma sistemleri

Bir Anatomik (PADUA) sınıflandırma sistemi için Kullanılan Preoperatif Yönler ve Boyutlar gibi objektif anatomik sınıflandırma sistemleri, R-E-N-A-L nefrometri skoru, C-indeksi, Arteriyel Bazlı Kompleksik (ABC) Skorlama Sistemi ve Zonal NePhRO skorlama sistemi, renal tümörlerin tanımını standardize etmek için önerilmiştir

[92-94]. Bu sistemler, tümör boyutunun, ekzofitik/endofitik özelliklerin, toplayıcı sisteme ve renal sinüse yakınlığın ve ön/arka veya alt/üst kutup lokasyonunun değerlendirilmesini içerir.

Böyle bir sistemin kullanılması, NSS ve tümör ablasyon tekniklerinin potansiyel morbiditesinin objektif tahminine izin verdiği için faydalıdır. Bu araçlar, tedavi planlaması, hasta danışmanlığı ve parsiyel nefrektomi (PN) ile tümör ablasyon serilerinin karşılaştırılması için bilgi sağlar. Ancak en uygun tedavi seçeneği seçilirken hasta özellikleri ve cerrahın deneyimi ile birlikte anatomik skorlar da dikkate alınmalıdır.

5. TANISAL DEĞERLENDİRME

5.1 Semptomlar

Birçok renal kitle hastalığın geç evrelerine kadar asemptomatik kalır. RCC'lerin çoğu, çeşitli nonspesifik semptomlar ve diğer abdominal hastalıkları araştıran noninvaziv görüntülemeler ile tesadüfen saptanır [95] (LE: 3). Yakın zamanda yapılan bir prospektif gözlemsel kohort çalışmasında, tüm hastaların %60'ı, %87'si evre 1a renal tümör ve %36'sı evre III veya IV hastalığı olmak üzere tesadüfen başvurmuştur [96].

Yan ağrısı, görünür hematüri ve palpabl abdominal kitleden oluşan klasik triadı nadirdir (%6-10) ve agresif histoloji, ilerlemiş hastalık ve daha kötü sonuçlarla ilişkilidir [96-98] (LE: 3). Paraneoplastik sendromlar, semptomatik RCC'li hastaların yaklaşık %30'unda bulunur [99] (LE: 4). Bazı semptomatik hastalar, kemik ağrısı veya inatçı öksürük gibi metastatik hastalığın neden olduğu semptomlarla başvurur [100] (LE: 3).

*5.1.1 **Fiziksel muayene***

RCC tanısında fizik muayenenin rolü sınırlıdır. Ancak, aşağıdaki bulgular radyolojik incelemelere yol açmalıdır:

- Palpe edilebilen abdominal kitle;
- Palpe edilebilen servikal lenfadenopati;
- Venöz tutulumu düşündüren azalmayan varikosel ve bilateral alt ekstremite ödemi.

*5.1.2 **Laboratuvar bulguları***

Yaygın olarak değerlendirilen laboratuvar parametreleri serum kreatinin, glomerüler filtrasyon hızı (GFR), hemogram, eritrosit sedimantasyon hızı, karaciğer fonksiyon testi, alkalin fosfataz, laktat dehidrojenaz (LDH), düzeltilmiş kalsiyum [101], koagülasyon testleri ve idrar tahlilidir (LE: 4). Toplayıcı sisteme komşu veya invaze olan santral renal kitleler de, ürotelyal kanseri dışlamak için idrar sitolojisi ve muhtemel endoskopik değerlendirme düşünülmelidir (LE: 4).

Aşağıdaki durumlarda böbrek sintigrafisi kullanılarak bölünmüş böbrek fonksiyonu tahmin edilmelidir [102, 103] (LE:2b):

- artan serum kreatinin veya önemli ölçüde azalmış GFR ile gösterildiği gibi böbrek fonksiyonu tehlikeye girdiğinde;
- böbrek fonksiyonu klinik olarak önemli olduğunda; örneğin soliter böbrekli veya multipl veya bilateral tümörü olan hastalarda.

Renal sintigrafi, komorbid bozukluklar nedeniyle böbrek yetmezliği riski taşıyan hastalarda ek bir tanı seçeneğidir.

5.2 Görüntüleme bulguları

Çoğu renal tümör, diğer tıbbi nedenlerle yapılan abdominal US veya BT ile teşhis edilir [95] (LE: 3). Görüntüleme bulgularına göre renal kitleler solid veya kistik olarak sınıflandırılır.

*5.2.1 **Kontrast varlığı***

Solid renal kitlelerde malign lezyonları ayırt etmek için en önemli kriter kontrast varlığıdır [104] (LE: 3). Geleneksel olarak US, CT ve MRI, renal kitleleri tespit etmek ve karakterize etmek için kullanılır. Çoğu renal kitle, yalnızca görüntüleme ile doğru bir şekilde teşhis edilir.

*5.2.2 **Bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme***

Renal kitleleri karakterize etmek için bilgisayarlı tomografi veya MRG kullanılır. Görüntüleme, kontrastlanmayı ispatlamak için kontrastsız, erken arteriyel fazda ve intravenöz kontrast madde ile parankimal fazda yapılmalıdır. BT görüntülemede, kontrast uygulamadan önce ve sonra Hounsfield birimlerinin (HU) karşılaştırılmasıyla renal kitlelerdeki artış belirlenir. Solid tümörlerde on beş HU veya daha fazla bir değişiklik, kontrastlanmayı ve dolayısıyla canlı tümör varlığını gösterir [105] (LE: 3). Bilgisayarlı tomografi veya MRG, RHK'un

doğru teşhisine izin verir, ancak onkositom ve yağsız AML'u malign renal neoplazmlardan güvenilir bir şekilde ayırt edemez [106-109] (LE: 3). Abdominal BT aşağıdaki konularda bilgi sağlar [110]:

- kontralateral böbreğin işlevi ve morfolojisi [111] (LE: 3);
- primer tümör uzantısı;
- venöz tutulum;
- bölgesel LN'larının büyümesi;
- adrenal bezlerin ve diğer solid organların durumu (LE: 3).

Abdominal yoğun kontrastlı BT anjiyografi, renal vasküler beslenme hakkında ayrıntılı bilgi gerektiğinde seçilmiş vakalarda faydalıdır [112, 113]. BT sonuçları belirsiz ise, CEUS renal lezyonları daha fazla karakterize etmek için değerli bir alternatiftir [6, 114-116] (LE: 1b).

Manyetik rezonans görüntüleme, BT'de yeterince tanımlanayan vena kava inferior (VCI) tümör trombüsünün venöz tutulumu hakkında ek bilgi sağlayabilir [117-120] (LE: 3). MRG'de, özellikle yüksek çözünürlüklü T2 ağırlıklı görüntüler, en üstteki tümör trombüsünün üstün bir şekilde tanımlanmasını sağlar, çünkü artırılmış kan akışı, vena kava inferiordaki oklüzif tümör trombüsü büyümesi nedeniyle azalabilir. T2 ağırlıklı görüntü, kendine ait kontrastı ile iyi bir tanımlama sağlar [120].

Manyetik rezonans görüntüleme, intravenöz BT kontrast maddesine alerjisi olan hastalarda ve böbrek yetmezliğine sahip olmayan gebeliklerde endikedir [120, 121] (LE: 3). Manyetik rezonans görüntüleme, radyasyona maruz kalmadan dinamik kontrastın değerlendirilmesini sağlar. Difüzyon ağırlıklı (DWI) ve perfüzyon ağırlıklı görüntüleme gibi gelişmiş MRG teknikleri, renal kitle değerlendirmesi için araştırılmaktadır [122]. Son zamanlarda, küçük renal kitlelerde bir berrak hücre olabilirlik skoru (ccLS) yoluyla ccRHK'u teşhis etmek için multiparametrik MRG (mpMRG) kullanımı bildirilmiştir [123]. 5 kademeli bir sınıflama olan ccLS, ccRHK'u temsil eden bir kitlenin olasılığını "çok olası değil" ile "çok olası" arasında değiştirir. Yazarlar, cT1a tümörlü 57 hastada ccLS'nin tanısal performansını prospektif olarak doğruladılar ve yüksek bir tanısal doğruluk buldular. mpMRI tabanlı ccLS'nin tanısal performansı, tüm tümör boyutları ve evreleri boyunca daha geniş bir retrospektif kohortta (n = 434) ayrıca doğrulandı [124] ve ccLS'nin ccRHK'u tanımlamak için bağımsız bir prognostik faktör olduğu bulundu. Sistem gelecek vaat ediyor ve daha fazla doğrulamayı hak ediyor.

Kompleks böbrek kistlerinin (Bosniak IIF-III) teşhisi için MRG tercih edilebilir. Bu vakalarda BT'nin doğruluğu, düşük duyarlılık (%36) ve özgüllükle (%76; κ = 0.11) sınırlıdır; MRG, etkililiği için daha yüksek bir duyarlılığa bağlı olarak, %71 duyarlılık ve %91 özgüllük gösterdi (κ = 0.64). Yoğun kontrastlı US, %100 (κ = 0.95) negatif prediktif değeri ile yüksek duyarlılık (%100) ve özgüllük (%97) gösterdi [74].

Sık yapılan BT taramalarında radyasyona maruz kalmaktan endişe duyan genç hastalarda, tanısal radyasyon maruziyeti ile sekonder kanserlerin gelişimine ilişkin yalnızca sınırlı veri bulunmasına rağmen, MRG alternatif olarak sunulabilir [125].

Yakın zamanda yapılan bir sistematik derleme ve meta-analiz [126], benign ve malign kistik ve solid renal kitlelerin değerlendirilmesinde CEUS'un tanısal performansı ile kontrastlı BT'yi ve kontrastlı MRG (CEMRI)'yi karşılaştırmıştır. Havuzlanmış analize on altı çalışma dahil edildi. Sonuçlar, CEUS'un CECT (toplanmış duyarlılık 0.96 (95% CI: 0.94-0.98), vs. 0.90 (95% CI: 0.86-0.93), patolojiye göre benign veya malign renal kitlelerinin kesin tanısı olan çalışmalar için) ile karşılaştırılabilir tanısal performansını ve CEUS'a karşı CEMRI (havuzlanmış duyarlılık 0.98 (95% CI: 0.94-1.0), vs. 0.78 (95% CI: 0.66-0.91), patoloji raporuyla kesin tanı veya patoloji raporu olmadan takip görüntülemeyle yeniden doğrulanmış tanı ile yapılan çalışmalar için) önerdi. Ancak, CEMRI için çok az çalışma, klinik ve istatistiksel heterojenlik ve tutarsızlık ve yüksek kafa karıştırma riskleri dahil olmak üzere önemli derecede sınırlı veri vardı.

*5.2.3 **Diğer incelemeler***

Renal arteriyografi ve inferior venakavografinin seçilmiş RHK hastalarının değerlendirilmesinde sınırlı bir rolü vardır (LE: 3). Herhangi bir böbrek fonksiyon bozukluğu belirtisi olan hastalarda, tedaviye karar vermeyi optimize etmek için bir izotop renogramı ve toplam böbrek fonksiyonu değerlendirmesi düşünülmelidir [102, 103] (LE: 2a). Pozitron emisyon tomografisi (PET) önerilmemektedir [6,127] (LE: 1b).

*5.2.4 **RHK metastazlarını değerlendirmek için radyografik incelemeler***

Toraks BT'si toraks evrelemesi için doğru sonuç verir [89, 90, 128-130] (LE: 3). Tümör boyutuna, klinik evreye ve sistemik semptomların varlığına dayalı olarak akciğer metastazı riskini hesaplamak için nomogramların kullanımı önerilmiştir [131, 132]. Bunlar geniş, geriye dönük veri kümelerine dayanmaktadır ve cT1a ve cN0'lı hastalarda ve bu gruptaki akciğer metastazlarının düşük insidansı (< %1) nedeniyle sistemik semptomları, anemisi veya trombositemisi olmayan hastalarda toraks BT'sinin atlanabileceğini düşündürmektedir. Çoğu

kemik metastazının tanı anında semptomatik olduğuna dair ortak görüş vardır; bu nedenle rutin kemik görüntüleme genellikle endike değildir [128, 133, 134] (LE: 3). Ancak, spesifik klinik veya laboratuvar, belirti ve semptomlarının varlığında kemik taraması, beyin BT veya MRI kullanılabilir [133, 135, 136] (LE: 3). Birinci basamak VEGFR-tirozin kinaz inhibitörü (TKI) ile tedavi edilen 92 ardışık mRHK hastasını içeren yakın tarihli bir prospektif karşılaştırmalı kör çalışma, tüm vücut DWI/MRG'nin konvansiyonel torako-abdomino-pelvik kontrastlı BT ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek sayıda kemik metastazı tespit ettiğini ve daha yüksek metastaz sayısının progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (OS) için bağımsız bir prognostik faktör olduğunu buldu. [137].

Nörolojik semptom olmaksızın beyin metastazı insidansı, 2001-2019 yılları arasında 68 klinik çalışmaya dahil edilmek üzere seçilen 1.689 mRHK hastasında retrospektif olarak değerlendirildi [138]. Tüm hastaların BT/MRG ile zorunlu beyin taraması yapıldı. Okült beyin metastazı tanısı konan 72 hasta (%4.3) vardı, %39'u multifokaldı. Hastaların çoğu (%61) IMDC orta riskindeydi ve %26'sı olumlu bir riske sahipti. Hastaların çoğunluğunda (%86), %92'sinde akciğer metastazları dahil ≥ 2 ekstrakraniyal metastatik bölge vardı. Ağırlıklı olarak %93 oranında uygulanan radyoterapiden sonra, ortalama bir hastanın genel sağkalımı 10.3 ay (7,0-17,9 ay arası) gözlendi.

5.2.5 Renal kistik kitlelerin Bosniak sınıflandırması

Bu sistem, malignite riskini öngörmek için BT görüntüleme görünümüne dayalı olarak böbrek kistlerini beş kategoride sınıflandırır [139, 140] (LE: 3) ve ayrıca her kategori için tedaviyi savunur (Tablo 5.1). Sınıflandırmayı güçlendiren ve MRG tanı kriterlerini içeren güncellenmiş yeni bir Bosniak sınıflandırması önerilmiştir [75]; ancak, daha fazla doğrulama gerektirir. Kistik renal tümörlerinin tedavisi de Bölüm 3.4.7'de tartışılmıştır.

Tablo 5.1: Renal kistlerin Bosniak sınıflandırması [130]

Bosniak sınıflaması	Özellikler	Çalışma
I	Septa, kalsifikasyon veya solid komponentler içermeyen saç çizgisi kadar ince duvarlı basit benign kist. Su ile aynı yoğunluktadır ve kontrast madde ile artmaz.	Benign
II	Birkaç saç çizgisi inceliğinde septa içerebilen iyi huylu kist. Duvarda veya septada ince kalsifikasyon bulunabilir. Boyutu < 3 cm olan, kontrastsız keskin kenarlı, tek tip yüksek atenüasyonlu lezyonlar.	Benign
IIF	Bunlar daha çok saç çizgisi inceliğinde septa içerebilir. Saç çizgisi inceliğinde bir septum veya duvarın minimal kontrast tutulum olabilir. Septa veya duvarda minimal kalınlaşma gözlenebilir. Kist, kontrast tutulumu olmaksızın nodüler ve kalın olabilen kalsifikasyon içerebilir. Kontrast tutan yumuşak doku elemanları yok. Bu kategori ayrıca tamamen intrarenal, kontrast oluşturmayan, yüksek atenüasyonlu > 3 cm renal lezyonları içerir. Genel olarak sınırları iyidir.	5 yıla kadar takip. Bazıları malignidir.
III	Bunlar kalınlaşmış düzensiz duvarları veya kontrastlanma ile septaları olan belirsiz kistik kitlelerdir.	Cerrahi veya aktif sürveyans – bakınız Bölüm 7. %50'den fazlası malignidir.
IV	Kontrast tutan yumuşak doku bileşenleri içeren, açıkça malign.	Cerrahi. Çoğu malignidir.

5.3 Renal tümör biyopsisi

5.3.1 Endikasyonlar ve gerekçe

Perkütan renal tümör biyopsisi, radyolojik olarak belirsiz renal kitlelerinin histolojisini ortaya çıkarabilir ve küçük kitlelerin AS'ye aday olan hastalarda, ablatif tedavilerden önce histoloji elde etmek ve metastatik hastalık ortamında en uygun tıbbi ve cerrahi tedavi stratejisi'ni seçmek için düşünülebilir [141-146] (LE: 3).

Cerrahi olarak çıkarılmış 542 küçük renal kitleleri değerlendiren multisentrik bir çalışma, biyopsi yapılan merkezlerde patolojide benign bulgu olasılığının önemli ölçüde daha düşük olduğunu göstermiştir (%5'e karşı %16), bu, biyopsilerin benign tümörler için cerrahiyi ve bu prosedürlerle ilişkili kısa dönem ve uzun dönem morbidite potansiyelini azaltabileceğini düşündürmektedir. [147].

Biyopsi sonuçlarına bakılmaksızın sadece konservatif tedavi (takipli bekleme) için düşünülebilecek komorbid ve zayıf hastalarda böbrek biyopsisi endike değildir. Abdominal görüntülemenin tanısal doğruluğunun yüksek olması nedeniyle cerrahi planlanan kontrastlı renal kitleli hastalarda renal tümör biyopsisi gerekli değildir (LE: 4).

Kistik renal kitlelerin kalın iğne biyopsilerinin tanısal verimi ve doğruluğu daha düşüktür ve solid paternli alanlar (Bosniak IV kistleri) olmadıkça önerilmemektedir [141, 144, 148] (LE: 2b/3). Görüntülemede tanımlanmamış retroperitoneal kitlelerin perkütan biyopsisi ile histolojik karakterizasyon, özellikle genç popülasyonda karar vermede faydalı olabilir.

5.3.2 ***Teknik***

Perkütan örnekleme lokal anestezi altında kalın iğne biyopsisi ve/veya ince iğne aspirasyonu (İİA) ile yapılabilir. Biyopsiler, benzer bir tanısal sonuçla US veya BT rehberliğinde gerçekleştirilebilir [144, 149] (LE: 2b). On sekiz gauge iğneler, düşük morbiditeye neden oldukları ve tanı için yeterli doku sağladıkları için kalın iğne biyopsileri için idealdir [141, 145, 150] (LE: 2b). Potansiyel tümör oluşmasını önlemek için her zaman bir koaksiyel kanül yoluyla multipl biyopsilere izin veren bir koaksiyel teknik kullanılmalıdır [141, 145] (LE: 3).

Solid renal kitlelerin karakterizasyonu için kalın iğne biyopsileri tercih edilirken, İİA ile bir kombinasyon tamamlayıcı sonuçlar sağlayabilir ve kompleks kistik lezyonlar için doğruluğu artırabilir [148, 151, 152] (LE: 2a). Panel tarafından 57 yayın ve toplam 5.228 hasta dahil olmak üzere renal tümör biyopsisinin tanısal performansı ve komplikasyonlarının sistematik bir incelemesi ve meta-analizi gerçekleştirilmiştir. Kalın iğne biyopsilerinin, İİA'ya kıyasla malignite tanısı için daha iyi doğruluğa sahip olduğu bulundu [148]. Diğer çalışmalar, solid paternin, daha büyük tümör boyutunun ve ekzofitik yerleşimin, tanısal bir kalın iğne biyopsisinin öngörücüleri olduğunu göstermiştir [141, 144, 149] (LE: 2b).

5.3.3 ***Teşhis verimi ve doğruluğu***

Deneyimli merkezlerde kalın iğne biyopsileri, malignite tanısı için yüksek tanısal verim, özgüllük ve duyarlılığa sahiptir. Yukarıda bahsedilen meta-analiz, malignite tanısı için tanısal kalın iğne biyopsilerinin duyarlılığının ve özgüllüğünün sırasıyla %99,1 ve %99,7 olduğunu göstermiştir [148] (LE: 2b). Ancak, kalın iğne biyopsilerinin %0–22.6'sı tanısal değildir (meta-analizde %8) [142-146, 149, 150, 153] (LE: 2a). Biyopsi tanısal değilse ve radyolojik bulgular malignite açısından şüpheli ise, ek bir biyopsi veya cerrahi eksplorasyon düşünülmelidir (LE: 4). Vakaların büyük bir kısmında (%83-100) tekrarlayan biyopsilerin tanısal olduğu bildirilmiştir [141, 154-156].

Tümörün histolojik tipinin tanısında renal tümör biyopsilerinin doğruluğu iyidir. Renal tümör biyopsisindeki tümörün histolojik tipi ile PN veya RN'nin cerrahi spesimeni arasındaki ortalama uyum oranı havuzlanmış analizde %90.3 idi [148].

Kalın iğne biyopsilerinde tümör derecesinin değerlendirilmesi zordur. Havuzlanmış analizde, nükleer derecelendirme için genel doğruluk zayıf (%62.5) olmasına rağmen basitleştirilmiş iki kademeli bir sistem (yüksek ve düşük dereceli) kullanılarak önemli ölçüde iyileştirildi (%87) [148] (LE: 2a).

Kalın iğne biyopsilerinin ideal sayısı ve lokasyonu tanımlanmamıştır. Ancak tanısal verimi en üst düzeye çıkarmak için en az iki kaliteli kor elde edilmeli ve nekrotik alanlardan kaçınılmalıdır [141, 144, 157, 158] (LE: 2b). Daha büyük tümörlerde santral nekroz alanlarından kaçınmak için periferik biyopsiler tercih edilir [159] (LE: 2b). cT2 veya daha büyük renal kitlelerde, tümördeki en az dört ayrı solid kontrastlı alandan alınan multipl kalın iğne biyopsilerinin komplikasyon oranını artırmadan daha yüksek tanısal verim ve sarkomatoid özellikleri belirlemede daha yüksek doğruluk sağladığı gösterilmiştir [160].

5.3.4 ***Morbidite***

Genel olarak, perkütan biyopsiler düşük bir morbiditeye sahiptir [148]. İğne yolu boyunca tümör oluşması, geniş serilerde anekdot olarak kabul edildi ve renal tümör biyopsileri üzerine havuzlanmış analizler yapıldı. Özellikle koaksiyel teknik, tümör hücrelerinin oluşmasını önlemek için güvenli bir yöntem olarak kabul edilmiştir. Ancak, yazarlar yakın zamanda, tanısal perkütan biyopsiyi takiben RHK'un cerrahi rezeksiyonu sonrası rezeksiyon örneğinin histolojik incelemesinde tümör oluşumunun tespit edildiği yedi hastayı rapor ettiler [161]. Yedi vakadan altısı pRHK tipindeydi. Bu bulguların klinik önemi hala belirsizdir ancak bu hastalardan sadece birinde önceki biyopsi bölgesinde lokal tümör nüksü gelişmiştir [161].

Bir havuzlanmış analizde vakaların %4.3'ünde spontan olarak düzelen subkapsüler/perinefrik hematomlar rapor edilmiştir, ancak klinik olarak anlamlı kanama tipik değildir (havuzlanmış analizde %0.7) ve genellikle kendi kendini sınırlar [148].

Renal hiler kitlelerin perkütan biyopsisi, kortikal kitlelere benzer bir tanısal sonuçla teknik olarak uygulanabilir, ancak kortikal kitlelere kıyasla işlem sonrası kanama önemli ölçüde daha yüksektir [162].

5.3.5 Genetik değerlendirme

Böbrek kanseri, kalıtsal veya de novo monogenik germ hattı değişikliği ile ilişkili olabilir ve bu tanımlamanın önemli etkileri vardır [163]. Herediter böbrek kanserinin tüm böbrek kanseri vakalarının %5-8'inden sorumlu olduğu düşünülmektedir, ancak yakın tarihli bir çalışma tüm metastatik böbrek kanseri hastalarının %38'inde germ hattı mutasyonları bulduğundan bu sayı muhtemelen eksik bir tahmindir [164] (bkz. Bölüm 3.4.4 Kalıtsal böbrek tümörleri). Böbrek kanserine germline yatkınlığı olan hastalar genellikle multidisipliner yaklaşımlar gerektirir, klinisyenlerin danışmanlık için sevkin nasıl ve ne zaman yapılacağı, genetik test yöntemleri, bulguların etkileri, risk altındaki (ekstrarenal) organların taranması ve aile üyeleri için tarama protokolü hakkında bilgi sahibi olmaları çok önemlidir. İyi tanımlanmış böbrek kanseri tedavi stratejileri mevcuttur ve spesifik terapötik stratejiler mevcuttur veya geliştirilme aşamasındadır (bkz. Bölüm 3.4.4). Sendromik bir bulgunun olmaması, kanser gelişimine genetik katkıyı dışlamaz. Ayrıca, diğer genetik bileşenler veya polimorfizmler kalıtsaldır ve hafif derecede artmış bir riske neden olabilir. Birkaç risk aleli mevcut olduğunda, kanser riskini önemli ölçüde artırabilirler.

Birçok faktör, herediter böbrek kanseri sendromu riskinin artmasıyla ilişkilidir. Örneğin, klinik belirtilerin ve kişisel/aile öyküsünün yokluğunda bile, başlangıç yaşının 46 ya da daha küçük olması, genetik danışmanlık/germline mutasyon testi için değerlendirmeyi tetiklemelidir [40]. Ayrıca, bilateral veya multifokal tümörlerin/kistlerin ve/veya RHK ile birinci veya ikinci derece akrabanın ve/veya bilinen bir patojenik varyantı olan yakın kan bağı içeren akrabasının varlığı, kalıtsal kanseri tespit etme riskini önemli ölçüde artırır. Renal kistlerin varlığı BHD ve VHL ile ilişkili olabilir ve klinik tanı spektrumunun bir parçasını oluşturur. Ayrıca, spesifik histolojik özellikler, belirli bir renal hücreli karsinom sendromunun (örn., multifokal papiller histoloji, herediter leiomyomatozis ile ilişkili RHK, fumarat hidrataz eksikliği olan RHK, multipl kromofob, onkositom veya onkositik hibrid, süksinat dehidrojenaz histolojisi) ayırıcı tanısını destekleyebilir. Son olarak, AML'si olan bireylerde ek tüberoskleroz kompleksi kriterleri değerlendirilmelidir [40, 165-173].

Bir hastada ek risk faktörleri belirlenirse, kapsamlı bir klinik bakım merkezi'ne veya herediter kanser sendromları yönetiminde uzmanlığı kanıtlanmış bir hastaneye sevk, özel bir çalışma ekibi, özel klinik kararlar, çevrimsel araştırma programı, uygun hasta psikososyal desteği ve klinik verilerin ve biyolojik numunelerin olası derlemesini sağlayacaktır. Bu, daha iyi bir hasta bakımına ve kanser bakımında daha fazla gelişmeye katkıda bulunabilir.

5.4 RHK'un tanısal değerlendirmesi için kanıt ve tavsiyelerin özeti

Kanıt özeti	**LE**
Kontrastlı çok fazlı BT, RHK, invazyon, tümör trombüsü ve mRHK'nin karakterizasyonu ve tespiti için yüksek bir duyarlılığa ve özgüllüğe sahiptir.	2a
Manyetik rezonans görüntüleme, küçük kistik renal kitleler ve tümör trombüsü için BT'ye kıyasla biraz daha yüksek bir duyarlılığa ve özgüllüğe sahiptir.	2a
Kontrastlı ultrason, renal kitlelerin karakterizasyonu için yüksek bir duyarlılığa ve özgüllüğe sahiptir.	2a
Renal kitle biyopsileri, benign kitlelerin aşırı tedavisinin azalmasıyla ilişkilidir ve hastalara optimal yönetim konusunda bilinçli bir karar vermeleri için ek bilgi (yani, evre, alt tip) sunar.	3
Ultrason, power-Doppler US ve pozitron emisyonlu tomografi BT, RHK'nin tespiti ve karakterizasyonu için düşük bir duyarlılığa ve özgüllüğe sahiptir.	2a

Tavsiyeler	Güç derecesi
Renal tümörlerin teşhisi ve evrelemesi için abdomen ve toraksın çok fazlı kontrastlı bilgisayarlı tomografisini (BT) kullanın.	Güçlü
Bu kohortta akciğer metastazı riskinin düşük olması nedeniyle tesadüfen cT1a hastalığı saptanan hastalarda toraks BT'sini atlayın.	Zayıf
Venöz tutulumu daha iyi değerlendirmek, radyasyonu azaltmak veya intravenöz BT kontrast ortamından kaçınmak için manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanın.	Zayıf
Kontrastlı BT sonuçlarının belirsiz olması durumunda, küçük renal kitlelerinin, tümör trombüsünün ve belirsiz renal kitlelerinin farklılaşmasının daha fazla karakterizasyonu için MRG ve kontrastlı ultrason dahil iyonize olmayan modaliteler kullanın.	Güçlü
Metastatik hastalarda sistemik tedavi veya sitoredüktif nefrektomi düşünüldüğünde beyin BT/MRG'yi önerin.	Zayıf

Renal hücreli karsinomun evrelemesi için rutin olarak kemik taraması ve/veya pozitron emisyonlu tomografi BT kullanmayın.	Zayıf
Ablatif tedavi ve sistemik tedaviden önce renal tümör biyopsisi yapın.	Güçlü
Aktif sürveyansı düşünen seçilmiş hastalarda perkütan biyopsi yapın.	Zayıf
Renal tümör biyopsisi yaparken koaksiyel teknik kullanın.	Güçlü
Görüntülemede önemli bir solid bileşen görülmediği sürece, kistik renal kitlelerin renal tümör biyopsisini yapmayın.	Güçlü
Solid renal tümörlerin histolojik karakterizasyonu için ince iğne aspirasyonu yerine kalın iğne biyopsi tekniğini kullanın.	Güçlü

5.5 RHK'un genetik değerlendirmesi için kanıt ve tavsiyelerin özeti

Kanıt özeti	LE
Herediter böbrek kanserinin, tüm böbrek kanseri vakalarının %5-8'ini oluşturduğu düşünülmektedir, ancak bu sayı muhtemelen hafife alınmaktadır.	3
Böbrek kanseri durumunda, hastanın yaşı 46 veya daha küçükse ve/veya bilateral veya multifokal tümörleri ve/veya birinci veya ikinci derece akrabasında RHK ve/veya bilinen bir patojenik varyantı ve/veya spesifik histolojik özellikleri olan yakın kan bağı olan akrabası varsa (metne bakınız), kalıtsal kanser riski önemli ölçüde daha yüksektir.	3
Kalıtsal RHK tespiti, karar verme ve takip için benzersiz etkilere sahiptir.	3

Tavsiyeler	Güç derecesi
≤46 yaşında, bilateral veya multifokal tümörleri olan ve/veya RHK'li birinci veya ikinci derece akrabası ve/veya bilinen bir patojenik varyantı ve/veya spesifik histolojik özellikleri olan yakın kan bağı içeren akrabası olan hastalarda kalıtsal bir RHK formunun varlığını düşündüren bir genetik değerlendirme yapın.	Güçlü
Kalıtsal böbrek kanserinden şüphelenilmesi durumunda hastaları bir kanser genetikçisine veya kapsamlı bir klinik bakım merkezine sevk edin.	Güçlü

6. PROGNOSTİK FAKTÖRLER

6.1 Sınıflandırma

Prognostik faktörler şu şekilde sınıflandırılabilir: anatomik, histolojik, klinik ve moleküler.

6.2 Anatomik faktörler

TNM sınıflandırma sistemine tümör boyutu, venöz invazyon ve yayılım, toplayıcı sistem invazyonu, perinefrik ve sinüs yağ invazyonu, adrenal tutulum, lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz dahildir [174, 175] (Tablo 4.1).

6.3 Histolojik faktörler

Histolojik faktörler arasında tümör derecesi, RHK subtipi, lenfovasküler invazyon, tümör nekrozu ve toplayıcı sistem invazyonu bulunur [176, 177]. Tümör derecesi en önemli histolojik prognostik faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir. Fuhrman nükleer derecesi, nükleer boyut, nükleer şekil ve nükleolar belirginliğin eş zamanlı olarak araştırılmasına dayanır [178]. Onlarca yıl boyunca en yaygın olarak kabul edilen derecelendirme sistemi olmuştur, ancak şimdi büyük ölçüde yerini WHO/ISUP derecelendirme sınıflandırması almıştır [179]. Bu yalnızca derece 1-3 tümörler için nükleolar belirginliğe dayanır ve gözlemciler arası daha az varyasyona izin verir [180]. WHO/ISUP derecelendirmesinin, özellikle evre 2 ve evre 3 tümörler için Fuhrman evrelemesine kıyasla daha üstün prognostik bilgi sağladığı gösterilmiştir [181]. Rabdoid ve sarkomatoid değişiklikler tüm RHK tiplerinde bulunabilir ve evre 4 tümörlere eşdeğerlerdir. Sarkomatoid değişiklikler, chRHK'de diğer alt tiplere göre daha sık bulunur [182]. Sarkomatoid bileşenin yüzdesi de daha büyük bir tutulum yüzdesi ile daha kötü sağkalımla prognostik görünmektedir. Ancak sarkomatoid değişiklikleri alt sınıflandırma için optimal prognostik eşik üzerinde bir uzlaşma yoktur [183, 184]. WHO/ISUP derecelendirme sistemi hem ccRHK hem de pRHK için geçerlidir. Şu anda chRHK'ye evrelendirme yapılması önerilmemektedir. Bununla birlikte,

yakın zamanlı bir çalışma, çok değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı olan sarkomatoid farklılaşma ve/veya tümör nekrozunun varlığına dayanan iki kademeli bir chRHK evrelendirme sistemi (düşük ve yüksek dereceli) önerdi [185]. Hem WHO/ISUP hem de chRHK evrelendirme sistemlerinin prognostik sistemler ve nomogramlar için doğrulanması gerekir [179].

Renal hücreli karsinom subtipi, diğer bir önemli prognostik faktör olarak kabul edilmektedir. Tek değişkenli analizde, chRHK ve pRHK'sı olan hastalar, ccRHK'ye sahip hastalara göre daha iyi bir prognoza sahiptir [186, 187] (Tablo 6.1). Ancak, RHK tipi tarafından sağlanan prognostik bilgi, tümör evresine göre sınıflandırıldığında kaybolur [187, 188] (LE: 3).

ccRHK ve pRHK'si olan 1.943 hastayı kapsayan yakın zamanlı bir kohort çalışmasında, yalnızca pRHK tip I ve ccRHK arasında anlamlı sağkalım farklılıkları gösterilmiştir [189]. Papiller RHK geleneksel olarak tip 1 ve 2'ye bölünmüştür, ancak tümörlerin bir alt grubu karışık özellikler gösterir. Daha fazla ayrıntı için bakınız Bölüm 3.2 – Histolojik tanı. Veriler ayrıca tip 2 pRHK'nin multipl moleküler alt grupları olan heterojen bir antite olduğunu ileri sürmektedir [27]. Bazı çalışmalar, tip 2 için tip 1'e göre daha kötü sağkalım olduğunu öne sürer [190], ancak bu ilişki çok değişkenli analizde sıklıkla kaybolur [191]. Bir meta-analiz, her iki tip arasında anlamlı bir sağkalım farkı göstermedi [192, 193].

Xp11.2 translokasyonu olan renal hücreli karsinom kötü prognoza sahiptir [194]. İnsidansı düşüktür, ancak genç hastalarda varlığı sistematik olarak değerlendirilmelidir. Renal hücreli karsinom tip sınıflandırması, sitogenetik ve genetik analizler ile doğrulanmıştır [195-197] (LE: 2b). Cerrahi olarak eksize edilen malign kompleks kistik kitleler vakaların çoğunda ccRHK içerir ve %80'den fazlası pT1'dir. Yakın tarihli bir seride, beş yıllık CSS %98 idi [198]. RHK tipleri arasında tümör evresi, derecesi ve CSS'deki farklılıklar Tablo 6.1'de gösterilmektedir.

Tablo 6.1: RHK tipine göre cerrahi olarak tedavi edilen hastaların temel özellikleri ve kansere özgü sağkalımları [162]

Hayatta kalma süresi	% RHK	% Sarkomatoid	% T3-4	% N1	% M1	% 10 yıl CSS (%)
Berrak hücreli RHK	80	5	33	5	15	62
Papiller RHK	15	1	11	5	3	86
Kromofobik RHK	5	8	15	4	4	86

CSS = kansere özgü sağkalım.

Tüm RHK tiplerinde prognoz, evre ve histopatolojik derece ile kötüleşir (Tablo 6.2). Tüm RHK tipleri için beş yıllık sağkalım oranı %49'dur ve bu oran, muhtemelen tesadüfen saptanan RHK'lerdeki artış ve yeni sistemik tedaviler nedeniyle 2006'dan beri iyileşmiştir [199, 200]. Mevcut N sınıflamasında dikkate alınmamasına rağmen, metastatik bölgesel LN sayısı, uzak metastazı olmayan hastalarda sağkalımın önemli bir göstergesidir [201].

Tablo 6.2: Evreye göre kansere özgü sağkalım [20]

Evre	HR (95% CI)
T1N0M0	açıklaması
T2N0M0	2.71 (2.17–3.39)
T3N0M0	5.20 (4.36–6.21)
T4N0M0	16.88 (12.40–22.98)
N+M0	16.33 (12.89–20.73)
M+	33.23 (28.18–39.18)

CI = güvenilirlik aralığı; HR = risk oranı.

6.4 Klinik faktörler

Klinik faktörler arasında performans durumu (PS), lokal semptomlar, kaşeksi, anemi, trombosit sayısı, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, C-reaktif protein (CRP) [202], albümin ve nötrofil-lenfosit oranı (NLR) gibi bu faktörlerden kaynaklanan çeşitli indeksler yer alır. [100, 203-208] (LE: 3). Sistemik inflamatuar yanıtın bir belirteci olarak, yüksek bir preoperatif NLR, kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir [209], ancak verilerde önemli bir heterojenlik vardır ve optimal prognostik eşik üzerinde bir fikir birliği yoktur. Obezite, RHK için etiyolojik bir faktör olmasına rağmen prognostik bilgi sağladığı da gözlemlenmiştir. Yüksek bir vücut kitle indeksi (BMI), hem metastatik

olmayan hem de metastatik RHK'de iyileştirilmiş sağkalım sonuçlarıyla ilişkili gibi görünmektedir [210-212]. Obez RHK hastaları artmış vücut kitle indeksi ile artan tüm nedenlere bağlı mortaliteyi gösterirken, bu ilişki kansere özgü mortalite açısından doğrusaldır [213]. Ayrıca sarkopeni ve yağ birikimi gibi kesitsel görüntülemede ölçülen vücut kompozisyonu endekslerinin prognostik değeri hakkında gelişen kanıtlar da vardır [208, 214, 215].

6.5 Moleküler faktörler

Karbonik anhidraz IX (CaIX), VEGF, hipoksi ile indüklenebilir faktör (HIF), Ki67 (çoğalma), p53, p21 [216], PTEN (fosfataz ve tensin homologu) hücre döngüsü [217], E-kadherin, osteopontin [218] CD44 (hücre yapışması) [219, 220], CXCR4 [221], PD-L1 [222], miRNA, SNP'ler gibi çok sayıda moleküler belirteç gen mutasyonları ve gen metilasyonları araştırılmıştır (LE: 3) [25]. Bu belirteçlerin çoğu prognozla ilişkiliyken ve birçoğu mevcut prognostik modellerin ayrımını iyileştirirken, harici doğrulama çalışmalarına çok az vurgu yapılmıştır. Ayrıca, mRHK [202, 222, 223]'te tedavi seçimi için moleküler belirteçlerin değeri hakkında kesin bir kanıt yoktur. Bu nedenle klinik uygulamada rutin kullanımları önerilmemektedir.

mRHK'de spesifik sistemik tedaviler için birkaç prognostik ve prediktif karakteristik marker tanımlanmıştır. JAVELIN Renal 101 çalışmasında (NCT02684006), 26 genli bir immüno,modülatör gen imzası, avelumab + axitinib ile tedavi edilenlerde PFS'yi tahmin ederken, sunitinib için bir anjiyogenez gen imzası PFS ile ilişkilendirilmiştir. Mutasyon profilleri ve doku uyumluluğu lökosit antijeni (HLA) tipleri de PFS ile ilişkiliyken, PD-L1 ekspresyonu ve tümör mutasyonel yük değildi [224]. Immotion151'de (NCT02420821), bir T efektör/IFN-γ-yüksek veya anjiyogenez-düşük gen ekspresyon imzası, sunitinib ile karşılaştırıldığında atezolizumab + bevacizumab için gelişmiş PFS öngördü. Anjiyogenez-yüksek gen ekspresyonu imzası, sunitinib ile tedavi edilen hastalarda daha uzun PFS ile korelasyon göstermiştir [225]. CheckMate 214'te (NCT02231749), daha yüksek bir anjiyogenez gen imza puanı, daha iyi genel yanıt oranları ve sunitinib için PFS ile ilişkilendirilirken, daha düşük bir anjiyogenez puanı, nivolumab + ipilimumab ile tedavi edilenlerde daha yüksek ORR ile ilişkilendirilmiştir. Progresyonsuz sağkalım ≥ 18 ay, Hallmark inflamatuar yanıtı ve Hallmark epitelyal mezenkimal geçiş gen setlerinin daha yüksek ekspresyonu olan hastalarda daha sık görüldü [208].

İdrar ve plazma Böbrek Hasarı Molekül-1 (KIM-1), potansiyel bir teşhis ve prognostik marker olarak tanımlanmıştır. KIM-1 konsantrasyonlarının, tanıdan beş yıl öncesine kadar RHK'yi öngördüğü ve daha kısa bir sağkalım süresi ile ilişkili olduğu bulundu [226]. KIM-1, akut proksimal tübüler hasarın bir glikoprotein belirtecidir ve bu nedenle esas olarak ccRHK ve pRHK gibi proksimal tübüllerden türetilen RHK'de eksprese edilir [227]. Erken çalışmalar umut verici olsa da, daha yüksek kaliteli araştırmalar gereklidir. Birkaç retrospektif çalışma ve büyük moleküler tarama programları, farklı klinik sonuçlarla ccRHK'de mutasyona uğramış genleri ve kromozomal değişiklikleri tanımlamıştır. ccRHK'lerin %90'ından fazlasında silinen bir bölgede kromozom 3p üzerinde yer alan BAP1 ve PBRM1 genlerinin ekspresyonunun, tümör nüksü için bağımsız prognostik faktörler olduğu gösterilmiştir [228-230]. Bu yayınlanmış raporlar, BAP1 mutant tümörlü hastaların PBRM1 mutant tümörlü hastalarla karşılaştırıldığında daha kötü sonuçlara sahip olduğunu göstermektedir [229]. Kromozom 9p ve 14q kaybının sürekli olarak daha kötü sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [231-233]. TRACERx renal konsorsiyumu, tümör agresifliği ve sağkalım ile korelasyon gösteren RHK evrimine (noktalı vs. dallı vs. lineer) dayalı bir genetik sınıflandırma önermiştir [232]. Ek olarak, metastatik olmayan RHK'li hastalarda hastalıksız sağkalımı (DFS) öngören bir 16 gen imzası gösterildi [234]. Ancak bu imzalar henüz bağımsız araştırmacılar tarafından doğrulanmamıştır.

6.6 Prognostik modeller

Bağımsız prognostik faktörleri birleştiren prognostik modeller geliştirilmiş ve harici olarak doğrulanmıştır [235-241]. Bu modeller, klinik olarak ilgili onkolojik sonuçları öngörmek için tek başına TNM evresinden veya derecesinden daha doğrudur (LE: 3). Yeni prognostik modeller benimsenmeden önce, ayrım, kalibrasyon ve net fayda açısından mevcut prognostik modellerle değerlendirilmeli ve karşılaştırılmalıdır. Metastatik hastalıkta, Memorial Sloan Kettering Kanser Merkezi (MSKCC) (öncelikle önceden hedeflenmiş tedavide oluşturulmuş ve hedefe yönelik tedavi alan hastalarda doğrulanmıştır) ve Uluslararası Metastatik Renal Hücreli Karsinom Veritabanı Konsorsiyumu (IMDC) (başlangıçta hedeflenen tedavi döneminde oluşturulur) tarafından belirlenen risk grupları vakaların %23'ünde farklılık gösterir [242]. IMDC modeli, bağışıklık kontrol noktası inhibitörlerine (ICI'ler) sahip olanlar da dahil olmak üzere, yakın zamanda yapılan randomize çalışmaların çoğunda kullanılmıştır ve bu nedenle klinik uygulama için tercih edilen model olabilir. IMDC modelinin ayrımcılığı, beyin, kemik ve/veya karaciğer metastazlarının varlığı gibi yedinci bir değişkenin eklenmesiyle geliştirilebilir [243]. IMDC orta riskli hastalığı ayrıca kemik metastazı varlığına veya trombosit sayısına göre alt sınıflara ayrılabilir [244, 245]. Bir prognostik modelin diğerinden daha doğru olduğuna dair kesin bir kanıt yoktur. Tablo 6.3 ve 6.4, mevcut en alakalı prognostik modelleri özetlemektedir.

6.7 Prognostik faktörler için kanıtların özeti ve tavsiyeler

Kanıt özeti	LE
RHK hastalarında TNM evresi, tümör boyutu, derecesi ve RHK subtipi önemli prognostik bilgi sağlar.	2a

Tavsiyeler	Güç derecesi
Mevcut Tümör, Nod, Metastaz sınıflandırma sistemini kullanın.	Güçlü
WHO/ISUP derecelendirme sistemini kullanın ve renal hücreli karsinom tipini sınıflandırın.	Güçlü
Lokalize ve metastatik hastalıkta prognostik modelleri kullanın.	Güçlü
Prognozu değerlendirmek için rutin olarak moleküler belirteçler kullanmayın.	Güçlü

Tablo 6.3: Lokalize RHK için prognostik modeller

Prognostik model	Subtip*	Risk faktörleri/prognostik faktörler
UISS** [246]	Hepsi	1. ECOG PS 2. T sınıflandırması 3. N sınıflandırması (N+ metastatik olara sınıflanırılmıştır) 4. Evre T1N0M0G1–2, ECOG PS 0: düşük risk hastalık T3N0M0G2–4, ECOG PS ≥ 1 yada T4N0M0: yüksek risk hastalık. Diğer her N0M0: orta risk hastalık
Leibovich skoru/ model 2003 [238]	CC	1. T sınıflandırılması (pT1a: 0, pT1b: 1, pT2:3, pT3-4: 4 puan) 2. N sınıflandırması(pNx/N0: 0, pN+: 2 puan) 3. Tümör boyutu (< 10 cm: 0, ≥ 10 cm: 1 puan) 4. Evre (G1-2: 0, G3: 1, G4: 3 puan) 5. Tümör nekrozu (yok: 0, var: 1 puan) 0–2 puan: düşük risk hastalık 3–5 puan: orta risk hastalık 6 ve daha fazla puan: yüksek risk hastalık
Leibovich skoru/ model 2018 [247]	CC, P, CH	ccRCC • Progresyon (9 faktör): yapısal semptomlar, evre, tümör nekrozu, sarkomatoid özellikler, tümör boyutu, perinefrik veya sinüs yağ invazyonu, tümör trombüs seviyesi, böbreğin ötesine uzanım, nodal tutulum. • Kansere özgü sağkalım (12 faktör): yaş, ECOG PS, yapısal semptomlar, adrenalektomi, cerrahi sınırlar, evre, tümör nekrozu, sarkomatoid özellikler, tümör boyutu, perinefrik veya sinüs yağ invazyonu, tümör trombüsü, nodal tutulum. • Risk grubu/prognostik grup yok. pRCC • Düşük risk (grup 1): evre 1–2, yağ invazyonu yok, tümör trombusü yok. • Orta risk (grup 2): evre 3, yağ invazyonu yok, tümör trombusü yok. • Yüksek risk (grup 3): evre 4 yada yağ invazyonu yada herhangi bir seviyede tümör trombüsü. chRCC • Düşük risk (grup 1): yağ invazyonu yok, sarkomatoid farklılaşma yok, nodal tutulum yok. • Orta risk (grup 2): yağ invazyonu ve sarkomatoid farklılaşma yok, nodal tutulum yok. • Yüksek risk (grup 3): sarkomatoid farklılaşma veya nodal tutulum.

VENUSS skoru/model*** [191]	P	1. T sınıflaması (pT1: 0, pT2: 1, pT3 4: 2 puan) 2. N sınıflaması (pNx/pN0: 0, pN1: 3 puan) 3. Tümör boyutu (≤ 4 cm: 0, > 4 cm: 2 puan) 4. Evre (G1/2: 0, G3/4: 2 puan) 5. Tümör trombüsü (yok: 0, var: 2 puan) 0–2 puan: düşük risk hastalık 3–5 puan: orta risk hastalık 6 ve daha fazla puan: yüksek risk hastalık
GRANT skoru/model**** [248]	Hepsi	1. Yaş > 60 2. T sınıflaması = T3b, pT3c or pT4 3. N sınıflaması = pN1 4. (Fuhrman) evre = G3 or G4 0–1 faktör: elverişli riskli hastalık 2 ve daha fazla faktör : elverişli olmayan riskli hastalık

** ccRCC = berrak hücreli RHK; ECOG = Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu; pRCC = papiler RHK; chRCC = kromofobik RHK; PS = performans durumu.*
*** Kaliforniya Üniversitesi Entegre evreleme sistemi. https://www.mdcalc.com/ucla-integrated- staging-system-uiss-renal-cell-carcinoma-rcc de mevcut.*
**** Venöz uzanım, Nükleer derece, Boyut, Evre. https://www.evidencio.com/models/show/2369 de mevcut.*
***** Evre, Yaş, Nod ve Tümör*

Tablo 6.4: Metastatik RHK için prognostik modeller

Prognostik model	Subtip	Risk faktörleri/prognostik faktörler
MSKCC [249]**	Hepsi	1. Karnofsky PS [250]* < 80% 2. Teşhisten sistemik tedaviye kadar geçen süre < 1 yıl 3. Hemoglobin < normalin alt sınırı 4. Düzeltilmiş kalsiyum >10 mg/dL/> 2.5 mmol/L 5. LDH > 1.5x normalin üst sınırı 0 faktör: elverişli riskli hastalık 1–2 faktör: orta risk hastalık 3–5 faktör: düşük risk hastalık
IMDC [251]***	Hepsi	1. Karnofsky PS [250]* < 80% 2. Teşhisten sistemik tedaviye kadar geçen süre < 1 yıl 3. Hemoglobin < normalin alt sınırı 4. Düzeltilmiş kalsiyum > normalin üst sınırı (i.e., > 10.2 mg/dL) 5. Nötrofil sayısı > normalin üst sınırı (i.e., > 7.0×10^9/L) 6. Trombosit sayısı > normalin üst sınırı (i.e., > 400,000) 0 faktör: elverişli riskli hastalık 1–2 faktör: orta risk hastalık 3–6 faktör: düşük risk hastalık

IMDC = International Metastatic Renal Cancer Database Consortium; LDH = laktat dehidrogenaz; MSKCC = Memorial Sloan Kettering Cancer Center; PS = performans durumu.
** Karnofsky performans durumu hesaplayıcısı: https://www.thecalculator.co/health/Karnofsky-Score-for- Performance-Status-Calculator-961.html.*
*** MSKCC: https://www.mdcalc.com/memorial-sloan-kettering-cancer-center-mskcc-motzer-score- etastaticrenal-cell-carcinoma-rcc.*
**** IMDC: https://www.mdcalc.com/imdc-international-metastatic-rcc-database-consortium-risk-score-rcc.*

7. HASTALIK YÖNETİMİ

7.1 Lokalize Tedavi Renal Hücreli Karsinom

7.1.1 ***Giriş***

Bölüm 7.1.2 ve 7.2.4.2 lokalize RHK'nin (T1-2N0M0) cerrahi tedavisini karışılaştıran tüm ilgili yayınlanmış literatürü içeren sistematik bir inceleme ile desteklenmektedir. Randomize veya yarı RCT (Randomize kontrollü çalışma) dahildir. Ancak, çok sınırlı sayıda RCT nedeniyle, randomize olmayan çalışmalar NRS (Nütrisyonel risk tarama), kontrollü prospektif gözlemsel çalışmalar, retrospektif eşleştirilmiş çift çalışmaları ve iyi tanımlanmış kayıtların veri tabanlarından karşılaştırmalı çalışmalar da dahil edildi. Tarihsel olarak cerrahi, lokalize RHK'nin (Renal Hücreli Karsinom) tedavisi için bir kriter oluşturmuştur.

7.1.2 ***Cerrahi tedavi***

7.1.2.1 Lokalize RHK'de radikal nefrektomiye karşı nefron koruyucu cerrahi

7.1.2.1.1 T1 RHK

Sonuç 1: Kansere özgü sağkalım

PN ve RN'nin onkolojik sonuçlarını karşılaştıran çoğu çalışma geriye dönüktür, çeşitli ve genel olarak sınırlı büyüklükteki kohortları içermektedir[252, 253]. Sınırlı boyutta (< 5 cm) organa sınırlı RHK'leri olan hastaları içeren ve PN'ye karşı RN için CSS'nin benzer olmadığını gösteren yalnızca bir, erken kapatılmış, ileriye dönük RCT vardır (HR: 2,06 [%95 GA: 0,62–6,84]]) [254].

Sonuçlar 2 & 3: Genel ölüm sayısı ve böbrek fonksiyonu

Parsiyel nefrektomi, ameliyattan sonra böbrek fonksiyonunu daha iy korumuş, böylece potansiyel olarak kardiyovasküler bozuklukların gelişme riskini azaltmıştır. [252, 255-259]. Radikal bir cerrahi yaklaşımla karşılaştırıldığında, büyük veri tabanlarının birkaç retrospektif analizi, RN'ye kıyasla PN'nin OS'i arttırmasının yanısıra kardiyovasküler spesifik ölüm sayısı da[256, 260] azalttığını göstermiştir. Ancak bazı durumlarda bu sadece daha genç hastalar ve/veya cerrahi müdahale sırasında önemli eşzamanlı hastalığı olmayan hastalar için geçerliydi[261, 262]. ABD Medicare veri tabanının bir analizi [263], RN veya PN cerrahi tedavi ile karşılaştırıldığında 75 yaşından büyük hastalar için bir OS yararı gösteremedi.

Tersine bu konuyu ele alan ve aynı zamanda Medicare hastalarını da içeren başka bir çalışma; daha yaşlı hastaların (75-80 yaş) cerrahi tedaviye maruz kaldıklarında, cerrahi olmayan tedavilere göre OS'sinde artış olduğunu göstermiştir. Shuch et al. Retrospektif bir veri tabanı analizi yoluyla RHK için PN uygulanan hastaları kanser olmayan sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırdığında kanser kohortu için bir OS yararı gösteren bulguya rastlamıştır [264]. Bu çelişkili sonuçlar, bilinmeyen istatistiksel karıştırıcıların, popülasyona dayalı tümör kayıtlarının geriye dönük analizini engellediğinin bir göstergesi olabilir Prospektif olarak randomize edilmiş,ancak zamanından önce kapatılmış, aşırı derecede güçsüz örnekte,PN tedavi amaçlı (ITT) popülasyonunda OS açısından RN'den daha az etkili görünmektedir. (HR: 1.50 [95% CI: 1.03–2.16]). Ancak tek RCT'nin hedeflenen RHK popülasyonunda, eğilim RN lehine artık önem arz etmemiştir [254]. Birlikte ele alındığında, PN ve RN için önerilen OS avantajı çözülmemiş bir sorun olmaya devam ediyor.

Ameliyat öncesi böbrek fonksiyonu normal olan ve cerrahi tedaviye (RN veya PN) bağlı olarak GFR'si azalmış olan hastalar, genellikle stabil uzun süreli böbrek fonksiyonu ile gelirler. Önceden var olan bir GFR azalması olan hastalardaki olumsuz OS, ameliyattan sonra daha fazla böbrek fonksiyon bozukluğundan değil, ameliyat öncesi kronik böbrek hastalığına (CKD) [265] neden olan diğer tıbbi komorbiditelerden kaynaklanıyor gibi görünmektedir. Ancak, özellikle önceden KBH olan hastalarda, hemodiyaliz gerektiren SDBY gelişme riskini sınırlamak için PN tercih edilen bir tedavidir. Huang et al. temel serum kreatinin seviyeleri normal aralıkta olmasına rağmen, yeni tanı konmuş RCC'li hastaların %26'sının GFR'si < 60 mL/dk olduğunu saptamıştır [103].

Sonuçlar 4 & 5 : Preoperatif sonuçlar ve yaşam kalitesi

PN ve RN ile ilişkili intra ve perioperatif morbidite/komplikasyonlar açısından, Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Örgütü (EORTC) randomize çalışması, küçük, kolayca rezekte edilebilir, tesadüfen keşfedilen RHK için PN'nin varlığında normal bir kontralateral böbreğin, RN sonrasına göre PN biraz daha yüksek komplikasyon oranları ile güvenle gerçekleştirilebilir [266].

Kullanılan cerrahi yaklaşımdan bağımsız olarak (açık ve minimal invaziv) PN ve RN sonrası yaşam kalitesini (QoL) ele alan yalnızca sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. PN'den sonra yaşam kalitesi RN'ye kıyasla daha yüksekti, ancak genel olarak hastaların sağlık durumu her iki yaklaşımı takiben de kötüleşti. [266, 267].

Yukarıdakilerin ışığında ve PN'nin onkolojik güvenliğinin (CSS ve RFS) şimdiye kadar RN sonuçlarından farklı olmadığı bulunduğundan, PN, böbrek fonksiyonunu daha iyi koruduğu için T1 RHK için tercih edilen tedavidir ve potansiyel olarak kardiyovasküler bozuklukların insidansını sınırlar. Herhangi bir nedene bağlı mor-

talitenin azalmasının PN'ye atfedilip atfedilemeyeceği hala çözülmemiştir, ancak önceden var olan KBH olan hastalarda PN, böbrek fonksiyonunun daha da kötüleşmesini engellediği için tercih edilen cerrahi tedavi seçeneğidir; ikincisi, daha yüksek SDBY gelişme riski ve hemodiyaliz ihtiyacı ile ilişkilidir. Eldeki verilerden bağımsız olarak, kırılgan hastalarda tedavi kararları, PN'ye karşı RN'nin riskleri ve yararları, artan preoperatif komplikasyon riski ve ameliyat sonrası KBH geliştirme veya kötüleşme riski tartılarak kişiselleştirilmelidir.

7.1.2.1.2 T2 RCC

Daha büyük böbrek kitlesi olan hastalarda (T2) optimal cerrahi tedaviye ilişkin çok sınırlı kanıt vardır. T2 RCC için PN ve RN'nin bazı retrospektif karşılaştırmalı çalışmaları yayınlanmıştır [268]. PN gruplarında daha düşük tümör nüksü ve kansere özgü mortalite eğilimi bildirilmiştir. Tahmini kan kaybının, ameliyat sonrası komplikasyon olasılığı gibi PN grupları için daha yüksek olduğu bildirilmektedir [268]. Yakın tarihli bir çok merkezli çalışma, PN ile tedavi edilen daha büyük (> 7 cm) ccRCC hastalarında sağkalım sonuçlarını uzun süreli takipte (medyan 102 ay) RN ile karşılaştırdı. RN grubuyla karşılaştırıldığında, PN grubu önemli ölçüde daha uzun medyan OS'ye (p = 0.014) ve medyan CSS'ye (p = 0.04) sahipti [269]. pT3a RHK'ye yükselen cT1 ve cT2 RCC hastalarının retrospektif karşılaştırmalı çalışmaları çelişkili sonuçlar göstermektedir: bazı raporlar PN ve RN arasında benzer onkolojik sonuçlar önermektedir [270], diğer bir yakın tarihli rapor ise RN'den önemli ölçüde daha kısa nükssüz sağkalım ile klinik T1'in PN'sinin patolojik olarak daha yüksek evreli pT3a'da cT1 RCC ile ilişkili olduğunu öne sürmektedir.Genel olarak kanıt düzeyi düşüktür. T2 kitleleri içeren bu çalışmaların tümü, hastanın yaşı, komorbiditeleri, tümör boyutu, evresi ve tümör pozisyonu ile ilgili olarak PN ve RN grupları arasındaki dengesizlik nedeniyle yüksek seçim yanlılığı riskine sahiptir. Kovaryasyon faktörlerindeki bu dengesizliklerin hasta sonucu üzerinde PN veya RN seçiminden daha büyük etkisi olabilir. Panelin sonuçlara olan güveni sınırlıdır ve gerçek etkiler önemli ölçüde farklı olabilir. Yukarıdakilerin ışığında, T2 tümörlü hastalarla PN'nin riskleri ve yararları tartışılmalıdır. Bu durumda, teknik olarak mümkünse, soliter böbrekli, bilateral renal tümörlü veya yeterli parankimal hacmi korunan KBH olan hastalarda, yeterli postoperatif böbrek fonksiyonuna izin vermek için PN düşünülmelidir.

7.1.2.1.3 T3 RCC

PN'li 1.278 hastayı ve pT3a RHK'de RN'li 2.113 hastayı içeren dokuz makalenin yakın tarihli bir meta-analizi CSS, OS, CSM ve RFS'de hiçbir fark göstermedi, bu da PN tekniklerinin fonksiyonel faydalar için ve teknik olarak uygulanabilir olması durumunda kullanılabileceğini gösteriyor [272].

7.1.2.2 İlgili prosedürler

7.1.2.2.1 Adrenalektomi

Bir prospektif randomize olmayan çalışma, ipsilateral adrenalektomi olan veya olmayan RN'nin sonuçlarını karşılaştırdı [273]. Çok değişkenli analiz, üst pol lokasyonunun adrenal tutulumu içermediğini ancak tümör boyutunu tahmin edilebilir olduğunu gösterdi. Adrenalektomili ya da adrenalektomisiz beş ya da 10 yılda OS de bir fark görülmedi. Adrenalektomi, radyografik ve intraoperatif bulgulara dayalı kriterler kullanılarak gerekçelendirildi. 2.065 hastanın sadece 48'ine eşzamanlı ipsilateral adrenalektomi uygulandı ve 48 müdahalenin 42'si iyi huylu lezyonlar içindi [273].

7.1.2.2.2 Klinik olarak negatif lenf nodları (cN0) için lenf nodu diseksiyonu

PN veya RN ile birlikte LN diseksiyonunun (LND) endikasyonu hala tartışmalıdır [274]. LN durumunun klinik değerlendirmesi, CT/MRI ile LN genişlemesinin veya genişlemiş düğümlerin intraoperatif palpe edilebilirliğinin saptanmasına dayanır. Şüpheli metastatik düğümlerin (cN+) %20'sinden azı histopatolojik incelemede (pN+) metastatik hastalık için pozitiftir [275]. Hem CT hem de MRI, normal şekil ve büyüklükteki düğümlerde malign hastalığı saptamak için uygun değildir [276]. Klinik olarak pozitif LN'ler (cN+) için Bölüm 7.2.2'ye bakın.

Daha küçük retrospektif çalışmalar, tercihen lenfojenik yayılma riski yüksek hastalarda az ya da çok yaygın bir LND ile ilişkili klinik bir fayda önermiştir. Büyük bir retrospektif çalışmada, mRHK olmayan yüksek riskli hastalarda LND olan veya olmayan RN'nin sonuçları bir eğilim skoru analizi kullanılarak karşılaştırıldı. Bu çalışmada LND, uzak metastaz, kansere özgü veya tüm nedenlere bağlı ölüm riskinin azalmasıyla önemli ölçüde ilişkili değildi. LND'nin kapsamı, iyileştirilmiş onkolojik sonuçlarla ilişkili değildi [277]. Bazı çalışmalarda [276, 278-280], LN metastazlarının sayısı (< / > 4) ve intra-nodal metastazın intra ve ekstrakapsüler uzantısı hastaların klinik prognozu ile uyumludur. Düşük sayıda pozitif LN (< 4) olan ve ekstranodal yayılımı olmayan hastalarda daha iyi hayatta kalım sonuçları görüldü. > 9.000 dan hastanın retrospektif Gözetim, Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar (SEER) veri tabanı analizi temelinde, genişletilmiş bir LND'nin (eLND) patolojik olarak sınırlı negatif düğümleri olan hastaların hastalığa özgü hayatta kalımları (DSS) üzerinde hiçbir etkisi gösterilmemiştir [281]. Bununla birlikte, patolojik olarak kanıtlanmış lenfojenik yayılımı (pN+) olan hastalarda, diseke edilen(parçalara ayrılmış) düğüm sayısı için 10'luk bir artış, DSS'de %10'luk bir mutlak artışla sonuçlandı. Ayrıca, 1.983 hastadan oluşan daha büyük bir kohortta, Capitanio ve diğerleri eLND'nin olumsuz prognostik özellikleri olan hastalarda (örn. sarkomatoid farklılaşma, büyük tümör boyutu) CSS'de belirgin bir uzama ile sonuçlandığını

göstermiştir [282]. eLND ile ilgili morbidite ile ilgili olarak, geniş bir tek merkezli veri tabanından yapılan yakın tarihli bir retrospektif eğilim skoru analizi, eLND'nin Clavien derecesi > 3 komplikasyon riskinin artmasıyla ilişkili olmadığını göstermiştir. Ayrıca, LND hastanede kalış süresi veya tahmini kan kaybı ile ilişkili değildi [283].

Şimdiye kadar primer RCT'nin cerrahi tedavisi ile birlikte LND'nin klinik değerini değerlendiren sadece bir prospektif RHK yayınlanmıştır.Sadece %4'lük bir LN tutulumu insidansı ile lenfatik yayılma riski çok düşük görünmektedir. İkincisini kabul ederek, LND'ye yalnızca bir evreleme etkisi atfedilmiştir [275]. Bu deneme, LN metastaz açısından yüksek risk altında olmayan pT2 tümörlü hastaların çok yüksek bir yüzdesini içeriyordu. pT3 tümörlü hastaların sadece %25'ine tam bir LND uygulandı ve yazarlar tarafından kullanılan LN şablonu açıkça belirtilmedi.

LND'nin optimal kapsamı tartışmalıdır. Retrospektif çalışmalar, bir eLND'nin aynı taraftaki büyük damarı çevreleyen LN'leri ve diyaframın krusundan ana iliak artere kadar inter-aortokaval bölgeyi içermesi gerektiğini düşündürmektedir. Bölgesel hiler tutulumu olmayan inter-aortokaval LN'lerin tutulumu, vakaların %35-45'inde bildirilmiştir [276, 284, 285]. En az on beş LN çıkarılmalıdır [282, 286]. Sentinel LND deneysel bir tekniktir [287, 288].

7.1.2.2.3 Embolizasyon

Rutin nefrektomiden önce tümör embolizasyonunun faydası yoktur [289, 290]. Ameliyat için uygun olmayan veya rezeke edilemeyen hastalığı olan hastalarda embolizasyon, görünür hematüri veya yan ağrısı dahil semptomları kontrol edebilir. [291, 292]. Bu göstergeler, aşağıdaki kanıt ve tavsiyelerin özetine çapraz referansla Bölüm 7.2 ve 7.3'te tekrar gözden geçirilecektir.

7.1.2.2.4 Lokalize RHK tedavisi için kanıt ve tavsiyelerin özeti

Kanıt özeti	**LE**
PN takiben OS açısından onkolojik sonuç, c/p T1 RHK'li hastalarda RN'ninkine eşittir.	1b
Retrospektif çalışmalar, daha büyük (≥ 7 cm) RHK'li hastalarda PN ve RN'yi takiben onkolojik sonuçların benzer olduğunu düşündürmektedir. PN hastalarında postoperatif komplikasyon oranları daha yüksektir.	3b
Klinik olarak belirgin adrenal tutulum olmadığında, RN veya PN sırasında ipsilateral adrenalektominin sağkalım avantajı yoktur.	3
LN metastazlarının radyografik kanıtı olmayan lokalize hastalığı olan hastalarda, randomize çalışmalarda RN ile birlikte LND'nin sağkalım avantajı gösterilmemiştir.	2b
Retrospektif çalışmalar, yüksek riskli hastalarda lenfadenektomi ile ilişkili klinik bir fayda olduğunu düşündürmektedir.	2b
Masif hematürisi veya yan ağrısı olan cerrahi için uygun olmayan hastalarda embolizasyon faydalı bir palyatif yaklaşım olabilir.	3

Tavsiyeler	**Güç derecesi**
Lokalize renal hücreli kanserde kür elde etmek için cerrahi önerin.	Güçlü
T1 tümörleri olan hastalara parsiyel nefrektomi (PN) önerin.	Güçlü
Teknik olarak mümkünse, T2 tümörü ve soliter böbrek veya kronik böbrek hastalığı olan hastalara PN önerin.	Zayıf
Adrenal bezin invazyonuna dair klinik bir kanıt yoksa ipsilateral adrenalektomi yapmayın.	Güçlü
Organa sınırlı hastalığı olan hastalara genişletilmiş bir lenf nodu diseksiyonu önermeyin.	Zayıf
Masif hematüri veya yan ağrısı olan cerrahi için uygun olmayan hastalara embolizasyon önerin.	Zayıf

*7.1.3 **Radikal ve kısmi nefrektomi teknikleri***

7.1.3.1 Radikal nefrektomi teknikleri

Hiçbir RCT, laparoskopik ve açık RN'nin onkolojik sonuçlarını değerlendirmedi. Bir kohort çalışması [293] ve retrospektif veri tabanı incelemeleri mevcut, çoğunlukla düşük metodolojik kalitededir ve daha yüksek evreli hastalık ve lokal olarak daha ileri tümörler için bile benzer onkolojik sonuçlar gösterir [294-296]. Sistematik bir inceleme laparoskopik RN'nin açık RN'e göre daha az morbiditeye sahip olduğunu göstermiştir [252].

Bir RCT [268] ve iki randomize olmayan çalışmadan [297, 298] elde edilen veriler, açık grupla karşılaştırıldığında laparoskopik RN grubu için hastanede kalış süresinin önemli ölçüde daha kısa olduğunu ve daha düşük analjezik gereksinimi olduğunu göstermiştir. İyileşme süresi de önemli ölçüde daha kısaydı [298].

Kan transfüzyonu yapılan hasta sayısında hiçbir fark gözlenmedi, ancak her üç çalışmada da laparoskopik kolda perioperatif kan kaybı önemli ölçüde daha azdı. [295, 297, 298]. Cerrahi komplikasyon oranları çok geniş güven aralıklarıyla düşüktü. Komplikasyonlarda fark yoktu, ancak açık nefrektomi kolunda operasyon süresi önemli ölçüde daha kısaydı. Ameliyat sonrası QoL skorları benzerdi. [297].

Bazı karşılaştırmalı çalışmalar > T2 renal tümörler için laparoskopik ve RN'nin perioperatif sonuçlarına odaklanmıştır. Genel olarak, laparoskopik RN uygulanan hastalarda, açık RN uygulananlara kıyasla daha düşük tahmini kan kaybı, daha az ameliyat sonrası ağrı, daha kısa hastanede kalış süresi ve iyileşme dönemi olduğu gösterildi [296, 298, 299]. İntraoperatif ve postoperatif komplikasyonlar iki grupta benzerdi ve CSS, PFS ve OS'de önemli farklılıklar bildirilmedi [296, 298, 299] (LE: 2b). pT3a RHK için laparoskopik ve açık cerrahiyi karşılaştıran başka bir çok merkezli eğilim eşleştirilmiş analiz, gruplar arasında üç yıllık RFS'de anlamlı bir fark göstermedi [300]. Laparoskopik RN için en iyi yaklaşım, iki RTC'de [301, 302] ve bir yarı randomize çalışmada benzer onkolojik sonuçları olan retroperitoneal veya transperitoneal yaklaşımdı [276]. Yaşam kalitesi değişkenleri her iki yaklaşım için de benzerdi. El yardımlı ve standart laparoskopik RN, yarı randomize bir çalışmada [303] ve bir veritabanı incelemesinde karşılaştırıldı ve tahmini beş yıllık OS, CSS ve RFS oranları karşılaştırıldı[304]. Standart laparoskopik RN kohortu için hastanede kalış süresi ve yorucu olmayan aktivitelere kadar geçen süre daha kısayken, cerrahi süresi el destekli yaklaşımda önemli ölçüde daha kısaydı [303, 304]. Ancak, örnek boyutu küçüktü.

Robot yardımlı laparoskopik ve laparoskopik RN'ye karşı büyük bir retrospektif kohort çalışmasının verileri, robot yardımlı laparoskopik RN'nin herhangi bir majör komplikasyon riski ile ilişkili olmadığını, ancak laparoskopik RN ile karşılaştırıldığında daha uzun bir ameliyat süresine ve daha yüksek hastane maliyetlerine sahip olduğunu gösterdi [305]. 1.832 hastayla yapılan yedi çalışmanın yakın zamanda yapılan bir sistematik incelemesi ve meta-analizi, ameliyat süresi, kan kaybı, konversiyon oranları ve komplikasyonlar dahil olmak üzere perioperatif sonuçlar açısından iki yaklaşım arasında hiçbir fark göstermedi [306]. Sistematik bir derleme robot yardımlı laparoskopik ve konvansiyonel laparoskopik RN'nin lokal nüks oranlarında veya tüm nedenlere bağlı kansere özgü mortalitede önemli farklılıklar göstermediğini raporladı[307]. Benzer perioperatif sonuçlarla, portsuz ve 3 portlu laparoskopik RN'yi karşılaştıran gözlemsel kohort çalışmalarında da benzer sonuçlar görülmüştür [308, 309].

7.1.3.2 Parsiyal nefrektomi teknikleri

7.1.3.2.1 Açık ve laparoskopik yaklaşım

Laparoskopik ve açık PN'yi karşılaştıran çalışmalar, laparoskopik uzmanlığa sahip merkezlerde PFS [310-313] ve OS [312, 313] açısından fark bulmadı. Bununla birlikte, laparoskopik ve açık PN'nin onkolojik güvenliği şimdiye kadar sadece nispeten sınırlı takipli çalışmalarda ele alınmıştır [300]. Bununla birlikte, bu seride açık cerrahi ile tedavi edilen hasta sayısının daha fazla olması, daha az karmaşık bir anatomi durumunda laparoskopik cerrahi önererek bir seçim yanlılığını yansıtıyor olabilir [300]. Ortalama tahmini kan kaybı, laparoskopik yaklaşımla daha düşük bulundu [310, 312, 314], postoperatif mortalite, derin ven trombozu ve pulmoner emboli olayları benzerdi. [310,312]. Ameliyat süresi genellikle laparoskopik yaklaşımda daha uzundur [311-313] ve açık yaklaşımda sıcak bölgesel iskemi süresi daha kısadır. [310, 312, 314, 315]. Eşleştirilmiş bir ikili karşılaştırmada, GFR düşüşü laparoskopik PN grubunda ameliyattan hemen sonraki dönemde daha fazlaydı [313], ancak 3.6 yıllık takipten sonra fazla değildi. Başka bir karşılaştırmalı çalışmada, cerrahi yaklaşım ameliyat sonrası KBH için bağımsız bir öngörücü değildi [315]. Retroperitoneal ve transperitoneal laparoskopik PN'nin perioperatif sonuçları benzerdir [316]. Büyük bir çalışmada standart PN ve RN ile karşılaştırıldığında basit tümör enükleasyonu da benzer PFS ve CSS oranlarına sahipti [317]. Seçilmiş hastalarda laparo-endoskopik tek bölgeli PN'nin uygulanabilirliği gösterilmiştir, ancak güvenliğini ve klinik rolünü doğrulamak için daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır [318].

7.1.3.2.2 Açık ve robotik yaklaşım

Bir çalışma prospektif olarak aynı deneyimli cerrah tarafından gerçekleştirilen bir dizi robot yardımlı ve açık PN'nin perioperatif sonuçlarını karşılaştırdı. Robot yardımlı PN, daha düşük tahmini kan kaybı ve daha kısa hastanede kalış süresi açısından açık PN'den üstündü. Sıcak bölgesel iskemi süresi, ameliyat süresi, hemen-erken- ve kısa süreli komplikasyonlar, kreatinin seviyelerindeki farklılıklar ve patolojik sınırlar gruplar arasında benzerdi. [319]. Çok merkezli bir Fransız prospektif veritabanı, açık PN ve robot yardımlı PN uygulanan 1.800 hastanın sonuçlarını karşılaştırdı. Takip süresi daha kısa olmasına rağmen, robot yardımlı PN grubunda daha az genel komplikasyon, daha az majör komplikasyon, daha az transfüzyon ve çok daha kısa hastanede kalış süresi ile morbidite oranı azalmıştı [320].

7.1.3.2.3 Açık ve el destekli yaklaşım

El yardımlı laparoskopik PN (HALPN) nadiren yapılır. Açık ve HALPN arasında yakın zamanda yapılan karşılaştırmalı bir çalışma, orta vadeli takipte OS veya RFS'de hiçbir fark göstermedi. Yazarlar, HALPN'ye karşı açık PN hastalarında daha düşük intraoperatif ve tüm dereceli postoperatif 30 günlük komplikasyonlar gözlemlediler, ancak yüksek Clavien dereceli komplikasyonlarda anlamlı bir fark yoktu. Ameliyattan üç ay sonra, HALPN'de GFR, açık PN grubuna göre daha düşüktü. [321].

7.1.3.2.4 Açık ve laparoskopik yaklaşımlar ile robotik yaklaşımlar
Açık, laparoskopik ve robot yardımlı PN'yi karşılaştıran retrospektif eğilim skoru eşleştirilmiş bir çalışmada, beş yıllık medyan takipten sonra benzer lokal nüks oranları, uzak metastaz ve kansere bağlı ölüm oranları bulundu. [322].

7.1.3.2.5 Laparoskopik ve robotik yaklaşım
Başka bir çalışma, başlangıcında sırasıyla laparoskopik ve robotik PN ve robot yardımlı parsiyel nefrektomide (RAPN) her biri 200'den fazla prosedür deneyimine sahip iki farklı cerrah tarafından T1-T2 böbrek tümörleri için laparoskopik ve robotik PN uygulanan son 50 hastayı içeriyordu. Preoperatif ve kısa vadeli onkolojik ve fonksiyonel sonuçlar, oldukça deneyimli cerrahlar tarafından yapıldığında RAPN ve LPN arasında büyük ölçüde karşılaştırılabilir görünüyordu. [323].

Değişken metodolojik kaliteye sahip bir dizi NSS'yi içeren bir meta-analiz, robot yardımlı ve laparoskopik PN'nin perioperatif sonuçlarını karşılaştırdı. Robotik grubun açık cerrahiye ve radikal cerrahiye geçiş oranı önemli ölçüde daha düşük, daha kısa sıcak iskemi süresi, cerrahi sonrası tahmini GFR'de daha küçük değişiklik ve daha kısa hastanede kalış süresi vardı. Komplikasyonlar, ameliyat sonrası serum kreatinin değişikliği, ameliyat süresi, tahmini kan kaybı ve pozitif cerrahi sınırlar (PCS) açısından iki grup arasında önemli ölçüde bir fark gözlenmedi[324].

Hiler tümörleri olan 105 hasta üzerinde yakın zamanda yapılan çok kurumlu bir prospektif çalışma şunu göstermiştir: sırasıyla sıcak iskemi süresi ve PCS için literatür araştırması ve meta-analiz tarafından tanımlanan tarihsel bir laparoskopik kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, daha düşük bir sıcak iskemi süresi (20.2 dakikaya karşı 27.7 dakika) ve karşılaştırılabilir bir PCS oranı mevcuttur (%1.9). [325].

7.1.3.2.6 Laparoskopik transperitonal ve retroperitonal yaklaşım
Çok kurumlu ileriye dönük gözlemsel bir proje olan İtalyan RECORD 2 projesinden elde edilen veriler, laparoskopik PN için transperitoneal ile retroperitoneal yaklaşımı karşılaştırdı. Eğilim skoru eşleşmesinden sonra (her grup n = 413) ameliyat sonrası komplikasyonlarda (cerrahi ve tıbbi), pozitif cerrahi sınırlarda, erken ve geç eGFR seviyelerinde fark gözlenmedi. Retroperitoneal yaklaşıma kıyasla transperitoneal yaklaşımda intraoperatif ve cerrahi komplikasyonlar biraz daha yüksek ve operasyon süreleri daha kısaydı. [326].

7.1.3.2.7 Cerrahi hacim
PN uygulanan 8753 hastanın yakın zamanda yapılan bir analizinde, hastane hacmi ile PN morbiditesi arasında doğrusal olmayan ters bir ilişki gözlemlendi, genel olarak yılda 35 ila 40 vakada ve robotik yaklaşım için 18 ila 20 vakada bir plato görüldü. [327]. Bir ABD Ulusal Kanser Veritabanının retrospektif bir çalışması, hastane hacminin prognostik etkisine ve 18.724 vaka dahil olmak üzere robot yardımlı PN'nin sonuçlarına baktı. Bu çalışma, daha yüksek hacimli hastanelerde RAPN geçirmenin daha iyi perioperatif sonuçlara (açıklığa dönüşme ve hastanede kalış süresi) ve daha düşük pozitif cerrahi sınır oranlarına sahip olabileceğini göstermektedir. [328]. 1.222 RAPN hastasını içeren bir Fransız çalışması, cerrah hacmi de dahil olmak üzere diğer değişkenler için ayarlama yapıldıktan sonra hastane hacminin Trifecta başarısının (komplikasyon yok, sıcak iskemi süresi < 25 dakika ve negatif cerrahi sınırlar) ana prediktif faktörü olduğunu göstermiştir. [329]. 2.076 hastayı içeren prospektif Kortikal renal tümör Hastalığı (RECORd-2) çalışması için Konservatif ve Radikal Cerrahi Kayıtları, hastane hacminin (> 60 PN/yıl) pozitif cerrahi sınırlar için bağımsız bir öngörücü olduğunu göstermiştir [330].

7.1.3.2.8 Parsiyal nefrektomi öncesi preoperatif embolizasyon
270 hastanın sistematik bir incelemesi ve meta-analizi, parsiyel nefrektomi öncesinde selektif renal arter embolizasyonu olan hastalarda (n = 222; 154 ± 22.6 mL'ye karşı n = 48; 353.4 ± 69.6 mL) kan kaybının önemli ölçüde azaldığını göstermiştir [331].

7.1.3.3 Histopatolojik örneklerde pozitif cerrahi sınırlar
PN'lerin yaklaşık %2-8'inde pozitif cerrahi sınırla karşılaşılır [324]. Farklı cerrahi yaklaşımlarla (açık, laparoskopik, robotik) cerrahi sınırları karşılaştıran çalışmalar sonuçsuzdur [332, 333]. Çoğu deneme, intraoperatif donmuş kesit analizinin kesin pozitif cerrahi sınır riski üzerinde hiçbir etkisi olmadığını göstermiştir [334]. Pozitif cerrahi sınır durumu, cerrahinin zorunlu olduğu durumlarda (soliter böbrekler ve bilateral tümörler) ve olumsuz patolojik özellikleri olan hastalarda (pT2a, pT3a, derece III-IV) daha sık görülür [335-338]. Pozitif cerrahi sınır varlığının onkolojik sonuç üzerindeki potansiyel olumsuz etkisi hala tartışmalıdır [332].

Şimdiye kadar rapor edilen retrospektif analizlerin çoğu, pozitif cerrahi sınırların daha yüksek metastaz riskine veya azalan CSS'ye dönüşmediğini göstermiştir[336, 337]. Öte yandan, büyük bir tek kurumsal serinin bir başka retrospektif çalışması, pozitif cerrahi sınırların, uzak ve lokal relapsların daha yüksek insidansı ne-

deniyle PFS'nin bağımsız bir öngörücüsü olduğunu göstermiştir. [339]. 2.823 PCS hastası (%6.7) olan 42.114 PN hastasının bir başka retrospektif çalışması, üst evredeki pT3a tümörlerinde PCS varlığının arttığını (%14.1), PCS hastalarında tüm nedenlere bağlı ölüm oranının arttığını ve pT3a tümörlerinde beş yıllık OS oranının azaldığını gösterdi (PCS: %69 ve NSM: %90,9) [340].

Bununla birlikte, belirsiz bir sınır durumu olan hastaların yalnızca bir kısmı gerçekte artık malignite barındırır [341]. Cerrahi sınırı pozitif olan hastalarda lokal tümör yatağı nüksleri %16'da bulunurken, cerrahi sınırı negatif olanlarda bu oran %3'tür [335]. Bu nedenle, RN veya sınırların yeniden rezeksiyonu birçok vakada aşırı tedaviye neden olabilir. Pozitif cerrahi sınırları olan hastalar daha yoğun bir sürveyans (görüntüleme) takibine ihtiyaç duyacakları ve ikincil lokal tedaviler açısından yüksek risk altında oldukları konusunda bilgilendirilmelidir. [336, 342]. Öte yandan, negatif cerrahi sınırlar ile nüksden korunma sağlanamaz. [343].

7.1.3.4 Radikal ve parsiyel nefrektomi teknikleri için kanıt ve tavsiyelerin özeti

Kanıt özeti	**LE**
Laparoskopik RN, açık nefrektomiye göre daha düşük morbiditeye sahiptir.	1b
T1-T2a tümörleri için kısa vadeli onkolojik sonuçlar, laparoskopik ve açık RN için eşdeğerdir.	2a
Parsiyel nefrektomi, cerrahın uzmanlığına ve becerilerine dayalı olarak açık, saf laparoskopik veya robot yardımlı yaklaşımla yapılabilir.	2b
Robot yardımlı ve laparoskopik PN, açık PN ile karşılaştırıldığında daha kısa hastanede kalış süresi ve daha düşük kan kaybı ile ilişkilidir.	2b
Parsiyel nefrektomi, RN ile karşılaştırıldığında daha yüksek oranda pozitif cerrahi sınır ile ilişkilidir.	3
Transperitoneal ve retroperitoneal laparoskopik PN, postoperatif cerrahi ve tıbbi komplikasyonlar, pozitif cerrahi sınırlar ve böbrek fonksiyonu açısından farklılık göstermez.	2a
PN için hastane hacmi cerrahi komplikasyonları, sıcak iskemi süresini ve cerrahi sınırları etkileyebilir.	3
PN sonrası pozitif cerrahi sınırlar için radikal nefrektomi birçok vakada aşırı tedaviye neden olabilir.	3

Tavsiyeler	**Güç derecesi**
T2 tümörleri ve parsiyel nefrektomi (PN) ile tedavi edilemeyen lokalize kitleleri olan hastalara laparoskopik radikal nefrektomi (RN) önerin.	Güçlü
Açık da dahil olmak üzere herhangi bir yaklaşımla PN'nin uygun olduğu T1 tümörlü hastalarda minimal invaziv RN yapmayın.	Güçlü
Bu yaklaşım onkolojik, fonksiyonel ve preoperatif sonuçları tehlikeye atabilecekse minimal invaziv cerrahi uygulamayın.	Güçlü
Pozitif cerrahi sınıra sahip hastalarda, özellikle de pT3a'nın ileri evredeki hastalarında takibi yoğunlaştırın.	Zayıf

*7.1.4 **Cerrahiye alternatif olarak terapötik yaklaşımlar***

7.1.4.1 Cerrahi ve cerrahi olmayan tedavi

Nüfusa dayalı çalışmalar, < 4 cm tümörler için cerrahinin (RN veya PN) onkolojik sonuçları ile cerrahi olmayan tedavinin sonuçlarını karşılaştırdı. Analizler, cerrahi ile tedavi edilen hastalarda kansere özgü ölüm oranının önemli ölçüde daha düşük olduğunu gösterdi [263, 344, 345]. Bununla birlikte, gözetim koluna atanan hastalar daha yaşlıydı ve muhtemelen daha kırılgan ve ameliyat için daha az uygundu. Ameliyatsız grupta diğer nedenlere bağlı ölüm oranları cerrahi grubunkini önemli ölçüde aşmıştır [344]. Daha yaşlı hastaların (> 75 yaş) analizleri, cerrahi tedavi için kansere özgü ölüm oranında aynı yararı gösteremedi [346-348].

7.1.4.2 Aktif gözetim ve dikkatli bekleme

Rastlantısal küçük böbrek kitleleri olan yaşlı ve komorbid hastalar, RHK'ye özgü düşük ölüm oranına ve diğer faktörlere bağlı yüksek oran ölüm oranına sahiptir [349, 350]. Aktif sürveyans, takip sırasında klinik ilerleme gösteren tümörler için ayrılmış gecikmeli müdahale ile seri abdominal görüntüleme (US, CT veya MRG) ile tümör boyutunun ilk izlenmesi olarak tanımlanır [351]. AS kavramı, bekle-gör kavramından farklıdır, komorbiditeleri nedeniyle herhangi bir aktif tedavi uygulanamayan ve klinik olarak gerekmedikçe takip görüntüleme gerekmeyen hastalar için kullanılmaktadır.

Bildirilen en büyük AS serisinde böbrek tümörlerinin büyümesi düşüktü ve yalnızca sınırlı sayıda hastada metastatik hastalıkta ilerleme bildirildi. [352, 353].

75 yaş üstü hastaları değerlendiren tek-kurumsal karşılaştırmalı bir çalışma, klinik olarak T1 böbrek tümörleri için NSS'ye göre sürveyans ve nefrektomi uygulananlarda OS'nin azaldığını göstermiştir. Bununla birlikte, çok değişkenli analizde, yaş, komorbiditeler ve diğer değişkenler için düzeltme yapıldıktan sonra

yönetim tipi OS ile ilişkili değildi [349]. 34 aylık takip ile T1a renal kitleler için RN ve PN ve AS'nin başka bir çalışmasında OS ve CSS'de istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi[354]. Prospektif, randomize olmayan, çok kurumlu Küçük Böbrek Kitleleri için Gecikmeli Müdahale ve Gözetim (DISSRM) çalışmasına, AS veya birincil aktif müdahaleyi seçen, solid böbrek kitlesi < 4 cm olan 497 hasta kaydedildi. AS'yi seçen hastalar daha yaşlıydı, daha kötü ECOG skorlarına, daha fazla komorbiditeye, daha küçük tümörlere ve daha sıklıkla çoklu ve iki taraflı lezyonlara sahipti. Bu çalışmada AS'yi seçen hastalarda küçük renal kitle büyüme hızının genel ortalaması, ortalama takip süresi 1.83 yıl olmak üzere 0.09 cm/yıl olmuştur. Büyüme hızı ve değişkenlik, daha uzun takip ile azaldı. Hiçbir hastada metastatik hastalık gelişmedi veya RCC'den ölmedi [355, 356].

Birincil müdahale ve AS için genel hayatta kalma iki yılda sırasıyla %98 ve %96 ve beş yılda %92 ve %75 idi (p = 0.06). Beş yılda, CSS sırasıyla %99 ve %100 idi (p = 0.3). Aktif sürveyans, nispeten kısa takip ile regresyon modellemede OS veya CSS'yi öngörmüyordu [355]. Genel olarak, hem kısa hem de orta vadeli onkolojik sonuçlar, ileri yaş ve/veya komorbiditeleri olan seçilmiş hastalarda AS'nin başlangıçta küçük renal kitlelerin izlenmesi için uygun olduğunu, ardından gerekirse progresyon tedavisinin takip ettiğini göstermektedir [351-353, 357] -360].

Çok merkezli bir çalışma, AS'ye karşı acil müdahale uygulanan hastaların QoL'sini değerlendirdi. Acil müdahaleye tabi tutulan hastalar, özellikle fiziksel sağlık için başlangıçta daha yüksek QoL skorlarına sahipti. Fiziksel sağlıkta algılanan fayda, müdahaleden sonra en az bir yıl devam etti. Depresyon ve anksiyete alanlarını içeren ruh sağlığı AS'deyken olumsuz etkilenmemiştir [361].

AS tarafından yönetilen 136 biyopsi ile kanıtlanmış küçük renal kitle (SRM) RHK'de AS'de kalan hastalar için medyan takip 5.8 yıldı (çeyrekler arası aralık 3.4-7.5 yıl). Berrak hücreli RHK, papiller tip 1 SRM'lerden daha hızlı büyüdü (sırasıyla ortalama olarak 0.25 ve 0.02 cm/yıl, p = 0.0003). Genel olarak, malign SRM'nin 60'ı (%44,1) ilerlemiştir: her iki kritere göre de 49'u (%82) hızlı büyüme (hacim iki katına çıkarak), yedisi (%12) ≥4 cm'ye yükselerek ve dördü (%6.7) her iki kritere göre ilerlemiştir. Altı hastada metastaz gelişti ve hepsi ccRHK histolojisine sahipti [362].

7.1.4.3 Aktif sürveyans öncesi renal tümör biyopsisinin rolü

Küçük böbrek kitlelerinin renal tümör biyopsisi ile histolojik karakterizasyonu, AS ile güvenli bir şekilde yönetilebilen derece ve histotipe dayalı olarak daha düşük ilerleme riski taşıyan tümörleri seçmek için yararlıdır. Patoloji, gözetim görüntüleme programlarının uyarlanmasına da yardımcı olabilir. AS ile takip edilen biyopsi ile kanıtlanmış, küçük, sporadik RHK'lerin en büyük kohortunda, farklı RHK alt tipleri arasında büyüme ve ilerlemede önemli bir fark gözlendi. Berrak hücreli RCC küçük böbrek kitleleri, papiller tip 1 küçük böbrek kitlelerinden daha hızlı büyümüştür (sırasıyla ortalama olarak 0.25 ve 0.02 cm/yıl, p = 0.0003) [362].

7.1.4.4 Tümör ablasyon

7.1.4.4.1 Renal kitle biyopsisinin rolü

Tümör ablasyonundan (TA) önce bir RMB gereklidir (bkz. Bölüm 5.3 Renal tümör biyopsisi ve 5.4 RHK'nin tanısal değerlendirmesi için kanıt ve önerilerin özeti). Tarihsel olarak, hastaların %45'ine kadar iyi huylu veya tanısal olmayan bir kitle için TA uygulandı [363, 364]. Ayrı bir seansta bir RMB, aşırı tedaviyi önemli ölçüde azaltır, iyi huylu lezyonları olan hastaların %80'i TA ile devam etmemeyi tercih eder [364]. Ek olarak, TA'yı takip eden onkolojik sonucun RHK alt tipine göre farklılık gösterdiğine dair bazı kanıtlar vardır ve bu nedenle karar verme sürecinde dikkate alınması gerekir. RFA ile tedavi edilen cT1a tümörlü (ortalama boyut 2.5 cm) 229 hastadan oluşan bir seride, beş yıllık DFS oranı ccRCC için %90 ve pRHK için %100 idi (80 ay: %100'e karşı %87, p = 0.04) [365]. Başka bir seride, toplam TA etkililik oranı ccRHK için %90.9 ve pRHK için %100 idi [366]. RFA'yı cerrahi ile karşılaştıran bir çalışma, cT1b ccRHK'de PN'ye karşı RFA'nın daha kötü sonuçlarını öne sürerken, ccRHK olmayanlarda hiçbir fark görülmedi [367]. Ayrıca, yüksek dereceli RCC veya metastazı olan hastalar TA yerine farklı tedavileri seçebilir. Son olarak, biyopsisi olmayan veya tanısal biyopsisi olmayan hastaların sıklıkla RHK'ye sahip olduğu varsayılır ve potansiyel olarak gereksiz radyolojik takip veya ileri tedavi uygulanacaktır.

7.1.4.4.2 Kriyoablasyon

Kriyoablasyon, %95'in üzerinde teknik başarı oranlarıyla perkütan veya laparoskopik yardımlı bir yaklaşım kullanılarak gerçekleştirilir [368]. Karşılaştırmalı çalışmalarda, laparoskopik ve perkütan kriyoablasyon arasında genel komplikasyon oranlarında önemli bir fark yoktu [369-371]. Karşılaştırmalı bir çalışma, daha uzun takip süresi olan 145 laparoskopik hastada benzer OS, CSS ve RFS bildirdi. 118 hasta daha kısa takip süresi ile perkütan olarak tedavi edildi [370]. Perkütan teknik [370-372] ile daha kısa bir hastanede kalış süresi saptandı. 82 makaleyi içeren sistematik bir derleme komplikasyon bildirdi, oranların çoğu azınlık olmak üzere %8 ile %20 arasında değişmektedir [373]. Tümör nüksünün kesin bir tanımı olmamasına rağmen, yazarlar PN ile karşılaştırıldığında daha düşük bir RFS bildirdiler.

Kriyoablasyon sonrası onkolojik sonuçlar genellikle cT1a tümörleri için olumlu olmuştur. Perkütan kriyoablasyon uygulanan cT1a ve cT1b tümörleri olan 308 hastadan oluşan yakın zamanda yayınlanmış bir seride, cT1b tümörlerinin %34.5'ine karşılık cT1a tümörlerinin %7.7'sinde lokal nüks görülmüştür. Çok değişkenli regres-

yonda, tümör boyutundaki her 1 cm'lik artışla hastalığın ilerleme riski %32 arttı (HR: 1.32, p < 0.001). eGFR'deki ortalama düşüş 11.7 mL/dk/1.73 m2'dir [374]. Biyopsi ile kanıtlanmış cT1 RHK'li 220 hastadan oluşan bir başka büyük seride, beş yıllık lokal RFS %93.9 iken metastazsız hayatta kalma %94,4'e yaklaştı [368]. Perkütan kriyoablasyona tabi tutulan T1 RCC'li (medyan tümör boyutu 2,8 cm) 134 hastadan oluşan bir seri, on yıllık DSF'yi %94'e çıkardı [375].

cT1b tümörleri için lokal tümör kontrol oranları önemli ölçüde düşer. Bir çalışma, üç yılda sadece %60.3'te lokal tümör kontrolünü gösterdi [376]. Başka bir seride, PFS oranı on iki ayda %66.7 idi [377].Ayrıca, son analizler beş yıllık kansere özgü ölüm oranlarının %7.6–9 olduğunu göstermiştir [378,379]. Çok değişkenli analizde, cT1b tümörlerinin kriyoablasyonu, PN ile karşılaştırıldığında RHK'den 2.5 kat daha yüksek ölüm riskiyle ilişkilendirildi [378].

İlk kriyoablasyondan sonra nüks sıklıkla yeniden kriyoablasyon ile yönetilir, ancak hastaların sadece %45'i iki yılda hastalıksız kalır [380].

7.1.4.4.3 Radyofrekans ablasyonu

Radyofrekans ablasyon laparoskopik veya perkütan olarak yapılır. Birkaç çalışma, laparoskopik veya perkütan RFA ile tedavi edilen cT1a tümörlü hastaları karşılaştırdı [381-384]. Komplikasyonlar hastaların %29'unda meydana geldi, ancak çoğunlukla komplikasyonlar küçüktü. Laparoskopik ve perkütan olarak tedavi edilen hastalarda komplikasyon oranları, nüks oranları ve CSS benzerdi.

Bir RFA seansından sonra erken (yani bir ay) görüntülemede ilk teknik başarı oranı cT1a için %94 ve cT1b tümörler için %81'dir [385].Bu genellikle yeniden RFA tarafından belirlenir ve bir veya daha fazla seansla genel toplam teknik başarı oranları > %95'e yaklaşır [386].

RFA'yı takiben beş yıldan fazla takip ile uzun vadeli sonuçlar bildirilmiştir. Son çalışmalarda, hasta seçimine bağlı olarak beş yıllık OS oranı %73-79 [385, 386] idi. cT1a tümörleri için onkolojik sonuçlar olumlu olmuştur. Yakın tarihli bir çalışmada, on yıllık hastalıksız hayatta kalım oranı %82 idi, ancak > 3 cm tümörler için %68'e önemli bir düşüş oldu [386].Klinik T1b tümörlerine (4.1–7.0 cm) odaklanan serilerde, beş yıllık DFS oranı %74.5 ila %81 idi [385, 387]. Onkolojik sonuçlar ameliyattan sonra olduğundan daha kötü görünmektedir, ancak karşılaştırmalı veriler ciddi şekilde yanlıdır (bkz. Bölüm 7.1.4.3.4).Genel olarak, çoğu hastalık nüksleri lokal olarak meydana gelir ve beş yıldan sonra nüksler nadirdir [386,387].

7.1.4.4.4 Tümör ablasyonu ve cerrahi

Kılavuz Paneli, T1N0M0 renal kitleler için PN ile TA'nın karşılaştırmalı çalışmalarının (> 50 hasta dahil) protokole dayalı sistematik bir incelemesini gerçekleştirdi [7]. 2000 ve 2019 yılları arasında yayınlanan ve toplam 16.780 hastayı kapsayan yirmi altı randomize olmayan karşılaştırmalı çalışma dahil edildi. Dört çalışma laparoskopik TA ile laparoskopik/robotik PN'yi karşılaştırdı; laparoskopik veya perkütan TA ile açık, laparoskopik veya robotik PN'yi karşılaştıran on altı çalışma; iki çalışma farklı TA tekniklerini karşılaştırdı ve dört çalışma TA ile PN ile RN'yi karşılaştırdı. Bu sistematik derlemede, T1 renal kitlelerin tedavisi olarak TA'nın komplikasyonlar ve yan etkiler (AE'ler) açısından güvenli olduğu bulundu, ancak PN ile karşılaştırıldığında uzun vadeli onkolojik etkinliği belirsizliğini koruyor. Devam eden belirsizliğin birincil nedeni, mevcut verilerin doğasıyla ilgiliydi; çoğu çalışma, kötü eşleştirilmiş kontroller içeren retrospektif gözlemsel çalışmalar veya kısa takip süreli tek kollu vaka serileridir. Birçok çalışma yetersiz tanımlandı ve net bir karşılaştırıcıdan yoksundu. Ayrıca hatırı sayılır bir metodolojik heterojenlik vardı. Bir diğer önemli sınırlama, açıkça tanımlanmış birincil sonuç ölçütlerinin olmamasıydı. OS gibi net bir son nokta bildirildiğinde bile, çalışmalar arasında değişen uzunluk ve takip türü nedeniyle verilerin yorumlanması zordu. Panel ayrıca kritik derecede düşük veya düşük dereceler gösteren AMSTAR 2 aracına dayalı yayınlanmış sistematik incelemeleri de değerlendirdi [7].

Tümör ablasyonunun, karşılaştırmalı olmayan birkaç tek kollu çalışmada iyi uzun süreli hayatta kalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [388, 389].Kontrollerin olmaması nedeniyle, bu belirgin fayda önemli belirsizliklere tabidir. Bu tür bir yararın, bu tür tümörlerin olumlu doğal öyküsünden mi yoksa PN ile karşılaştırıldığında TA'nın terapötik etkinliğinden mi kaynaklandığı bilinmemektedir. Ek olarak, TA'nın lokal nüks ve metastatik ilerleme ve kansere özgü ölüm oranı açısından daha kötü onkolojik sonuçlarla ilişkili olabileceğini düşündüren karşılaştırmalı çalışmalardan elde edilen veriler vardır [261, 378, 379, 390, 391]. Bununla birlikte, TA ve AS arasında beş yıllık kansere özgü ölüm oranı klinik olarak anlamlı bir fark yok gibi görünmektedir [345].

Panel, PN ile karşılaştırıldığında TA'nın klinik etkinliğine ilişkin sonuçlara ulaşmak için mevcut verilerin yetersiz olduğu sonucuna varmıştır. Yalnızca düşük kaliteli kanıtların varlığında bu belirsizlikler göz önüne alındığında, TA yalnızca zayıf ve/veya küçük renal kitleleri olan komorbid hastalara önerilebilir.

7.1.4.4.5 Stereotaktik ablatif radyoterapi

Stereotaktik ablatif radyoterapi (SABR), lokalize cT1a ve cT1b tümörleri olan tıbbi olarak ameliyat edilemeyen hastalar için bir tedavi seçeneği olarak ortaya çıkmaktadır. Hastalar genellikle tek bir fraksiyonda 26 Gy, 14

Gy'nin üç fraksiyonu veya 6 Gy'nin beş fraksiyonu [392, 393] alır. Sistematik bir incelemede veya karşılaştırmalı olmayan tek kollu çalışmalarda, lokal kontrol oranı %97,2 ve eGFR'deki ortalama değişiklik 7,7 mL/dak/1,73 m2 idi. Hastaların %1.5'inde derece 3 veya 4 toksisite meydana geldi. Bununla birlikte,klinik önemi belirsizliğini korusa da [393] SABR sonrası biyopsilerde canlı tümör hücreleri sıklıkla görülür, SABR'nin erken sonuçları cesaret verici olsa da, randomize çalışmalardan daha fazla kanıt gereklidir.

7.1.4.4.6 Diğer ablatif teknikler

Bazı çalışmalar, mikrodalga ablasyonu, yüksek yoğunluklu odaklı US ablasyonu ve termal olmayan tersinmez elektroporasyon gibi diğer ablatif tekniklerin uygulanabilirliğini göstermiştir. Ancak, bu teknikler hala deneysel olarak kabul edilir. Bu teknikler için en iyi kanıt temeli perkütan mikrodalga ablasyon için mevcuttur. Medyan takip süresi 40 ay olan 185 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, beş yıllık lokal progresyon oranı %3.2 iken, %4.3'ü uzak metastaz geliştirmiştir [394]. Sonuçlar cT1b tümörleri için de olumlu görünmektedir [395]. Genel olarak, cT1a böbrek tümörlerinin kriyoablasyonu, RFA ve mikrodalga ablasyonu ile ilgili mevcut veriler, komplikasyonlar, onkolojik ve renal fonksiyonel sonuçlar açısından kısa vadeli eşdeğerliğe işaret etmektedir [396].

7.1.4.4.7 Cerrahiye alternatif olarak terapötik yaklaşımlar için kanıt ve öneri özeti

Kanıt özeti	**LE**
Topluma dayalı analizlerin çoğu, cerrahi olmayan tedaviyle karşılaştırıldığında cerrahi ile tedavi edilen hastalarda kansere özgü mortalitenin önemli ölçüde daha düşük olduğunu göstermektedir.	3
AS kohortlarında küçük renal kitlelerin büyümesi çoğu vakada düşüktür ve metastatik hastalığa ilerleme nadirdir (%1-2).	3
Düşük kaliteli çalışmalar, > 3 cm tümörlerin RFA'sından ve > 4 cm'lik tümörlerin kriyoablasyonundan sonra yüksek hastalık nüks oranları olduğunu göstermektedir.	3
Düşük kaliteli çalışmalar, parsiyel nefrektomi ile karşılaştırıldığında TA tedavileri için daha yüksek bir lokal nüks oranı önermektedir, ancak verilerin kalitesi kesin sonuçlara izin vermemektedir.	3

Tavsiyeler	**Güç derecesi**
Küçük renal kitleleri olan zayıf ve/veya komorbid hastalara aktif sürveyans (AS) veya termal ablasyon (TA) önerin.	Zayıf
TA ile birlikte değil, öncesinde perkütan renal kitle biyopsisi gerçekleştirin.	Güçlü
TA veya AS önerildiğinde, hastalarla onkolojik sonuçlar ve komplikasyonlar açısından zararlar/faydalar hakkında tartışın.	Güçlü
> 3 cm tümörler için TA ve > 4 cm tümörler için kriyoablasyonu rutin olarak önermeyin.	Zayıf

7.2 Lokal ileri RCC tedavisi

7.2.1 Giriş

Lokalize RCC için Bölüm 7.1'de özetlenen kanıt ve tavsiyelere ek olarak, lokal ileri hastalık için belirli durumlarda belirli terapötik stratejiler ortaya çıkar.

7.2.2 Lokal İleri RCC'de Lenf Nodu İnvazyonunun Rolü

Lokal İleri RCC'de, LND'nin rolü hala tartışmalıdır. Mevcut tek RKÇ'da, LND uygulanan hastalar için sağkalım yararı gösterilemedi, ancak bu çalışma esas olarak organa sınırlı hastalık vakalarını içeriyordu [275]. Lokal olarak ilerlemiş hastalıkta, birkaç makale, birkaç sistematik incelemenin yaptığı gibi, konu çelişkili sonuçlarla ele alındı. Bhindi ve ark. LND ile tedavi edilen yüksek progresyon riski taşıyan hastalarda herhangi bir sağkalım yararını doğrulayamadı [397]. Daha yakın zamanlarda, Luo ve ark. LND ile tedavi edilen lokal olarak ilerlemiş hastalığı olan hastalarda sağkalım yararı gösteren sistematik bir inceleme ve meta-analizler bildirdi [398]. Daha spesifik olarak, LND olan ve LND olmayan hastalarla ilgili on üç çalışma tanımlandı ve analize dahil edildi. Lokal olarak ilerlemiş RCC (cT3-T4NxM0) alt grubunda, LND uygulanan hastalarda LND olmayanlara kıyasla anlamlı derecede daha iyi bir genel sağkalım (GS) oranı gösterildi (HR: 0.73, %95 CI: 0.60–0.90, p = 0.003).

7.2.2.1 Lokal ileri RCC'de klinik olarak lenf nodu negatiflerin (cN-) yönetimi

cN- durumunda, esas olarak primer tümör boyutuna ve uzak metastazların varlığına bağlı olarak, patolojik olarak doğrulanmış LN metastazlarının bulunma olasılığı %0 ile %25 arasında değişmektedir [399]. Görüntülemede klinik olarak negatif LN (cN-) olması durumunda, LN'lerin çıkarılması, en azından evreleme, prognoz ve takip sonuçları için ameliyat sırasında yalnızca görünür veya palpe edilen lenf nodları için kabul edilebilir [400], ancak kanser kontrolü açısından bir yararı henüz kanıtlanmamıştır [277,397]. LND'nin cN+ olmaksızın retroperitoneal alanlara da genişletilip genişletilemeyeceği tartışmalıdır.

7.2.2.2 *Lokal ileri RCC'de klinik olarak lenf nodu pozitiflerin (cN+) yönetimi*
cN+ durumunda, patolojik olarak doğrulanmış LN metastazlarını bulma olasılığı, lokal olarak ilerlemiş hastalık durumunda %10,3 (cT1 tümörleri) ile %54.5 arasında değişmektedir. cN+'da, lenfadenektomi sırasında görünen ve palpe edilen nodların çıkarılması, en azından evreleme, prognoz ve takip sonuçları için her zaman kabul edilebilirdir [400], ancak kanser kontrolü açısından bir yararı henüz kanıtlanmamıştır [277,397].

7.2.3 ***Lokal ileri unrezektable RCC'lerin yönetimi***
Lokal ileri rezeke edilemeyen RCC durumunda, kanser kontrolünü, ağrı kontrolünü ve en iyi destekleyici bakımı en üst düzeye çıkarmak için ürologlar, tıbbi onkologlar ve radyasyon onkologlarını içeren multidisipliner bir değerlendirme önerilmektedir. Rezeke edilemeyen hastalığı olan hastalarda; embolizasyon, makroskopik hematüri veya yan ağrısı dahil semptomlar kontrol altına alınabilir [291, 292, 401]. Tümörleri küçültmek için sistemik tedavinin kullanımı deneyseldir ve klinik deneyler dışında önerilemez.

7.2.4 ***Venöz Tümör Trombüsü olanlarda RCC yönetimi***
RCC hastalarında tümör trombüsü oluşumu önemli bir kötü prognostik faktördür. Geleneksel olarak, venöz tümör trombüsü olan hastalar böbrek ve tümör trombüsünden kurtulmak için ameliyat olurlar. Agresif cerrahi rezeksiyon, venöz tümör trombüsü olan hastalar için genellikle varsayılan tedavi seçeneği olarak kabul görmektedir [402-410].

7.2.4.1 Venöz tümör trombüsü olan hastalarda cerrahi için kanıt dayanağı
Venöz tümör trombüsü olan hastaların ameliyat edilip edilmeyeceğine dair veriler sadece vaka serilerinden elde edilmiştir. Yayınlanmış en büyük çalışmalardan birinde daha yüksek bir trombüs seviyesi; lenf nodu metastazı, perinefrik yağ dokusu invazyonu veya uzak metastaz ile ilişkili bulunmadı. Bu nedenle, metastatik olmayan hastalığı ve venöz tümör trombüsü olan ve kabul edilebilir bir PS'si olan tüm hastalar, başvuru sırasında tümör trombüsünün boyutuna bakılmaksızın cerrahi müdahale için değerlendirilmelidir. Her vaka için cerrahi teknik ve yaklaşım, tümör trombüsünün yaygınlığına göre seçilmelidir.

7.2.4.2 Farklı cerrahi stratejiler için kanıt dayanağı
Metastatik olmayan RCC'de venöz tümör trombüsünün yönetimine ilişkin sadece karşılaştırmalı çalışmaları içeren sistematik bir derleme yapılmıştır [411, 412]. Yüksek yanlılık riski olan tüm çalışmalar karşısında yalnızca beş çalışma dahil edilmeye uygundu.

Minimal erişim teknikleri, geleneksel medyan sternotomiye kıyasla önemli ölçüde daha kısa operasyon süresiyle sonuçlandı [413-416].

Seçilen cerrahi yöntem, tümör trombüsü seviyesine ve IVC'nin tıkanma derecesine bağlıydı [411, 413, 414, 417]. IVC'ye erişim ve IVC filtrelerinin ve bypass prosedürlerinin rolü ile ilgili diğer strateji ve yaklaşımların göreli yararları ve zararları belirsizliğini korumaktadır.

7.2.4.3 Venöz tümör trombüsü ile RCC tedavisi için kanıt ve önerilerin özeti

Kanıtların özeti	**LE**
Lokal olarak ilerlemiş hastalığı olan hastalarda, LN diseksiyonunun sağkalım yararı kanıtlanmamıştır, ancak LN diseksiyonunun önemli evreleme, prognoz ve takip sonuçları vardır.	3
Düşük kaliteli veriler, metastatik olmayan hastalıkta tümör trombüs eksizyonunun faydalı olabileceğini düşündürmektedir.	3

Öneriler	**Öneri Gücü**
Nefrektomi sırasında evreleme, prognoz ve takip sonuçları için klinik olarak büyümüş lenf nodlarını çıkarın.	Zayıf
Metastatik olmayan hastalıkta venöz tutulum durumunda böbrek tümörü ve trombüsü çıkarın.	Güçlü
Metastatik hastalık durumunda, multidisipliner bir ekiple ameliyatı tartışın.	Zayıf

7.2.5 ***Neoadjuvan ve ajduvan tedavi***
Neoadjuvan tedavi şu anda araştırma aşamasındadır ve klinik çalışmalarda mevcuttur.

Şu anda, adjuvan radyasyon tedavisinin sağkalımı artırdığına dair yakın tarihli bir sistematik derlemeden (on retrospektif çalışma ve iki RKÇ dahil) hiçbir kanıt yoktur [418].

T3 renal karsinomlar için nefrektomi yapılan seçilmiş hastalarda adjuvan tümör aşısının GS üzerindeki etkisi halen doğrulanmamıştır [419-423] (LE: 1b). Benzer bir gözlem, karboanhidraz IX'a (CAIX) karşı bir monoklonal antikor olan girentuksimabın adjuvan çalışmasında yapıldı (ARISER Çalışması) [424].

Şu anda adjuvan VEGFR veya mTOR inhibitörlerinin kullanımını destekleyen hiçbir GS verisi bulunmamaktadır. Şimdiye kadar, VEGFR-TKI ile plaseboyu karşılaştıran birkaç RKÇ yayınlanmıştır [425-432]. Sunitinib, sorafenib ve plaseboyu karşılaştıran en büyük adjuvan çalışmalarından biri ASSURE çalışmasıdır. 2015'te yayınlanan ara sonuçları, deneysel kollar ve plasebo arasında hastalıksız sağkalım (DFS) veya GS'de önemli bir farklılık göstermedi [391]. Çalışma yüksek riskli hastaların bir alt sınıflamasına ilişkin güncellenmiş analizini 2018'de yayınladı. Sunitinib, sorafenib ve plasebo için sırasıyla %47.7, %49.9 ve %50'lik beş yıllık hastalıksız sağkalım oranları ve sırasıyla %75.2, %80.2 ve %76.5'lik beş yıllık GS oranları göstermiştir. Sonuçlar sunitinib veya sorafenib ile yapılan adjuvan tedavinin sağkalıma etkisi olmadığını göstermiştir [425, 426].

PROTECT çalışmasında, pazopanib (n = 571) ve plasebo (n = 564) ile tedavi edilen 1.135 hasta 1:1 randomize edilmiştir [427]. 403 hastaya 800 mg'lık bir başlangıç dozu veya plasebo verildi ve primer sonlanım noktası plaseboya karşı 600 mg pazopanib için hastalıksız sağkalım (DFS) olarak değiştirildi (n = 1,135). Tedavi etme niyetinde (ITT) pazopanib 600 mg kolundaki DFS'nin primer analiz sonuçları anlamlı değildi (HR: 0,86, %95 GA: 0,7-1,06, p = 0,16). 800 mg ITT pazopanib alan popülasyonda hastalıksız sağkalım iyileşti: (HR: 0,69, %95 GA: 0,51-0,94, p = 0,02). 600 mg ITT pazopanib popülasyonunda ise GS'de hiçbir fayda görülmedi (HR: 0.79 [0.57–1.09, p = 0.16]). Bu çalışmaların bir alt grup analizi, tam doz tedavinin daha iyi bir DFS (hastalıksız sağkalım) ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca, GS ile DFS arasında güçlü bir ilişki kurulmamıştır [428].

ATLAS çalışması, ≤ 3 yıl süreyle günde iki kez oral yoldan 5 mg aksitinib veya plasebo alan (1:1) hastaları içeren randomize, çift kör bir faz III çalışmasıdır. Hastalar en az bir yıl süreyle bir nüks yaşamadıkça, ikinci bir primer maligniteye sahip olmadıkça, önemli toksisiteye sahip olmadıkça veya onamını geri çekmedikçe çalışma devam etmiştir. Primer sonlanım noktası DFS idi. Toplam 724 hasta [aksitinib (n:363) vs plasebo (n:361)] randomize edildi. (Çalışma, 203 DFS etkinliğinde önceden planlanmış bir ara analizde yararsızlık nedeniyle durduruldu. Bağımsız inceleme komitesi (IRC) başına DFS'de anlamlı bir fark yoktu (HR: 0.870, %95 GA: 0.660–1.147, p = 0.3211). Genel sağkalım verileri olgun değildi. Benzer AE'ler (Advers etkiler) (%99'a karşı %92) ve ciddi AE'ler (%19'a karşı %14) mevcuttur, fakat plaseboya karşı aksitinib için daha fazla grade 3/4 AE (%61'e karşı %30) bildirilmiştir [431].

Buna karşılık, S-TRAC çalışmasına sunitinib veya plaseboya randomize edilmiş 615 hasta dahil edilmiştir [433]. Sonuçlar, DFS için sunitinibinin plaseboya göre faydalı olduğunu gösterdi (HR: 0,76, %95 GA: 0,59-0,98, p = 0,03). Çalışmada grade 3/4 toksisite sunitinib alan hastalar için %60,5 idi ve bu, iştahsızlık ve diyare için QoL'de (yaşam kalitesinde) anlamlı farklılıklara dönüşmüştür [432]. Çalışma, güncellenmiş sonuçlarını 2018'de yayınladı; DFS sonuçları önemli ölçüde değişmedi (HR: 0,74, %95 GA: 0,55-0,99, p = 0,04) ve medyan GS'ye her iki kolda da ulaşılmadı (HR: 0,92, %95 GA: 0,66-1,28, p = 0,6) [432].

Bildirilen son çalışma, bir ve üç yıllık adjuvan sorafenib'i araştıran ve ayrıca berrak olmayan hücre alt tiplerine sahip hastaları da içeren SORCE randomize kontrollü çalışmasıdır [434]. SORCE'de, yüksek nüks riski olan hastalar veya sadece ccRCC'si olan hastalar için hastalıksız sağkalım veya GS'de hiçbir fark bulunmadı. Üç yıllık sorafenib veya plasebo için medyan DFS'ye ulaşılamadı (HR: 1.01, %95 GA: 0.83-1.23; p = 0.95) ve GS farklıydı (HR: 1.06, %95 GA: 0.82-1.38; p = 0.638). Katılımcıların yarısından fazlası tedaviyi on iki ayda bıraktı. Bir veya üç yıl sorafenib kullananlarda, Grade ≥ 3 olan advers olay oranları sırasıyla %58,6 ve %63,9'dur [434].

Bugüne kadar, RCC'li hastalarda adjuvan everolimusun (EVEREST) rolüne ilişkin bir RCT'nin sonuçları hala yayınlanmamıştır.

ccRCC'de adjuvan TKI'ler üzerine faz III randomize klinik çalışmaların yakın tarihli bir meta-analizi yayınlandı [435]. Genel popülasyonda, GS ve hastalıksız sağkalımın birleştirilmiş HR'si sırasıyla 0,89 (%95 GA: 0,76–1,04) ve 0,84 (%95 GA: 0,76–0,93) idi. Düşük ve yüksek riskli popülasyonlarda, birleştirilmiş hastalıksız sağkalım HR sırasıyla 0,98 (%95 GA: 0,82-1,17) ve 0,85 (%95 GA: 0,75-0,97) idi. TKI'lerin adjuvan kullanımı, istatistiksel olarak anlamlı bir GS yararı sağladığı görünmektedir. Bununla birlikte, genel ve yüksek riskli popülasyonlarda DFS'de bir fayda gözlemlenmiştir; bu, RCC'de adjuvan tedavilerin değerlendirilmesi için daha iyi hasta seçiminin önemli olabileceğini, ancak bu sonuçların önemli toksisiteye karşı dengelenmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Özetle, şu anda nefrektomi sonrası yüksek riskli RCC'li hastalarda VEGFR-TKI'ler ile adjuvan tedavinin kanıtlanmış yararları bulunmamaktadır. Avrupa İlaç Ajansı (EMA), nefrektomi sonrası yetişkin hastalarda yüksek riskli RCC'nin adjuvan tedavisi için sunitinib'i onaylamamıştır.

Kanser hücrelerine karşı bağışıklık aktivitesini eski haline getirmek ve geliştirmek için tasarlanmış immün checkpoint inhibitörleri, metastatik ortamda etkileyici etkinlik göstermiştir. Birkaç çalışma, bu ajanları metastatik RCC'de test etti ve tedavi yolunda halen devam eden bir devrime yol açtı. Bu ilaçların klinik uygulamaya dahil

edilmesi, ICI'ler üzerinde üçüncü nesil adjuvan çalışmalarına yol açmıştır. Bunlar, programlanmış ölüm reseptörü-1 inhibitörleri nivolumab (PROSPER; NCT03055013), pembrolizumab (KEYNOTE-564; NCT03142334) ile programlanmış ölüm ligandı-1 inhibitörleri atezolizumab (IMmotion010; NCT03024996) ve durvalumabı içermektedir (RAMPART [Renal Adjuvant Multiple Randomize Trial]; NCT03288532). Bu çalışmaların çoğu devam etmekte olup, KEYNOTE-564 hariç 2022-2023 itibariyle sonuçlar beklenmektedir.

Keynote-564 çalışması, DFS'de pozitif primer sonlanım noktası verilerini bildiren ilk çalışmadır [436]. Keynote-564, pembrolizumabı (17 kür 3 haftalık tedavi) plaseboya karşı adjuvan tedavi olarak, orta risk (pT2, grade 4 veya sarkomatoid, N0 M0; veya pT3, herhangi bir grade, N0, M0) veya yüksek riskli (pT4, herhangi bir grade, N0 M0 veya pT herhangi bir evre ve grade veya N+, M0) veya M1 [Primer tümör ve yumuşak doku metastazları tamamen rezeke edildikten sonra 1 yıl içerisinde hastalık bulgusu yok (NED)] hastada değerlendirdi. Randomizasyondan veri toplamanın sonlanmasına kadar geçen süre olarak tanımlanan medyan takip süresi 24.1 aydı. Araştırmacı değerlendirmesine göre DFS'nin primer sonlanım noktası, plaseboya karşı pembrolizumab grubunda anlamlı ölçüde daha iyiydi (HR: 0.68, %95 GA: 0.53- 0.87, p = 0.001). Tahmini 24 aylık DFS oranı pembrolizumab ve plasebo için sırasıyla %77'ye karşı %68'di. Ameliyat sonrası M1/NED hastalığı olanlar da dahil olmak üzere geniş hasta alt grupları fayda gördü (n = 58 [6%]). Genel sağkalım, pembrolizumab kolunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış göstermemiştir (HR: 0,54, %95 GA: 0,30-0,96, p = 0.0164). Takip kısa sürdü ve birkaç genel sağkalım olayı meydana geldi (iki yıllık GS oranı %97 [pembrolizumab] ve %94 [plasebo]). Grade 3-5 tüm nedenlere bağlı advers etkiler pembrolizumab ve plasebo için hastaların sırasıyla %32'sine karşı %18'inde meydana geldi. FKSI-DRS ve QLQ30 tarafından yapılan yaşam kalitesi değerlendirmesi, adjuvan pembrolizumab veya plasebo için sağlıkla ilgili hayat kalitesinde veya semptom skorlarında istatistiksel olarak anlamlı veya klinik olarak anlamlı bir bozulma göstermedi.

GRADE değerlendirmesinden sonra Panel üyeleri fikir birliğine vardı ve nihai GS verileri mevcut olana kadar yüksek riskli (çalışma başına tanımlanan) opere edilebilir ccRCC'yi hastalar için adjuvan pembrolizumab için zayıf bir öneri yayınladı [437]. GS yararı yokluğunda pozitif hastalıksız sağkalım verilerine [432, 433, 438] rağmen kılavuzlar daha önce sunitinib önermemesine rağmen, Panel aşağıdaki nedenlerle adjuvan pembrolizumab için karar verdi:

- İmmün checkpoint inhibitörü (ICI) tedavisinin, PD-1 proteini saptanan metastatik hastalarda VEGFR-TKI'den farklı bir etki modu vardır ve bu da hastaların %16'sı kadarında tam yanıt ile sonuçlanmıştır [439]. Panel, M1 popülasyonu açısından, kesinleşmemiş erken GS verilerine rağmen, hayatta kalma yararının ortaya çıkacağını dışlayamaz. Adjuvan olarak sunitinib kullanılan STRAC çalışmasında sonuç böyle saptanmadı [432, 436].
- Pembrolizumab sunitinibden daha iyi tolere edilir ve sunitinib'in yaptığı gibi plaseboya kıyasla hayat kalitesinde bir düşüşe yol açmaz [436, 440].
- Bir dizi adjuvan VEGFR çalışması, sunitinib veya diğer VEFGR inhibitörleri için bir DFS avantajı gösteremedi ve bu da negatif bir meta-analiz ile sonuçlandı [441].

Panel, zayıf tavsiyeye yol açan kararlarında aşağıdaki uyarı noktalarını dikkate aldı:

- Ameliyatla iyileşen hastaların büyük bir kısmı gereksiz ve potansiyel olarak zararlı tedavi görüyor.
- Tolerabilite profili kabul edilebilir ancak plasebo kolunda olduğu gibi pembrolizumab kolunda %14,7 ile grade 3-5 advers etkiler (AE) daha yüksekti (hastaların yaklaşık üçte birinde meydana geldi). Hastaların yaklaşık %18'inde, tolere edilebilir AE'ler için tedavinin erken kesilmesini gerektirmiştir. Endokrin AE'ler ömür boyu tedavi gerektirebilir.
- Diğer ICI çalışmaları henüz raporlanmadı ve bu konu ile ilgili meta-analiz mevcut değildir.
- Sonucu ve AE'leri tahmin etmek için biyomarker analizi mevcut değildir.
- Nihai GS verileri henüz mevcut değildir.

Tablo 7.1: Yüksek riskli ccRCC'nin adjuvan tedavisi için güncellenmiş EAU RCC kılavuz önerisi

Adjuvan RCC'de PD-1 immün checkpoint inhibitörlerinin Faz III çalışması						
Çalışma	**N**	**Deney kolu**	**Primer Sonlanım Noktası**	**Risk Grupları**	**DFS (ay) Medyan (%95 CI) HR**	**GS (ay) Medyan (%95 CI) HR**
Keynote-564 NCT03142334 Medyan takip süresi 24.1 ay [436]	994	PEMBRO 200 mg IV 3 haftada bir (17 kür) vs. placebo	Araştırmacı incelemesine göre tedavi amaçlı DFS	Orta-Yüksek: pT2 grade 4 yada sarkomatoid; pT3 herhangi bir grade Yüksek: pT4 herhangi bir grade, pN1 M1 NED: cM0 rezeksiyon sonrası oligometastatik <12 ay	(TA) PEMBRO: E (TE) PLACEBO: E (TE) HR: 0.68 (95% CI: 0.53-0.87) p < 0.002 24 aylık DFS : PEMBRO: 77.3% PLACEBO: 68.1%	(TA) PEMBRO: E (TE) PLACEBO: E (TE) HR: 0.54 (95% CI: 0.30-0.96) Anlamlı değil 24 aylık sağ kalım: PEMBRO: 96.6% PLACEBO: 93.5%

TA = tedavi amaçlı; E = erişilememiş; TE = tahmin edilemez; PEMBRO = pembrolizumab; DFS = Hastalıksız sağ kalım; HR: Tehlike oranı ; CI: Güven aralığı; NED = hastalığa dair kanıt yok, GS = Genel sağkalım

7.2.5.1 Neoadjuvan ve adjuvan tedavi için kanıt ve tavsiyelerin özeti

Kanıtların Özeti	**LE**
Adjuvan tirozin kinaz inhibitörü tedavisi, nefrektomi sonrası GS'yi iyileştirmez.	1b
Tek bir RCT'de, seçilmiş yüksek riskli hastalarda adjuvan sunitinib, GS'yi değil, hastalıksız sağkalımı iyileştirdi.	1b
Adjuvan sorafenib, pazopanib, everolimus, girentuksimab veya aksitinib nefrektomi sonrası hastalıksız sağkalım veya GS'yi iyileştirmez.	1b
Yüksek riskli RCC'li hastalarda nefrektomi sonrası adjuvan pembrolizumab progresyonsuz sağ kalımı iyileştirmektedir.	1b
Bir RKÇ'de, seçilmiş orta-yüksek veya yüksek riskli hastalarda veya M1 NED'de adjuvan pembrolizumab DFS'yi iyileştirdi.	1b
Adjuvan RKÇ'ler, yüksek riskli hastalarda nefrektomi sonrası adjuvan immünoterapinin yararını değerlendirmek için devam etmektedir.	1b

Öneriler	**Öneri Gücü**
Sorafenib, pazopanib, everolimus, girentuksimab veya aksitinib ile adjuvan tedavi önermeyin.	Güçlü
Cerrahi olarak rezeke edilen yüksek riskli berrak hücreli renal hücreli karsinomun (ccRCC) ardından adjuvan sunitinib önermeyin.	Zayıf
Cerrahiyi takiben ccRCC'li hastalara, çalışmada tanımlandığı gibi nüks riski ile birlikte, küratif amaçlı adjuvan pembrolizumab önerin.*	Zayıf

** pT2 G4 veya pT3 herhangi bir G; pT4 herhangi bir G; pN+ herhangi bir G.*

7.3 İleri/Metastatik RCC

7.3.1 İleri/Metastatik RCC'nin Lokal Tedavisi

7.3.1.1 Sitoredüktif Nefrektomi

Tümör rezeksiyonu, yalnızca tüm tümör depositleri eksize edildiğinde potansiyel olarak küratiftir. Bu, primer tümörü yerinde olan ve tek veya oligometastatik rezektabl tümörü olan hastaları içerir. Metastatik hastalığı olan çoğu hasta için sitoredüktif nefrektomi (SN) palyatiftir ve sistemik tedaviler gereklidir. SN + IFN bazlı immünoterapi ile sadece IFN bazlı immünoterapiyi karşılaştıran iki RKÇ'nin birleşik analizinde, SN ile tedavi edilen hastalarda uzun süreli sağkalım artışı bulunmuştur [442].

Bununla birlikte, IFN tabanlı immünoterapi, çağdaş klinik uygulamada artık geçerli değildir. Hedefe yönelik tedavi çağında SN'nin rolünü ve sırasını araştırmak için, 1 Temmuz - 30 Haziran 2019 arasında yayınlanan ilgili RKÇ'leri ve sistematik incelemeleri belirlemek için yapılandırılmış bir literatür değerlendirmesi

yapıldı. İki RKÇ [400, 443] ve bir sistematik derleme tespit edildi [444]. Sistematik derleme, hem RKÇ'leri hem de on randomize olmayan çalışmayı içeriyordu. CARMENA, SN'yi takiben sunitinib verilmesiyle tek başına sunitinib verilmesini karşılaştıran bir faz III RKÇ, GS açısından tek başına sunitinib verilmesinin, SN + sunitinib verilmesinden daha etkisiz olmadığını göstermiştir [445]. Çalışmaya orta ve MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) kötü riskli metastatik ccRCC'si olan 450 hasta dahil edildi; bunların 226'sı acil SN ardından sunitinib ve 224'ü tek başına sunitinibe randomize edildi. Her iki koldaki hastalarda medyan iki metastatik bölge vardı. Her iki koldaki hastaların tümör yükü, Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri (RECIST) 1.1 ile medyan/ortalama 140 mL ölçülebilir hastalık olarak bulundu. Bunun 80 mL'si primer tümörden sorumluydu. Çalışma 576 hastanın tam tahakkukuna ulaşmadı ve Bağımsız Veri İzleme Komisyonu (IDMC), araştırma yönlendirme komitesine çalışmayı sonlandırmasını tavsiye etti. 50,9 aylık medyan takipten sonra bir ITT analizinde, SN'li medyan OS 13.9 aya karşılık sadece sunitinib ile 18.4 aydı (HR: 0.89, %95 GA: 0.71–1.10). Bu, her iki risk grubunda da bulundu. MSKCC orta riskli hastalar için (n = 256) medyan GS, SN ile 19.0 ay ve sadece sunitinib ile 23.4 aydı (HR: 0.92, %95 GA: 0.60–1.24) ve MSKCC kötü riskli hastalar için (n = 193) sırasıyla 10.2 ay ve 13,3 aydı (HR: 0,86, %95 GA: 0,62–1,17). SN kolundaki ameliyat olmayan (n = 16) veya sunitinib almayan (n = 40) hastaları ve sadece sunitinib kolunda olup çalışma ilacını almayan (n = 11) hastaları hesaba katan iki protokol analizinde de çalışma sonuçları benzer bulundu. ITT popülasyonunda medyan PFS, SN ile 7,2 ay ve sadece sunitinib ile 8,3 aydı (HR: 0.82, %95 GA: 0.67-1.00). On iki haftadan sonra hastalık kontrolü olarak tanımlanan klinik fayda oranı, SN ile %36,6 ve sadece sunitinib ile %47,9 idi (p = 0.022). Dikkat çekici bir şekilde, yalnızca sunitinib kolundaki 38 hasta, akut semptomlar veya tam veya tama yakın yanıt nedeniyle sekonder CN (SN)'ye ihtiyaç duymuştur. Randomizasyondan sekonder SN'ye kadar geçen medyan süre 11.1 aydı.

Randomize EORTC SURTIME çalışması, SN ve sunitinib dizisinin progresyonsuz sağkalımı etkilemediğini ortaya koydu (HR: 0,88, %95 CI: 0,59-1,37, p = 0,569). Çalışma zayıf bir şekilde ilerledi ve bu nedenle sonuçlar esas olarak araştırma amaçlıdır. Bununla birlikte, ikincil sonlanım noktası analizinde, ITT popülasyonunda gecikmiş SN kolunda medyan GS'si 32.4 (14.5-65.3) ay olarak bulunmuştur ve medyan GS'si 15.0 (9.3-29.5) ay olan acil SN koluyla (HR: 0,57, %95 GA: 0,34-0,95, p = 0,032) kıyaslandığında güçlü bir GS yararı gözlemlenmiştir. Ertelenmiş SN yaklaşımı, sistemik tedaviye doğal direnci olan hastaları seçiyor gibi görünmektedir [446]. Bu, tek kollu faz II çalışmalarından elde edilen önceki bulguları doğrulamaktadır [444, 447]. Ayrıca, sunitinib sonrası ertelenmiş SN ve cerrahi güvenli görünmektedir, bu da mevcut tek RKÇ'nin bulgularını biraz ihtiyatla destekler. Kötü PS veya IMDC riski olan, küçük primerleri ve yüksek metastatik hacmi ve/veya sarkomatoid tümörü olan hastalarda SN önerilmez [448]. Bu veriler CARMENA [445] tarafından doğrulanmıştır ve ameliyat öncesi VEGFR hedefli ön tedaviyi takiben SN ile tedavi faydalı görünmektedir [449].

Bu arada, primer tümörü yerinde olan hastalar için birinci basamak tedavi önerileri, sunitinib ve ICI kombinasyonunu tolere edemeyen veya bu ilaçlara ulaşamayanlar için ayrılmış diğer VEGFR-TKI monoterapileri ile ICI kombinasyon tedavisine (bkz. Bölüm 7.4.2.4) değiştirilmiştir. ICI kombinasyonları için SN ile ilgili yüksek düzeyde kanıt mevcut değildir, ancak tümörleri yerinde tedavi edilen primer metastatik hastalığı olan hastaların %30'a kadarı, pivotal ICI kombinasyon çalışmalarına dahil edilmiştir (Tablo 7.2). Mevcut olduğunda alt grup HR'leri, sunitinib monoterapisine kıyasla ICI kombinasyonu için daha iyi sonuçlar bildirilmektedir. Acil ilaç tedavisine ihtiyaç duymayan mRCC hastalarında, SN'nin etkilerini değerlendiren yeni bir sistematik derleme, SN'nin GS avantajını göstermiştir [444]. Bu veriler, birincil SN için seçilen hastaların tüm yaş gruplarında önemli bir GS avantajına sahip olduğunu gösteren ülke çapında bir kayıt çalışmasıyla desteklenmiştir [450].

Tablo 7.2: Primer metastatik hastalık için immün checkpoint inhibitör kombinasyonları üzerine kilit çalışmalar

Çalışma	İlaç Kombinasyonu	Yerinde primer tümörü olup tedavi edilen hastaların sayısı ve yüzdesi	Yerinde Primer tümörü olup tedavi edilen hasta sayısı (ICI kombinasyonu vs sunitinib)		Subgrup Analizleri (%95 CI ile HR)	
			ICI Kombinasyonu	Sunitinib	PFS	GS
CheckMate 214 [451]	ipilimumab + nivolumab	187/847 (22%)	84	103	NA	0.63 (0.42–0.94)
CheckMate 9ER [452]	cabozantinib + nivolumab	196/651 (30.1%)	101	95	0.63 (0.43–0.92)	0.79 (0.48–1.29)
Javelin 101 [453]	aksitinib + avelumab	179/886 (20.2%)	90	89	0.75 (0.48–1.65)	NA

KEYNOTE-426 [454]	aksitinib + pembrolizumab	143/861 (16.6%)	73	70	0.68 (0.45–1.03)	0.57 (0.36–0.89)
CLEAR [455]	lenvatinib + pembrolizumab	179/714 (25.1%)	97	82	0.38 (0.31-0.48)	0.52 (0.31-0.86)

CI = güven aralığı; HR = tehlike oranı; ICI = immün checkpoint inhibitörü; NA = geçerli değil; PFS = progresyonsuz sağkalım; GS = genel sağkalım.

CARMENA ve SURTIME sonuçları, sistemik tedaviye ihtiyaç duyan hastaların acil ilaç tedavisinden fayda sağladığını göstermiştir. ICI ve ICI kombinasyonları ile sitoredüktif nefrektomiye karşı gecikmiş nefrektomiyi araştırmak için randomize çalışmalar sürerken, ICI kombinasyon çalışmalarından elde edilen araştırma sonuçları, ilgili IO+IO veya TKI+IO kombinasyonlarının tek başına sunitinib ile karşılaştırıldığında (Tablo 7.2) primer tümör ve metastatik bölgeler üzerinde daha üstün bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir. CARMENA ve SURTIME verilerine göre bu, mRCC hastalarının ve primer tümörleri yerinde olan IMDC orta ve kötü risk gruplarının önceden IO tabanlı kombinasyonlarla tedavi edilmesi gerektiğini göstermektedir. IO bazlı kombinasyonlara klinik yanıt veren hastalarda, sonraki aşamada SN düşünülebilir.

7.3.1.1.1 Primer Tümörün Embolizasyonu

Ameliyat için uygun olmayan veya rezeke edilemeyen hastalığı olanlarda embolizasyon, görünür hematüri veya yan ağrısı dahil semptomları kontrol edebilir [291, 292, 401] (bkz. Bölüm 7.1.2.2.4).

7.3.1.1.2 İleri/metastatik RCC'nin lokal tedavisi için kanıt ve önerilerin özeti

Kanıtların Özeti	**LE**
cc-mRCC'li orta riskli hastalarda cerrahi öncesi sunitinib ile gecikmiş SN, ikincil sonlanım noktası analizlerinde sağkalım yararı gösterir ve sistemik tedaviye doğal direnci olan hastaları seçer.	2b
Tek başına sunitinib, VEGFR-TKI ile sistemik tedavi gerektiren MSKCC orta ve kötü riskli hastalarda acil SN ardından sunitinib verilmesi ile karşılaştırıldığında daha kötü değildir.	1a
Tek bir metastaz veya oligometastazın eşzamanlı komplet rezeksiyonu yapılan hastalarda sitoredüktif nefrektomi, sağkalımı iyileştirebilir ve sistemik tedaviyi geciktirebilir.	3
MSKCC veya IMDC kötü riski (≥ 4 risk faktörü) olan hastalar lokal tedaviden fayda görmezler.	1a
IO bazlı kombinasyon tedavisi ile tedavi edilen primer tümörleri yerinde olan hastalar, sunitinib ile tedaviye kıyasla araştırma amaçlı alt grup analizlerinde daha iyi PFS ve GS'ye sahiptir.	2b

Öneriler	**Öneri Derececi**
MSKCC kötü riskli hastalarda sitoredüktif nefrektomi (SN) yapmayın.	Güçlü
Asemptomatik eşzamanlı primer tümörü olan ve sistemik tedavi gerektiren orta riskli hastalarda acil CN (SN) uygulamayın.	Zayıf
Asemptomatik eşzamanlı primer tümörü olan ve sistemik tedavi gerektiren orta riskli hastalarda CN (SN) olmadan sistemik tedaviye başlayın.	Zayıf
Sistemik tedaviden klinik yarar sağlayan hastalarla gecikmiş CN (SN)'yi tartışın.	Zayıf
Performans durumu iyi olan ve sistemik tedavi gerektirmeyen hastalarda acil SN gerçekleştirin.	Zayıf
Metastazların tam lokal tedavisi sağlanabildiğinde, oligometastazlı hastalarda acil SN gerçekleştirin.	Zayıf

7.3.2 Metastatik RCC'de Metastazların Lokal Tedavisi

Herhangi bir organdaki RCC metastazlarının lokal tedavisinin sistematik bir derlemesi yapılmıştır [456]. Müdahaleler arasında metastazektomi, çeşitli radyoterapi modaliteleri vardı ve lokal tedavi yoktu. Değerlendirilen sonuçlar GS, kanser spesifik sağkalım (KSS) ve progresyonsuz sağkalım, lokal semptom kontrolü ve AE'lerdi. Bir yanlılık riski değerlendirmesi yapıldı [457]. Tanımlanan 2.235 çalışmadan yalnızca on altı randomize olmayan karşılaştırmalı çalışma dahil edildi.

Çeşitli organlarda RCC metastazlarının lokal tedavileri üzerine sekiz çalışma rapor edilmiştir [458-465]. Bu, herhangi bir tek organa veya çoklu organlara metastazları içeriyordu. Üç çalışma, omurga [466-468], beyinde iki [469, 470] ve birer karaciğer [471] akciğer [472] ve pankreas [473] dahil olmak üzere kemikte RCC metastazlarının lokal tedavileri hakkında rapor verdi. Üç çalışma sadece özet olarak yayınlandı [461, 463, 472]. Veriler

meta-analiz için fazla heterojendi. Sistemik tedavilerin tipi ve dağılımında (sitokinler ve VEGF inhibitörleri) ve sonuçların raporlanmasında önemli farklılıklar vardı.

7.3.2.1 Komplet vs hiç/inkomplet metastazektomi

Sadece sekiz çalışmayı içeren sistematik bir derleme, çeşitli organlardaki RCC metastazlarının komplet ve hiç ve/veya inkomplet metastazektomisini karşılaştırdı [458-465]. Bir çalışmada, metastazektomi yapılmayanlarla karşılaştırılan metastazektomi kohortunun sadece %45'inde komplet rezeksiyon sağlandı [465]. Ameliyatsız yöntemler uygulanmadı. Altı çalışma [459-461, 463-465], komplet metastazektominin (GS veya KSS için medyan değer 40,75 ay, aralık 23-122 ay), hiç metastazektomi yapılmayan veya inkomplet yapılana (GS veya CSS KSS için medyan değer 14,8 aydı, aralık 8,4–55,5 ay) kıyasla anlamlı ölçüde daha uzun medyan GS veya KSS bildirmiştir. Kalan iki çalışmadan biri [458] komplet ve metastazektomisiz arasında KSS'de anlamlı bir fark göstermedi ve biri [462] metastazektomi için daha uzun bir medyan GS bildirdi, ancak p değeri sağlanmadı.

Sırasıyla akciğerde [472], karaciğerde [471] ve pankreasta [473] RCC metastazlarının tedavisi hakkında üç çalışma rapor edilmiştir. Akciğer çalışması, yalnızca hem hedefe yönelik tedavi hem de immünoterapi için tıbbi tedaviye kıyasla metastazektomi için önemli ölçüde daha yüksek medyan GS bildirdi. Benzer şekilde, karaciğer ve pankreas çalışması, metastazektomi yapılmamasına karşı metastazektomi için önemli ölçüde daha yüksek medyan GS ve beş yıllık GS bildirdi.

7.3.2.2 RCC kemik metastazları için lokal tedaviler

Tanımlanan üç çalışmadan biri, RCC kemik metastazlı hastalarda tek dozlu görüntü kılavuzluğunda radyoterapiyi (IGRT) hipofraksiyone IGRT ile karşılaştırdı [468]. Tek doz IGRT (> 24 Gy), Cox regresyon analizi ile de gösterilen, önemli ölçüde daha iyi üç yıllık aktüeryal lokal progresyonsuz sağkalım oranına sahipti. Başka bir çalışma, metastazektomi/küretaj ve lokal stabilizasyonu, çeşitli yerlerde soliter RCC kemik metastazları cerrahisi olmadan karşılaştırdı [466]. Müdahale grubunda önemli ölçüde daha yüksek beş yıllık KSS oranı gözlendi. Önceki nefrektomi, cinsiyet ve yaş için düzeltme yapıldıktan sonra, çok değişkenli analiz hala metastazektomi/küretaj ve stabilizasyonu destekledi. Üçüncü bir çalışma, omurgaya RCC kemik metastazları olan hastalarda tek doz stereotaktik vücut radyoterapisi (SBRT) ile geleneksel radyoterapi arasındaki ağrı gidermenin etkinliğini ve devamlılığını karşılaştırdı [467]. Ağrı, genel yanıt oranı, ağrıya kadar geçen süre ve ağrıdan kurtulma süresi benzerdi.

7.3.2.3 RCC beyin metastazları için lokal tedaviler

RCC beyin metastazları üzerine iki çalışma dahil edildi. Üç kollu bir çalışma, stereotaktik radyocerrahi (SRS) ile tam beyin radyoterapisi (WBRT) ile SRS ve WBRT'yi karşılaştırdı [469]. Her grup ayrıca özyinelemeli bölümleme analizi (RPA) sınıf I ila III'e (I iyi, II orta ve III kötü hasta durumu) bölünmüştür. İki yıllık GS ve intraserebral kontrol, tek başına SRS ve SRS + WBRT ile tedavi edilen hastalarda eşdeğerdi.

Her iki tedavi de genel çalışma popülasyonunda ve RPA alt grup analizlerinde tek başına WBRT'den üstündü. RPA sınıf I'in bir alt grup analizinde SRS'ye karşı SRS ve WBRT'nin karşılaştırılması, yalnızca üç katılımcıya dayalı olarak SRS + WBRT için iki yıllık GS ve intraserebral kontrolün önemli ölçüde daha iyi olduğunu gösterdi. Diğer çalışma, fraksiyone stereotaktik radyoterapiyi (FSRT) metastazektomi ve konvansiyonel radyoterapi veya tek başına konvansiyonel radyoterapi ile karşılaştırdı [470]. Tüm gruplardaki birçok hastaya ilk tedaviden sonra alternatif cerrahi ve cerrahi olmayan tedaviler uygulandı. Bir, iki ve üç yıllık sağkalım oranları, metastazektomi ve konvansiyonel radyoterapi veya tek başına konvansiyonel radyoterapi için olduğu gibi FSRT için daha yüksekti ancak anlamlı derecede değildi. Fraksiyone stereotaktik radyoterapi, metastazektomi + konvansiyonel radyoterapi ile karşılaştırıldığında, iki yıllık lokal kontrol oranında anlamlı ölçüde daha iyi sonuçlanmadı.

7.3.2.4 Metastaz embolizasyonu

Hipervasküler kemik veya spinal metastazların rezeksiyonu öncesi embolizasyon, intraoperatif kan kaybını azaltabilir [166]. Ağrılı kemik veya paravertebral metastazları olan seçilmiş hastalarda, embolizasyon semptomları hafifletebilir [167] (bkz. öneri Bölüm 7.1.2.2.4).

7.3.2.5 cM0 hastalarda metastazektomi sonrası adjuvan tedavi

Metastazektomi sonrası ve hastalık bulgusu olmayan (cM0) hastalarda nüks riski yüksektir. Metastazektomiden sonra adjuvan TKI tedavisi sunarak rekürrenssiz sağkalımı (RS) azaltmaya yönelik son girişimler, RS'de bir iyileşme göstermedi. Yakın tarihli bir faz II çalışmasında 129 hasta 52 hafta boyunca plaseboya karşı günde 800 mg pazopanib tedavisine randomize edilmiştir. Üç yılda %25'ten %45'e, %42'lik bir hastalıksız sağkalım iyileşmesi çalışmanın primer sonlanım noktasını karşılamadı. Pazopanib'e karşı plasebo ile tedavi edilen hastalarda hastalıksız sağkalım için HR 0.85 (0.55–1.31) idi, p = 0.47 [168]. İkinci bir faz II çalışması, metastazektomiden sonra 69 ccRCC hastasını randomize etti ve ne sorafenib (günde iki kez 400 mg) ne de takip için hastalık kanıtı yoktu. Çalışma, yavaş ilerleme ve yeni ajanların mevcudiyeti ve cerrahi veya bölgesel bir yaklaşım dahil olmak üzere multimodal tedavi seçenekleri nedeniyle erken sonlandırıldı. Sorafenib kollarında 21 aylık bir rekürrensiz sağkalıma karşılık gözlem kolunda 37 aylık bir RS ile RS'nin primer sonlanım noktasına ulaşılamamıştır (p = 0.404) [169].

KEYNOTE-564, birincil tanıdan sonraki bir yıl içinde nefrektomi ve komplet metastazektomi ile tedavi edilen hastaların küçük bir yüzdesini içermektedir (deney kolunda %6 ve plasebo kolunda %6) [436]. Tedavi amaçlı cerrahiyi takiben nüksler için < 1 yıllık metakron aralık, IMDC sınıflandırmasına göre kötü bir prognostik faktördür [249, 474]. İmmün kombinasyonlara dayalı sistemik tedavi, bu orta/ileri hastalık durumunda cerrahiden daha güçlü kanıt seviyelerine sahiptir [475]. Ayrıca, metastazektomi sonrası TKI güdümlü adjuvan çalışmaları hiçbir hastalıksız sağkalım veya GS yararı göstermemiştir [168, 169].

Bu nedenle, metastatik hastalık için ameliyat sonrası tek ajan pembrolizumab sonuçlarının küçük alt grup nedeniyle yorumlanması zordur. Bununla birlikte, 0,29'luk hastalıksız sağkalım HR'si (%95 GA: 0,12-0,69) ile metastazektomiye tabi tutulan subklinik M1 NED + pembrolizumab alan hastalarda rezeksiyon lehine olduğu gösterilmiştir. Ancak progresif hastalığı olanlarda pembrolizumab ile adjuvan sistemik tedavinin faydası olduğunu göstermektedir. Mevcut verilere dayanarak, oligo-progresif hastalığı olan hastalarda primer ve sonraki adjuvan pembrolizumabın başlangıç tanısının ilk yılında metastazektominin, progresyon üzerine bir gözlem süresi ve ikili IO bazlı kombinasyon birinci basamak tedavisinden daha üstün olduğu sonucuna varılamaz. TKI döneminden elde edilen veriler, oligometastatik hastalık nüksü olan hastaların, sistemik tedavi gerekli olmadan ortanca on altı aya kadar gözlemlenebileceğini ve bu uygulamanın gerçek dünya ortamında yaygın olduğunu (%30) [476, 477] göstermektedir.

Ek olarak, ilk on iki ay içinde bir nüks olarak metastatektominin sistemik tedavi yaklaşımlarına kıyasla daha kötü sonuçlara yol açması olasıdır ve eşzamanlı oligometastatik hastalık ile başvuru IMDC orta risk grubuna atfedilir. Bu nedenle Panel, primer cerrahiden sonraki bir yıl içinde nükseden hastalığı olan bu ileri popülasyonda metastazektomiyi ve adjuvan pembrolizumabı teşvik etmez. Hızlı ilerleyen hastalığı dışlamak için hastalık durumunun dikkatli bir şekilde yeniden değerlendirilmesi yapılmalıdır. M1 NED alt grupları dahil olmak üzere diğer adjuvan ICI çalışmalarından elde edilen veriler bu konuyu daha da netleştirebilir (IMmotion010, NCT03024996).

7.3.2.6 Metastatik RCC'de metastazların lokal tedavisi için kanıt ve tavsiyelerin özeti

Kanıtların Özeti	**LE**
Panel sistematik incelemesine dahil edilen tüm çalışmalar retrospektif randomize olmayan karşılaştırmalı çalışmalar olup, randomize olmama, yıpranma ve seçici raporlama ile ilişkili yüksek bir yanlılık hatası riski ile sonuçlanmıştır.	3
Retrospektif karşılaştırmalı çalışmalar sürekli olarak GS), KSS ve sistemik tedavinin gecikmesi açısından mRCC hastalarında komplet metastazektominin yararına işaret etmektedir.	3
Tek kollu prospektif ve retrospektif bir çalışma, progresyon nedeniyle sistemik tedavi gerekmeden önce oligometastazların 16 aya kadar gözlemlenebileceğini desteklemektedir.	3
RCC'den kemik ve beyin metastazlarına yönelik radyoterapi, lokal semptomlarda (örneğin ağrı) önemli ölçüde rahatlama sağlayabilir.	3
Hastalık bulgusu olmayan hastalarda metastazektomi sonrası tirozin kinaz inhibitörleri tedavisi, plasebo veya gözlem ile karşılaştırıldığında RS'yi iyileştirmedi.	1b

Öneriler	**Öneri Derecesi**
Lokal semptomları kontrol etmek için, metastatik hastalığı ve uygun hastalık faktörleri olan ve komplet rezeksiyonun mümkün olduğu hastalara metastazektomi dahil ablatif tedavi önerin.	Zayıf
Lokal kontrol ve semptomların hafifletilmesi için klinik olarak ilgili kemik veya beyin metastazları için stereotaktik radyoterapi önerin.	Zayıf
Metastazektomi sonrası ve hastalık bulgusu olmayan mRCC hastalarına tirozin kinaz inhibitörü tedavisi önermeyin.	Güçlü
Sistemik tedavi gerektiren hızlı ilerleyici metastatik hastalığı ekarte etmek için metastazektomiden önce hastalık durumunun doğrulayıcı bir aksiyel taramasını yapın.	Zayıf
Rezeke edilemeyen oligometastazlar için sistemik tedaviye başlamadan önce, progresyon doğrulanana kadar hastanızla gözlem periyodu hakkında görüşün.	Zayıf

7.4 İleri/Metastatik RCC'de Sistemik Tedavi

7.4.1 Kemoterapi

Kemoterapinin RCC tedavisinde genel olarak etkisiz olduğu kanıtlanmıştır, ancak toplayıcı kanal ve medüller karsinom dışında nadir hastalarda önerilebilir [170].

7.4.1.1 İlerlemiş/metastatik RCC'de sistemik tedavi için öneri

Öneri	Öneri Derecesi
Metastatik RCC'de kemoterapiyi hastalarınıza önermeyin.	Güçlü

7.4.2 Hedefe Yönelik Tedaviler

Sporadik ccRCC'de, VHL inaktivasyonuna bağlı hipoksi ile indüklenebilir faktör (HIF) birikimi, neo-anjiyogenezi destekleyen VEGF ve trombosit kaynaklı büyüme faktörünün (PDGF) aşırı ekspresyonu ile sonuçlanır [478-480]. Bu süreç, RCC'nin gelişimine ve ilerlemesine önemli ölçüde katkıda bulunur. mRCC tedavisi için çeşitli hedefe yönelik ilaçlar hem ABD'de hem de Avrupa'da onaylanmıştır.

Yayınlanmış çalışmaların çoğu berrak hücreli karsinom alt tiplerini seçmiştir, bu nedenle ccRCC olmayan alt tipler için kanıta dayalı güçlü öneriler verilemez.

Onaylanmış hedefe yönelik ajanların kullanımını sağlayan büyük çalışmalarda, hastalar IMDC risk modeline göre sınıflandırıldı (Tablo 7.3) [251].

Tablo 7.3: IMDC risk grubu başına hedefe yönelik tedavi ile tedavi edilen iki yıl hayatta kalan hastaların medyan GS ve yüzdesi*#

IMDC Model	Hastalar#		Median GS* (Ay)	2 yıl GS (95% CI)#
	n	%		
Uygun	157	18	43.2	75% (65–82%)
Orta	440	52	22.5	53% (46–59%)
Kötü	252	30	7.8	7% (2–16%)

** [251] Dayalı # [474] Dayalı. CI = güven aralığı; IMDC = Metastatik Renal Kanser Database Consortiyum; n = Hasta sayısı; GS = genel sağkalım;*

7.4.2.1 Tirozin kinaz inhibitörleri

7.4.2.1.1 Sorafenib

Sorafenib, oral bir çoklu kinaz inhibitörüdür. Bir çalışma, önceki sistemik immünoterapinin başarısızlığından sonra veya immünoterapi için uygun olmayan hastalarda sorafenib ve plaseboyu karşılaştırdı. Sorafenib, PFS'yi iyileştirdi (HR: 0,44, %95 GA: 0,35–0,55, p < 0,01) [481]. Başlangıçta plaseboya atanan ve daha sonra tek kör olarak çapraz geçiş yapılan hastalarda genel sağkalım iyileşti [482].

Daha önce tedavi görmemiş mRCC hastalarında sorafenib, IFN-α'dan üstün değildi (faz II çalışması). Bir dizi çalışmada sunitinib'e dirençli hastalıkta, aksitinib, dovitinib veya temsirolimus'a karşı kontrol kolu olarak sorafenib kullanıldı. Hiçbiri, sorafenib ile karşılaştırıldığında üstün bir sağkalım göstermedi.

7.4.2.1.2 Sunitinib

Sunitinib, oral bir TKI inhibitörüdür ve anti-tümör ve anti-anjiyojenik aktiviteye sahiptir. Sunitinib ile birinci basamak monoterapi, IFN-α ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha uzun PFS göstermiştir. Çapraz geçişe rağmen sunitinib (26,4 ay) ile tedavi edilen hastalarda IFN-α'ya göre (21,8 ay) genel sağkalım daha yüksekti [483].

EFFECT çalışmasında, cc-mRCC hastalarında günde 50 mg sunitinib (dört hafta kullanıp/iki hafta kesilerek), sürekli kesintisiz sunitinib 37,5 mg/gün karşılaştırılmıştır [484]. GS'de anlamlı bir farklılık görülmedi (23.1'e karşı 23,5 ay, p = 0.615). Toksisite her iki kolda da karşılaştırılabilir düzeydeydi. Standart 50 mg dozajla progresyona kadar anlamlı olmayan ancak sayısal olarak daha uzun zaman nedeniyle, yazarlar bu rejimin kullanılmasını önermiştir. Toksisiteyi yönetmek için sunitinibin alternatif zamanlaması (iki hafta kullanıp bir hafta kesilerek) kullanılmaktadır, ancak kullanımını destekleyecek güçlü veriler bulunmamaktadır [485, 486].

7.4.2.1.3 Pazopanib

Pazopanib bir oral anjiyogenez inhibitörüdür. Daha önce tedavi görmemiş mRCC hastalarında ve sitokinle tedavi edilen hastalarda pazopanib ile plasebo arasında yapılan bir çalışmada, PFS'de ve tümör yanıtında anlamlı bir iyileşme gözlenmiştir [487].

Pazopanib ile sunitinib'i (COMPARZ) karşılaştıran bir eş değerlik çalışması, pazopanib'i sunitinibe alternatif olarak belirledi. Pazopanib'in sunitinib ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha kötü PFS veya GS ile ilişkili olmadığını gösterdi. İki ilacın farklı toksisite profilleri vardı ve yaşam kalitesi pazopanib ile daha iyiydi [488]. Başka bir hasta tercihi çalışmasında (PISCES), hastalar semptomatik toksisite nedeniyle pazopanib'i sunitinibe tercih etmiştir (%70'e karşı %22, p < 0,05) [489]. Her iki çalışma da aralıklı tedavinin (sunitinib) sürekli tedavi (pazopanib) ile karşılaştırılması bakımından sınırlıydır.

7.4.2.1.4 Aksitinib

Aksitinib, VEGFR-1, VEGFR-2 ve VEGFR-3'ün oral selektif ikinci nesil inhibitörüdür. Aksitinib ilk olarak ikinci basamak tedavi olarak değerlendirildi. AXIS çalışmasında, önceden sitokin tedavisi veya hedefe yönelik ajanlar (esas olarak sunitinib) başarısız olan hastalarda aksitinib sorafenib ile karşılaştırılmıştır [490].

Genel medyan PFS, aksitinib için sorafenib'den daha yüksekti. Aksitinib, sunitinib progresyonundan sonra sorafenib'den daha yüksek bir PFS ile ilişkilendirilmiştir (4.8'e karşı 3.4 ay). Aksitinib, hastaların %11'inde grade 3 diyare, %16'sında hipertansiyon ve %11'inde yorgunluk gösterdi. GS'nin son analizi, aksitinib ve sorafenib arasında önemli bir fark göstermedi [491, 492]. Birinci basamak tedavi görmemiş cc-mRCC'de aksitinib ile sorafenib arasındaki randomize bir faz III çalışmasında, çalışma yetersiz olsa da tedavi grupları arasında medyan PFS'de anlamlı bir fark gösterilmemiştir, bu da tip II hata olasılığını artırmaktadır. [493]. Bu çalışmanın bir sonucu olarak, aksitinib birinci basamak tedavi için onaylanmamıştır.

7.4.2.1.5 Cabozantinib

Cabozantinib, MET, VEGF ve AXL dahil olmak üzere oral bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Cabozantinib, VEGFR ve mTOR inhibitörlerine dirençli hastalarda objektif yanıtlar ve hastalık kontrolü gösteren bir faz I çalışmasında araştırılmıştır [221]. Bu sonuçlara dayalı olarak bir RKÇ, bir veya daha fazla VEGF hedefli tedavinin (METEOR) başarısız olduğu ccRCC'li hastalarda kabozantinib ile everolimus'u araştırdı [494, 495]. VEGF hedefli tedaviye dirençli hastalıkta kabozantinib everolimusa kıyasla PFS'yi geciktirdi (HR: 0,58, %95 GA: 0,45–0,75) [494] (LE: 1b). VEGF'ye dirençli RCC'de medyan GS, cabozantinib ile 21,4 ay (%95 GA: 18.7- tahmin edilemez) ve everolimus ile 16,5 ay (%95 GA: 14.7-18.8) idi. Ölüm için HR 0,66 idi (%95 GA: 0,53-0,83, p = 0,0003) [495]. Kabozantinib ile %74 ve everolimus ile %65 grade 3 veya 4 AE bildirilmiştir. Advers olaylar doz azaltılarak yönetildi; kabozantinib alan hastaların %60'ında dozlar azaltılmıştır.

Alliance A031203 CABOSUN, 157 orta ve düşük riskli hastalarda birinci basamakta cabozatinib ve sunitinib'i karşılaştıran randomize faz II çalışması, RR ve PFS için cabozantinib'i tercih etti (ancak GS için değil) [496, 497]. Cabozantinib medyan PFS'yi önemli ölçüde artırdı (8.2'ye karşı 5,6 ay, ayarlanmış HR: 0.66, %95 GA: 0.46 ila 0.95; tek taraflı p = 0.012). Objektif yanıt oranı kabozantinib için %46 (%95 GA: 34-57), sunitinib için ise %18 (%95 GA: 10-28) idi. Tamamen nedensellik derecesi 3 veya 4 AE'ler, cabozantinib ve sunitinib için benzerdi. GS'de hiçbir fark görülmedi. Bu çalışmadaki istatistiksel analizlerin sınırlamaları nedeniyle, kanıtlar mevcut seçeneklere göre yetersizdir.

7.4.2.1.6 Lenvatinib

Lenvatinib, fibroblast büyüme faktörü reseptörlerine (FGFR1, FGFR2, FGFR3 ve FGFR4), trombosit büyüme faktörü reseptörüne (PDGFR-α) karşı inhibitör aktiviteye sahip, VEGFR1, VEGFR2 ve VEGFR3'ün oral çoklu-hedefli bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Transfeksiyon (RET) sırasında ve kök hücre faktörü (KIT) için reseptör onayı sırasında yeniden düzenlenir. Yakın zamanda, everolimus ile kombinasyonuna karşı lenvatinib veya tek başına everolimusa karşı randomize bir faz II çalışmada araştırılmıştır (sonuçların tartışılması için bkz. Bölüm 7.4.4.1.1) [498].

7.4.2.1.7 Tivozanib

Tivozanib, VEGFR1, VEGFR2 ve VEGFR3'ün güçlü ve seçici bir TKI'sidir ve mRCC'li hastalarda sorafenib ile yapılan iki faz III çalışmasında karşılaştırılmıştır [499,500]. Tivozanib, EMA tarafından ileri gelen çalışmalarda mRCC'de onaylandı. Her iki çalışmada da bir PFS avantajı ile ilişkilendirilirken, hiçbir GS avantajı görülmedi. Önde gelen çalışmalarda kontrol kolu olarak sorafenib seçimi göz önüne alındığında, Panel, bu çalışma ortamında kullanımını desteklemek için çok fazla belirsizlik ve çok fazla uygun alternatif olduğunu düşünmektedir.

7.4.2.2 Monoklonal VEGF antikor

Bevacizumab, insan monoklonal antikordur. Çift kör AVOREN çalışması, bevacizumab + IFN-α ile mRCC'de IFN-α monoterapisini karşılaştırdı. Genel yanıt, bevacizumab + IFN-α grubunda daha yüksekti. Medyan PFS, IFN-α ile 5.4 aydan bevacizumab + IFN-α ile 10.2 aya yükseldi. MSKCC kötü riskli hastalarda hiçbir fayda görülmedi. Progresyondan sonra çapraz geçişe izin veren bu çalışmada medyan GS, bevacizumab/IFN-α grubunda (23.3'e 21,3 ay) daha fazla değildi [501].

Bevacizumab + IFN-α'ya karşı IFN-α'nın açık etiketli bir çalışması (CALGB 90206), kombinasyon grubu için daha yüksek bir medyan PFS gösterdi [502, 503]. Objektif yanıt oranı da kombinasyon grubunda daha yüksekti. Genel toksisite, bevacizumab + IFN-α için daha yüksekti ve önemli ölçüde daha fazla evre 3

hipertansiyon, anoreksi, yorgunluk ve proteinüri mevcuttu. Bevacizumab, tek başına veya kombinasyonlar halinde, daha uygun alternatifler nedeniyle mRCC'de yaygın olarak önerilmemekte veya kullanılmamaktadır.

7.4.2.3 mTOR inhibitörleri

7.4.2.3.1 Temsirolimus

Temsirolimus, mTOR'un spesifik bir inhibitörüdür [504]. Birinci basamak tedavi seçeneği olarak yerini almıştır.

7.4.2.3.2 Everolimus

Everolimus, VEGF'ye refrakter hastalığın tedavisinde kullanılan bir oral mTOR inhibitörüdür. RECORD-1 çalışması, daha önce anti-VEGFR tedavisi başarısız olan (veya daha önce VEGF-hedefli tedaviye karşı intoleransı olan) hastalarda everolimus + en iyi destekleyici bakım (BSC) ile plasebo + BSC'yi karşılaştırdı [505]. Veriler, everolimus ve plasebo için sırasıyla 4'e karşı 1,9 aylık bir medyan PFS gösterdi [505].

Panel, kesin verilerin yokluğunda bile, immün ve VEGFR hedefli tedavilere karşı intoleransı olan veya daha önce başarısız olan hastalarda everolimusun terapötik bir seçenek sunabileceğini düşünmektedir (LE: 4). Son faz II verileri, lenvatinib eklenmesinin cazip olduğunu göstermektedir.

7.4.2.4 Metastatik berrak hücreli RCC'de hedefe yönelik tedavi için kanıt ve tavsiyelerin özeti

Kanıtların Özeti	**LE**
Tek ajanlı VEGF hedefli tedavinin yerini immün checkpointe dayalı kombinasyon tedavisi almıştır.	1b
Pazopanib, mRCC'de birinci basamakta kullanılan sunitinib'den kötü değildir.	1b
Orta ve kötü riskli tedavi görmemiş ccRCC'de kabozantinib, sunitinib ile karşılaştırıldığında daha iyi yanıt oranlarına ve PFS'ye sahiptir, ancak daha iyi bir GS sağlamaz.	2b
Tivozanib, EMA tarafından onaylandı, ancak kanıtlar, birinci basamakta mevcut seçeneklere göre hala yetersiz olarak kabul ediliyor.	3
Tek ajanlı VEGF hedefli tedaviler, tercihen, birinci basamaktaki PD-L1 bazlı kombinasyonlardan sonra önerilir. Halihazırda kullanılan tedavilerin yeniden denenmesinden kaçınılmalıdır.	3
Tek ajan kabozantinib veya nivolumab, bir veya daha fazla VEGF hedefli tedavi basamağından sonra verilen everolimustan daha üstündür.	1b
Everolimus, VEGF hedefli tedaviden sonra plaseboya kıyasla PFS'yi uzatır. Bu, üçüncü basamak tedavi öncesi artık genel olarak önerilmemektedir.	1b
Lenvatinib, everolimus ile kombinasyon halinde, VEGF'ye dirençli hastalıkta tek başına everolimusa göre PFS'yi iyileştirmiştir. ICI'lerden sonraki rolü belirsizdir. Bu kombinasyonla ilgili sağlam veri eksikliği, tavsiyesini zorlaştırıyor.	2a

Öneriler	**Öneri Derecesi**
Bir veya ikinci basamak tedaviden sonra immün checkpoint inhibitörü-naif vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü (VEGFR)-refrakter berrak hücreli metastatik renal hücreli karsinom (cc-mRCC) için nivolumab veya cabozantinib önerin.	Güçlü
Üçüncü basamak tedavi için, ikinci basamak tedavi (nivolumab veya kabozantinib) olarak kullanılmayan ajanın sıralanması önerilir.	Zayıf
Nivolumab + ipilimumab veya aksitinib + pembrolizumab veya cabozantinib + nivolumab veya lenvatinib + pembrolizumab'a dirençli hastalara ikinci basamak tedavi olarak VEGF-tirozin kinaz inhibitörleri önerin.	Zayıf
cc-mRCC'de VEGF hedefli tedaviden sonra kabozantinib önerin.	Güçlü
mRCC tedavisinde sistemik tedaviyi sıralayın.	Güçlü
Sarkomatoid özelliklere sahip ilerlemiş cc-mRCC için immün checkpoint inhibitörü kombinasyon tedavisi önerin.	Zayıf

7.4.3 ***İmmünoterapi***

7.4.3.1 İmmün checkpoint inhibitörleri

7.4.3.1.1 İmmüno-onkoloji monoterapi

Monoklonal antikorlara sahip immün checkpoint inhibitörü, tümöre özgü T-hücresi bağışıklığını geri kazanma sinyalini inhibe eden T-hücre reseptörü PD-1 veya sitotoksik T-lenfosit-ilişkili antijen 4'ü (CTLA-4) hedefler ve bloke eder [506]. İmmün checkpoint inhibitörü monoterapisi, ikinci ve üçüncü basamak tedavi olarak araştırılmıştır. Berrak hücre bileşenli (CheckMate 025, NCT01668784)-mRCC için bir veya iki basamak VEGF hedefli

tedaviden sonra nivolumaba karşı everolimusu araştıran bir faz III çalışması, nivolumab ile everolimusa göre daha uzun bir GS, daha iyi yaşam kalitesi ve daha az 3. veya 4. derece AE bildirdi [507]. Nivolumab, VEGF'ye dirençli RCC'de everolimusa göre daha üstün GS'ye sahiptir (HR: 0,73, %95 GA: 0,57-0,93, p <0,002), medyan GS'si nivolumab için 25 ay ve everolimus için 19,6 aydır ve beş yıllık GS olasılığı: %26'ya karşı %18 [508] (LE: 1b). Birden fazla VEGF hedefli tedavi basamağında başarısız olan hastalar, sonuçları geniş çapta uygulanabilir kılan bu çalışmaya dahil edildi. Çalışma, %15 MSKCC kötü riskli hastayı içeriyordu. GS avantajına rağmen nivolumab ile PFS avantajı yoktu. Progresyonsuz sağkalım, RCC'de PD-1 tedavisi için güvenilir bir sonuç göstergesi gibi görünmemektedir. Şu anda PD-L1 biyomarkerları bu tedavi için hastaları seçmek için kullanılmamaktadır.

Daha önce tedavi görmemiş hastalarda tek ajan ICI kullanımını destekleyen hiçbir RKÇ yoktur. Atezolizumaba karşı sunitinib için randomize faz II verileri, biyomarker-pozitif popülasyondaki yüksek tam cevap oranına rağmen, atezolizumabın bu hasta grubunda birinci basamak tedavi seçeneği olarak tek ajan şeklinde daha fazla kullanılmasını haklı çıkarmayan 1,19'luk bir HR (%95 GA: 0,82-1,71) gösterdi [509]. KEYNOTE-427 çalışmasından pembrolizumab için tek kollu faz II verileri %38'lik yüksek yanıt oranları (PD-L1+ hastalarda %50'ye kadar) göstermektedir ancak progresyonsuz sağkalım 8,7 ay (%95 GA: 6.7–12.2) olarak bulunmuştur. Bu sonuçlara dayanarak ve randomize faz III verilerinin yokluğunda, birinci basamak tedavi alternatifi olarak tek ajan checkpoint inhibitörü tedavisi önerilmez.

7.4.3.2 İmmünoterapi/kombinasyon tedavisi

Faz III denemesi CheckMate 214 (NCT 02231749), nivolumab ve ipilimumabın sunitinibe göre üstünlüğünü göstermiştir. Primer sonlanım noktası popülasyonu, kombinasyonun bir GS yararı gösterdiği (HR: 0,63, %95 GA: 0,44–0,89) IMDC orta ve kötü riskli popülasyona odaklandı ve bu da onay regülasyonuna [409] ve mRCC tedavisinde bir paradigma değişikliğine yol açtı [1]. CheckMate 214'ten elde edilen sonuçlar sunitinib ile karşılaştırıldığında ipilimumab ve nivolumab kombinasyonunun daha yüksek yanıt oranları (RR) (ITT popülasyonunda %39), tam yanıt oranları (ITT popülasyonunda %8 [merkezi radyoloji incelemesi]) ve tedaviye yanıt süresi ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Progresyonsuz sağkalım, önceden tanımlanmış sonlanım noktasına ulaşmadı. PD-L1-pozitif popülasyondaki GS verilerinin araştırma analizi 0,45 idi (%95 GA: 0,29-0,41).

60 aylık verilerle yakın zamanda yapılan bir güncelleme, bağımsız olarak değerlendirilen %11 tam yanıt oranları ve IMDC orta ve kötü risk grubunda 0.68 (0.58-0.81)'lik bir GS için HR ile immün kombinasyonu için devam eden faydaları göstermektedir. 60 aylık GS olasılığı, ipilimumab + nivolumab için %43 ve sunitinib için %31 idi [510]. Bu güncellemede IMDC iyi risk grubu sunitinib ile daha iyi performans göstermeye devam etmedi, buna karşın bu etki KM eğrilerinin geç çakışması nedeniyle ortaya çıktı (GS için HR: 0.94 [%95 GA: 0.65–1.37]) [511].

Nivolumab + ipilimumab, tedaviye bağlı ölümlerin %1,5'i dahil olmak üzere %15 grade 3-5 toksisite ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle, multidisipliner bir ekip bağlamında immün kombinasyon tedavisi ve uygun destekleyici bakım deneyimi olan merkezlerde uygulanmalıdır (LE: 4). PD-L1 biyomarkeri şu anda tedavi için hastaları seçmek için kullanılmamaktadır.

Steroid kullanım sıklığı tartışmalara yol açmıştır ve gerçek dünya verilerinin yanı sıra daha fazla analiz gereklidir. Bu nedenlerle Panel, orta ve kötü riskli popülasyonda ipilimumab ve nivolumab'ı önermeye devam etmektedir.

KEYNOTE-426 çalışması (NCT02853331), daha önce tedavi görmemiş 861 cc-mRCC hastasında axitinib + pembrolizumaba karşı sunitinib kombinasyonunun sonuçlarını bildirdi [512]. ITT popülasyonunda merkezi bağımsız inceleme tarafından değerlendirilen genel sağkalım ve PFS, ortak primer sonlanım noktalarıydı. PD-L1-pozitif hasta popülasyonunda yanıt oranları ve değerlendirme sekonder sonlanım noktalarıydı. 12,8 aylık medyan takip ile, ilk ara analizde her iki primer sonlanım noktasına da ulaşıldı, Pembrolizumab + aksitinib kolundaki medyan PFS, sunitinib kolundaki 11.1'e karşılık 15.1 aydı (HR: 0.69, %95 GA: 0.57– 0,84, p <0,001). Başlangıçta her iki kolda da medyan GS'ye ulaşılmadı, ancak sunitinib koluna kıyasla aksitinib + pembrolizumab kolunda ölüm riski %47 daha düşüktü (OS HR: 0,53, %95 GA: 0,38-0,74, p < 0,0001). Yanıt oranları da deney kolunda daha yüksekti (%59,3'e karşı %35,7). IMDC grubu ve PD-L1 durumundan bağımsız olarak etkinlik gerçekleşti. Tedaviyle ilgili AE'ler (≥ derece 3), aksitinib ve pembrolizumab alan hastaların %63'ünde, sunitinib alan hastaların ise %58'inde meydana geldi. Tedaviye bağlı ölümler her iki kolda yaklaşık %1 oranında meydana geldi.

En az 35,6 aylık (medyan 42,8 ay) takip süresi olan KEYNOTE-426'nın yakın tarihli bir güncellemesi, ITT popülasyonunda axitinib + pembrolizumab için devam eden bir GS faydası olduğunu göstermiştir (HR: 0,73, %95 GA: 0,60–0,88, p <0,001). Axitinib + pembrolizumab için medyan GS 45.7 aydı (%95 GA: 43.6 – NR) ve PFS yararı olan sunitinib için 40.1 aydı (%95 GA: 34.3 – 44.2) (HR: 0.68, %95 GA: 0.58–0.80, p < 0,0001), PFS yararı tüm IMDC alt gruplarında bulunurken, GS, axitinib + pembrolizumab ile sunitinib arasında iyi risk alt grubunda

benzerdi ve IMDC orta ve kötü risk gruplarında bir GS yararı mevcuttu. Bağımsız incelemeye göre tam yanıt oranı pembrolizumab + aksitinib kolunda %10 ve sunitinib kolunda %4 olmuştur [513].

Faz III CheckMate 9ER çalışması 651 hastayı nivolumab + kabozantinib (n = 323) veya daha önce tedavi görmemiş cc-mRCC hastalarında sunitinib'e karşı (n = 328) randomize etti. ITT popülasyonunda merkezi bağımsız inceleme ile değerlendirilen PFS'nin primer sonlanım noktası, nivolumab + kabozantinibe (16,6 ay) karşı sunitinib (8,3 ay, HR: 0,51, %95 GA: 0,41–0,64, p <0,0001) için önemli ölçüde uzamıştır. Nivolumab/kabozantinib kombinasyonu, ortalama 18,1 aylık bir takipten sonra sunitinib ile karşılaştırıldığında (HR: 0,60, GA: 0,40-0,89, p = 0,0010) sekonder sonlanım noktasında önemli bir GS yararı göstermiştir. Bağımsız olarak değerlendirilen ORR, nivolumab + kabozantinib için %8'e karşılık sunitinib ile %4,6'lık tam yanıt oranıyla %27,1'e karşılık %55,7 idi. Etkinlik, IMDC grubundan ve PD-L1 durumundan bağımsız olarak gözlendi. Tedaviyle ilişkili AE'ler (≥ derece 3), sunitinib alan hastaların %51'inde ve cabozantinib ve nivolumab alan hastaların %61'inde meydana geldi. Nivolumab/kabozantinib kolundaki bir hastada ve sunitinib kolundaki iki hastada tedaviye bağlı ölümler meydana geldi.

Yakın zamanda, randomize faz III çalışması CLEAR (İleri evre RCC tedavisinde Lenvatinib/Everolimus veya Lenvatinib/Pembrolizumab vs tek başına Sunitinib) yayınlandı [439]. CLEAR toplam 1.069 hastayı (1:1:1 oranında) lenvatinib + pembrolizumab (n = 355) ve lenvatinib + everolimus (n = 357) ve sunitinib (n = 357) olarak randomize etti. Çalışma, bağımsız olarak değerlendirilen PFS primer sonlanım noktasına, sırasıyla lenvatinib + pembrolizumab ve sunitinib için medyan 23,9'a karşı 9,2 ayda ulaştı (HR: 0,39, %95 GA: 0,32-0,49, p <0,001). Genel sağkalım, lenvatinib + pembrolizumab ile sunitinibe kıyasla önemli ölçüde iyileşti (HR: 0,66, %95 GA: 0,49-0,88, p = 0,005). Lenvatinib + pembrolizumab için objektif yanıt %71 idi ve hastaların %16'sı tam remisyona sahipti. PD-L1 durumundan bağımsız olarak tüm IMDC risk gruplarında etkinlik gözlemlendi. Lenvatinib + pembrolizumab ile 3. derece ve daha yüksek tedaviyle ilişkili AE'ler %72 idi. Lenvatinib + pembrolizumab kolunda dört hastada ve sunitinib kolunda bir hastada tedaviye bağlı ölüm meydana geldi.

JAVELIN çalışması, avelumab + axitinib ile sunitinib arasında yapılan bir faz III RKÇ'de 886 hastayı araştırdı [453]. Çalışma, eş-primer sonlanım noktalarından birini karşıladı (ilk ara analizde PD-L1-pozitif popülasyonda PFS [medyan takip 11.5 ay]). ITT popülasyonunda PFS ve GS için HR oranları sırasıyla 0,69 (%95 GA: 0,56–0,84) ve 0,78 (%95 GA: 0,55–1,08) idi. Aynısı, ara analizde ve ITT'de PD-L1-pozitif popülasyonda sunitinib üzerinde bir PFS avantajı elde eden atezolizumab/bevacizumab kombinasyonu için de geçerlidir (HR: 0,74, %95 GA: 0,57-0,96), ancak henüz anlamlı bir genel sağkalım avantajı (HR: 0,81, %95 GA: 0,63–1,03) gösterememiştir [514]. Nihai GS sonuçları bekleniyor ve kombinasyon şu anda önerilemez.

Tablo 7.4: Berrak hücreli RCC için birinci basamak immün checkpoint inhibitörü kombinasyon çalışmaları
Çapraz çalışma karşılaştırması önerilmez ve dikkatle yapılmalıdır

Çalışma	N	Deney Kolu	Primer Sonlanım Noktası	Risk Grupları	PFS (ay) Medyan (%95 CI) HR	OS (ay) Medyan (%95 CI) HR
KEYNOTE-426 **NCT02853331** Median takip süresi 42,8 ay [513,515]	861	Pembrolizumab 200 mg. IV 3hf1 + axitinib 5 mg. PO günde 2 defa vs. sunitinib 50 mg PO HG 4/2 hf	KBMİ tarafından ITT'de PFS ve GS	**IMDC** İyi 31% Orta 56% Kötü 13% **MSKCC** Tanımlanmamış	(ITT) PEMBRO + AXI: 15.7 (13.6-20.2) SUN: 11.1 (8.9-12.5) HR: 0.68 (95% CI: 0.58, 0.8) p < 0.0001	(ITT) PEMBRO + AXI: 45.7 (43.6–NR) SUN: 40.1 (34.3-44.2) HR: 0.73 (95% CI: 0.60-0.88) p = 0.001
JAVELIN 101 **NCT02684006** **KEYNOTE-426** **NCT02853331** Medyan takip süresi 19 ay [453,508]	886	Avelumab 10 mg/ kg IV 2hf1 + axitinib, 5 mg PO BID vs. sunitinib 50 mg PO HG 4/2 wk	PD-L1 + popülasyonda PFS ve KBMİ tarafından ITT'de GS	**IMDC** İyi 22% Orta 62% Kötü 16% **MSKCC** İyi 23% Orta 66% Kötü 12%	(PD-L1+) AVE + AXI: 13.8 (10.1-20.7) SUN: 7.0 (5.7-9.6) HR: 0.62 (95% CI: 0.49, 0.78) p < 0.0001	(PD-L1+) AVE + AXI: NR SUN: 28.6 (27.4-NE) HR: 0.83 (95% CI: 0.60-1.15) p = 0.1301

Immotion 151 **NCT02420821** Medyan takip süresi 24 ay [514]	915	Atezolizumab 1200 mg sabit doz IV + Bevacizum-ab 15 mg/kg IV 42 günlük döngünün 1. ve 22. günlerinde vs. sunitinib 50 mg. PO HG 4/2 hf	PD-L1+ popülasyonun-da PFS ve Aİ tarafından ITT'de GS	**IMDC** Tanım-lan-mamış **MSKCC** İyi 20% Orta 69% Kötü 12%	(PD-L1+) ATEZO + BEV: 11.2 (8.9-15.0) SUN: 7.7 (6.8-9.7) HR: 0.74 (95% CI: 0.57, 0.96) p = 0.0217	(ITT) ATEZO + BEV: 33.6 (29.0-NE) SUN: 34.9 (27.8-NE) HR: 0.93 (95% CI: 0.76-1.14) p 0.4751
Checkmate214 **NCT02231749** Medyan takip süresi 60 ay [451,511]	1096	Nivolumab 3 mg/kg + ipilimumab 1 mg/kg IV 3hf1 4 doz sonra nivolumab 3 mg/ kg IV 2hf1 vs. sunitinib 50 mg. PO HG 4/2 hf	KBMİ tarafından IMDC orta ve kötü popülasyonda	**IMDC** İyi 23% Orta 61% Kötü 17% **MSKCC** Tanım-lan-mamış	(IMDC orta/kötü) NIVO + IPI: 11.6 (8.4-16.5) SUN: 8.3 (7.0-10.4) HR: 0.73 (95% CI: 0.61, 0.87)	(IMDC orta/kötü) NIVO + IPI: 47.0 (35.4-57.4) SUN: 26.6 (22.1-33.5) HR: 0.68 (0.58-0.81) p < 0.0001
CheckMate9ER **NCT03141177** Medyan takip süresi 23.5 ay [452,516]	651	Nivolumab 240 mg sabit doz IV 2hf1 + cabozantinib 40 mg PO günlük vs. sunitinib 50 mg PO HG 4/2 hf	KBMİ tarafından ITT'de PFS	**IMDC** İyi 22% Orta 58% Kötü 20% **MSKCC** Tanım-lan-mamış	(ITT) NIVO + CABO: 17.0 (12.6–19.4) SUN: 8.3 (6.9–9.7) HR: 0.52 (95% CI: 0.43–0.64) p < 0.0001	(ITT) NIVO + CABO: NR (NE) SUN: 29.5 (28.4–NE) HR: 0.66 (98.9% CI: 0.50-0.87) p = 0.0034
CLEAR **NCT02811861** Medyan takip süresi 33.4 ay [439, 517]	712	Pembrolizumab 200 mg IV 3hf1 + lenvatinib 20 mg PO HG vs. sunitinib 50 mg PO HG 4/2 hf	KBMİ tarafından ITT'de PFS	**IMDC** İyi 31% Orta 59% Kötü 9% NE 1% **MSKCC** İyi 23% Orta 66% Kötü 12%	(ITT) PEMBRO + LEN: 23.9 (20.8-27.7) SUN: 9.2 (6.0-11.0) HR: 0.39 (95% CI: 0.32-0.49) p > 0.001	(ITT) PEMBRO + LEN: NR (41.5–NE) SUN: NR (38.4–E) HR: 0.72 (95% CI: 0.55–0.93) p = 0.005

KBMİ = kör bağımsız merkezi inceleme; 2hf1 = 2 haftada bir; 3hf1 = 3 haftada bir; hf = hafta; HG = her gün; Aİ = araştırmacı incelemesi; ATEZO = atezolizumab; AVE = avelumab; AXI = axitinib; BEV = bevacizumab; CABO = cabozantinib; CI = güven aralığı; ; HR = tehlike oranı; IPI = ipilimumab; IMDC = Metastatic Renal Cancer Database Consortium; ITT = tedavi amaçlı; IV = intravenöz; LEN = lenvatinib; MSKCC = Memorial Sloan Kettering Cancer Center; NE = tahmin edilemez; NR = erişilmemiş; NIVO = nivolumab; GS = genel sağkalım; PEMBRO = pembrolizumab; PFS = progresyonsuz sağkalım; PO = oral yolla; SUN = sunitinib.

Toksisite nedeniyle nivolumab + ipilimumab tedavisini bırakan hastalar, tekrar tedaviye başlamadan önce multidisipliner bir ekipten uzman rehberliğine ve desteğine ihtiyaç duyar (LE: 1). Toksisite nedeniyle dört tam doz ipilimumab alamayan hastalar, güvenli ve uygulanabilir olduğunda tek ajan nivolumab ile devam etmelidir (LE: 4).

Nivolumab + ipilimumab ile progresyon sonrası tedavi gerekçelendirilebilir, ancak yakın inceleme ve multidisipliner uzman bir ekibin desteğini gerektirir [514, 518] (LE: 1).

İmmün ilişkili toksisite nedeniyle TKI ve IO'yu bırakan hastalar, advers olay düzeldikten sonra tek ajanlı TKI alabilir (LE: 1). Transaminit ve diyare dahil olmak üzere advers olay yönetimi, her iki ajanda da nedensel olabileceğinden özel dikkat gerektirir. Önemli toksisiteden sonra ICI'lerin yeniden başlanması konusunda uzman tavsiyesi alınmalıdır (LE: 4). Axitinib + pembrolizumab veya nivolumab + kabozantinib ile tedavide geçmiş progresyon, ipilimumab ve nivolumab ile tedavide geçmiş progresyondan biyolojik olarak farklı olduğundan dikkatli bir değerlendirme gerektirir.

Genel olarak Panel, nivolumab + ipilimumab, pembrolizumab + axitinib ve nivolumab + kabozantinib'in immün kombinasyon tedavisi ve uygun destekleyici bakım deneyimi olan merkezlerde multidisipliner bir ekip bağlamında uygulanması gerektiği görüşündedir (LE: 4).

7.4.4 Terapötik stratejiler

7.4.4.1 Berrak hücreli metastatik RCC'li tedavi görmemiş hastalar

Pembrolizumab + aksitinib ile birlikte nivolumab + kabozantinib ve lenvatinib + pembrolizumab kombinasyonu, tüm IMDC risk gruplarındaki hastalarda ve ipilimumab + nivolumab IMDC orta ve kötü riskli hastalarda standart tedavidir (Şekil 7.1). Bu nedenle, VEGFR-TKI'lerin tek başına birinci basamak mRCC'deki rolü yerini almıştır. Sunitinib, pazopanib ve cabozantinib (IMDC orta ve kötü riskli hastalık), bu durumda immün checkpoint inhibisyonunu alamayan veya tolere edemeyen hastalar için alternatif tedavi seçenekleri olmaya devam etmektedir (Şekil 7.1).

7.4.4.1.1 Berrak hücreli metastatik RCC'de sistemik tedaviyi sıralama

Hedefe yönelik tedavilerin sırası mRCC'de belirlenmiştir ve sonuçları en üst düzeye çıkarır [498, 507]. Pembrolizumab + axitinib, nivolumab + kabozantinib, lenvatinib + pembrolizumab ve nivolumab + ipilimumab, birinci basamak tedavide yeni tedavi standardıdır. Birinci basamak immün checkpoint inhibisyonunun sonraki tedaviler üzerindeki etkisi belirsizdir. Birinci basamakta nivolumab + ipilimumab veya TKI + IO'ya refrakter hastalığı olan hastalara ilişkin randomize veriler eksiktir ve mevcut kohortlar sınırlıdır [519]. İmmünoterapide ilerleyen hastalar için tivozanib, kabozantinib ve aksitinib ile ilgili ileriye dönük veriler mevcuttur, ancak bu çalışmalar yalnızca birinci basamağa odaklanmaz, alt küme analizlerini içerir ve kesin sonuçlar için çok küçüktür [507, 520].

Birinci basamak immün kombinasyonlarında progresyondan sonra VEGFR-TKI tedavisine ilişkin retrospektif veriler mevcuttur ancak önemli sınırlamaları vardır. Bu verileri bir bütün olarak değerlendirirken bir miktar aktivite vardır, ancak immünoterapi/immünoterapi veya immünoterapi/VEGFR kombinasyonundan sonra bir VEGFR-TKI'yi diğerine önermek için henüz çok erkendir (Şekil 7.2). Aksitinib + pembrolizumab kombinasyonundan sonra, progresyonda VEGFR-TKI'nin kabozantinib veya daha önce kullanılmamış herhangi bir TKI'ye değiştirilmesi önerilir.

Panel, mRCC'de diğer VEGF hedefli tedavilerden daha iyi performans gösterdikleri için VEGF hedefli tedavi kontrendike olmadıkça mTOR inhibitörlerinin kullanımını desteklemez [521]. ICI kombinasyonları ve ardından VEGF hedefli tedaviden sonra üçüncü basamak ayarında ilaç seçimi bilinmemektedir. Panel, immün checkpoint blokajı ile yeniden tedavi dışında, VEGF'ye refrakter hastalıkta onaylanmış bir sonraki ajanı önerir. Kabozantinib, RKÇ verileriyle VEGF'ye dirençli hastalıkta sağkalım avantajı gösteren tek ajandır ve tercihen kullanılmalıdır [468]. Axitinib, VEGF refrakter hastalıkta pozitif PFS verilerine sahiptir. Hem sorafenib hem de everolimus, VEGF'ye dirençli hastalıkta diğer ajanların gölgesinde kalmıştır ve bu nedenle daha az ilgi görürler [521]. Lenvatinib + everolimus kombinasyonu, tek başına everolimustan daha üstün görünmektedir ve randomize faz II verilerine dayalı olarak EMA regülasyon onayı almıştır. Bu, yalnızca faz II verilerinin mevcudiyetine rağmen bir alternatiftir [498]. ICI'ları kullanan hastaları da içeren bir çalışmada gösterildiği gibi tivozinib, VEGF'ye refrakter hastalıkta sorafenibe göre PFS üstünlüğü sağlar [522].

7.4.4.1.2 cc-mRCC'de immünoterapi için kanıt ve önerilerin özeti

Kanıtların Özeti	**LE**
Tedavi almamış hastalar	
Şu anda, hasta seçimi için PD-L1 ifadesi kullanılmamaktadır.	2b
IMDC orta ve kötü riskli cc-mRCC'si olan ve daha önce tedavi görmemiş hastalarda nivolumab ve ipilimumab kombinasyonu, sunitinibe kıyasla genel sağkalım ve ORR yararları göstermiştir.	1b
Pembrolizumab + axitinib, lenvatinib + pembrolizumab ve nivolumab + kabozantinib kombinasyonu, daha önce tedavi görmemiş cc-mRCC hastalarında tüm IMDC risk gruplarında sunitinibe kıyasla PFS, genel sağkalım ve ORR yararları göstermiştir.	1b
Nivolumab + ipilimumab, pembrolizumab +axitinib, nivolumab + kabozantinib ve lenvatinib + pembrolizumab, multidisipliner bir ekip bağlamında immün kombinasyon tedavisi ve uygun destekleyici bakım deneyimi olan merkezlerde uygulanmalıdır.	4
Daha önce tedavi görmemiş cc-mRCC hastalarından oluşan IMDC orta ve kötü riskli popülasyonunda nivolumab + ipilimumab kombinasyonu sunitinib ile karşılaştırıldığında daha üstün sağkalıma yol açar.	2b
Sistemik tedavi sıralaması	
Nivolumab, bir veya iki basamak VEGF hedefli tedaviden sonra hastalığın ilerlemesinde everolimusa kıyasla daha üstün GS'ye yol açar.	1b
Axitinib, cabozantinib veya lenvatinib, immün bağlantılı AE'ler axitinib + pembrolizumab, cabozantinib + nivolumab veya lenvatinib + pembrolizumabın kesilmesiyle sonuçlanırsa devam edilebilir. İmmünoterapiye tekrar başlanması uzman desteği gerektirir.	4

Toksisite nedeniyle dört tam doz ipilimumab almayan hastalar, güvenli ve uygulanabilir olduğunda tek ajan nivolumab ile devam etmelidir. Tekrar kombinasyon tedavisi başlanması uzman desteği gerektirir.	4
Tedavi sonrası progresyon savunulabilir, ancak yakın inceleme ve multidisipliner uzman bir ekibin desteğini gerektirir.	1b
Nivolumab + ipilimumab, %15 grade 3-5 toksisite ve %1,5 tedaviye bağlı ölümlerle ilişkilendirilmiştir. Tirozin kinaz inhibitörü bazlı IO kombinasyon tedavileri, tedaviye bağlı ölümlerin %1'i ve %61-72 arasında değişen grade 3-5 toksisite ile ilişkilendirilmiştir.	1b

Öneriler	**Öneri Gücü**
Tedavi almamış hastalar	
Bir veya iki basamak tedaviden sonra immün checkpoint inhibitörü almamış vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü (VEGFR)-refrakter berrak hücreli metastatik renal hücreli karsinom (cc-mRCC) için nivolumab veya cabozantinib önerin.	Güçlü
IMDC orta ve kötü riskli cc-mRCC'si olan hiç tedavi almamış hastalara ipilimumab + nivolumab önerin.	Güçlü
Nivolumab + ipilimumab, pembrolizumab + axitinib, lenvatinib + pembrolizumab ve nivolumab ve cabozantinib'i, multidisipliner bir ekip bağlamında immün kombinasyon tedavisi ve uygun destekleyici tedavi deneyimi olan merkezlerde uygulayın.	Zayıf
İmmün checkpoint inhibisyonunu tolere edemeyen veya alamayan, IMDC iyi, orta ve kötü riskli cc-mRCC'li, daha önce tedavi görmemiş hastalara sunitinib veya pazopanib önerin.	Güçlü
İmmün checkpoint inhibisyonunu alamayan veya tolere edemeyen IMDC orta ve kötü riskli cc-mRCC'li, daha önce tedavi görmemiş hastalara kabozantinib önerin.	Güçlü[a]
Toksisite nedeniyle dört tam doz ipilimumab almayan hastalar, güvenli ve uygulanabilir olduğunda tek ajan nivolumab ile devam etmelidir.	Zayıf
Sistemik tedavi sıralaması	
Aksitinib + pembrolizumab, cabozantinib + nivolumab veya lenvatinib + pembrolizumab kombinasyonu ile tedaviden sonra tedaviyi sınırlayan immün sistemle ilgili advers olaylar yaşayan hastalara sonraki basamak tedavi olarak aksitinib, cabozantinib veya lenvatinib önerin.	Zayıf
Tedavi sonrası progresyon savunulabilir, ancak yakın inceleme ve multidisipliner uzman bir ekibin desteğini gerektirir.	Zayıf
Multidisipliner bir ekibin uzman rehberliği ve desteği olmadan toksisite nedeniyle immün checkpoint inhibitörlerini bırakan hastalara yeniden tedavi başlamayın.	Güçlü

[a] Bu, randomize bir faz II çalışmasına dayansa da, cabozantinib (zayıf), bu popülasyonda en az sunitinib kadar iyi görünüyor. Bu, istisnai koşullar altında aynı tavsiyeyi haklı çıkardı.

Şekil 7.1: cc-mRCC'nin birinci basamak tedavisi için güncellenmiş EAU Kılavuzları önerileri

	Standart Tedavi	İmmün checkpoint inhibitörlerini alamayan veya tolere edemeyen hastalarda alternatif
IMDC iyi risk grubu	nivolumab/cabozantinib [1b] pembrolizumab/axitinib [1b] pembrolizumab/lenvatinib [1b]	sunitinib* [1b] pazopanib* [1b]
IMDC orta ve kötü risk	nivolumab/cabozantinib [1b] pembrolizumab/axitinib [1b] pembrolizumab/lenvatinib [1b] nivolumab/ipilimumab [1b]	cabozantinib* [2a] sunitinib*[1b] pazopanib* [1b]

IMDC = The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium.
**pazopanib sadece orta risk grubu hastalar için.*
[1b] bir randomize kontrollü faz III çalışmasına dayanmaktadır.
[2a] = randomize olmayan iyi tasarlanmış bir çalışmaya veya randomize kontrollü bir çalışmanın alt grup analizine dayanmaktadır.

Şekil 7.2: Sonraki basamak tedavi için EAU Kılavuzları önerileri

	Standart Tedavi	Alternatif
Önceki IO	Daha önce IO ile kombinasyon halinde kullanılmamış herhangi bir VEGF hedefli tedavi [4]	
Önceki TKI	nivolumab [1b] cabozantinib [1b]	axitinib [2b]

IO = immünoterapi; TKI = tirozin kinaz inhibitörleri; VEGF = vaskülar endoteliyal büyüme faktörü.
[1b] = bir randomize kontrollü faz III çalışmasına dayanmaktadır.
[2b] = randomize kontrollü bir faz III çalışmasının alt grup analizi.
[4] = uzman görüşü.

7.4.4.1.1 Sarkomatoid özellikli böbrek tümörleri

Alt küme analizleri, sarkomatoid özelliklere sahip böbrek tümörlerinde CTLA4 veya VEGF hedefli tedavi ile birlikte PD-L1 inhibitörleri için iyileştirilmiş sonuçlar göstermiştir. Bevacizumab/atezolizumab, ipilimumab/nivolumab, axitinib/pembrolizumab ve avelumab/aksitinib, tek başına VEFG hedefli tedavi yerine önerilebilir. Bu seçeneklerin sunitinib ve yerini alan VEGF hedefli tedaviye göre GS avantajları vardır.

Tablo 7.5: Sarkomatoid histolojisi olan RCC hastalarında birinci basamak immün checkpoint inhibitör kombinasyonlarının alt grup analizi

Çapraz deneme karşılaştırması önerilmez ve dikkatle yapılmalıdır

Çalışma	**N (ITT)**	**Tedavi**	**N (sRCC)**	**PFS (ay) Medyan (95% CI) HR**	**GS (ay) Medyan (95% CI) HR**	**ORR (%) (95% CI)**
KEYNOTE-426 NCT02853331 Medyan takip süresi 12,8 ay [523]	861	PEMBRO + AXI SUN	51 54	NR 8.4 HR: 0.54 (0.29-1.00)	NR NR HR: 0.58 (0.21-1.59)	58.8 31.5
JAVELIN 101 NCT02684006 [524]	886	AVE+AXI SUN	47 61	7.0 (5.3-13.8) 4.0 (2.7-5.7) HR 0.57 (0.33-1.00)	NA	46.8 (32.1-61.9) 21.3 (11.9-33.7)
Immotion 151 NCT02420821 Medyan takip süresi 13 - 17 ay [525]	915	ATEZO+BEV SUN	68 74	8.3 (5.4, 12.9) 5.3 (3.3, 6.7) HR: 0.52 (0.34-0.79)	21.7 (15.3, NE) 15.4 (10.4, 19.5) 0.64 (0.41, 1.01)	49 (36-1) 14 (7-23)
Checkmate 214 NCT02231749 Median takip süresi 30 ay [526]	1096	NIVO+IPI SUN	60 52	8.4 (5.2-24.0) 4.9 (4.0-7.0) HR: 0.61 (0.38-0.97)	31.2 (23.0-NE) 13.6 (7.7-20.9) HR: 0.55 (0.33-0.90)	56.7 (43.2-69.4) 19.2 (9.6-32.5)
CheckMate 9ER NCT03141177 Medyan takip süresi 16 Ay [516]	651	NIVO+CABO SUN	34 41	10.3 (5.6-19.4) 4.2 (2.6-8.3) HR: 0.42 (0.23-0.74)	NR (22.8-NE) 19.7 (8.9–29.5) HR: 0.36 (0.17-0.79)	55.9 (37.9-72.8) 22.0 (10.6-37.6)
CLEAR NCT02811861 Median follow-up 27 months [439, 517]	712	PEMBRO+LEN SUN	28 21	11.1 5.5 HR: 0.39 (0.18-0.84)	NE NE HR: 0.91 (0.32–2.58)	60.7 23.8

ATEZO = atezolizumab; AVE = avelumab; AXI = axitinib; BEV = bevacizumab; CABO = cabozantinib; CI = güven aralığı; HR = tehlike oranı; IPI = ipilimumab; ITT =tedavi amaçlı; NA =mevcut değil; NE = tahmin edilemez; NR = ulaşılamamış; NIVO = nivolumab; GS = genel sağkalım; PEMBRO = pembrolizumab; PFS = progresyonsuz sağkalım; sRCC = sarcomatoid RCC; SUN = sunitinib.

7.4.4.1.3.1 Sarkomatoid özelliklere sahip RCC'de hedefe yönelik tedavi için kanıt ve öneri özeti

Kanıtların Özeti	**LE**
Sarkomatoid özelliklere sahip berrak hücreli RCC'nin çalışma alt küme analizinde, immün kontrol noktası inhibitörü kombinasyon tedavisi, PFS ve GS açısından sunitinib'den üstündü.	LE

Öneriler	Öneri Gücü
Sarkomatoid özelliklere sahip ileri cc-mRCC için immün checkpoint inhibitörü kombinasyon tedavisi önerin.	Zayıf

7.4.4.2 Berrak hücreli olmayan metastatik RCC'li hastaların tedavisi

cc-mRCC olmayan hastalarda faz III çalışması bildirilmemiştir. Genişletilmiş erişim programları ve RCC çalışmalarından elde edilen alt küme analizleri, hedefe yönelik tedavi uygulanan bu hastaların sonuçlarının ccRCC'den daha kötü olduğunu göstermektedir. cc-mRCC'de hedeflenen tedavi temsirolimus, everolimus, sorafenib, sunitinib ve pembrolizumab'a odaklanmıştır [528-531].

7.4.4.2.1 Berrak hücreli olmayan metastatik RCC'de hedefe yönelik tedavi için kanıt ve öneri özeti

Kanıtların Özeti	KD
Hem mTOR inhibitörleri hem de VEGF hedefli tedaviler, cc-mRCC olmayanlarda sınırlı aktiviteye sahiptir. Sunitinib için everolimusa göre iyileştirilmiş onkolojik sonuçlar için anlamlı olmayan bir eğilim vardır.	2a
cc-mRCC olmayan hastalarda sunitinib, faz II çalışmaların ve hasta alt gruplarının sistematik bir incelemesinde everolimusa göre PFS'yi iyileştirmiştir.	2a

Öneriler	Öneri Gücü
Papiller RCC dışındaki diğer berrak hücreli olmayan RCC alt tipleri olan hastalara sunitinib önerin.	Zayıf

7.4.4.3 Papiller metastatik RCC

En yaygın non-cc alt tipler, tip I ve non-tip I pRCC'lerdir. Sunitinib ve everolimus için küçük tek kollu çalışma vardır [9, 531-534]. Everolimus (RAPTOR) ile tedavi edilen her iki pRCC tipinin bir çalışması, medyan GS'si 21.0 ay olan ITT popülasyonunda merkezi inceleme başına 3.7 aylık bir medyan PFS gösterdi [534]. Randomize olmayan bir faz II çalışmasında, fumarat hidrataz enzim genindeki germline mutasyonlarının neden olduğu bir ailesel kanser sendromu olan HLRCC ile ilişkili tip 2 pRCC, iki haftada bir 10 mg/kg IV bevacizumab ve oral olarak günde 150 mg erlotinib kombinasyonu ile değerlendirildi [535]. Kombinasyon rejimi, HLRCC kohortunda %64'lük bir ORR (27/42, %95 GA: 49-77) ve medyan PFS 21.1 ay (%95 GA: 15.6–26.6) ile ilginç aktivite bildirmektedir. Hipertansiyon (%34) ve proteinüri (%13) dahil olmak üzere hastaların %47'sinde grade ≥3 tedaviyle ilişkili AE meydana geldi.

pRCC için, papiller mRCC'li 152 hastada sunitinib ile cabozantinib, crizotinib ve savolitinib'i karşılaştıran SWOG PAPMET randomize faz II çalışmasından yeni kanıtlar mevcuttur [536]. Kabozantinib grubundaki hastalarda progresyonsuz sağkalım sunitinib grubuna göre (5,6 ay, CI: 3-7; progresyon veya ölüm için HR 0,60 [0,37-0,97, tek taraflı p = 0.019]) daha uzundu (medyan 9,0 ay, %95 CI: 6-12). Cabozantinib için yanıt oranı sunitinib için %4'e karşı %23 idi (iki taraflı p = 0.010). Savolitinib ve crizotinib, sunitinib ile karşılaştırıldığında PFS'yi iyileştirmedi. Sunitinib alan hastaların %69'unda (31/45), kabozantinib alan hastaların %74'ünde (32/43), krizotinib alan hastaların %37'sinde (10/27) ve savolitinib alan hastaların %39'unda (11/28) grade 3 veya 4 AE meydana geldi. Cabozantinib grubunda bir hastada grade 5 tromboembolik olay kaydedildi. Bu sonuçlar sunitinib ile karşılaştırıldığında üstün PFS sonuçlarına dayalı olarak papiller mRCC'li hastalar için bir seçenek olarak cabozantinibin eklenmesini desteklemektedir.

Ayrıca savolitinib, SAVOIR çalışmasında [537] kromozom 7 kazancı, MET amplifikasyonu, MET kinaz alanı varyasyonları veya DNA değişiklik analizi ile hepatosit büyüme faktörü amplifikasyonu olarak tanımlanan MET güdümlü tümörler için birinci basamak tedavi olarak araştırıldı (taranan hastaların ~%30'u MET pozitifti). Sınırlı bir hasta grubunda savolitinib (n = 27) sunitinib (n = 33) ile karşılaştırıldı. Çalışma, büyük ölçüde yetersiz ilerleme nedeniyle erken durduruldu. Etkinlik verilerinin savolitinib lehine olduğu görülmüştür (medyan PFS 7,0 ay, %95 GA: 2,8 ay-NR - 5,6 ay, %95 GA: 4,1-6,9 ay, PFS HR: 0,71, %95 GA: 0,37-1,36, OS HR : 0,51,94% GA: 0,21–1,17, RR: Savolitinib ve sunitinib için sırasıyla %27'ye karşı %7). Savolitinib için medyan GS, NR idi. Savolitinib, sunitinib ile %81'e kıyasla %42 grade > 3 AE ile sunitinib ile karşılaştırıldığında daha iyi tolere edildi.

pRCC alt kümesinde (118/165) pembrolizumabın etkinliği; RR: %29, PFS: 5,5 ay (%95 GA: 3,9–6,1 ay) ve GS: 31,5 ay (%95 GA: 25,5 ay-NR), ancak bu sonuçlar tek kollu bir faz II çalışmasına dayanmaktadır [509]. Pembrolizumab, karşılanmayan yüksek ihtiyaç nedeniyle bu ortamda kabul edilebilir.

Uygun olduğunda, cc-mRCC olmayan hastalar bir klinik araştırmaya sevk edilmelidir.

7.4.4.3.1 Berrak hücreli olmayan metastatik RCC'de hedefe yönelik tedavi için kanıt ve öneri özeti

Kanıtların Özeti	KD
Cabozantinib, ek moleküler testler yapılmadan ileri pRCC'li hastalarda sunitinib'e göre PFS'yi iyileştirdi.	2a
Savolitinib, MET güdümlü ileri pRCC'li hastalarda sunitinib'e göre PFS'yi iyileştirdi.	2a
Pembrolizumab, pRCC alt grubundaki tek kollu bir çalışmada uzun vadeli medyan genel sağkalım ile sonuçlanmıştır.	2a

Öneriler	Öneri Gücü
İleri papiller RCC (pRCC) olan hastalara moleküler test yapılmadan kabozantinib önerin.	Zayıf
MET güdümlü ileri pRCC'li hastalara savolitinib önerin.	Zayıf
Pembrolizumab'ı moleküler testler olmaksızın ileri pRCC'li hastalara önerin.	Zayıf

7.4.4.4 Nadir tümörlü hastaların tedavisi

7.4.4.4.1 Renal medüller karsinom

Renal medüller karsinom, en agresif RCC'lerden biridir [26, 27] ve çoğu hasta (~%67) metastatik hastalık [26, 28] ile başvuracaktır. Görünüşe göre lokalize bir hastalıkla başvuran hastalarda bile, bundan kısa bir süre sonra, genellikle birkaç hafta içinde makrometastaz gelişebilir.

Tedaviye rağmen, en son seride ortanca GS on üç aydır [33]. RMC'nin infiltratif doğası ve medüller merkez üssü nedeniyle, çok erken evre hastalıkta bile RN, PN'ye tercih edilir. Retrospektif veriler, lokalize hastalıkta nefrektominin, tek başına sistemik kemoterapi ile karşılaştırıldığında daha üstün GS (16.4'e karşı 7 ay) ile sonuçlandığını göstermektedir, ancak birinci basamak kemoterapiye objektif bir yanıt elde eden hastalarda daha uzun sağkalım kaydedilmiştir [33, 538]. Şu anda, metastaz varlığında uzak metastazektominin veya nefrektominin tanımlanmış bir rolü yoktur.

Palyatif radyasyon tedavisi bir seçenektir ve hedeflenen alanlarda gerileme sağlayabilir ancak radyasyon alanı dışında progresyonu engellemez [539, 540]. Renal medüller karsinom, TKI'ler ve mTOR inhibitörleri dahil olmak üzere hedeflenen anti-anjiyojenik rejimlerle monoterapilere dirençlidir [33, 165]. RMC için temel sistemik tedaviler, hastaların ~%29'unda kısmi veya tam yanıtlar üreten sitotoksik kombinasyon rejimleridir [165]. Farklı kemoterapi rejimleri arasında ileriye dönük karşılaştırma yoktur, ancak yayınlanmış serilerin çoğu platin ajanlar, taksanlar, gemsitabin ve/veya antrasiklinlerin çeşitli kombinasyonlarını kullanmıştır [33, 34]. MVAC'nin yüksek doz yoğunluklu kombinasyonu da RMC'ye karşı etkinlik göstermiştir [541], ancak geriye dönük bir karşılaştırma MVAC'nin sisplatin, paklitaksel ve gemsitabine göre üstünlüğünü göstermemiştir [34]. Tek ajan anti-PD-1 immün kontrol noktası tedavisi, birkaç vaka raporunda yanıtlar üretti, ancak bu yaklaşıma yanıt oranını belirlemek için henüz yeterli veri mevcut değil [539, 540]. Mümkün olduğunda, hastalar, özellikle birinci basamak sitotoksik kemoterapide başarısız olduktan sonra, yeni terapötik yaklaşımların klinik çalışmalarına kaydedilmelidir.

7.4.4.5 Herediter RCC'nin Tedavisi

7.4.4.5.1 von-Hippel-Lindau-hastalığıyla ilişkili RCC

VHL hastalığı olan hastalar sıklıkla RCC ve CNS, retinal hemanjiyoblastomlar ve pankreas tümörleri dahil olmak üzere diğer organlarda tümörler geliştirir ve genellikle yaşamları boyunca birkaç cerrahi rezeksiyon geçirirler. VHL hastalığında, hipoksi ile indüklenebilir bir faktör 2α (HIF-2α) inhibitörü olan belzutifan, ccRCC ve VHL ile ilişkili diğer neoplazmaların tedavisi için acil ameliyat gerektirmeyen durumlarda ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır. Onay, tümörleri 3 cm'den büyük olmayan hastalarda yapılan bir faz II, açık etiketli, tek kollu çalışmanın sonuçlarına dayanıyordu [542]. Belzutifan, 21.8 aylık tedaviden sonra %49'luk bir RCC ORR ve %98,4'lük bir hastalık kontrol oranı ile kısmi cevap göstermiştir. Pankreas lezyonu olan tüm hastalarda ORR %77 ve CNS hemanjiyoblastomu olanlarda %30 yanıt oranı vardı. Toplamda, hastaların %33'ü ≥ grade 3 AE'ler bildirdi ve yedi hasta (%11,5) tedaviyi bıraktı. VHL için pazopanib ile tedavide sadece %52'si 24 hafta sonra tedaviye devam etti [543].

Olumlu etkinlik sonuçları ve nispeten düşük dereceli yan etkileri ile belzutifan, VHL hastalığı olan hastaların tedavisine değerli bir katkı gibi görünmektedir ve şu anda EMA tarafından incelenmektedir.

7.5 Lokalize hastalığın tedavisinden sonra lokal rekürrens RCC

Böbreğin çıkarılmasından sonra lokal nükseden hastalık hakkında rapor veren çoğu çalışma, RN, PN ve termal ablasyon sonrası lokal nüksün gerçek tanımını dikkate almamıştır, bunlar: tümör taşıyan böbrekte lokal nüks, yalnızca gerçek renal fossa ile sınırlı tümör büyümesi, renal vende, ipsilateral adrenal bezde veya bölgesel

LN'lerde nükslerdir. Mevcut literatürde konu zayıf bir şekilde araştırılmakta ve sıklıkla lokal tekrarlayan hastalık olarak kabul edilmektedir.

7.5.1 ***Nefron koruyucu yaklaşımlardan sonra lokal rekürrens RCC***

Lokal olarak tekrarlayan hastalık, PN veya RFA ve kriyoterapi gibi fokal ablatif tedaviden sonra tümör taşıyan böbreği etkileyebilir. Lokal nüks, primer tümörün eksik rezeksiyonu, vakaların küçük bir kısmında tümörün mikrovasküler embolizasyon yoluyla lokal yayılması veya gerçek multifokalite nedeniyle olabilir [203, 544].

Kurtarma nefrektomisine rağmen, multifokaliteye bağlı olmayan tekrarlayan hastalığın prognozu kötüdür [544]. Bölgesel LN'lerde veya ipsilateral adrenal bezde tekrarlayan tümör büyümesi, metakron metastatik yayılımı yansıtabilir (bkz. Bölüm 7.3). Sadece lokalize hastalık için tedaviden sonra, sistemik progresyon yaygındır [545, 546].

Termal ablasyon veya kriyoterapiyi takiben, genellikle böbrek içi ancak aynı zamanda peri-renal olmak üzere vakaların %14'üne kadar nüksler bildirilmiştir [547]. Tedavi başarısızlığından sonra tekrar ablasyon hala tercih edilen tedavi seçeneği olarak tavsiye edilirken, total nefrektomiye alternatif olarak en etkili kurtarma prosedürü henüz tanımlanmamıştır.

7.5.2 ***Radikal nefrektomi sonrası lokal rekürrens RCC***

İzole lokal fossa nüksü nadirdir ve radikal nefrektomi sonrası yaklaşık %1-3 oranında görülür. pT1-2 ve derece 3-4'ten daha yaygın olarak pT3-4'te görülür. Lokal RCC nüksü olan hastaların çoğuna, ameliyat sonrası takibin bir parçası olarak BT/MRI taramaları ile teşhis konur [548]. RN sonrası nüks için medyan süre izole lokal nüksde 19-36 ay veya metastatik vakalarla birlikte olan grupta 14.5 ay idi [548-550].

İzole lokal nüks daha kötü sağkalım ile ilişkilidir [203, 551]. Yalnızca retrospektif ve karşılaştırmalı olmayan verilere dayanarak, izole lokal nüks tedavisi için cerrahi eksizyon, radyoterapi, sistemik tedavi ve gözlem gibi çeşitli yaklaşımlar önerilmiştir [552-554]. Bu alternatifler arasında, negatif sınırlarla cerrahi rezeksiyon, daha iyi sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilen tek terapötik seçenek olmaya devam etmektedir [551]. Çalışmalarda açık cerrahi başarıyla bildirilmiştir [555, 556]. RN ile tedavi edilen 2.945 hastayı içeren en büyük serilerden biri, tek metastatik bölgeler olarak renal fossa, ipsilateral adrenal bez veya bölgesel LN'lerde lokalize tekrarlayan hastalığı olan 54 hastayı rapor etmiştir [552]. Başka bir yeni seri, cerrahi olarak tedavi edilen 2.502 hastadan oluşan bir kohortta, izole lokal nüksleri olan 33 hastayı ve eşzamanlı metastazları olan 30 lokal nüksleri tanımlayarak, lokal olarak yönlendirilmiş tedavinin konservatif yaklaşımlara (gözlem, sistemik terapi) karşı etkinliğini doğruladı. [557].

İzole lokal nüksü olan beş yıllık bir GS %60 (%95 GA: 0.44-0.73) ve on yıllık GS %32 (%95 GA: 0.15-0.51) idi. Genel sağkalım, birincil cerrahi ile nüks oluşumu arasındaki süreye göre önemli ölçüde farklılık gösterdi (< iki yıl ve ≥ iki yıl: on yıllık GS oranı %31 (%95 GA: 10.2–55.0) vs. %45 (%95 GA: 21.5–65,8; HR: 0,26; p = 0,0034) [548] Ameliyattan sonra 60 hastada (%58,8) metastatik progresyon gözlendi [549] Hasta sağkalımı, Marchioni ve ark. tarafından gösterildiği gibi alınan tedavi tipine bağlanabilir. 96 hastadan oluşan bir kohortta, nüks sırasında %45.8'i metastatikti; Lokal nüks sonrası üç yıllık KSS oranları cerrahi ve sistemik tedavi uygulananlarda %92,3 (± %7,4), sadece cerrahi uygulananlarda %63.2 (± 13,2), sadece sistemik tedavi alanlar için %22,7 (± %0,9) ve hiç tedavi almayanlar için %20,5 (± %10,4) olarak bulundu (p < 0.001).

Bununla birlikte, izole RCC nükslerinin rezeksiyonu için standart ve el yardımlı laparoskopik ve robotik yaklaşımlar dahil olmak üzere minimal invaziv yaklaşımlar nadiren bildirilmiştir. Son zamanlarda, Martini ve ark., bu ortamda robotik cerrahinin en büyük cerrahi kohortunu yayınladı (n = 35), terminolojinin standardizasyonunu sağladı, her senaryo için cerrahi tekniği tanımladı ve komplikasyonlar, böbrek fonksiyonu ve onkolojik sonuçlar hakkında rapor verdi [558]. Kriyoablasyon, radyofrekans ve mikrodalga ablasyonu içeren ablatif tedaviler de tekrarlayan RCC hastalarının yönetiminde rol oynayabilir, ancak daha fazla doğrulama gerekecektir [559, 560].

Özetle; mevcut sınırlı kanıtlar, seçilmiş hastalarda lokal olarak tekrarlayan hastalığın negatif sınırlarla cerrahi olarak çıkarılmasının, beklenen yüksek komplikasyon riski ile birlikte, dayanıklı tümör kontrolünü sağlayabileceğini düşündürmektedir. Johnson ve ark. lokal nükseden hastalığı olan 47 hastada 51 planlı tekrar PN'de yayınlanmış ve en yaygın olanı geçici üriner ekstravazasyon olmak üzere toplam 40 perioperatif komplikasyon bildirmiştir [561]. Lokal nüksler, primer tümörün tedavisinden sonra medyan 10-20 aylık bir zaman aralığıyla [562] erken dönemde geliştiğinden, erken teşhis için kılavuza uyarlanmış bir takip şeması önerilmesine rağmen (bkz. Bölüm 8- Takip) kanser kontrolü açısından faydası henüz gösterilmemiştir [563].

Kötü prognostik parametreler, primer tümörün tedavisinden bu yana geçen kısa zaman aralığı (< 3-12 ay) [564], nüks eden lezyonun sarkomatoid farklılaşması ve inkomplet cerrahi rezeksiyondur [552]. Tam cerrahi

çıkarmanın mümkün olmadığı durumlarda veya önemli komorbiditeler mevcut olduğunda (özellikle kötü prognostik tümör özellikleriyle kombine edildiğinde), semptom kontrolünü ve lokal komplikasyonların önlenmesini amaçlayan radyasyon tedavisi dahil palyatif terapötik yaklaşımlar düşünülmelidir (bkz. Bölüm 7.3 ve 7.4).

Nefrektomi sonrası lokal nüksün metastazektomisini takiben adjuvan tedavi düşünülebilir (bkz. Bölüm 7.2.5. Neoadjuvan ve adjuvan tedavi). Diğer metastazlarla birlikte lokal nüks, metastatik RCC olarak kabul edilir.

7.5.3 Lokalize hastalığın tedavisinden sonra lokal rekürrens RCC hakkında kanıt ve tavsiye özeti

Kanıtların Özeti	KD
Nefron koruyucu prosedürler veya nefrektomi sonrası izole rekürrens nadir görülen bir durumdur (< %2).	3
Sistemik progresyon yokluğunda lokal nükslerin cerrahi veya perkütan tedavisi düşünülmelidir, özellikle olumsuz prognostik parametreler yokluğunda ve olumlu performans durumunda.	3
Nefron koruyucu prosedürler veya nefrektomi sonrası lokal rekürrens RCC için en uygun lokal tedavi yöntemi tanımlanmamıştır.	3

Öneri	Öneri Gücü
Teknik olarak mümkün olduğunda ve olumsuz prognostik özellikler, komorbiditeler ve yaşam beklentisi dengelendikten sonra lokal tekrarlayan hastalığın lokal tedavisini önerin.	Zayıf

8. RCC'de Takip

8.1 Giriş

RCC tedavisinden sonra gözetim, üroloğun izlemesine veya tanımlamasına izin verir:

- post-operatif komplikasyonlar;
- renal fonksiyon;
- lokal rekürrens;
- kontralateral böbrekte rekürrens;
- uzak metastazlar;
- kardiyovasküler olaylar.

RCC tedavisinden sonra takip stratejileri konusunda bir fikir birliği yoktur ve daha sık postoperatif görüntüleme aralıklarının, nükslerin erken tespiti için sağkalımı iyileştirecek herhangi bir gelişme sağlamadığını gösteren sınırlı kanıtlar vardır [563]. Bu nedenle, tüm hastalar için yoğun radyolojik sürveyans gerekli olmayabilir. Takip, fonksiyonel sonuçları değerlendirmek ve böbrek fonksiyon bozukluğu, son dönem böbrek hastalığı ve kardiyovasküler olaylar gibi uzun vadeli sekelleri sınırlamak için de önemlidir [565].

Şu anda kilit soru, takip ve sonraki tedavi sırasında herhangi bir nüks tespitinin bu hastalar için sağkalım sonuçlarında anlamlı bir değişikliğe yol açıp açmayacağıdır.

Yüksek dereceli ve/veya lokal olarak ilerlemiş hastalığın aksine, T1a düşük dereceli tümörler için cerrahi sonrası sonuç hemen hemen her zaman mükemmeldir. Bu nedenle, her bir farklı RCC'nin local veya uzak bir nüks geliştirme riskini hesaba katarak, takibi katmanlara ayırmak mantıklıdır. Randomize kanıt olmamasına rağmen, büyük çalışmalar uzun takipli prognostik faktörleri incelemiştir [188, 566, 567] (LE: 4). Bir çalışma, yapılandırılmış bir sürveyans protokolü içinde takip edilen hastalarda, takip edilmeyen hastalara karşı sağkalım yararı olduğunu göstermiştir [568]; Rutin takip edilmeyen hastalarla karşılaştırıldığında, takip edilen hastaların genel sağkalımı daha uzun görünmektedir [568].

Ayrıca, yakın zamanda RCC takibine yönelik bireyselleştirilmiş ve riske dayalı bir yaklaşım önerilmiştir. Yazarlar, RCC dışı ölüm riskinin RCC nüksü riskini ne zaman aştığını hesaplamak için hasta yaşı, patolojik evre, nüks yeri ve komorbiditeleri içeren rakip risk modelleri kullandılar [569]. Düşük evre hastalığı olan ancak Charlson komorbidite indeksi ≥ 2 olan hastalarda, RCC dışı ölüm riski, hastanın yaşı ne olursa olsun ameliyattan bir ay sonra abdominal nüks riskini aşmıştır. Bu Panel tarafından başlatılan RECUR konsorsiyumu, kılavuz

tavsiyeler için karşılaştırıcılar sağlamak amacıyla benzer verileri toplar. Yakın zamanda yayınlanan RECUR verileri, riske dayalı bir yaklaşımı desteklemektedir; daha spesifik olarak, bir rekabet riski analizi, düşük riskli hastalar için, RCC ile ilişkili olmayan ölüm riskinin, ilk ameliyattan kısa bir süre sonra RCC nüksü riskini aştığını göstermiştir. Orta riskli hastalar için, ameliyattan yaklaşık dört ila beş yıl sonra ilgili zaman noktasına ulaşıldı. Yüksek riskli hastalarda, RCC nüksü riski, RCC ile ilişkili olmayan ölüm riskini sürekli olarak aşmıştır [10]. Yakın gelecekte, genetik profilleme, mevcut prognostik skorları iyileştirebilir ve adjuvan çalışmalardan elde edilen veri setlerindeki dış doğrulama, hastanın nüks riskinin sınıflandırılmasını iyileştirmede umut verici olmuştur [10, 570].

PN sonrası nüks nadirdir, ancak en etkili tedavi cerrahi olduğundan erken tanı önemlidir [555,571]. Karşı böbrekte nüks nadirdir (%1-2) ve geç (ortalama 5-6 yıl) ortaya çıkabilir [572] (LE: 3). Takip, yerel nüksleri veya metastazları erken bir aşamada belirleyebilir. Metastatik hastalıkta, genişlemiş tümör büyümesi, rezeke edilebilir ve tercihen soliter lezyonlarda standart tedavi olarak kabul edilen cerrahi rezeksiyon fırsatını sınırlayabilir. Ayrıca tümör nüksünün erken teşhisi, tümör yükü düşükse sistemik tedavinin etkinliğini artırabilir.

8.2 Hangi hastalar için hangi görüntüleme tetkikleri ve ne zaman?

- Küçük RCC metastazlarının saptanması için göğüs radyografisi ve US'nin duyarlılığı zayıftır. Göğüs radyografisinin duyarlılığı, histolojik değerlendirmeyi içeren karşılaştırmalı çalışmalarda kanıtlandığı gibi, BT taramalarından önemli ölçüde daha düşüktür [573-575]. Bu nedenle, akciğer radyografisi ve US ile nüks tespiti için takip daha az duyarlıdır [576].
- Pozitron emisyon tomografisi ve PET-BT kemik sintigrafisi sınırlı özgüllük ve duyarlılıkları nedeniyle RHK takibinde rutin olarak kullanılmamalıdır [6, 127].
- Sürveyans ayrıca böbrek fonksiyonunun ve kardiyovasküler risk faktörlerinin değerlendirilmesini de içermelidir [565].
- Göğüs ve abdomen düzenli takip görüntüleme kapsamı dışında, organa özgü semptomları olan hastalarda, örneğin nörolojik semptomlar yaşayan hastalarda beynin BT veya MRI görüntülemesi gibi hedefe yönelik görüntüleme düşünülmelidir [577].

Optimal takip süresi konusunda tartışmalar mevcuttur. Bazı yazarlar, beş yıl sonra görüntüleme ile takibin maliyet etkin olmadığını iddia etmektedir; bununla birlikte, geç metastazların soliter olma olasılığı daha yüksektir ve küratif amaçlı daha agresif tedaviyi haklı çıkarır. Ayrıca karşı böbrekte gelişen tümörü olan hastalar, tümörler erken teşhis edilirse nefron koruyucu cerrahi (NSS) ile tedavi edilebilir. Birkaç yazar, hastaların tümör nüksü, metastaz ve müteakip ölüm geliştirme olasılığını ölçmek için puanlama sistemleri ve nomogramlar tasarlamıştır [238, 240, 578, 579]. En çok kullanılan bu modeller Bölüm 6'da özetlenmiştir. - Prognoz karşılaştırıldı ve doğrulandı [580] (LE: 2). Prognostik değişkenler kullanılarak, evre bazlı birkaç takip rejimi önerilmiştir, ancak hiçbiri ablatif tedavilerden sonra takip stratejileri önermemektedir [581, 582]. Beş yılda tekrarlamadan kurtulma olasılığını tahmin etmek için bir ameliyat sonrası nomogram mevcuttur [235]. Son zamanlarda, yaş, semptomlar ve TNM evrelemesine dayalı bir ameliyat öncesi prognostik model yayınlanmış ve doğrulanmıştır [583] (LE: 3).

RHK tedavisinden sonra hastaları izlemek için sadece hastanın nüks profili riskini değil aynı zamanda verilen tedavinin etkinliğini de tanıyan bir takip algoritması gereklidir (Tablo 8.1). Bu prognostik sistemler, tahmin edilen nüks riskine göre takip programını uyarlamak için kullanılabilir. Yukarıdakilere ek olarak, komorbiditeye ve tanı anındaki yaşa dayalı yaşam beklentisi hesaplamaları, hastalara izlem süresi konusunda bilgi vermede faydalı olabilir [584].

Table 8.1: Lokalize RCC tedavisini takiben hastanın nüks profili ve tedavi etkinliğini dikkate alan önerilen takip programı (uzman görüşüne dayalı olarak [LE: 4])

Risk profili (*)	**Ameliyat tarihinden sonra onkolojik takip**								
	3 ay	**6 ay**	**12 ay**	**18 ay**	**24 ay**	**30 ay**	**36 ay**	**> 3 yıl (**) (***)**	**> 5 yıl (**) (***)**
Düşük rekürrens riski <u>ccRCC için:</u> Leibovich Skoru 0-2 <u>non-ccRCC için:</u> pT1a-T1b pNx-0 M0 ve histolojik grade 1 veya 2.	-	CT	-	CT	-	CT	-	2 yılda bir CT	-

Orta rekürrens riski ccRCC için: Leibovich Score 3-5 non-ccRCC için: pT1b pNx-0 ve/veya histolojik grade 3 veya 4.	-	CT	CT	-	CT	-	CT	yılda bir CT	2 yılda bir CT
Yüksek rekürrens riski ccRCC için: Leibovich Score > 6 pT any, pN1 cM0 ile birlikte herhangi bir histolojik grade	CT	CT	CT	CT	CT	-	CT	yılda bir CT	2 yılda bir CT

ccRCC = clear cell renal cell carcinoma; CT = Bilgisayarlı tomografi; non-ccRCC = non clear cell renal cell carcinoma. Yukarıdaki tablo, lokalize RCC için NSS veya RN ile küratif olarak tedavi edilen hastalarda düşük, orta ve yüksek rekürrens riski için takip stratejileri hakkında tavsiyeler sunmaktadır. Tablodaki bilgisayarlı tomografi hem göğüs hem de karın görüntülemesini ifade eder. Alternatif olarak, BT taraması yerine abdomen MRG'si yapılabilir.
** Tekrarlama riski profilleri, doğrulanmış prognostik modellere dayanmalıdır. EAU RCC Yönergeleri Paneli, ccRCC [238] için 2003 Leibovich modelini önerir. Ancak, diğer onaylanmış modeller, doktorlar tarafından kendi ulusal/bölgesel tavsiyelerine dayalı olarak kullanılabilir. Benzer bir şekilde küratif olarak tedavi edilen lokalize non-ccRCC için Panel, nüks riskini belirlemek için California Los Angeles Üniversitesi entegre evreleme sisteminin (UISS) kullanılmasını tavsiye etmektedir. [239].*
*** Tüm rekürrens profilleri için, esas olarak renal ve kardiyovasküler fonksiyonun izlenmesi olmak üzere fonksiyonel takip, onkolojik takibin uzunluğuna bakılmaksızın spesifik klinik ihtiyaçlara göre devam edebilir.*
**** Sırasıyla >3 yıllık düşük riskli profiller ve >5 yıllık takipte orta riskli profiller için, komorbiditeler, yaş, yaşam beklentisi ve/veya hasta isteklerinin değerlendirilmesine dayalı olarak hastalara onkolojik takip görüntülemesini sonlandırma konusunda danışmanlık yapmayı düşünün.*

8.3 RCC'de RN veya PN veya ablatif tedavileri takiben sürveyans için kanıt ve tavsiyelerin özeti

Kanıtların Özeti	**LE**
RCC için küratif tedaviden sonra fonksiyonel takip, renal ve kardiyovasküler bozulmayı önlemek için faydalıdır.	4
Onkolojik takip, hasta hala cerrahi olarak tedavi edilebilirken lokal nüksü veya metastatik hastalığı tespit edebilir.	4
NSS'den sonra, daha büyük (> 7 cm) tümörler için veya pozitif cerrahi sınır olduğunda nüks riski artar.	3
Takip edilen hastalar, takipsiz hastalardan daha iyi bir GS'ye sahiptir.	3
Prognostik modeller, TNM ve histolojik özelliklere dayalı olarak RCC nüks riskinin sınıflandırılmasını sağlar.	3
Rekabetçi risk modellerinde, RCC ile ilişkili olmayan ölüm riski, düşük riskli hastalarda RCC nüksü veya ilişkili ölüm riskini aşmaktadır.	3
Yaşam beklentisi tahmini yapılabilir ve hastaların takip süresi konusunda danışmanlık verilmesi desteklenebilir.	4

Öneriler	Öneri Gücü
Lokalize RCC tedavisinden sonra nüks riskine göre takibi temel alın.	Güçlü
Hem nefron koruyucu cerrahi (NSS) hem de radikal nefrektomi hastalarında fonksiyonel takip (böbrek fonksiyon değerlendirmesi ve kardiyovasküler olayların önlenmesi) uygulayın.	Zayıf
NSS'den sonra >7 cm tümörler için veya pozitif cerrahi sınırı olan hastalarda takibi sıklaştırın.	Zayıf
Diğer nedenlerden ölme riski, RCC tekrarlama riskinin iki katı olduğunda, takibi azaltmayı düşünün.	Zayıf
ccRCC için Leibovich Skoru veya non-ccRCC için California Los Angeles Üniversitesi entegre evreleme sistemi gibi valide edilmiş alt tipe spesifik modellerde rekürrens sınıflandırması riskini baz alın.	Zayıf

8.4 Araştırma öncelikleri

İzlemenin hasta sağkalımını optimize edip edemeyeceğini belirlemek için gelecekteki araştırmalara açık bir ihtiyaç vardır. Hangi zaman noktasındaki takibin nüksü saptama şansının en yüksek olduğunu değerlendiren veriler, klinik uygulama için en değerli olacaktır. Zamanla nüks riskini belirlemek için ameliyatta yeni prognostik belirteçler araştırılmalıdır.

9. REFERANSLAR

1. Ljungberg, B., *et al.* European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2019 Update. Eur Urol, 2019. 75: 799.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30803729/
2. Guyatt, G.H., *et al.* GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ, 2008. 336: 924.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18436948/
3. Phillips, B., *et al.* Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick March 2009. [Access date March 2022].
https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009
4. Guyatt, G.H., *et al.* Going from evidence to recommendations. BMJ, 2008. 336: 1049.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18467413/
5. Fernández-Pello, S., *et al.* Management of Sporadic Renal Angiomyolipomas: A Systematic Review of Available Evidence to Guide Recommendations from the European Association of Urology Renal Cell Carcinoma Guidelines Panel. Eur Urol Oncol, 2020. 3: 57.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31171501/
6. Vogel, C., *et al.* Imaging in Suspected Renal-Cell Carcinoma: Systematic Review. Clin Genitourin Cancer, 2019. 17: e345.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30528378/
7. Abu-Ghanem, Y., *et al.* Limitations of Available Studies Prevent Reliable Comparison Between Tumour Ablation and Partial Nephrectomy for Patients with Localised Renal Masses: A Systematic Review from the European Association of Urology Renal Cell Cancer Guideline Panel. Eur Urol Oncol, 2020. 3: 433.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32245655/
8. Hofmann, F., *et al.* Targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. Cochrane Database Syst Rev, 2020. 10: CD012796.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33058158/
9. Fernández-Pello, S., *et al.* A Systematic Review and Meta-analysis Comparing the Effectiveness and Adverse Effects of Different Systemic Treatments for Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma. Eur Urol, 2017. 71: 426.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27939075/
10. Dabestani, S., *et al.* Long-term Outcomes of Follow-up for Initially Localised Clear Cell Renal Cell Carcinoma: RECUR Database Analysis. Eur Urol Focus, 2019. 5: 857.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29525381/

11. Dabestani, S., *et al.* Intensive Imaging-based Follow-up of Surgically Treated Localised Renal Cell Carcinoma Does Not Improve Post-recurrence Survival: Results from a European Multicentre Database (RECUR). Eur Urol, 2019. 75: 261.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30318330/
12. Abu-Ghanem, Y., *et al.* The Impact of Histological Subtype on the Incidence, Timing, and Patterns of Recurrence in Patients with Renal Cell Carcinoma After Surgery-Results from RECUR Consortium. Eur Urol Oncol, 2021. 4: 473.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33109495/
13. Ferlay, J., *et al.* Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. Eur J Cancer, 2018. 103: 356.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30100160/
14. Capitanio, U., *et al.* Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. Eur Urol, 2019. 75: 74.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30243799/
15. Levi, F., *et al.* The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe. BJU Int, 2008. 101: 949.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18241251/
16. Moch, H., *et al.* The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. Eur Urol, 2016. 70: 93.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26935559/
17. Tahbaz, R., *et al.* Prevention of kidney cancer incidence and recurrence: lifestyle, medication and nutrition. Curr Opin Urol, 2018. 28: 62.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29059103/
18. Gansler, T., *et al.* Prevalence of Cigarette Smoking among Patients with Different Histologic Types of Kidney Cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2020. 29: 1406.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32357956/
19. Al-Bayati, O., *et al.* Systematic review of modifiable risk factors for kidney cancer. Urol Oncol, 2019. 37: 359.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30685335/
20. van de Pol, J.A.A., *et al.* Etiologic heterogeneity of clear-cell and papillary renal cell carcinoma in the Netherlands Cohort Study. Int J Cancer, 2021. 148: 67.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32638386/
21. Jay, R., *et al.* Alcohol consumption and the risk of renal cancers in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). Wozniak MB, Brennan P, Brenner DR, Overvad K, Olsen A, Tjønneland A, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Fagherazzi G, Katzke V, Kühn T, Boeing H, Bergmann MM, Steffen A, Naska A, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Saieva C, Grioni S, Panico S, Tumino R, Vineis P, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PH, Hjartåker A, Weiderpass E, Arriola L, Molina-Montes E, Duell EJ, Santiuste C, Alonso de la Torre R, Barricarte Gurrea A, Stocks T, Johansson M, Ljungberg B, Wareham N, Khaw KT, Travis RC, Cross AJ, Murphy N, Riboli E, Scelo G.Int J Cancer. 2015 Oct 15;137(8):1953-66. [Epub 2015 Apr 28]. doi: 10.1002/ijc.29559. Urol Oncol, 2017. 35: 117.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28159493/
22. Wozniak, M.B., *et al.* Alcohol consumption and the risk of renal cancers in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). Int J Cancer, 2015. 137: 1953.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25866035/
23. Antwi, S.O., *et al.* Alcohol consumption, variability in alcohol dehydrogenase genes and risk of renal cell carcinoma. Int J Cancer, 2018. 142: 747.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29023769/
24. Moch H, *et al.*WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs, ed. WHO. 2016, Lyon. [Access date March 2022]
https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-The-Urinary-System-And-Male-Genital-Organs-2016
25. Klatte, T., *et al.* Prognostic factors and prognostic models for renal cell carcinoma: a literature review. World J Urol, 2018. 36: 1943.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29713755/
26. Keegan, K.A., *et al.* Histopathology of surgically treated renal cell carcinoma: survival differences by subtype and stage. J Urol, 2012. 188: 391.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22698625/
27. Linehan, W.M., *et al.* Comprehensive Molecular Characterization of Papillary Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med, 2016. 374: 135.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26536169/

28. Hora, M. Re: Philip S. Macklin, Mark E. Sullivan, Charles R. Tapping, *et al.* Tumour Seeding in the Tract of Percutaneous Renal Tumour Biopsy: A Report on Seven Cases from a UK Tertiary Referral Centre. Eur Urol 2019;75:861-7. Eur Urol, 2019. 76: e96.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31255420/
29. Ledezma, R.A., *et al.* Clinically localized type 1 and 2 papillary renal cell carcinomas have similar survival outcomes following surgery. World J Urol, 2016. 34: 687.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26407582/
30. Volpe, A., *et al.* Chromophobe renal cell carcinoma (RCC): oncological outcomes and prognostic factors in a large multicentre series. BJU Int, 2012. 110: 76.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22044519/
31. Neves, J.B., *et al.* Pattern, timing and predictors of recurrence after surgical resection of chromophobe renal cell carcinoma. World J Urol, 2021. 39: 3823.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33851271/
32. Amin, M.B., *et al.* Collecting duct carcinoma versus renal medullary carcinoma: an appeal for nosologic and biological clarity. Am J Surg Pathol, 2014. 38: 871.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24805860/
33. Shah, A.Y., *et al.* Management and outcomes of patients with renal medullary carcinoma: a multicentre collaborative study. BJU Int, 2017. 120: 782.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27860149/
34. Iacovelli, R., *et al.* Clinical outcome and prognostic factors in renal medullary carcinoma: A pooled analysis from 18 years of medical literature. Can Urol Assoc J, 2015. 9: E172.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26085875/
35. Alvarez, O., *et al.* Renal medullary carcinoma and sickle cell trait: A systematic review. Pediatr Blood Cancer, 2015. 62: 1694.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26053587/
36. Breda, A., *et al.* Clinical and pathological outcomes of renal cell carcinoma (RCC) in native kidneys of patients with end-stage renal disease: a long-term comparative retrospective study with RCC diagnosed in the general population. World J Urol, 2015. 33: 1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24504760/
37. Breda, A., *et al.* Erratum to: Clinical and pathological outcomes of renal cell carcinoma (RCC) in native kidneys of patients with end-stage renal disease: a long-term comparative retrospective study with RCC diagnosed in the general population. World J Urol, 2015. 33: 9.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24577798/
38. Tsuzuki, T., *et al.* Renal tumors in end-stage renal disease: A comprehensive review. Int J Urol, 2018. 25: 780.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30066367/
39. Eble J.N., *et al.* Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. In: Pathology and genetics of tumours of the urinary systemand male genital organs. WHO. 2004, IARC: Lyon.
https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/Pathology-And-Genetics-Of-Tumours-Of-The-Urinary-System-And-Male-Genital-Organs-2004
40. Shuch, B., *et al.* Defining early-onset kidney cancer: implications for germline and somatic mutation testing and clinical management. J Clin Oncol, 2014. 32: 431.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24378414/
41. Moch, H., *et al.* Morphological clues to the appropriate recognition of hereditary renal neoplasms. Semin Diagn Pathol, 2018. 35: 184.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29454577/
42. Srigley, J.R., *et al.* The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. Am J Surg Pathol, 2013. 37: 1469.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24025519/
43. Pignot, G., *et al.* Survival analysis of 130 patients with papillary renal cell carcinoma: prognostic utility of type 1 and type 2 subclassification. Urology, 2007. 69: 230.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17275070/
44. Przybycin, C.G., *et al.* Hereditary syndromes with associated renal neoplasia: a practical guide to histologic recognition in renal tumor resection specimens. Adv Anat Pathol, 2013. 20: 245.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23752087/
45. Shuch, B., *et al.* The surgical approach to multifocal renal cancers: hereditary syndromes, ipsilateral multifocality, and bilateral tumors. Urol Clin North Am, 2012. 39: 133.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22487757/

46. Bratslavsky, G., *et al.* Salvage partial nephrectomy for hereditary renal cancer: feasibility and outcomes. J Urol, 2008. 179: 67.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17997447/
47. Grubb, R.L., 3rd, *et al.* Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer: a syndrome associated with an aggressive form of inherited renal cancer. J Urol, 2007. 177: 2074.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17509289/
48. Nielsen, S.M., *et al.* Von Hippel-Lindau Disease: Genetics and Role of Genetic Counseling in a Multiple Neoplasia Syndrome. J Clin Oncol, 2016. 34: 2172.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27114602/
49. Forde, C., *et al.* Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Cancer: Clinical, Molecular, and Screening Features in a Cohort of 185 Affected Individuals. Eur Urol Oncol, 2020. 3: 764.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31831373/
50. Kauffman, E.C., *et al.* Molecular genetics and cellular features of TFE3 and TFEB fusion kidney cancers. Nat Rev Urol, 2014. 11: 465.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25048860/
51. Jonasch, E., *et al.* Phase II study of the oral HIF-2—inhibitor MK-6482 for Von Hippel-Lindau disease–associated renal cell carcinoma. J Clin Oncol, 2020. 38: 5003.
https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.5003
52. Bhatt, J.R., *et al.* Natural History of Renal Angiomyolipoma (AML): Most Patients with Large AMLs >4cm Can Be Offered Active Surveillance as an Initial Management Strategy. Eur Urol, 2016. 70: 85.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26873836/
53. Fittschen, A., *et al.* Prevalence of sporadic renal angiomyolipoma: a retrospective analysis of 61,389 in- and out-patients. Abdom Imaging, 2014. 39: 1009.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24705668/
54. Nese, N., *et al.* Pure epithelioid PEComas (so-called epithelioid angiomyolipoma) of the kidney: A clinicopathologic study of 41 cases: detailed assessment of morphology and risk stratification. Am J Surg Pathol, 2011. 35: 161.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21263237/
55. Tsai, H.Y., *et al.* Clinicopathologic analysis of renal epithelioid angiomyolipoma: Consecutively excised 23 cases. Kaohsiung J Med Sci, 2019. 35: 33.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30844148/
56. Ramon, J., *et al.* Renal angiomyolipoma: long-term results following selective arterial embolization. Eur Urol, 2009. 55: 1155.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18440125/
57. Nelson, C.P., *et al.* Contemporary diagnosis and management of renal angiomyolipoma. J Urol, 2002. 168: 1315.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12352384/
58. Bhatt, N.R., *et al.* Dilemmas in diagnosis and natural history of renal oncocytoma and implications for management. Can Urol Assoc J, 2015. 9: E709.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26664505/
59. Bissler, J.J., *et al.* Everolimus for renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis: extension of a randomized controlled trial. Nephrol Dial Transplant, 2016. 31: 111.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26156073/
60. Bissler, J.J., *et al.* Everolimus long-term use in patients with tuberous sclerosis complex: Four-year update of the EXIST-2 study. PLoS One, 2017. 12: e0180939.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28792952/
61. Geynisman, D.M., *et al.* Sporadic Angiomyolipomas Growth Kinetics While on Everolimus: Results of a Phase II Trial. J Urol, 2020. 204: 531.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32250730/
62. Wilson, M.P., *et al.* Diagnostic accuracy of 99mTc-sestamibi SPECT/CT for detecting renal oncocytomas and other benign renal lesions: a systematic review and meta-analysis. Abdom Radiol (NY), 2020. 45: 2532.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32193593/
63. Patel, H.D., *et al.* Surgical histopathology for suspected oncocytoma on renal mass biopsy: a systematic review and meta-analysis. BJU Int, 2017. 119: 661.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28058773/
64. Liu, S., *et al.* Active surveillance is suitable for intermediate term follow-up of renal oncocytoma diagnosed by percutaneous core biopsy. BJU Int, 2016. 118 Suppl 3: 30.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27457972/

65. Kawaguchi, S., *et al.* Most renal oncocytomas appear to grow: observations of tumor kinetics with active surveillance. J Urol, 2011. 186: 1218.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21849182/
66. Richard, P.O., *et al.* Active Surveillance for Renal Neoplasms with Oncocytic Features is Safe. J Urol, 2016. 195: 581.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26388501/
67. Abdessater, M., *et al.* Renal Oncocytoma: An Algorithm for Diagnosis and Management. Urology, 2020. 143: 173.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32512107/
68. Roubaud, G., *et al.* Combination of gemcitabine and doxorubicin in rapidly progressive metastatic renal cell carcinoma and/or sarcomatoid renal cell carcinoma. Oncology, 2011. 80: 214.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21720184/
69. Abern, M.R., *et al.* Characteristics and outcomes of tumors arising from the distal nephron. Urology, 2012. 80: 140.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22626576/
70. Husillos, A., *et al.* [Collecting duct renal cell carcinoma]. Actas Urol Esp, 2011. 35: 368.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21450372/
71. Hora, M., *et al.* MiT translocation renal cell carcinomas: two subgroups of tumours with translocations involving 6p21 [t (6; 11)] and Xp11.2 [t (X;1 or X or 17)]. Springerplus, 2014. 3: 245.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24877033/
72. Schoots, I.G., *et al.* Bosniak Classification for Complex Renal Cysts Reevaluated: A Systematic Review. J Urol, 2017. 198: 12.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28286071/
73. Tse, J.R., *et al.* Prevalence of Malignancy and Histopathological Association of Bosniak Classification, Version 2019 Class III and IV Cystic Renal Masses. J Urol, 2021. 205: 1031.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33085925/
74. Defortescu, G., *et al.* Diagnostic performance of contrast-enhanced ultrasonography and magnetic resonance imaging for the assessment of complex renal cysts: A prospective study. Int J Urol, 2017. 24: 184.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28147450/
75. Silverman, S.G., *et al.* Bosniak Classification of Cystic Renal Masses, Version 2019: An Update Proposal and Needs Assessment. Radiology, 2019. 292: 475.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31210616/
76. Donin, N.M., *et al.* Clinicopathologic outcomes of cystic renal cell carcinoma. Clin Genitourin Cancer, 2015. 13: 67.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25088469/
77. Park, J.J., *et al.* Postoperative Outcome of Cystic Renal Cell Carcinoma Defined on Preoperative Imaging: A Retrospective Study. J Urol, 2017. 197: 991.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27765694/
78. Chandrasekar, T., *et al.* Natural History of Complex Renal Cysts: Clinical Evidence Supporting Active Surveillance. J Urol, 2018. 199: 633.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28941915/
79. Nouhaud, F.X., *et al.* Contemporary assessment of the correlation between Bosniak classification and histological characteristics of surgically removed atypical renal cysts (UroCCR-12 study). World J Urol, 2018. 36: 1643.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29730837/
80. Sobin LH., *et al.* TNM classification of malignant tumors, ed. UICC. Vol. 7th edn. 2009.
https://www.wiley.com/en-nl/
TNM+Classification+of+Malignant+Tumours%2C+8th+Edition-p-9781119263562
81. Gospodarowicz, M.K., *et al.* The process for continuous improvement of the TNM classification. Cancer, 2004. 100: 1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14692017/
82. Kim, S.P., *et al.* Independent validation of the 2010 American Joint Committee on Cancer TNM classification for renal cell carcinoma: results from a large, single institution cohort. J Urol, 2011. 185: 2035.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21496854/
83. Novara, G., *et al.* Validation of the 2009 TNM version in a large multi-institutional cohort of patients treated for renal cell carcinoma: are further improvements needed? Eur Urol, 2010. 58: 588.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20674150/

84. Waalkes, S., *et al.* Is there a need to further subclassify pT2 renal cell cancers as implemented by the revised 7th TNM version? Eur Urol, 2011. 59: 258.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21030143/
85. Bertini, R., *et al.* Renal sinus fat invasion in pT3a clear cell renal cell carcinoma affects outcomes of patients without nodal involvement or distant metastases. J Urol, 2009. 181: 2027.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19286201/
86. Poon, S.A., *et al.* Invasion of renal sinus fat is not an independent predictor of survival in pT3a renal cell carcinoma. BJU Int, 2009. 103: 1622.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19154464/
87. Bedke, J., *et al.* Perinephric and renal sinus fat infiltration in pT3a renal cell carcinoma: possible prognostic differences. BJU Int, 2009. 103: 1349.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19076147/
88. Izumi, K., *et al.* Contact with renal sinus is associated with poor prognosis in surgically treated pT1 clear cell renal cell carcinoma. Int J Urol, 2020. 27: 657.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32458519/
89. Heidenreich, A., *et al.* Preoperative imaging in renal cell cancer. World J Urol, 2004. 22: 307.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15290202/
90. Sheth, S., *et al.* Current concepts in the diagnosis and management of renal cell carcinoma: role of multidetector ct and three-dimensional CT. Radiographics, 2001. 21 Spec No: S237.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11598260/
91. Amin, M.B., *et al.* The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. CA Cancer J Clin, 2017. 67: 93.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28094848/
92. Klatte, T., *et al.* A Literature Review of Renal Surgical Anatomy and Surgical Strategies for Partial Nephrectomy. Eur Urol, 2015. 68: 980.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25911061/
93. Spaliviero, M., *et al.* An Arterial Based Complexity (ABC) Scoring System to Assess the Morbidity Profile of Partial Nephrectomy. Eur Urol, 2016. 69: 72.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26298208/
94. Hakky, T.S., *et al.* Zonal NePhRO scoring system: a superior renal tumor complexity classification model. Clin Genitourin Cancer, 2014. 12: e13.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24120084/
95. Jayson, M., *et al.* Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. Urology, 1998. 51: 203.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9495698/
96. Vasudev, N.S., *et al.* Challenges of early renal cancer detection: symptom patterns and incidental diagnosis rate in a multicentre prospective UK cohort of patients presenting with suspected renal cancer. BMJ Open, 2020. 10: e035938.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32398335/
97. Patard, J.J., *et al.* Correlation between symptom graduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma. Eur Urol, 2003. 44: 226.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12875943/
98. Lee, C.T., *et al.* Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. Urol Oncol, 2002. 7: 135.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12474528/
99. Sacco, E., *et al.* Paraneoplastic syndromes in patients with urological malignancies. Urol Int, 2009. 83: 1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19641351/
100. Kim, H.L., *et al.* Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. J Urol, 2003. 170: 1742.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14532767/
101. Magera, J.S., Jr., *et al.* Association of abnormal preoperative laboratory values with survival after radical nephrectomy for clinically confined clear cell renal cell carcinoma. Urology, 2008. 71: 278.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18308103/
102. Uzzo, R.G., *et al.* Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. J Urol, 2001. 166: 6.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11435813/

103. Huang, W.C., *et al.* Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. Lancet Oncol, 2006. 7: 735.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16945768/
104. Israel, G.M., *et al.* How I do it: evaluating renal masses. Radiology, 2005. 236: 441.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16040900/
105. Israel, G.M., *et al.* Pitfalls in renal mass evaluation and how to avoid them. Radiographics, 2008. 28: 1325.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18794310/
106. Choudhary, S., *et al.* Renal oncocytoma: CT features cannot reliably distinguish oncocytoma from other renal neoplasms. Clin Radiol, 2009. 64: 517.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19348848/
107. Rosenkrantz, A.B., *et al.* MRI features of renal oncocytoma and chromophobe renal cell carcinoma. AJR Am J Roentgenol, 2010. 195: W421.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21098174/
108. Hindman, N., *et al.* Angiomyolipoma with minimal fat: can it be differentiated from clear cell renal cell carcinoma by using standard MR techniques? Radiology, 2012. 265: 468.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23012463/
109. Pedrosa, I., *et al.* MR imaging of renal masses: correlation with findings at surgery and pathologic analysis. Radiographics, 2008. 28: 985.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18635625/
110. Yamashita Y. *et al.* The therapeutic value of lymph node dissection for renal cell carcinoma. Nishinihon J Urol, 1989: 51: 777.
https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2021.790381/full
111. Gong, I.H., *et al.* Relationship among total kidney volume, renal function and age. J Urol, 2012. 187: 344.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22099987/
112. Ferda, J., *et al.* Assessment of the kidney tumor vascular supply by two-phase MDCT-angiography. Eur J Radiol, 2007. 62: 295.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17324548/
113. Shao, P., *et al.* Precise segmental renal artery clamping under the guidance of dual-source computed tomography angiography during laparoscopic partial nephrectomy. Eur Urol, 2012. 62: 1001.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22695243/
114. Fan, L., *et al.* Diagnostic efficacy of contrast-enhanced ultrasonography in solid renal parenchymal lesions with maximum diameters of 5 cm. J Ultrasound Med, 2008. 27: 875.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18499847/
115. Correas, J.M., *et al.* [Guidelines for contrast enhanced ultrasound (CEUS)--update 2008]. J Radiol, 2009. 90: 123.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19212280/
116. Mitterberger, M., *et al.* Contrast-enhanced ultrasound for diagnosis of prostate cancer and kidney lesions. Eur J Radiol, 2007. 64: 231.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17881175/
117. Janus, C.L., *et al.* Comparison of MRI and CT for study of renal and perirenal masses. Crit Rev Diagn Imaging, 1991. 32: 69.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1863349/
118. Mueller-Lisse, U.G., *et al.* Imaging of advanced renal cell carcinoma. World J Urol, 2010. 28: 253.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20458484/
119. Kabala, J.E., *et al.* Magnetic resonance imaging in the staging of renal cell carcinoma. Br J Radiol, 1991. 64: 683.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1884119/
120. Hallscheidt, P.J., *et al.* Preoperative staging of renal cell carcinoma with inferior vena cava thrombus using multidetector CT and MRI: prospective study with histopathological correlation. J Comput Assist Tomogr, 2005. 29: 64.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15665685/
121. Putra, L.G., *et al.* Improved assessment of renal lesions in pregnancy with magnetic resonance imaging. Urology, 2009. 74: 535.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19604560/
122. Giannarini, G., *et al.* Potential and limitations of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in kidney, prostate, and bladder cancer including pelvic lymph node staging: a critical analysis of the literature. Eur Urol, 2012. 61: 326.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22000497/

123. Johnson, B.A., *et al.* Diagnostic performance of prospectively assigned clear cell Likelihood scores (ccLS) in small renal masses at multiparametric magnetic resonance imaging. Urol Oncol, 2019. 37: 941.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31540830/
124. Steinberg, R.L., *et al.* Prospective performance of clear cell likelihood scores (ccLS) in renal masses evaluated with multiparametric magnetic resonance imaging. Eur Radiol, 2020.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32770377/
125. Capogrosso, P., *et al.* Follow-up After Treatment for Renal Cell Carcinoma: The Evidence Beyond the Guidelines. Eur Urol Focus, 2016. 1: 272.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28723399/
126. Furrer, M.A., *et al.* Comparison of the Diagnostic Performance of Contrast-enhanced Ultrasound with That of Contrast-enhanced Computed Tomography and Contrast-enhanced Magnetic Resonance Imaging in the Evaluation of Renal Masses: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol Oncol, 2020. 3: 464.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31570270/
127. Park, J.W., *et al.* Significance of 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography for the postoperative surveillance of advanced renal cell carcinoma. BJU Int, 2009. 103: 615.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19007371/
128. Bechtold, R.E., *et al.* Imaging approach to staging of renal cell carcinoma. Urol Clin North Am, 1997. 24: 507.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9275976/
129. Miles, K.A., *et al.* CT staging of renal carcinoma: a prospective comparison of three dynamic computed tomography techniques. Eur J Radiol, 1991. 13: 37.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1889427/
130. Lim, D.J., *et al.* Computerized tomography in the preoperative staging for pulmonary metastases in patients with renal cell carcinoma. J Urol, 1993. 150: 1112.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8371366/
131. Larcher, A., *et al.* When to perform preoperative chest computed tomography for renal cancer staging. BJU Int, 2017. 120: 490.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27684653/
132. Voss, J., *et al.* Chest computed tomography for staging renal tumours: validation and simplification of a risk prediction model from a large contemporary retrospective cohort. BJU Int, 2020. 125: 561.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31955483/
133. Marshall, M.E., *et al.* Low incidence of asymptomatic brain metastases in patients with renal cell carcinoma. Urology, 1990. 36: 300.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2219605/
134. Koga, S., *et al.* The diagnostic value of bone scan in patients with renal cell carcinoma. J Urol, 2001. 166: 2126.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11696720/
135. Henriksson, C., *et al.* Skeletal metastases in 102 patients evaluated before surgery for renal cell carcinoma. Scand J Urol Nephrol, 1992. 26: 363.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1292074/
136. Seaman, E., *et al.* Association of radionuclide bone scan and serum alkaline phosphatase in patients with metastatic renal cell carcinoma. Urology, 1996. 48: 692.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8911510/
137. Beuselinck, B., *et al.* Whole-body diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the detection of bone metastases and their prognostic impact in metastatic renal cell carcinoma patients treated with angiogenesis inhibitors. Acta Oncol, 2020. 59: 818.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32297532/
138. Kotecha, R.R., *et al.* Prognosis of Incidental Brain Metastases in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. J Natl Compr Canc Netw, 2021. 19: 432.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33578374/
139. Warren, K.S., *et al.* The Bosniak classification of renal cystic masses. BJU Int, 2005. 95: 939.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15839908/
140. Bosniak, M.A. The use of the Bosniak classification system for renal cysts and cystic tumors. J Urol, 1997. 157: 1852.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9112545/

141. Richard, P.O., *et al.* Renal Tumor Biopsy for Small Renal Masses: A Single-center 13-year Experience. Eur Urol, 2015. 68: 1007.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25900781/
142. Shannon, B.A., *et al.* The value of preoperative needle core biopsy for diagnosing benign lesions among small, incidentally detected renal masses. J Urol, 2008. 180: 1257.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18707712/
143. Maturen, K.E., *et al.* Renal mass core biopsy: accuracy and impact on clinical management. AJR Am J Roentgenol, 2007. 188: 563.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17242269/
144. Volpe, A., *et al.* Contemporary results of percutaneous biopsy of 100 small renal masses: a single center experience. J Urol, 2008. 180: 2333.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18930274/
145. Veltri, A., *et al.* Diagnostic accuracy and clinical impact of imaging-guided needle biopsy of renal masses. Retrospective analysis on 150 cases. Eur Radiol, 2011. 21: 393.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20809129/
146. Abel, E.J., *et al.* Percutaneous biopsy of primary tumor in metastatic renal cell carcinoma to predict high risk pathological features: comparison with nephrectomy assessment. J Urol, 2010. 184: 1877.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20850148/
147. Richard, P.O., *et al.* Is Routine Renal Tumor Biopsy Associated with Lower Rates of Benign Histology following Nephrectomy for Small Renal Masses? J Urol, 2018. 200: 731.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29653161/
148. Marconi, L., *et al.* Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Accuracy of Percutaneous Renal Tumour Biopsy. Eur Urol, 2016. 69: 660.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26323946/
149. Leveridge, M.J., *et al.* Outcomes of small renal mass needle core biopsy, nondiagnostic percutaneous biopsy, and the role of repeat biopsy. Eur Urol, 2011. 60: 578.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21704449/
150. Breda, A., *et al.* Comparison of accuracy of 14-, 18- and 20-G needles in ex-vivo renal mass biopsy: a prospective, blinded study. BJU Int, 2010. 105: 940.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19888984/
151. Cate, F., *et al.* Core Needle Biopsy and Fine Needle Aspiration Alone or in Combination: Diagnostic Accuracy and Impact on Management of Renal Masses. J Urol, 2017. 197: 1396.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28093293/
152. Yang, C.S., *et al.* Percutaneous biopsy of the renal mass: FNA or core needle biopsy? Cancer Cytopathol, 2017. 125: 407.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28334518/
153. Motzer, R.J., *et al.* Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol, 2014. 32: 2765.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25049330/
154. Wood, B.J., *et al.* Imaging guided biopsy of renal masses: indications, accuracy and impact on clinical management. J Urol, 1999. 161: 1470.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10210375/
155. Somani, B.K., *et al.* Image-guided biopsy-diagnosed renal cell carcinoma: critical appraisal of technique and long-term follow-up. Eur Urol, 2007. 51: 1289.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17081679/
156. Vasudevan, A., *et al.* Incidental renal tumours: the frequency of benign lesions and the role of preoperative core biopsy. BJU Int, 2006. 97: 946.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16643475/
157. Neuzillet, Y., *et al.* Accuracy and clinical role of fine needle percutaneous biopsy with computerized tomography guidance of small (less than 4.0 cm) renal masses. J Urol, 2004. 171: 1802.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15076280/
158. Schmidbauer, J., *et al.* Diagnostic accuracy of computed tomography-guided percutaneous biopsy of renal masses. Eur Urol, 2008. 53: 1003.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18061339/
159. Wunderlich, H., *et al.* The accuracy of 250 fine needle biopsies of renal tumors. J Urol, 2005. 174: 44.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15947574/
160. Abel, E.J., *et al.* Multi-Quadrant Biopsy Technique Improves Diagnostic Ability in Large Heterogeneous Renal Masses. J Urol, 2015. 194: 886.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25837535/

161. Macklin, P.S., *et al.* Tumour Seeding in the Tract of Percutaneous Renal Tumour Biopsy: A Report on Seven Cases from a UK Tertiary Referral Centre. Eur Urol, 2019. 75: 861.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30591353/
162. Cooper, S., *et al.* Diagnostic Yield and Complication Rate in Percutaneous Needle Biopsy of Renal Hilar Masses With Comparison With Renal Cortical Mass Biopsies in a Cohort of 195 Patients. AJR Am J Roentgenol, 2019. 212: 570.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30645159/
163. Bratslavsky, G., *et al.* Genetic risk assessment for hereditary renal cell carcinoma: Clinical consensus statement. Cancer, 2021. 127: 3957.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34343338/
164. Mucci, L.A., *et al.* Familial Risk and Heritability of Cancer Among Twins in Nordic Countries. JAMA, 2016. 315: 68.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26746459/
165. Beckermann, K.E., *et al.* Renal Medullary Carcinoma: Establishing Standards in Practice. J Oncol Pract, 2017. 13: 414.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28697319/
166. Kickuth, R., *et al.* Interventional management of hypervascular osseous metastasis: role of embolotherapy before orthopedic tumor resection and bone stabilization. AJR Am J Roentgenol, 2008. 191: W240.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19020210/
167. Forauer, A.R., *et al.* Selective palliative transcatheter embolization of bony metastases from renal cell carcinoma. Acta Oncol, 2007. 46: 1012.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17851849/
168. Appleman, L.J., *et al.* Randomized, double-blind phase III study of pazopanib versus placebo in patients with metastatic renal cell carcinoma who have no evidence of disease following metastasectomy: A trial of the ECOG-ACRIN cancer research group (E2810). J Clin Oncol, 2019. 37: 4502.
https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4502
169. Procopio, G., *et al.* Sorafenib Versus Observation Following Radical Metastasectomy for Clear-cell Renal Cell Carcinoma: Results from the Phase 2 Randomized Open-label RESORT Study. Eur Urol Oncol, 2019. 2: 699.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31542243/
170. Amato, R.J. Chemotherapy for renal cell carcinoma. Semin Oncol, 2000. 27: 177.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10768596/
171. Negrier, S., *et al.* Medroxyprogesterone, interferon alfa-2a, interleukin 2, or combination of both cytokines in patients with metastatic renal carcinoma of intermediate prognosis: results of a randomized controlled trial. Cancer, 2007. 110: 2468.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17932908/
172. Motzer, R.J., *et al.* Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med, 2007. 356: 115.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17215529/
173. Carlo, M.I., *et al.* Familial Kidney Cancer: Implications of New Syndromes and Molecular Insights. Eur Urol, 2019. 76: 754.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31326218/
174. Amin, M.B., *et al.*, AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. 2017.
https://link.springer.com/book/9783319406176
175. Bierley, J.D., *et al.*, UICC TNM classification of malignant tumours. 2017, Chichester, UK.
https://www.uicc.org/resources/tnm-classification-malignant-tumours-8th-edition
176. Sun, M., *et al.* Prognostic factors and predictive models in renal cell carcinoma: a contemporary review. Eur Urol, 2011. 60: 644.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21741163/
177. Zhang, L., *et al.* Tumor necrosis as a prognostic variable for the clinical outcome in patients with renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. BMC Cancer, 2018. 18: 870.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30176824/
178. Fuhrman, S.A., *et al.* Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol, 1982. 6: 655.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7180965/
179. Delahunt, B., *et al.* The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. Am J Surg Pathol, 2013. 37: 1490.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24025520/

180. Paner, G.P., *et al.* Updates in the Eighth Edition of the Tumor-Node-Metastasis Staging Classification for Urologic Cancers. Eur Urol, 2018. 73: 560.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29325693/
181. Dagher, J., *et al.* Clear cell renal cell carcinoma: validation of World Health Organization/International Society of Urological Pathology grading. Histopathology, 2017. 71: 918.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28718911/
182. Leibovich, B.C., *et al.* Histological subtype is an independent predictor of outcome for patients with renal cell carcinoma. J Urol, 2010. 183: 1309.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20171681/
183. Adibi, M., *et al.* Percentage of sarcomatoid component as a prognostic indicator for survival in renal cell carcinoma with sarcomatoid dedifferentiation. Urol Oncol, 2015. 33: 427.e17.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26004164/
184. Kim, T., *et al.* Using percentage of sarcomatoid differentiation as a prognostic factor in renal cell carcinoma. Clin Genitourin Cancer, 2015. 13: 225.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25544725/
185. Ohashi, R., *et al.* Multi-institutional re-evaluation of prognostic factors in chromophobe renal cell carcinoma: proposal of a novel two-tiered grading scheme. Virchows Arch, 2020. 476: 409.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31760491/
186. Cheville, J.C., *et al.* Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol, 2003. 27: 612.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12717246/
187. Patard, J.J., *et al.* Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. J Clin Oncol, 2005. 23: 2763.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15837991/
188. Capitanio, U., *et al.* A critical assessment of the prognostic value of clear cell, papillary and chromophobe histological subtypes in renal cell carcinoma: a population-based study. BJU Int, 2009. 103: 1496.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19076149/
189. Wagener, N., *et al.* Outcome of papillary versus clear cell renal cell carcinoma varies significantly in non-metastatic disease. PLoS One, 2017. 12: e0184173.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28934212/
190. Wong, E.C.L., *et al.* Morphologic subtyping as a prognostic predictor for survival in papillary renal cell carcinoma: Type 1 vs. type 2. Urol Oncol, 2019. 37: 721.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31176614/
191. Klatte, T., *et al.* The VENUSS prognostic model to predict disease recurrence following surgery for non-metastatic papillary renal cell carcinoma: Development and evaluation using the ASSURE prospective clinical trial cohort. BMC Med, 2019. 17: 182.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31578141/
192. Deng, J., *et al.* A comparison of the prognosis of papillary and clear cell renal cell carcinoma: Evidence from a meta-analysis. Medicine (Baltimore), 2019. 98: e16309.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31277173/
193. Yang, C., *et al.* High WHO/ISUP Grade and Unfavorable Architecture, Rather Than Typing of Papillary Renal Cell Carcinoma, May Be Associated With Worse Prognosis. Am J Surg Pathol, 2020. 44: 582.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32101890/
194. Klatte, T., *et al.* Renal cell carcinoma associated with transcription factor E3 expression and Xp11.2 translocation: incidence, characteristics, and prognosis. Am J Clin Pathol, 2012. 137: 761.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22523215/
195. Linehan, W.M., *et al.* Genetic basis of cancer of the kidney: disease-specific approaches to therapy. Clin Cancer Res, 2004. 10: 6282S.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15448018/
196. Yang, X.J., *et al.* A molecular classification of papillary renal cell carcinoma. Cancer Res, 2005. 65: 5628.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15994935/
197. Furge, K.A., *et al.* Identification of deregulated oncogenic pathways in renal cell carcinoma: an integrated oncogenomic approach based on gene expression profiling. Oncogene, 2007. 26: 1346.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17322920/
198. Boissier, R., *et al.* Long-term oncological outcomes of cystic renal cell carcinoma according to the Bosniak classification. Int Urol Nephrol, 2019. 51: 951.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30977021/

199. Wahlgren, T., *et al.* Treatment and overall survival in renal cell carcinoma: a Swedish population-based study (2000-2008). Br J Cancer, 2013. 108: 1541.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23531701/
200. Li, P., *et al.* Survival among patients with advanced renal cell carcinoma in the pretargeted versus targeted therapy eras. Cancer Med, 2016. 5: 169.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26645975/
201. Golijanin, B., *et al.* The natural history of renal cell carcinoma with isolated lymph node metastases following surgical resection from 2006 to 2013. Urol Oncol, 2019. 37: 932.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31570248/
202. Fukuda, S., *et al.* Impact of C-reactive protein flare-response on oncological outcomes in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with nivolumab. J Immunother Cancer, 2021. 9.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33602695/
203. Lee, Z., *et al.* Local Recurrence Following Resection of Intermediate-High Risk Non-metastatic Renal Cell Carcinoma: An Anatomic Classification and Analysis of the ASSURE (ECOG-ACRIN E2805) Adjuvant Trial. J Urol, 2020. 203: 684.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31596672/
204. Bensalah, K., *et al.* Prognostic value of thrombocytosis in renal cell carcinoma. J Urol, 2006. 175: 859.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16469566/
205. Kim, H.L., *et al.* Cachexia-like symptoms predict a worse prognosis in localized t1 renal cell carcinoma. J Urol, 2004. 171: 1810.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15076282/
206. Patard, J.J., *et al.* Multi-institutional validation of a symptom based classification for renal cell carcinoma. J Urol, 2004. 172: 858.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15310983/
207. Cho, D.S., *et al.* Prognostic significance of modified Glasgow Prognostic Score in patients with non-metastatic clear cell renal cell carcinoma. Scand J Urol, 2016. 50: 186.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26878156/
208. Patel, A., *et al.* Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Prognostic Factor of Disease-free Survival in Postnephrectomy High-risk Locoregional Renal Cell Carcinoma: Analysis of the S-TRAC Trial. Clin Cancer Res, 2020. 26: 4863.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32546645/
209. Shao, Y., *et al.* Prognostic value of pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. BMC Urol, 2020. 20: 90.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32631294/
210. Albiges, L., *et al.* Body Mass Index and Metastatic Renal Cell Carcinoma: Clinical and Biological Correlations. J Clin Oncol, 2016. 34: 3655.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27601543/
211. Donin, N.M., *et al.* Body Mass Index and Survival in a Prospective Randomized Trial of Localized High-Risk Renal Cell Carcinoma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2016. 25: 1326.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27418270/
212. Petrelli, F., *et al.* Association of Obesity With Survival Outcomes in Patients With Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw Open, 2021. 4: e213520.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33779745/
213. Bagheri, M., *et al.* Renal cell carcinoma survival and body mass index: a dose-response meta-analysis reveals another potential paradox within a paradox. Int J Obes (Lond), 2016. 40: 1817.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27686524/
214. Dai, J., *et al.* The prognostic value of body fat components in metastasis renal cell carcinoma patients treated with TKIs. Cancer Manag Res, 2020. 12: 891.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32104071/
215. Tsutsumi, T., *et al.* Distinct effect of body mass index by sex as a prognostic factor in localized renal cell carcinoma treated with nephrectomy ~ data from a multi-institutional study in Japan ~. BMC Cancer, 2021. 21: 201.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33639880/
216. A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined With Ipilimumab Versus Sunitinib Monotherapy in Subjects With Previously Untreated, Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma. 2015. NCT02231749.
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02231749
217. Fan, D., *et al.* Prognostic significance of PI3K/AKT/ mTOR signaling pathway members in clear cell renal cell carcinoma. PeerJ, 2020. 8: e9261.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32547875/

218. Sim, S.H., *et al.* Prognostic utility of pre-operative circulating osteopontin, carbonic anhydrase IX and CRP in renal cell carcinoma. Br J Cancer, 2012. 107: 1131.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22918393/
219. Sabatino, M., *et al.* Serum vascular endothelial growth factor and fibronectin predict clinical response to high-dose interleukin-2 therapy. J Clin Oncol, 2009. 27: 2645.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19364969/
220. Li, G., *et al.* Serum carbonic anhydrase 9 level is associated with postoperative recurrence of conventional renal cell cancer. J Urol, 2008. 180: 510.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18550116/
221. Choueiri, T.K., *et al.* A phase I study of cabozantinib (XL184) in patients with renal cell cancer. Ann Oncol, 2014. 25: 1603.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24827131/
222. Raimondi, A., *et al.* Predictive Biomarkers of Response to Immunotherapy in Metastatic Renal Cell Cancer. Front Oncol, 2020. 10: 1644.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32903369/
223. Ueda, K., *et al.* The Prognostic Value of Systemic Inflammatory Markers in Advanced Renal Cell Carcinoma Patients Treated With Molecular Targeted Therapies. Anticancer Res, 2020. 40: 1739.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32132082/
224. Motzer, R.J., *et al.* Avelumab plus axitinib versus sunitinib in advanced renal cell carcinoma: biomarker analysis of the phase 3 JAVELIN Renal 101 trial. Nat Med, 2020.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32895571/
225. Rini, B.I., *et al.* Molecular correlates differentiate response to atezolizumab+ bevacizumab vs sunitinib: results from a phase III study (IMmotion151) in untreated metastatic renal cell carcinoma. Ann Oncol, 2018. 29: LBA31.
https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)50428-8/fulltext
226. Scelo, G., *et al.* KIM-1 as a Blood-Based Marker for Early Detection of Kidney Cancer: A Prospective Nested Case-Control Study. Clin Cancer Res, 2018. 24: 5594.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30037816/
227. Zhang, K.J., *et al.* Diagnostic role of kidney injury molecule-1 in renal cell carcinoma. Int Urol Nephrol, 2019. 51: 1893.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31385177/
228. Minardi, D., *et al.* Loss of nuclear BAP1 protein expression is a marker of poor prognosis in patients with clear cell renal cell carcinoma. Urol Oncol, 2016. 34: 338 e11.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27085487/
229. Kapur, P., *et al.* Effects on survival of BAP1 and PBRM1 mutations in sporadic clear-cell renal-cell carcinoma: a retrospective analysis with independent validation. Lancet Oncol, 2013. 14: 159.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23333114/
230. Joseph, R.W., *et al.* Clear Cell Renal Cell Carcinoma Subtypes Identified by BAP1 and PBRM1 Expression. J Urol, 2016. 195: 180.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26300218/
231. Klatte, T., *et al.* Cytogenetic profile predicts prognosis of patients with clear cell renal cell carcinoma. J Clin Oncol, 2009. 27: 746.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19124809/
232. Turajlic, S., *et al.* Tracking Cancer Evolution Reveals Constrained Routes to Metastases: TRACERx Renal. Cell, 2018. 173: 581.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29656895/
233. Kroeger, N., *et al.* Deletions of chromosomes 3p and 14q molecularly subclassify clear cell renal cell carcinoma. Cancer, 2013. 119: 1547.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23335244/
234. Rini, B., *et al.* A 16-gene assay to predict recurrence after surgery in localised renal cell carcinoma: development and validation studies. Lancet Oncol, 2015. 16: 676.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25979595/
235. Sorbellini, M., *et al.* A postoperative prognostic nomogram predicting recurrence for patients with conventional clear cell renal cell carcinoma. J Urol, 2005. 173: 48.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15592023/
236. Zisman, A., *et al.* Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. J Clin Oncol, 2001. 19: 1649.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11250993/

237. Frank, I., *et al.* An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. J Urol, 2002. 168: 2395.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12441925/
238. Leibovich, B.C., *et al.* Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. Cancer, 2003. 97: 1663.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12655523/
239. Patard, J.J., *et al.* Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. J Clin Oncol, 2004. 22: 3316.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15310775/
240. Karakiewicz, P.I., *et al.* Multi-institutional validation of a new renal cancer-specific survival nomogram. J Clin Oncol, 2007. 25: 1316.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17416852/
241. Zigeuner, R., *et al.* External validation of the Mayo Clinic stage, size, grade, and necrosis (SSIGN) score for clear-cell renal cell carcinoma in a single European centre applying routine pathology. Eur Urol, 2010. 57: 102.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19062157/
242. Okita, K., *et al.* Impact of Disagreement Between Two Risk Group Models on Prognosis in Patients With Metastatic Renal-Cell Carcinoma. Clin Genitourin Cancer, 2019. 17: e440.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30772204/
243. Massari, F., *et al.* Addition of Primary Metastatic Site on Bone, Brain, and Liver to IMDC Criteria in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Validation Study. Clin Genitourin Cancer, 2020.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32694008/
244. Kang, M., *et al.* Prognostic Impact of Bone Metastasis on Survival Outcomes in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated by First Line Tyrosine Kinase Inhibitors: A Propensity-Score Matching Analysis. J Cancer, 2020. 11: 7202.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33193883/
245. Guida, A., *et al.* Identification of international metastatic renal cell carcinoma database consortium (IMDC) intermediate-risk subgroups in patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma. Oncotarget, 2020. 11: 4582.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33346231/
246. Zisman, A., *et al.* Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically resected renal cell carcinoma. J Clin Oncol, 2002. 20: 4559.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12454113/
247. Leibovich, B.C., *et al.* Predicting Oncologic Outcomes in Renal Cell Carcinoma After Surgery. Eur Urol, 2018. 73: 772.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29398265/
248. Buti, S., *et al.* Validation of a new prognostic model to easily predict outcome in renal cell carcinoma: the GRANT score applied to the ASSURE trial population. Ann Oncol, 2017. 28: 2747.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28945839/
249. Motzer, R.J., *et al.* Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol, 2002. 20: 289.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11773181/
250. Karnofsky, D., *et al.* The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. With particular reference to bronchogenic carcinoma. Cancer. 1948. 1: 634.
https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142%28194811%291%3A4%3C634%3A%3AAID-CNCR2820010410%3E3.0.CO%3B2-L
251. Heng, D.Y., *et al.* External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. Lancet Oncol, 2013. 14: 141.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23312463/
252. MacLennan, S., *et al.* Systematic review of perioperative and quality-of-life outcomes following surgical management of localised renal cancer. Eur Urol, 2012. 62: 1097.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22841673/
253. Kunath, F., *et al.* Partial nephrectomy versus radical nephrectomy for clinical localised renal masses. Cochrane Database Syst Rev, 2017. 5: Cd012045.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28485814/

254. Van Poppel, H., *et al.* A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. Eur Urol, 2011. 59: 543.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21186077/
255. Thompson, R.H., *et al.* Radical nephrectomy for pT1a renal masses may be associated with decreased overall survival compared with partial nephrectomy. J Urol, 2008. 179: 468.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18076931/
256. Huang, W.C., *et al.* Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors--is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes? J Urol, 2009. 181: 55.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19012918/
257. Miller, D.C., *et al.* Renal and cardiovascular morbidity after partial or radical nephrectomy. Cancer, 2008. 112: 511.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18072263/
258. Capitanio, U., *et al.* Nephron-sparing techniques independently decrease the risk of cardiovascular events relative to radical nephrectomy in patients with a T1a-T1b renal mass and normal preoperative renal function. Eur Urol, 2015. 67: 683.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25282367/
259. Scosyrev, E., *et al.* Renal function after nephron-sparing surgery versus radical nephrectomy: results from EORTC randomized trial 30904. Eur Urol, 2014. 65: 372.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23850254/
260. Kates, M., *et al.* Increased risk of overall and cardiovascular mortality after radical nephrectomy for renal cell carcinoma 2 cm or less. J Urol, 2011. 186: 1247.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21849201/
261. Thompson, R.H., *et al.* Comparison of partial nephrectomy and percutaneous ablation for cT1 renal masses. Eur Urol, 2015. 67: 252.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25108580/
262. Sun, M., *et al.* Management of localized kidney cancer: calculating cancer-specific mortality and competing risks of death for surgery and nonsurgical management. Eur Urol, 2014. 65: 235.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23567066/
263. Sun, M., *et al.* Comparison of partial vs radical nephrectomy with regard to other-cause mortality in T1 renal cell carcinoma among patients aged >/=75 years with multiple comorbidities. BJU Int, 2013. 111: 67.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22612472/
264. Shuch, B., *et al.* Overall survival advantage with partial nephrectomy: a bias of observational data? Cancer, 2013. 119: 2981.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23674264/
265. Lane, B.R., *et al.* Survival and Functional Stability in Chronic Kidney Disease Due to Surgical Removal of Nephrons: Importance of the New Baseline Glomerular Filtration Rate. Eur Urol, 2015. 68: 996.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26012710/
266. Van Poppel, H., *et al.* A prospective randomized EORTC intergroup phase 3 study comparing the complications of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. Eur Urol, 2007. 51: 1606.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17140723/
267. Poulakis, V., *et al.* Quality of life after surgery for localized renal cell carcinoma: comparison between radical nephrectomy and nephron-sparing surgery. Urology, 2003. 62: 814.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14624900/
268. Mir, M.C., *et al.* Partial Nephrectomy Versus Radical Nephrectomy for Clinical T1b and T2 Renal Tumors: A Systematic Review and Meta-analysis of Comparative Studies. Eur Urol, 2017. 71: 606.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27614693/
269. Janssen, M.W.W., *et al.* Survival outcomes in patients with large (>/=7cm) clear cell renal cell carcinomas treated with nephron-sparing surgery versus radical nephrectomy: Results of a multicenter cohort with long-term follow-up. PLoS One, 2018. 13: e0196427.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29723225/
270. Patel, S.H., *et al.* Oncologic and Functional Outcomes of Radical and Partial Nephrectomy in pT3a Pathologically Upstaged Renal Cell Carcinoma: A Multi-institutional Analysis. Clin Genitourin Cancer, 2020. 18: e723.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32600941/

271. Shah, P.H., *et al.* Partial Nephrectomy is Associated with Higher Risk of Relapse Compared with Radical Nephrectomy for Clinical Stage T1 Renal Cell Carcinoma Pathologically Up Staged to T3a. J Urol, 2017. 198: 289.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28274620/
272. Liu, H., *et al.* A meta-analysis for comparison of partial nephrectomy vs. radical nephrectomy in patients with pT3a renal cell carcinoma. Transl Androl Urol, 2021. 10: 1170.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33850752/
273. Lane, B.R., *et al.* Management of the adrenal gland during partial nephrectomy. J Urol, 2009. 181: 2430.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19371896/
274. Bekema, H.J., *et al.* Systematic review of adrenalectomy and lymph node dissection in locally advanced renal cell carcinoma. Eur Urol, 2013. 64: 799.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23643550/
275. Blom, J.H., *et al.* Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. Eur Urol, 2009. 55: 28.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18848382/
276. Capitanio, U., *et al.* Lymph node dissection in renal cell carcinoma. Eur Urol, 2011. 60: 1212.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21940096/
277. Gershman, B., *et al.* Radical Nephrectomy with or without Lymph Node Dissection for High Risk Nonmetastatic Renal Cell Carcinoma: A Multi-Institutional Analysis. J Urol, 2018. 199: 1143.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29225056/
278. Kim S, *et al.* The relationship of lymph node dissection with recurrence and survival for patients treated with nephrectomy for high-risk renal cell carcinoma. J Urol, 2012. 187: e233.
https://www.auajournals.org/doi/10.1016/j.juro.2012.02.649
279. Dimashkieh, H.H., *et al.* Extranodal extension in regional lymph nodes is associated with outcome in patients with renal cell carcinoma. J Urol, 2006. 176: 1978.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17070225/
280. Terrone, C., *et al.* Reassessing the current TNM lymph node staging for renal cell carcinoma. Eur Urol, 2006. 49: 324.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16386352/
281. Whitson, J.M., *et al.* Lymphadenectomy improves survival of patients with renal cell carcinoma and nodal metastases. J Urol, 2011. 185: 1615.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21419453/
282. Capitanio, U., *et al.* Extent of lymph node dissection at nephrectomy affects cancer-specific survival and metastatic progression in specific sub-categories of patients with renal cell carcinoma (RCC). BJU Int, 2014. 114: 210.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24854206/
283. Gershman, B., *et al.* Perioperative Morbidity of Lymph Node Dissection for Renal Cell Carcinoma: A Propensity Score-based Analysis. Eur Urol, 2018. 73: 469.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29132713/
284. Herrlinger, A., *et al.* What are the benefits of extended dissection of the regional renal lymph nodes in the therapy of renal cell carcinoma. J Urol, 1991. 146: 1224.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1942267/
285. Chapin, B.F., *et al.* The role of lymph node dissection in renal cell carcinoma. Int J Clin Oncol, 2011. 16: 186.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21523561/
286. Kwon, T., *et al.* Reassessment of renal cell carcinoma lymph node staging: analysis of patterns of progression. Urology, 2011. 77: 373.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20817274/
287. Bex, A., *et al.* Intraoperative sentinel node identification and sampling in clinically node-negative renal cell carcinoma: initial experience in 20 patients. World J Urol, 2011. 29: 793.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21107845/
288. Sherif, A.M., *et al.* Sentinel node detection in renal cell carcinoma. A feasibility study for detection of tumour-draining lymph nodes. BJU Int, 2012. 109: 1134.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21883833/
289. May, M., *et al.* Pre-operative renal arterial embolisation does not provide survival benefit in patients with radical nephrectomy for renal cell carcinoma. Br J Radiol, 2009. 82: 724.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19255117/

290. Subramanian, V.S., *et al.* Utility of preoperative renal artery embolization for management of renal tumors with inferior vena caval thrombi. Urology, 2009. 74: 154.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19428069/
291. Maxwell, N.J., *et al.* Renal artery embolisation in the palliative treatment of renal carcinoma. Br J Radiol, 2007. 80: 96.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17495058/
292. Lamb, G.W., *et al.* Management of renal masses in patients medically unsuitable for nephrectomy--natural history, complications, and outcome. Urology, 2004. 64: 909.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15533476/
293. Brewer, K., *et al.* Perioperative and renal function outcomes of minimally invasive partial nephrectomy for T1b and T2a kidney tumors. J Endourol, 2012. 26: 244.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22192099/
294. Sprenkle, P.C., *et al.* Comparison of open and minimally invasive partial nephrectomy for renal tumors 4-7 centimeters. Eur Urol, 2012. 61: 593.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22154728/
295. Peng B,*et al.* Retroperitoneal laparoscopic nephrectomy and open nephrectomy for radical treatment of renal cell carcinoma: A comparison of clinical outcomes. Acad J Sec Military Med Univ, 2006: 1167.
https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/wpr-841262
296. Steinberg, A.P., *et al.* Laparoscopic radical nephrectomy for large (greater than 7 cm, T2) renal tumors. J Urol, 2004. 172: 2172.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15538225/
297. Gratzke, C., *et al.* Quality of life and perioperative outcomes after retroperitoneoscopic radical nephrectomy (RN), open RN and nephron-sparing surgery in patients with renal cell carcinoma. BJU Int, 2009. 104: 470.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19239445/
298. Hemal, A.K., *et al.* Laparoscopic versus open radical nephrectomy for large renal tumors: a long-term prospective comparison. J Urol, 2007. 177: 862.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17296361/
299. Laird, A., *et al.* Matched pair analysis of laparoscopic versus open radical nephrectomy for the treatment of T3 renal cell carcinoma. World J Urol, 2015. 33: 25.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24647880/
300. Patel, P., *et al.* A Multicentered, Propensity Matched Analysis Comparing Laparoscopic and Open Surgery for pT3a Renal Cell Carcinoma. J Endourol, 2017. 31: 645.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28381117/
301. Desai, M.M., *et al.* Prospective randomized comparison of transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic radical nephrectomy. J Urol, 2005. 173: 38.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15592021/
302. Nambirajan, T., *et al.* Prospective, randomized controlled study: transperitoneal laparoscopic versus retroperitoneoscopic radical nephrectomy. Urology, 2004. 64: 919.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15533478/
303. Nadler, R.B., *et al.* A prospective study of laparoscopic radical nephrectomy for T1 tumors--is transperitoneal, retroperitoneal or hand assisted the best approach? J Urol, 2006. 175: 1230.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16515966/
304. Gabr, A.H., *et al.* Approach and specimen handling do not influence oncological perioperative and long-term outcomes after laparoscopic radical nephrectomy. J Urol, 2009. 182: 874.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19616234/
305. Jeong, I.G., *et al.* Association of Robotic-Assisted vs Laparoscopic Radical Nephrectomy With Perioperative Outcomes and Health Care Costs, 2003 to 2015. JAMA, 2017. 318: 1561.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29067427/
306. Li, J., *et al.* Comparison of Perioperative Outcomes of Robot-Assisted vs. Laparoscopic Radical Nephrectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Oncol, 2020. 10: 551052.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33072578/
307. Asimakopoulos, A.D., *et al.* Robotic radical nephrectomy for renal cell carcinoma: a systematic review. BMC Urol, 2014. 14: 75.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25234265/
308. Soga, N., *et al.* Comparison of radical nephrectomy techniques in one center: minimal incision portless endoscopic surgery versus laparoscopic surgery. Int J Urol, 2008. 15: 1018.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19138194/

309. Park Y, *et al.* Laparoendoscopic single-site radical nephrectomy for localized renal cell carcinoma: comparison with conventional laparoscopic surgery. J Endourol 2009. 23: A19.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20370595/
310. Gill, I.S., *et al.* Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. J Urol, 2007. 178: 41.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17574056/
311. Lane, B.R., *et al.* 7-year oncological outcomes after laparoscopic and open partial nephrectomy. J Urol, 2010. 183: 473.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20006866/
312. Gong, E.M., *et al.* Comparison of laparoscopic and open partial nephrectomy in clinical T1a renal tumors. J Endourol, 2008. 22: 953.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18363510/
313. Marszalek, M., *et al.* Laparoscopic and open partial nephrectomy: a matched-pair comparison of 200 patients. Eur Urol, 2009. 55: 1171.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19232819/
314. Kaneko, G., *et al.* The benefit of laparoscopic partial nephrectomy in high body mass index patients. Jpn J Clin Oncol, 2012. 42: 619.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22561514/
315. Muramaki, M., *et al.* Prognostic Factors Influencing Postoperative Development of Chronic Kidney Disease in Patients with Small Renal Tumors who Underwent Partial Nephrectomy. Curr Urol, 2013. 6: 129.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24917730/
316. Tugcu, V., *et al.* Transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic partial nephrectomy: initial experience. Arch Ital Urol Androl, 2011. 83: 175.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22670314/
317. Minervini, A., *et al.* Simple enucleation is equivalent to traditional partial nephrectomy for renal cell carcinoma: results of a nonrandomized, retrospective, comparative study. J Urol, 2011. 185: 1604.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21419454/
318. Bazzi, W.M., *et al.* Comparison of laparoendoscopic single-site and multiport laparoscopic radical and partial nephrectomy: a prospective, nonrandomized study. Urology, 2012. 80: 1039.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22990064/
319. Masson-Lecomte, A., *et al.* A prospective comparison of the pathologic and surgical outcomes obtained after elective treatment of renal cell carcinoma by open or robot-assisted partial nephrectomy. Urol Oncol, 2013. 31: 924.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21906969/
320. Peyronnet, B., *et al.* Comparison of 1800 Robotic and Open Partial Nephrectomies for Renal Tumors. Ann Surg Oncol, 2016. 23: 4277.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27411552/
321. Nisen, H., *et al.* Hand-assisted laparoscopic versus open partial nephrectomy in patients with T1 renal tumor: Comparative perioperative, functional and oncological outcome. Scand J Urol, 2015: 1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26317448/
322. Chang, K.D., *et al.* Functional and oncological outcomes of open, laparoscopic and robot-assisted partial nephrectomy: a multicentre comparative matched-pair analyses with a median of 5 years' follow-up. BJU Int, 2018. 122: 618.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29645344/
323. Alimi, Q., *et al.* Comparison of Short-Term Functional, Oncological, and Perioperative Outcomes Between Laparoscopic and Robotic Partial Nephrectomy Beyond the Learning Curve. J Laparoendosc Adv Surg Tech A, 2018. 28: 1047.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29664692/
324. Choi, J.E., *et al.* Comparison of perioperative outcomes between robotic and laparoscopic partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. Eur Urol, 2015. 67: 891.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25572825/
325. Hinata, N., *et al.* Robot-assisted partial nephrectomy versus standard laparoscopic partial nephrectomy for renal hilar tumor: A prospective multi-institutional study. Int J Urol, 2021. 28: 382.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33368639/
326. Porpiglia, F., *et al.* Transperitoneal vs retroperitoneal minimally invasive partial nephrectomy: comparison of perioperative outcomes and functional follow-up in a large multi-institutional cohort (The RECORD 2 Project). Surg Endosc, 2021. 35: 4295.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32856156/

327. Arora, S., *et al.* What is the hospital volume threshold to optimize inpatient complication rate after partial nephrectomy? Urol Oncol, 2018. 36: 339.e17.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29773492/
328. Xia, L., *et al.* Hospital volume and outcomes of robot-assisted partial nephrectomy. BJU Int, 2018. 121: 900.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29232025/
329. Peyronnet, B., *et al.* Impact of hospital volume and surgeon volume on robot-assisted partial nephrectomy outcomes: a multicentre study. BJU Int, 2018. 121: 916.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29504226/
330. Schiavina, R., *et al.* Predicting positive surgical margins in partial nephrectomy: A prospective multicentre observational study (the RECORd 2 project). Eur J Surg Oncol, 2020. 46: 1353.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32007380/
331. Shanmugasundaram, S., *et al.* Preoperative embolization of renal cell carcinoma prior to partial nephrectomy: A systematic review and meta-analysis. Clin Imaging, 2021. 76: 205.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33964598/
332. Tabayoyong, W., *et al.* Variation in Surgical Margin Status by Surgical Approach among Patients Undergoing Partial Nephrectomy for Small Renal Masses. J Urol, 2015. 194: 1548.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26094808/
333. Porpiglia, F., *et al.* Partial Nephrectomy in Clinical T1b Renal Tumors: Multicenter Comparative Study of Open, Laparoscopic and Robot-assisted Approach (the RECORd Project). Urology, 2016. 89: 45.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26743388/
334. Steinestel, J., *et al.* Positive surgical margins in nephron-sparing surgery: risk factors and therapeutic consequences. World J Surg Oncol, 2014. 12: 252.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25103683/
335. Wood, E.L., *et al.* Local Tumor Bed Recurrence Following Partial Nephrectomy in Patients with Small Renal Masses. J Urol, 2018. 199: 393.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28941919/
336. Bensalah, K., *et al.* Positive surgical margin appears to have negligible impact on survival of renal cell carcinomas treated by nephron-sparing surgery. Eur Urol, 2010. 57: 466.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19359089/
337. Lopez-Costea, M.A., *et al.* Oncological outcomes and prognostic factors after nephron-sparing surgery in renal cell carcinoma. Int Urol Nephrol, 2016. 48: 681.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26861062/
338. Shah, P.H., *et al.* Positive Surgical Margins Increase Risk of Recurrence after Partial Nephrectomy for High Risk Renal Tumors. J Urol, 2016. 196: 327.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26907508/
339. Tellini, R., *et al.* Positive Surgical Margins Predict Progression-free Survival After Nephron-sparing Surgery for Renal Cell Carcinoma: Results From a Single Center Cohort of 459 Cases With a Minimum Follow-up of 5 Years. Clin Genitourin Cancer, 2019. 17: e26.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30266249/
340. Ryan, S.T., *et al.* Impact of positive surgical margins on survival after partial nephrectomy in localized kidney cancer: analysis of the National Cancer Database. Minerva Urol Nephrol, 2021. 73: 233.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32748614/
341. Sundaram, V., *et al.* Positive margin during partial nephrectomy: does cancer remain in the renal remnant? Urology, 2011. 77: 1400.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21411126/
342. Kim, S.P., *et al.* Treatment of Patients with Positive Margins after Partial Nephrectomy. J Urol, 2016. 196: 301.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27188474/
343. Antic, T., *et al.* Partial nephrectomy for renal tumors: lack of correlation between margin status and local recurrence. Am J Clin Pathol, 2015. 143: 645.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25873497/
344. Zini, L., *et al.* A population-based comparison of survival after nephrectomy vs nonsurgical management for small renal masses. BJU Int, 2009. 103: 899.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19154499/
345. Xing, M., *et al.* Comparative Effectiveness of Thermal Ablation, Surgical Resection, and Active Surveillance for T1a Renal Cell Carcinoma: A Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)-Medicare-linked Population Study. Radiology, 2018. 288: 81.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29737950/

346. Sun, M., *et al.* 1634 Management of localized kidney cancer: calculating cancer-specific mortality and competing-risks of death tradeoffs between surgery and acive surveillance. J Urol, 2013. 189: e672.
https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022534713033764
347. Huang W.C., *et al.* Surveillance for the management of small renal masses: outcomes in a population-based cohort. J Urol, 2013: e483.
https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2013.31.6_suppl.343
348. Hyams E.S., *et al.* Partial nephrectomy vs. Non-surgical management for small renal massess: a population-based comparison of disease-specific and overall survival. J Urol, 2012. 187: E678.
https://www.jurology.com/article/S0022-5347(12)01914-3/abstract
349. Lane, B.R., *et al.* Active treatment of localized renal tumors may not impact overall survival in patients aged 75 years or older. Cancer, 2010. 116: 3119.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20564627/
350. Hollingsworth, J.M., *et al.* Five-year survival after surgical treatment for kidney cancer: a population-based competing risk analysis. Cancer, 2007. 109: 1763.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17351954/
351. Volpe, A., *et al.* The natural history of incidentally detected small renal masses. Cancer, 2004. 100: 738.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14770429/
352. Jewett, M.A., *et al.* Active surveillance of small renal masses: progression patterns of early stage kidney cancer. Eur Urol, 2011. 60: 39.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21477920/
353. Smaldone, M.C., *et al.* Small renal masses progressing to metastases under active surveillance: a systematic review and pooled analysis. Cancer, 2012. 118: 997.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21766302/
354. Patel, N., *et al.* Active surveillance of small renal masses offers short-term oncological efficacy equivalent to radical and partial nephrectomy. BJU Int, 2012. 110: 1270.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22564495/
355. Pierorazio, P.M., *et al.* Five-year analysis of a multi-institutional prospective clinical trial of delayed intervention and surveillance for small renal masses: the DISSRM registry. Eur Urol, 2015. 68: 408.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25698065/
356. Uzosike, A.C., *et al.* Growth Kinetics of Small Renal Masses on Active Surveillance: Variability and Results from the DISSRM Registry. J Urol, 2018. 199: 641.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28951284/
357. Abou Youssif, T., *et al.* Active surveillance for selected patients with renal masses: updated results with long-term follow-up. Cancer, 2007. 110: 1010.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17628489/
358. Abouassaly, R., *et al.* Active surveillance of renal masses in elderly patients. J Urol, 2008. 180: 505.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18550113/
359. Crispen, P.L., *et al.* Natural history, growth kinetics, and outcomes of untreated clinically localized renal tumors under active surveillance. Cancer, 2009. 115: 2844.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19402168/
360. Rosales, J.C., *et al.* Active surveillance for renal cortical neoplasms. J Urol, 2010. 183: 1698.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20299038/
361. Pierorazio P., *et al.* Quality of life on active surveillance for small masses versus immediate intervention: interim analysis of the DISSRM (delayed intervention and surveillance for small renal masses) registry. J Urol, 2013. 189: e259.
https://www.auajournals.org/doi/full/10.1016/j.juro.2013.02.185
362. Finelli, A., *et al.* Small Renal Mass Surveillance: Histology-specific Growth Rates in a Biopsy-characterized Cohort. Eur Urol, 2020. 78: 460.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32680677/
363. Atwell, T.D., *et al.* Percutaneous ablation of renal masses measuring 3.0 cm and smaller: comparative local control and complications after radiofrequency ablation and cryoablation. AJR Am J Roentgenol, 2013. 200: 461.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23345372/
364. Widdershoven, C.V., *et al.* Renal biopsies performed before versus during ablation of T1 renal tumors: implications for prevention of overtreatment and follow-up. Abdom Radiol (NY), 2020.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32564209/
365. Lay, A.H., *et al.* Oncologic Efficacy of Radio Frequency Ablation for Small Renal Masses: Clear Cell vs Papillary Subtype. J Urol, 2015. 194: 653.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25846416/

366. McClure, T., *et al.* Efficacy of percutaneous radiofrequency ablation may vary with clear cell renal cell cancer histologic subtype. Abdom Radiol (NY), 2018. 43: 1472.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28936542/
367. Liu, N., *et al.* Percutaneous radiofrequency ablation for renal cell carcinoma vs. partial nephrectomy: Comparison of long-term oncologic outcomes in both clear cell and non-clear cell of the most common subtype. Urol Oncol, 2017. 35: 530.e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28408296/
368. Breen, D.J., *et al.* Image-guided Cryoablation for Sporadic Renal Cell Carcinoma: Three- and 5-year Outcomes in 220 Patients with Biopsy-proven Renal Cell Carcinoma. Radiology, 2018. 289: 554.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30084744/
369. Sisul, D.M., *et al.* RENAL nephrometry score is associated with complications after renal cryoablation: a multicenter analysis. Urology, 2013. 81: 775.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23434099/
370. Kim E.H., *et al.* Outcomes of laparoscopic and percutaneous cryoablation for renal masses. J Urol, 2013. 189: e492.
https://www.auajournals.org/doi/10.1016/j.juro.2013.02.2554
371. Goyal, J., *et al.* Single-center comparative oncologic outcomes of surgical and percutaneous cryoablation for treatment of renal tumors. J Endourol, 2012. 26: 1413.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22642574/
372. Jiang, K., *et al.* Laparoscopic cryoablation vs. percutaneous cryoablation for treatment of small renal masses: a systematic review and meta-analysis. Oncotarget, 2017. 8: 27635.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28199973/
373. Zargar, H., *et al.* Cryoablation for Small Renal Masses: Selection Criteria, Complications, and Functional and Oncologic Results. Eur Urol, 2016. 69: 116.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25819723/
374. Pickersgill, N.A., *et al.* Ten-Year Experience with Percutaneous Cryoablation of Renal Tumors: Tumor Size Predicts Disease Progression. J Endourol, 2020.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32292059/
375. Morkos, J., *et al.* Percutaneous Cryoablation for Stage 1 Renal Cell Carcinoma: Outcomes from a 10-year Prospective Study and Comparison with Matched Cohorts from the National Cancer Database. Radiology, 2020. 296: 452.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32515677/
376. Hebbadj, S., *et al.* Safety Considerations and Local Tumor Control Following Percutaneous Image-Guided Cryoablation of T1b Renal Tumors. Cardiovasc Intervent Radiol, 2018. 41: 449.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29075877/
377. Grange, R., *et al.* Computed tomography-guided percutaneous cryoablation of T1b renal tumors: safety, functional and oncological outcomes. Int J Hyperthermia, 2019. 36: 1065.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31648584/
378. Pecoraro, A., *et al.* Cryoablation Predisposes to Higher Cancer Specific Mortality Relative to Partial Nephrectomy in Patients with Nonmetastatic pT1b Kidney Cancer. J Urol, 2019. 202: 1120.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31347950/
379. Andrews, J.R., *et al.* Oncologic Outcomes Following Partial Nephrectomy and Percutaneous Ablation for cT1 Renal Masses. Eur Urol, 2019. 76: 244.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31060824/
380. Sundelin, M.O., et al. Repeated Cryoablation as Treatment Modality after Failure of Primary Renal Cryoablation: A European Registry for Renal Cryoablation Multinational Analysis. J Endourol, 2019. 33: 909.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31507206/
381. Lian, H., *et al.* Single-center comparison of complications in laparoscopic and percutaneous radiofrequency ablation with ultrasound guidance for renal tumors. Urology, 2012. 80: 119.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22633890/
382. Young, E.E., *et al.* Comparison of safety, renal function outcomes and efficacy of laparoscopic and percutaneous radio frequency ablation of renal masses. J Urol, 2012. 187: 1177.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22357170/
383. Kim, S.D., *et al.* Radiofrequency ablation of renal tumors: four-year follow-up results in 47 patients. Korean J Radiol, 2012. 13: 625.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22977331/

384. Trudeau, V., *et al.* Comparison of Postoperative Complications and Mortality Between Laparoscopic and Percutaneous Local Tumor Ablation for T1a Renal Cell Carcinoma: A Population-based Study. Urology, 2016. 89: 63.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26514977/
385. Psutka, S.P., *et al.* Long-term oncologic outcomes after radiofrequency ablation for T1 renal cell carcinoma. Eur Urol, 2013. 63: 486.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22959191/
386. Johnson, B.A., *et al.* Ten-Year Outcomes of Renal Tumor Radio Frequency Ablation. J Urol, 2019. 201: 251.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30634350/
387. Chang, X., *et al.* Radio frequency ablation versus partial nephrectomy for clinical T1b renal cell carcinoma: long-term clinical and oncologic outcomes. J Urol, 2015. 193: 430.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25106899/
388. Guazzoni, G., *et al.* Oncologic results of laparoscopic renal cryoablation for clinical T1a tumors: 8 years of experience in a single institution. Urology, 2010. 76: 624.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20579705/
389. Larcher, A., *et al.* Long-term oncologic outcomes of laparoscopic renal cryoablation as primary treatment for small renal masses. Urol Oncol, 2015. 33: 22.e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25301741/
390. Haber, G.P., *et al.* Tumour in solitary kidney: laparoscopic partial nephrectomy vs laparoscopic cryoablation. BJU Int, 2012. 109: 118.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21895929/
391. Turna, B., *et al.* Minimally invasive nephron sparing management for renal tumors in solitary kidneys. J Urol, 2009. 182: 2150.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19758655/
392. Siva, S., *et al.* Stereotactic ablative body radiotherapy for inoperable primary kidney cancer: a prospective clinical trial. BJU Int, 2017. 120: 623.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28188682/
393. Correa, R.J.M., *et al.* The Emerging Role of Stereotactic Ablative Radiotherapy for Primary Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. Eur Urol Focus, 2019. 5: 958.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31248849/
394. Yu, J., *et al.* Percutaneous Microwave Ablation versus Laparoscopic Partial Nephrectomy for cT1a Renal Cell Carcinoma: A Propensity-matched Cohort Study of 1955 Patients. Radiology, 2020. 294: 698.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31961239.
395. Shapiro, D.D., *et al.* Comparing Outcomes for Patients with Clinical T1b Renal Cell Carcinoma Treated With Either Percutaneous Microwave Ablation or Surgery. Urology, 2020. 135: 88.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31585198/
396. Zhou, W., *et al.* Radiofrequency Ablation, Cryoablation, and Microwave Ablation for T1a Renal Cell Carcinoma: A Comparative Evaluation of Therapeutic and Renal Function Outcomes. J Vasc Intervent Radiol, 2019. 30: 1035.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30956075/
397. Bhindi, B., *et al.* The role of lymph node dissection in the management of renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. BJU Int, 2018. 121: 684.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29319926/
398. Luo, X., *et al.* Influence of lymph node dissection in patients undergoing radical nephrectomy for non-metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019. 23: 6079.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31364109/
399. Capitanio, U., *et al.* When to perform lymph node dissection in patients with renal cell carcinoma: a novel approach to the preoperative assessment of risk of lymph node invasion at surgery and of lymph node progression during follow-up. BJU Int, 2013. 112: E59.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23795799/
400. Tsui, K.H., *et al.* Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. J Urol, 2000. 163: 1090.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10737472/
401. Hallscheidt, P., *et al.* [Preoperative and palliative embolization of renal cell carcinomas: follow-up of 49 patients]. Rofo, 2006. 178: 391.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16612730/

402. Nesbitt, J.C., *et al.* Surgical management of renal cell carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus. Ann Thorac Surg, 1997. 63: 1592.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9205155/
403. Hatcher, P.A., *et al.* Surgical management and prognosis of renal cell carcinoma invading the vena cava. J Urol, 1991. 145: 20.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1984092/
404. Neves, R.J., *et al.* Surgical treatment of renal cancer with vena cava extension. Br J Urol, 1987. 59: 390.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3594097/
405. Haferkamp, A., *et al.* Renal cell carcinoma with tumor thrombus extension into the vena cava: prospective long-term followup. J Urol, 2007. 177: 1703.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17437789/
406. Kirkali, Z., *et al.* A critical analysis of surgery for kidney cancer with vena cava invasion. Eur Urol, 2007. 52: 658.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17548146/
407. Moinzadeh, A., *et al.* Prognostic significance of tumor thrombus level in patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus extension. Is all T3b the same? J Urol, 2004. 171: 598.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14713768/
408. Kaplan, S., *et al.* Surgical management of renal cell carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus. Am J Surg, 2002. 183: 292.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11943130/
409. Bissada, N.K., *et al.* Long-term experience with management of renal cell carcinoma involving the inferior vena cava. Urology, 2003. 61: 89.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12559273/
410. Skinner, D.G., *et al.* Vena caval involvement by renal cell carcinoma. Surgical resection provides meaningful long-term survival. Ann Surg, 1989. 210: 387.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2774709/
411. Lardas, M., *et al.* Systematic Review of Surgical Management of Nonmetastatic Renal Cell Carcinoma with Vena Caval Thrombus. Eur Urol, 2016. 70: 265.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26707869/
412. Ljungberg B., *et al.* Systematic Review Methodology for the European Association of Urology Guidelines for Renal Cell Carcinoma (2014 update).
https://uroweb.org/wp-content/uploads/Systematic_methodology_RCC_2014_update.pdf
413. Wotkowicz, C., *et al.* Management of renal cell carcinoma with vena cava and atrial thrombus: minimal access vs median sternotomy with circulatory arrest. BJU Int, 2006. 98: 289.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16879667/
414. Faust W., *et al.* Minimal access versus median sternotomy for cardiopulmonary bypass in the management of renal cell carcinoma with vena caval and atrial involvement. J Urol, 2013. 189 (Suppl.): e255.
https://www.researchgate.net/publication/274614629_624
415. Liu, Z., *et al.* Completely laparoscopic versus open radical nephrectomy and infrahepatic tumor thrombectomy: Comparison of surgical complexity and prognosis. Asian J Surg, 2021. 44: 641.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33341336/
416. Shi, T., *et al.* Robot-assisted Cavectomy Versus Thrombectomy for Level II Inferior Vena Cava Thrombus: Decision-making Scheme and Multi-institutional Analysis. Eur Urol, 2020. 78: 592.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32305170/
417. Orihashi, K., *et al.* Deep hypothermic circulatory arrest for resection of renal tumor in the inferior vena cava: beneficial or deleterious? Circ J, 2008. 72: 1175.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18577831/
418. Rodríguez-Fernández, I.A., *et al.* Adjuvant Radiation Therapy After Radical Nephrectomy in Patients with Localized Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol Oncol, 2019. 2: 448.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31277782/
419. Galligioni, E., *et al.* Adjuvant immunotherapy treatment of renal carcinoma patients with autologous tumor cells and bacillus Calmette-Guerin: five-year results of a prospective randomized study. Cancer, 1996. 77: 2560.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8640706/

420. Figlin, R.A., *et al.* Multicenter, randomized, phase III trial of CD8(+) tumor-infiltrating lymphocytes in combination with recombinant interleukin-2 in metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol, 1999. 17: 2521.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10561318/
421. Clark, J.I., *et al.* Adjuvant high-dose bolus interleukin-2 for patients with high-risk renal cell carcinoma: a cytokine working group randomized trial. J Clin Oncol, 2003. 21: 3133.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12810695/
422. Atzpodien, J., *et al.* Adjuvant treatment with interleukin-2- and interferon-alpha2a-based chemoimmunotherapy in renal cell carcinoma post tumour nephrectomy: results of a prospectively randomised trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). Br J Cancer, 2005. 92: 843.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15756254/
423. Jocham, D., *et al.* Adjuvant autologous renal tumour cell vaccine and risk of tumour progression in patients with renal-cell carcinoma after radical nephrectomy: phase III, randomised controlled trial. Lancet, 2004. 363: 594.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14987883/
424. Chamie, K., *et al.* Adjuvant Weekly Girentuximab Following Nephrectomy for High-Risk Renal Cell Carcinoma: The ARISER Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol, 2017. 3: 913.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27787547/
425. Haas, N.B., *et al.* Adjuvant Treatment for High-Risk Clear Cell Renal Cancer: Updated Results of a High-Risk Subset of the ASSURE Randomized Trial. JAMA Oncol, 2017. 3: 1249.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28278333/
426. Haas, N.B., *et al.* Initial results from ASSURE (E2805): Adjuvant sorafenib or sunitinib for unfavorable renal carcinoma, an ECOG-ACRIN-led, NCTN phase III trial. J Clin Oncol, 2015. 33: 403.
https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2015.33.7_suppl.403
427. Motzer, R.J., *et al.* Randomized Phase III Trial of Adjuvant Pazopanib Versus Placebo After Nephrectomy in Patients With Localized or Locally Advanced Renal Cell Carcinoma. J Clin Oncol, 2017. 35: 3916.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28902533/
428. Motzer, R.J., *et al.* Adjuvant Pazopanib Versus Placebo After Nephrectomy in Patients With Localized or Locally Advanced Renal Cell Carcinoma: Final Overall Survival Analysis of the Phase 3 PROTECT Trial. Eur Urol, 2021. 79: 334.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33461782/
429. Harshman, L.C., *et al.* Meta-analysis of disease free survival (DFS) as a surrogate for overall survival (OS) in localized renal cell carcinoma (RCC). J Clin Oncol, 2017. 35: 459.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29266178/
430. Lenis, A.T., *et al.* Adjuvant Therapy for High Risk Localized Kidney Cancer: Emerging Evidence and Future Clinical Trials. J Urol, 2018. 199: 43.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28479237/
431. Gross-Goupil, M., *et al.* Axitinib versus placebo as an adjuvant treatment of renal cell carcinoma: results from the phase III, randomized ATLAS trial. Ann Oncol, 2018. 29: 2371.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30346481/
432. Motzer, R.J., *et al.* Adjuvant Sunitinib for High-risk Renal Cell Carcinoma After Nephrectomy: Subgroup Analyses and Updated Overall Survival Results. Eur Urol, 2018. 73: 62.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28967554/
433. Ravaud, A., *et al.* Adjuvant Sunitinib in High-Risk Renal-Cell Carcinoma after Nephrectomy. N Engl J Med, 2016. 375: 2246.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27718781/
434. Eisen, T., *et al.* Adjuvant Sorafenib for Renal Cell Carcinoma at Intermediate or High Risk of Relapse: Results From the SORCE Randomized Phase III Intergroup Trial. J Clin Oncol, 2020. 38: 4064.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33052759/
435. Massari, F., *et al.* Adjuvant Tyrosine Kinase Inhibitors in Treatment of Renal Cell Carcinoma: A Meta-Analysis of Available Clinical Trials. Clin Genitourin Cancer, 2019. 17: e339.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30704796/
436. Choueiri, T.K., *et al.* Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med, 2021. 385: 683.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34407342/
437. Bedke, J., *et al.* 2021 Updated European Association of Urology Guidelines on the Use of Adjuvant Pembrolizumab for Renal Cell Carcinoma. Eur Urol, 2021.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34920897/

438. Bex, A., *et al.* Updated European Association of Urology Guidelines Regarding Adjuvant Therapy for Renal Cell Carcinoma. Eur Urol, 2017. 71: 719.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27986369/
439. Motzer, R., *et al.* Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. N Engl J Med, 2021.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33616314/
440. Staehler, M., *et al.* Adjuvant sunitinib in patients with high-risk renal cell carcinoma: safety, therapy management, and patient-reported outcomes in the S-TRAC trial. Ann Oncol, 2018. 29: 2098.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30412222/
441. Sun, M., *et al.* Adjuvant Vascular Endothelial Growth Factor-targeted Therapy in Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Pooled Analysis. Eur Urol, 2018. 74: 611.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29784193/
442. Flanigan, R.C., *et al.* Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. J Urol, 2004. 171: 1071.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14767273/
443. Clinical Trial to Assess the Importance of Nephrectomy (CARMENA). 2009. 2019 p. NCT00930033.
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00930033
444. Bhindi, B., *et al.* Systematic Review of the Role of Cytoreductive Nephrectomy in the Targeted Therapy Era and Beyond: An Individualized Approach to Metastatic Renal Cell Carcinoma. Eur Urol, 2019. 75: 111.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30467042/
445. Mejean, A., *et al.* Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med, 2018. 379: 417.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29860937/
446. Bex, A., *et al.* Comparison of Immediate vs Deferred Cytoreductive Nephrectomy in Patients With Synchronous Metastatic Renal Cell Carcinoma Receiving Sunitinib: The SURTIME Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol, 2019. 5: 164.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30543350/
447. Powles, T., *et al.* The outcome of patients treated with sunitinib prior to planned nephrectomy in metastatic clear cell renal cancer. Eur Urol, 2011. 60: 448.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21612860/
448. Heng, D.Y., *et al.* Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. Eur Urol, 2014. 66: 704.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24931622/
449. de Bruijn, R., *et al.* Deferred Cytoreductive Nephrectomy Following Presurgical Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-targeted Therapy in Patients with Primary Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma: A Pooled Analysis of Prospective Trial Data. Eur Urol Oncol, 2020. 3: 168.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31956080/
450. Ljungberg, B., *et al.* Survival advantage of upfront cytoreductive nephrectomy in patients with primary metastatic renal cell carcinoma compared with systemic and palliative treatments in a real-world setting. Scand J Urol, 2020. 54: 487.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32897123/
451. Motzer, R.J., *et al.* Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med, 2018. 378: 1277.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29562145/
452. Choueiri, T.K., *et al.* 696O_PR - Nivolumab + cabozantinib vs sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: First results from the randomized phase III CheckMate 9ER trial. Ann Oncol 2020. 31: S1159.
https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)42339-7/fulltext
453. Motzer, R.J., *et al.* Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med, 2019. 380: 1103.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30779531/
454. Soulières, D., *et al.* Pembrolizumab Plus Axitinib Versus Sunitinib as First-Line Therapy for Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC): Subgroup Analysis From KEYNOTE-426 by Prior Nephrectomy 19th annual meeting of the International Kidney Cancer Symposium, 2020. A Virtual Experience.
https://www.urotoday.com/conference-highlights/asco-2021/asco-2021-kidney-cancer/130133

455. Motzer, R.J., *et al.* Phase 3 trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEMBRO) or everolimus (EVE) versus sunitinib (SUN) monotherapy as a first-line treatment for patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (RCC) (CLEAR study). J Clin Oncol, 2021. 39: 269.
https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.269
456. Dabestani, S., *et al.* Local treatments for metastases of renal cell carcinoma: a systematic review. Lancet Oncol, 2014. 15: e549.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25439697/
457. Dabestani, S., *et al.* EAU Renal Cell Carcinoma Guideline Panel. Systematic review methodology for the EAU RCC Guideline 2013. [No abstract available].
458. Brinkmann, O.A., *et al.* The Role of Residual Tumor Resection in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma and Partial Remission following Immunochemotherapy. Eur Urol Suppl, 2007. 6: 641.
https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1569905607000978
459. Alt, A.L., *et al.* Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma. Cancer, 2011. 117: 2873.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21692048/
460. Kwak, C., *et al.* Metastasectomy without systemic therapy in metastatic renal cell carcinoma: comparison with conservative treatment. Urol Int, 2007. 79: 145.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17851285/
461. Petralia, G., *et al.* 450 Complete metastasectomy is an independent predictor of cancer-specific survival in patients with clinically metastatic renal cell carcinoma. Eur Urol Suppl, 2010. 9: 162.
https://www.eusupplements.europeanurology.com/article/S1569-9056(10)60446-0/abstract
462. Russo, P., *et al.* Cytoreductive nephrectomy and nephrectomy/complete metastasectomy for metastatic renal cancer. Sci World J, 2007. 7: 768.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17619759/
463. Staehler, M.D., *et al.* Metastasectomy significantly prolongs survival in patients with metastatic renal cell cancer. J Urol, 2009. 181: 498.
https://www.auajournals.org/article/S0022-5347(09)61409-9/pdf
464. Eggener, S.E., *et al.* Risk score and metastasectomy independently impact prognosis of patients with recurrent renal cell carcinoma. J Urol, 2008. 180: 873.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18635225/
465. Lee, S.E., *et al.* Metastatectomy prior to immunochemotherapy for metastatic renal cell carcinoma. Urol Int, 2006. 76: 256.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16601390/
466. Fuchs, B., *et al.* Solitary bony metastasis from renal cell carcinoma: significance of surgical treatment. Clin Orthop Relat Res, 2005: 187.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15685074/
467. Hunter, G.K., *et al.* The efficacy of external beam radiotherapy and stereotactic body radiotherapy for painful spinal metastases from renal cell carcinoma. Pract Radiat Oncol, 2012. 2: e95.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24674192/
468. Zelefsky, M.J., *et al.* Tumor control outcomes after hypofractionated and single-dose stereotactic image-guided intensity-modulated radiotherapy for extracranial metastases from renal cell carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. 82: 1744.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21596489/
469. Fokas, E., *et al.* Radiotherapy for brain metastases from renal cell cancer: should whole-brain radiotherapy be added to stereotactic radiosurgery?: analysis of 88 patients. Strahlenther Onkol, 2010. 186: 210.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20165820/
470. Ikushima, H., *et al.* Fractionated stereotactic radiotherapy of brain metastases from renal cell carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000. 48: 1389.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11121638/
471. Staehler, M.D., *et al.* Liver resection for metastatic disease prolongs survival in renal cell carcinoma: 12-year results from a retrospective comparative analysis. World J Urol, 2010. 28: 543.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20440505/
472. Amiraliev, A. Treatment strategy in patients with pulmonary metastases of renal cell cancer. Int Cardiovasc Thor Surg, 2012. S20.
https://www.researchgate.net/publication/284295837
473. Zerbi, A., *et al.* Pancreatic metastasis from renal cell carcinoma: which patients benefit from surgical resection? Ann Surg Oncol, 2008. 15: 1161.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18196343/

474. Heng, D.Y., *et al.* Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. J Clin Oncol, 2009. 27: 5794.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19826129/
475. Bedke, J., *et al.* The 2021 Updated European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: Immune Checkpoint Inhibitor-based Combination Therapies for Treatment-naive Metastatic Clear-cell Renal Cell Carcinoma Are Standard of Care. Eur Urol, 2021. 80: 393.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34074559/
476. Harrison, M.R., *et al.* Active surveillance of metastatic renal cell carcinoma: Results from a prospective observational study (MaRCC). Cancer, 2021. 127: 2204.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33765337/
477. Rini, B.I., *et al.* Active surveillance in metastatic renal-cell carcinoma: a prospective, phase 2 trial. Lancet Oncol, 2016. 17: 1317.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27498080/
478. Patel, P.H., *et al.* Targeting von Hippel-Lindau pathway in renal cell carcinoma. Clin Cancer Res, 2006. 12: 7215.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17189392/
479. Yang, J.C., *et al.* A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. N Engl J Med, 2003. 349: 427.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12890841/
480. Patard, J.J., *et al.* Understanding the importance of smart drugs in renal cell carcinoma. Eur Urol, 2006. 49: 633.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16481093/
481. Escudier, B., *et al.* Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med, 2007. 356: 125.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17215530/
482. Bellmunt, J., *et al.* The medical treatment of metastatic renal cell cancer in the elderly: position paper of a SIOG Taskforce. Crit Rev Oncol Hematol, 2009. 69: 64.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18774306/
483. Motzer, R.J., *et al.* Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol, 2009. 27: 3584.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19487381/
484. Motzer, R.J., *et al.* Randomized phase II trial of sunitinib on an intermittent versus continuous dosing schedule as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol, 2012. 30: 1371.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22430274/
485. Bracarda, S., *et al.* Sunitinib administered on 2/1 schedule in patients with metastatic renal cell carcinoma: the RAINBOW analysis. Ann Oncol, 2016. 27: 366.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26685011/
486. Jonasch, E., *et al.* A randomized phase 2 study of MK-2206 versus everolimus in refractory renal cell carcinoma. Ann Oncol, 2017. 28: 804.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28049139/
487. Sternberg, C.N., *et al.* Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol, 2010. 28: 1061.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20100962/
488. Motzer, R.J., *et al.* Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med, 2013. 369: 722.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23964934/
489. Escudier, B., *et al.* Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES Study. J Clin Oncol, 2014. 32: 1412.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24687826/
490. Rini, B.I., *et al.* Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. Lancet, 2011. 378: 1931.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22056247/
491. Dror Michaelson M., *et al.* Phase III AXIS trial of axitinib versus sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: Updated results among cytokine-treated patients. J Clin Oncol 2012. J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr 4546).
https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2012.30.15_suppl.4546

492. Motzer, R.J., *et al.* Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol, 2013. 14: 552.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23598172/
493. Hutson, T.E., *et al.* Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomised open-label phase 3 trial. Lancet Oncol, 2013. 14: 1287.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24206640/
494. Choueiri, T.K., *et al.* Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med, 2015. 373: 1814.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26406150/
495. Choueiri, T.K., *et al.* Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol, 2016. 17: 917.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27279544/
496. Choueiri, T.K., *et al.* Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. J Clin Oncol, 2017. 35: 591.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28199818/
497. Choueiri, T.K., *et al.* Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. Eur J Cancer, 2018. 94: 115.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29550566/
498. Motzer, R.J., *et al.* Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. Lancet Oncol, 2015. 16: 1473.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26482279/
499. Motzer, R.J., *et al.* Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial. J Clin Oncol, 2013. 31: 3791.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24019545/
500. Molina, A.M., *et al.* Efficacy of tivozanib treatment after sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma: crossover of a phase 3 study. Eur J Cancer, 2018. 94: 87.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29547835/
501. Escudier B., *et al.* Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. J Clin Oncol, 2010. 28: 2144.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20368553/
502. Rini, B.I., *et al.* Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. J Clin Oncol, 2008. 26: 5422.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18936475/
503. Rini, B.I., *et al.* Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. J Clin Oncol, 2010. 28: 2137.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20368558/
504. Larkin, J.M., *et al.* Kinase inhibitors in the treatment of renal cell carcinoma. Crit Rev Oncol Hematol, 2006. 60: 216.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16860997/
505. Motzer, R.J., *et al.* Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. Lancet, 2008. 372: 449.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18653228/
506. Ribas, A. Tumor immunotherapy directed at PD-1. N Engl J Med, 2012. 366: 2517.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22658126/
507. Motzer, R.J., *et al.* Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med, 2015. 373: 1803.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26406148/
508. Motzer, R.J., *et al.* Nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma: Updated results with long-term follow-up of the randomized, open-label, phase 3 CheckMate 025 trial. Cancer, 2020.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32673417/
509. McDermott, D.F.L., *et al.* Pembrolizumab monotherapy as first-line therapy in advanced clear cell renal cell carcinoma (accRCC): Results from cohort A of KEYNOTE-427. J Clin Oncol, 2018. 36.
https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4500

510. Albiges, L., *et al.* 711P Nivolumab + ipilimumab (N+I) vs sunitinib (S) for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (aRCC) in CheckMate 214: 4-year follow-up and subgroup analysis of patients (pts) without nephrectomy. Ann Oncol, 2020. 31: S559.
https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)40779-3/fulltext
511. Motzer, R.J., *et al.* 661P Conditional survival and 5-year follow-up in CheckMate 214: First-line nivolumab + ipilimumab (N+I) versus sunitinib (S) in advanced renal cell carcinoma (aRCC). Ann Oncol, 2021. 32: S685.
https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(21)02271-7/fulltext
512. Rini, B.I., *et al.* Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med, 2019. 380: 1116.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30779529/
513. Rini, B.I., *et al.* Pembrolizumab (pembro) plus axitinib (axi) versus sunitinib as first-line therapy for advanced clear cell renal cell carcinoma (ccRCC): Results from 42-month follow-up of KEYNOTE-426. J Clin Oncol, 2021. 39: 4500.
https://www.urotoday.com/conference-highlights/asco-2021/asco-2021-kidney-cancer/130182
514. Tannir, N.M., *et al.* Thirty-month follow-up of the phase III CheckMate 214 trial of first-line nivolumab + ipilimumab (N+I) or sunitinib (S) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC). J Clin Oncol, 2019. 37: 547.
https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.547
515. Powles, T., *et al.* Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol, 2020.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33284113/
516. Motzer, R.J., *et al.* Nivolumab + cabozantinib (NIVO+CABO) versus sunitinib (SUN) for advanced renal cell carcinoma (aRCC): Outcomes by sarcomatoid histology and updated trial results with extended follow-up of CheckMate 9ER. J Clin Oncol, 2021. 39: 308.
https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.308
517. Choueiri T, *et al.*, A phase 3 trial of lenvatinib plus pembrolizumab versus sunitinib as a first-line treatment for patients with advanced renal cell carcinoma:overall survival follow-up analysis (the CLEAR study), In: Kidney Cancer Research Summit. 2021: Philadelphia, USA.
518. Motzer R.J., *et al.* Nivolumab + Ipilimumab (N+I) vs Sunitinib (S) for treatment-naïve advanced or metastatic renal cell carcinoma (aRCC): results from CheckMate 214, including overall survival by subgroups J Immunother Cancer, 2017. Late breaking abstracts, 32nd Annual Meeting and Pre-comference Programs of the Society for Immunotherapy of Cancer: 038.
519. Auvray, M., *et al.* Second-line targeted therapies after nivolumab-ipilimumab failure in metastatic renal cell carcinoma. Eur J Cancer, 2019. 108: 33.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30616146/
520. Ornstein, M.C., *et al.* phase II multi-center study of individualized axitinib (Axi) titration for metastatic renal cell carcinoma (mRCC) after treatment with PD-1 / PD-L1 inhibitors. J Clin Oncol, 2018. 36.
https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4517
521. Coppin, C., *et al.* Targeted therapy for advanced renal cell cancer (RCC): a Cochrane systematic review of published randomised trials. BJU Int, 2011. 108: 1556.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21952069/
522. Rini, B.I., *et al.* Tivozanib versus sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma (TIVO-3): a phase 3, multicentre, randomised, controlled, open-label study. Lancet Oncol, 2020. 21: 95.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31810797/
523. Rini, B.I., *et al.* Pembrolizumab (pembro) plus axitinib (axi) versus sunitinib as first-line therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Outcomes in the combined IMDC intermediate/poor risk and sarcomatoid subgroups of the phase 3 KEYNOTE-426 study. J Clin Oncol, 2019. 37: 4500.
https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4500
524. Choueiri, T.K., *et al.* Efficacy and biomarker analysis of patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC) with sarcomatoid histology (sRCC): Subgroup analysis from the phase III JAVELIN renal 101 trial of first-line avelumab plus axitinib (A + Ax) vs sunitinib (S). Ann Oncol, 2019. 30: v361.
https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)59126-8/fulltext
525. Rini, B.I., *et al.* Atezolizumab plus Bevacizumab Versus Sunitinib for Patients with Untreated Metastatic Renal Cell Carcinoma and Sarcomatoid Features: A Prespecified Subgroup Analysis of the IMmotion151 Clinical Trial. Eur Urol, 2021. 79: 659.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32654802/

526. McDermott, D.F., *et al.* CheckMate 214 post-hoc analyses of nivolumab plus ipilimumab or sunitinib in IMDC intermediate/poor-risk patients with previously untreated advanced renal cell carcinoma with sarcomatoid features. J Clin Oncol, 2019. 37: 4513.
https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4513
527. Choueiri, T., *et al.* 660P Phase III CLEAR trial in advanced renal cell carcinoma (aRCC): Outcomes in subgroups and toxicity update. Ann Oncol, 2021. 32: S683.
https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress/phase-iii-clear-trial-in-advanced-renal-cell-carcinoma-arcc-outcomes-in-subgroups-and-toxicity-update
528. Hudes, G., *et al.* Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med, 2007. 356: 2271.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17538086/
529. Gore, M.E., *et al.* Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial. Lancet Oncol, 2009. 10: 757.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19615940/
530. Sánchez P., *et al.* Non-clear cell advanced kidney cancer: is there a gold standard? Anticancer Drugs 2011. 22 S9.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21173605/
531. Koh, Y., *et al.* Phase II trial of everolimus for the treatment of nonclear-cell renal cell carcinoma. Ann Oncol, 2013. 24: 1026.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23180114/
532. Tannir, N.M., *et al.* A phase 2 trial of sunitinib in patients with advanced non-clear cell renal cell carcinoma. Eur Urol, 2012. 62: 1013.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22771265/
533. Ravaud A., *et al.* First-line sunitinib in type I and II papillary renal cell carcinoma (PRCC): SUPAP, a phase II study of the French Genito-Urinary Group (GETUG) and the Group of Early Phase trials (GEP) J. Clin Oncol, 2009. Vol 27, No 15S: 5146.
https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2009.27.15_suppl.5146
534. Escudier, B., *et al.* Open-label phase 2 trial of first-line everolimus monotherapy in patients with papillary metastatic renal cell carcinoma: RAPTOR final analysis. Eur J Cancer, 2016. 69: 226.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27680407/
535. Srinivasan, R., *et al.* Results from a phase II study of bevacizumab and erlotinib in subjects with advanced hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC) or sporadic papillary renal cell cancer. J Clin Oncol, 2020. 38: 5004.
https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.5004
536. Pal, S.K., *et al.* A comparison of sunitinib with cabozantinib, crizotinib, and savolitinib for treatment of advanced papillary renal cell carcinoma: a randomised, open-label, phase 2 trial. Lancet, 2021. 397: 695.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33592176/
537. Choueiri, T.K., *et al.* Efficacy of Savolitinib vs Sunitinib in Patients With MET-Driven Papillary Renal Cell Carcinoma: The SAVOIR Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol, 2020. 6: 1247.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32469384/
538. Msaouel, P., *et al.* Updated Recommendations on the Diagnosis, Management, and Clinical Trial Eligibility Criteria for Patients With Renal Medullary Carcinoma. Clin Genitourin Cancer, 2019. 17: 1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30287223/
539. Beckermann, K.E., *et al.* Clinical and immunologic correlates of response to PD-1 blockade in a patient with metastatic renal medullary carcinoma. J Immunother Cancer, 2017. 5: 1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28105368/
540. Sodji, Q., *et al.* Predictive role of PD-L1 expression in the response of renal Medullary carcinoma to PD-1 inhibition. J Immunother Cancer, 2017. 5: 62.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28807004/
541. Rathmell, W.K., *et al.* High-dose-intensity MVAC for Advanced Renal Medullary Carcinoma: Report of Three Cases and Literature Review. Urology, 2008. 72: 659.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18649931/
542. Jonasch, E., *et al.* Belzutifan for Renal Cell Carcinoma in von Hippel-Lindau Disease. N Engl J Med, 2021. 385: 2036.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34818478/
543. Jonasch, E., *et al.* Pazopanib in patients with von Hippel-Lindau disease: a single-arm, single-centre, phase 2 trial. Lancet Oncol, 2018. 19: 1351.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30236511/

544. Antonelli, A., *et al.* Features of Ipsilateral Renal Recurrences After Partial Nephrectomy: A Proposal of a Pathogenetic Classification. Clin Genitourin Cancer, 2017. 15: 540.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28533051/
545. Bertolo, R., *et al.* Low Rate of Cancer Events After Partial Nephrectomy for Renal Cell Carcinoma: Clinicopathologic Analysis of 1994 Cases with Emphasis on Definition of "Recurrence". Clin Genitourin Cancer, 2019. 17: 209.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31000486/
546. Kreshover, J.E., *et al.* Renal cell recurrence for T1 tumors after laparoscopic partial nephrectomy. J Endourol, 2013. 27: 1468.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24074156/
547. Wah, T.M., *et al.* Radiofrequency ablation (RFA) of renal cell carcinoma (RCC): experience in 200 tumours. BJU Int, 2014. 113: 416.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24053769/
548. Herout, R., *et al.* Surgical resection of locally recurrent renal cell carcinoma after nephrectomy: Oncological outcome and predictors of survival. Urol Oncol, 2018. 36: 11 e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28927783/
549. Thomas, A.Z., *et al.* Surgical Management of Local Retroperitoneal Recurrence of Renal Cell Carcinoma after Radical Nephrectomy. J Urol, 2015. 194: 316.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25758610/
550. Marchioni, M., *et al.* Management of local recurrence after radical nephrectomy: surgical removal with or without systemic treatment is still the gold standard. Results from a multicenter international cohort. Int Urol Nephrol, 2021. 53: 2273.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34417970/
551. Itano, N.B., *et al.* Outcome of isolated renal cell carcinoma fossa recurrence after nephrectomy. J Urol, 2000. 164: 322.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10893575/
552. Margulis, V., *et al.* Predictors of oncological outcome after resection of locally recurrent renal cell carcinoma. J Urol, 2009. 181: 2044.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19286220/
553. Russell, C.M., *et al.* Multi-institutional Survival Analysis of Incidental Pathologic T3a Upstaging in Clinical T1 Renal Cell Carcinoma Following Partial Nephrectomy. Urology, 2018. 117: 95.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29678662/
554. Srivastava, A., *et al.* Incidence of T3a up-staging and survival after partial nephrectomy: Size-stratified rates and implications for prognosis. Urol Oncol, 2018. 36: 12.e7.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28970053/
555. Sandhu, S.S., *et al.* Surgical excision of isolated renal-bed recurrence after radical nephrectomy for renal cell carcinoma. BJU Int, 2005. 95: 522.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15705072/
556. Master, V.A., *et al.* Management of isolated renal fossa recurrence following radical nephrectomy. J Urol, 2005. 174: 473.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16006867/
557. Psutka, S.P., *et al.* Renal fossa recurrence after nephrectomy for renal cell carcinoma: prognostic features and oncological outcomes. BJU Int, 2017. 119: 116.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27489013/
558. Martini, A., *et al.* Salvage Robot-assisted Renal Surgery for Local Recurrence After Surgical Resection or Renal Mass Ablation: Classification, Techniques, and Clinical Outcomes. Eur Urol, 2021. 80: 730.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34088520/
559. Ierardi, A.M., *et al.* Percutaneous microwave ablation therapy of renal cancer local relapse after radical nephrectomy: a feasibility and efficacy study. Med Oncol, 2020. 37: 27.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32166412/
560. Ushijima, Y., *et al.* Cryoablation for Secondary Renal Cell Carcinoma After Surgical Nephrectomy. Cardiovasc Intervent Radiol, 2021. 44: 414.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33205290/
561. Johnson, A., *et al.* Feasibility and outcomes of repeat partial nephrectomy. J Urol, 2008. 180: 89.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18485404/
562. Mouracade, P., *et al.* Imaging strategy and outcome following partial nephrectomy. Urol Oncol, 2017. 35: 660.e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28863862/

563. Dabestani, S., *et al.* Increased use of cross-sectional imaging for follow-up does not improve post-recurrence survival of surgically treated initially localized R.C.C.: results from a European multicenter database (R.E.C.U.R.). Scand J Urol, 2019. 53: 14.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30907214/
564. Rieken, M., *et al.* Predictors of Cancer-specific Survival After Disease Recurrence in Patients With Renal Cell Carcinoma: The Effect of Time to Recurrence. Clin Genitourin Cancer, 2018. 16: e903.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29653814/
565. Capitanio, U., *et al.* Hypertension and Cardiovascular Morbidity Following Surgery for Kidney Cancer. Eur Urol Oncol, 2020. 3: 209.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31411993/
566. Lam, J.S., *et al.* Renal cell carcinoma 2005: new frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy. J Urol, 2005. 173: 1853.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15879764/
567. Scoll, B.J., *et al.* Age, tumor size and relative survival of patients with localized renal cell carcinoma: a surveillance, epidemiology and end results analysis. J Urol, 2009. 181: 506.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19084868/
568. Beisland, C., *et al.* A prospective risk-stratified follow-up programme for radically treated renal cell carcinoma patients: evaluation after eight years of clinical use. World J Urol, 2016. 34: 1087.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26922650/
569. Stewart-Merrill, S.B., *et al.* Oncologic Surveillance After Surgical Resection for Renal Cell Carcinoma: A Novel Risk-Based Approach. J Clin Oncol, 2015. 33: 4151.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26351352/
570. Rini, B.I., *et al.* Validation of the 16-Gene Recurrence Score in Patients with Locoregional, High-Risk Renal Cell Carcinoma from a Phase III Trial of Adjuvant Sunitinib. Clin Cancer Res, 2018. 24: 4407.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29773662/
571. Bruno, J.J., 2nd, *et al.* Renal cell carcinoma local recurrences: impact of surgical treatment and concomitant metastasis on survival. BJU Int, 2006. 97: 933.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16643473/
572. Bani-Hani, A.H., *et al.* Associations with contralateral recurrence following nephrectomy for renal cell carcinoma using a cohort of 2,352 patients. J Urol, 2005. 173: 391.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15643178/
573. Schaner, E.G., *et al.* Comparison of computed and conventional whole lung tomography in detecting pulmonary nodules: a prospective radiologic-pathologic study. Am J Roentgenol, 1978. 131: 51.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/97985/
574. Patel, T. Lung Metastases Imaging. 2017.
https://emedicine.medscape.com/article/358090-overview
575. Chang, A.E., *et al.* Evaluation of computed tomography in the detection of pulmonary metastases: a prospective study. Cancer, 1979. 43: 913.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/284842/
576. Doornweerd, B.H., *et al.* Chest X-ray in the follow-up of renal cell carcinoma. World J Urol, 2014. 32: 1015.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24096433/
577. Sountoulides, P., *et al.* Atypical presentations and rare metastatic sites of renal cell carcinoma: a review of case reports. J Med Case Rep, 2011. 5: 429.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21888643/
578. Kattan, M.W., *et al.* A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. J Urol, 2001. 166: 63.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11435824/
579. Lam, J.S., *et al.* Postoperative surveillance protocol for patients with localized and locally advanced renal cell carcinoma based on a validated prognostic nomogram and risk group stratification system. J Urol, 2005. 174: 466.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16006866/
580. Cindolo, L., *et al.* Comparison of predictive accuracy of four prognostic models for nonmetastatic renal cell carcinoma after nephrectomy: a multicenter European study. Cancer, 2005. 104: 1362.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16116599/
581. Skolarikos, A., *et al.* A review on follow-up strategies for renal cell carcinoma after nephrectomy. Eur Urol, 2007. 51: 1490.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17229521/

582. Chin, A.I., *et al.* Surveillance strategies for renal cell carcinoma patients following nephrectomy. Rev Urol, 2006. 8: 1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16985554/
583. Karakiewicz, P.I., *et al.* A preoperative prognostic model for patients treated with nephrectomy for renal cell carcinoma. Eur Urol, 2009. 55: 287.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18715700/
584. Cho, H., *et al.* Comorbidity-adjusted life expectancy: a new tool to inform recommendations for optimal screening strategies. Ann Intern Med, 2013. 159: 667.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24247672/

10. ÇIKAR ÇATIŞMASI

Renal Hücre Kanseri Yönergeleri Panelinin tüm üyeleri, potansiyel bir çıkar çatışması kaynağı olarak algılanabilecek tüm ilişkileri hakkında açıklama beyanları sunmuştur. Bu bilgilere Avrupa Üroloji Derneği web sitesi aracılığıyla herkese açık olarak erişilebilir.: https://uroweb.org/guideline/renal- cell-carcinoma/?type=panel/.

Bu kılavuz belge, Avrupa Üroloji Derneği'nin mali desteğiyle geliştirilmiştir. Hiçbir dış finansman ve destek kaynağı dahil edilmemiştir. EAU, kar amacı gütmeyen bir kuruluştur ve finansman, idari yardım ve seyahat ve toplantı masrafları ile sınırlıdır. Hiçbir ücret veya diğer geri ödeme sağlanmadı.

11. KAYNAK BİLGİLERİ

EAU Yönergelerine atıf yapılacak format, atıfın göründüğü derginin stil rehberine bağlı olarak değişecektir. Buna göre, yazar sayısı veya örneğin yayıncının, yerin veya bir ISBN numarasının dahil edilip edilmeyeceği değişebilir.

Tüm Kılavuz İlkelerin derlenmesine şu şekilde atıfta bulunulmalıdır:
EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022. ISBN 978-94-92671-16-5.

Bir yayıncı ve/veya konum gerekliyse, şunu ekleyin:
EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/

Bireysel kılavuzlara yapılan referanslar aşağıdaki şekilde yapılandırılmalıdır:
Katkıda bulunanların adları. Kaynağın başlığı. Yayın türü. ISBN'si. Yayıncı ve yayıncı konumu, yıl.

Avrupa Üroloji Derneği (EAU)

Testis Kanseri Kılavuzu

M.P. Laguna (Chair), P. Albers, F. Algaba,
C. Bokemeyer, J.L. Boormans,
D. di Nardo (Patient advocate), S. Fischer,
K. Fizazi, H. Gremmels (Patient advocate), R. Leão,
D. Nicol, N. Nicolai, J. Oldenburg, T. Tandstad
Guidelines Associates: J. Mayor de Castro, C.D. Fankhauser,
F. Janisch, T. Muilwijk
Consultant radiologist: Y. Jain
Guidelines Office: R. Shepherd

Çeviri: Dr. Berk Yasin EKENCİ
Dr. Hüseyin Mert DURAK

© European Association of Urology 2022

European Association of Urology

İÇİNDEKİLER SAYFA

1. GİRİŞ 5
   1.1. Amaç ve Hedefler 5
   1.2. Panel Kompozisyonu 5
   1.3. Mevcut Yayınlar 5
   1.4. Yayın Geçmişi ve Değişikliklerin Özeti 5
      1.4.1. Yayın Geçmişi 5
      1.4.2. Değişikliklerin Özeti 5

2. YÖNTEMLER 5
   2.1. Derleme 6
   2.2. Gelecek Hedefleri 6

3. EPİDEMİYOLOJİ, ETİYOLOJİ VE PATOLOJİ 6
   3.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji 6
   3.2. Histolojik Sınıflandırma 7

4. EVRELEME VE SINIFLANDIRMA SİSTEMLERİ 8
   4.1. Evreleme 8
   4.2. Uluslararası Kanser Kontrol Prognostik Grupları Birliği 9
   4.3. Metastatik Testis Kanserinin Prognostik Risk Grupları İçin Uluslararası Germ Hücreli Kanser İşbirliği Sınıflandırması 10

5. TANISAL DEĞERLENDİRME 11
   5.1. Fizik Muayene 11
   5.2. Görüntüleme 11
      5.2.1. Testis Ultrasonografisi 11
      5.2.2. Bilgisayarlı Tomografi 11
      5.2.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme 12
      5.2.4. Florodeoksiglukoz-pozitron Emisyon Tomografisi 12
      5.2.5. Kemik Taraması 12
   5.3. Serum Tümör Belirteçleri 12
      5.3.1. Ameliyat Öncesi Serum Tümör Belirteçleri 12
      5.3.2. Orşiektomi Sonrası Serum Tümör Belirteçleri 12
      5.3.3. Diğer Tümör Belirteçleri 13
   5.4. İnguinal Eksplorasyon ve İlk Yönetim 13
      5.4.1. Orşiektomi 13
      5.4.2. Testis Koruyucu Cerrahi 13
      5.4.3. Testis Protezinin Takılması 13
      5.4.4. Kontralateral Biyopsi 13
   5.5. Testisin Patolojik İncelemesi 14
   5.6. Tarama 16
   5.7. Fertilite ve Fertilite ile İlgili Sorunlar Üzerindeki Etki 16
   5.8. Testis Kanseri Tanısı ve Evrelemesi İçin Kılavuzlar 17

6. PROGNOZ 18
   6.1. Klinik Evre I Testis Kanserinde Metastatik Nüks İçin Risk Faktörleri 18

7. HASTALIK YÖNETİMİ 18
   7.1. Evre I Germ Hücreli Tümörler 18
      7.1.1. Germ Hücreli Neoplazi "İn situ" (GHNIS) 18
      7.1.2. Seminom Germ Hücreli Tümör Klinik Evre I (SGHT KE I) 19
         7.1.2.1. Aktif İzlem 19
         7.1.2.2. Adjuvan Kemoterapi 19
         7.1.2.3. Adjuvan Radyoterapi 19
         7.1.2.4. Riske Göre Uyarlanmış Tedavi 19
         7.1.2.5. Klinik Evre I Seminom Testis Tümörlerinin Tedavisi İçin Kılavuzlar 20

7.1.3. Non-Seminom Germ Hücreli Tümörler Klinik Evre I (KE I-NSGHT) 20
7.1.3.1. Aktif İzlem 20
7.1.3.2. Retroperitoneal Lenf Nodu Diseksiyonu (RPLND) 21
7.1.3.3. Adjuvan Kemoterapi 21
7.1.3.4. Riske Göre Uyarlanmış Tedavi 22
7.1.3.5. Somatik Malign Bileşenli Post-pubertal Teratom 22
7.1.3.6. Klinik Evre I Non-seminom Testis Tedavisi İçin Kılavuzlar 22
7.1.3.7. Vasküler İnvazyona Dayalı Klinik Evre I Non-seminom Germ Hücreli Tümör İçin Riske Uyarlanmış Tedavi 23
7.2. Metastatik Germ Hücreli Tümörler 24
7.2.1. Yükselmiş (Persistan) Serum Tümör Belirteçleri İle Klinik Evre I 24
7.2.2. Metastatik Hastalık (evre IIA/B) 24
7.2.2.1. Evre II A/B Seminom 24
7.2.2.2. Evre II A/B Non-seminom (NSGHT) 25
7.2.3. Metastatik Hastalık (Evre II C ve III) 26
7.2.3.1. Birincil Kemoterapi 26
7.2.3.1.1. İyi Prognoz Risk Grubu-Seminomatöz Germ Hücreli Tümör 26
7.2.3.1.2. Orta Prognoz Risk Grubu-Seminomatöz Germ Hücreli Tümör 27
7.2.3.1.3. İyi Prognoz Risk Grubu-Non-seminom Germ Hücreli Tümör 27
7.2.3.1.4. Orta Prognoz Risk Grubu-Non-seminom Germ Hücreli Tümör 27
7.2.3.1.5. Kötü Prognoz Risk Grubu-Non-Seminom Olmayan Germ Hücreli Tümör 27
7.2.3.1.6. Kemoterapi Sırasında Tromboembolik Olayların Önlenmesi 28
7.3. Tedavi Değerlendirilmesi ve İleri Tedavi 30
7.3.1. Tedavi Değerlendirmesi 30
7.3.2. Rezidüel Tümör Rezeksiyonu 30
7.3.2.1. Seminom 30
7.3.2.2. Non-seminom 30
7.3.3. Birden Fazla Bölgenin Etkilenmesi Durumunda Ameliyatın Sıralanması 31
7.3.3.1. Ameliyatın Kalitesi Ve Etkinliği 31
7.3.3.2. Kurtarma Ve Çaresizlik Cerrahisi 31
7.3.3.3. Sekonder Cerrahi Sonrası Konsolidasyon Kemoterapisi 32
7.3.4. Nüks Veya Dirençli Hastalık İçin Sistemik Kurtarma Tedavisi 32
7.3.5. İkinci Nüks 33
7.3.5.1. Geç Nüks (Birinci Basamak Tedavinin Bitiminden İki Yıldan Fazla Bir Süre Sonra) 34
7.3.6. Beyin Metastazlarının Tedavisi 34
7.3.6.1. Metastatik Testis Germ Hücreli Tümörlerin Tedavisi İçin Kılavuzlar 34

8. KÜRATİF TEDAVİ SONRASI TAKİP 35
8.1. Takip İçin Minimum Tavsiyeler 35
8.2. Testis Kanseri Kür Sonrası Yaşam Kalitesi Ve Uzun Süreli Toksisiteler 37
8.2.1. İkinci Malign Neoplazmalar (İMN) 37
8.2.2. Lösemi 38
8.2.3. Enfeksiyonlar 38
8.2.4. Pulmoner Komplikasyonlar 38
8.2.5. Kardiyovasküler Toksisite 38
8.2.6. Raynaud Benzeri Fenomenler, Nörotoksisite ve Ototoksisite 39
8.2.7. Kognitif Fonksiyonlar 40
8.2.8. Nefrotoksisite 40
8.2.9. Hipogonadizm 40
8.2.10. Tükenmişlik 41
8.2.11. Yaşam Kalitesi 41

9. NADİR YETİŞKİN TESTİKÜLER VE PARA-TESTİKÜLER TÜMÖRLERİ 42
9.1. Sınıflandırma 42
9.2. Spermatositik Tümörler 42
9.3. Seks Kord-stromal Tümörler 42
9.3.1. Leydig Hücreli Tümörler 42
9.3.2. Sertoli Hücreli Tümörler 42
9.3.3. Granüloza Hücreli Tümör 42
9.3.4. Tekoma/Fibroma Grubu Tümörler 42
9.3.5. Epididim veya Spermatik Kordun Paratestiküler Tümörleri 43
9.4. Tunika Vajinalis Testisin Mezotelyoması 43

10. REFERANS 43

11. ÇIKAR ÇATIŞMASI 65

12. ATIF BİLGİLERİ 65

1. GİRİŞ

1.1 Amaç ve Hedefler

Bu kılavuzların amacı, testis kanseri olan hastaların tanı ve tedavisi için mevcut kanıtları sunmaktır. Testis kanseri (TK), çoğunlukla genç erkekleri etkilemektedir ve tüm ürolojik kanserlerin %5'ini oluşturmaktadır. Bu kılavuz, spermatositik tümör ve seks kord/gonadal stromal tümörler dahil olmak üzere erkekte post-pubertal testis germ hücreli tümörleri (TGHT'ler) ele almaktadır.

Klinik kılavuzların uzmanlar için mevcut en iyi kanıtları sunduğu, ancak kılavuz tavsiyelerini takip etmenin mutlaka en iyi sonucu vermeyeceği vurgulanmalıdır. Kılavuzlar, bireysel hastalar için tedavi kararları verirken asla klinik uzmanlığın yerini alamaz. Bunun yerine kişisel değerleri ve referansları/hastaların bireysel koşullarını da hesaba katılması gereken kararlara odaklanmaya yardımcı olur. Yönergeler zorunlu değildir ve yasal bir bakım standardı olma iddiasında değildir.

1.2. Panel Kompozisyonu

TK hakkında Avrupa Üroloji Derneği (EAU) Kılavuz İlkeleri Paneli; ürologlar, tıbbi onkologlar, radyasyon onkoloğu ve patolog dahil olmak üzere çok disiplinli bir klinisyen grubundan oluşur. Gerektiğinde, diğer uzmanlık alanlarından danışmanlarda sağlar. Bu panelin üyeleri uzmanlıklarına dayalı olarak, TK hastalarını tedavi eden profesyonelleri temsil etmek üzere seçilmiştir. Bu belgenin hazırlanmasında yer alan tüm uzmanlar, EAU web sitesinde görüntülenebilecek potansiyel çıkar çatışması beyanları sunmuştur: http://www.uroweb.org/guideline/testicular-cancer/.

1.3. Mevcut Yayınlar

Hızlı başvuru belgesi (Cep yönergeleri) basılı olarak ve iOS ve Android cihazlar için bir uygulama olarak mevcuttur. Bunlar tam metin versiyonu ile birlikte danışma gerektirebilecek kısaltılmış versiyonlardır. EAU Testis Kanseri Kılavuzlarının tüm versiyonlarının bir dizi çevirisinin yanı sıra çeşitli bilimsel yayınlar da mevcuttur. Tüm belgelere EAU web sitesinden erişilebilir: http://www.uroweb.org/guideline/testicularcancer/ .

1.4. Yayın Geçmişi ve Değişikliklerin Özeti

1.4.1. Yayın Geçmişi

EAU, 2001 yılında TK ile ilgili ilk kılavuzları yayınladı. 2008'den beri TK Kılavuzları, testis stromal tümörleri hakkında ayrı bir bölüm içermektedir. Bu belge 2021 yayınının sınırlı bir güncellemesini sunar. Derleme makaleleri, derneğin bilimsel dergisi European Urology'de yayınlanmıştır ve en son versiyonu 2015'e dayanmaktadır [1].

1.4.2. Değişikliklerin Özeti

2022 Testis Kanseri Rehberi için dokümanın tamamına yeni referanslar eklenmiştir. Bu yayındaki önemli değişiklikler şunları içerir:

- Stromal tümörlerle ilgili bölüm yeni bir başlık altında yeniden yapılandırılmış ve revize edilmiştir: "Nadir erişkin para- ve testis tümörleri".
- Tüm bölümler gözden geçirilmiş ve kılavuzdaki destekleyici metin ve tavsiyeler yeniden ifade edilmiş ve revize edilmiştir.
- Metin boyunca kanıt özetleri eklendi.
- Eski alıntılar yenilendi ve daha yeni referanslarla değiştirildi.
- Kılavuz tavsiyelerine ilişkin önemli bilgiler içerdiğinden, kapsam araştırması sonlandırma tarihinden sonra belirlenen bir dizi makale dahil edilmiştir.
- Sisplatin-etoposid ile tedavi edilen hastalarda metastatik testis germ hücreli tümörler için 1997 Uluslararası Germ Hücre Kanseri İşbirliği Grubu (IGCCCG) prognostik risk faktörü tabanlı sisteminin yakın zamanda yeniden valide edilmesi, eski kemoterapinin yerine ilgili referanslara sahip versiyon metne dahil edilmiştir.
- Kemoterapi alan metastatik germ hücreli tümörleri (GHT'ler) olan erkeklerde venöz tromboemboli (VTE) profilaksisi ile ilgili yeni destekleyici metinler eklendi.

2. YÖNTEMLER

Yeni ve ilgili kanıtlar tanımlanmış, derlenmiş ve literatürün yapılandırılmış bir değerlendirmesi yoluyla değerlendirilmiştir. Arama yalnızca İngilizce dilinde yayınlanan yüksek düzeyde kanıtları temsil eden çalışmalarla (yani meta-analizli sistematik incelemeler, randomize kontrollü çalışmalar [RKÇ'ler] ve prospektif randomize

olmayan karşılaştırmalı çalışmalar) sınırlıydı. Arama Nisan 2020 ile Haziran 2021 arasında yayınlanan makalelerle sınırlıydı ve testis stromal tümörlerini içeriyordu. Arama kapsamındaki veritabanları arasında PubMed, Ovid, EMBASE ve Cochrane Central Register of Controlled Trials ve Cochrane Database of Systematic Reviews yer aldı. Tekilleştirmeden sonra toplam 1.959 benzersiz kayıt tanımlandı, alındı veuygunluk açısından tarandı. 58 yeni ve güncellenmiş referans 2022 Kılavuzuna dahil edilmiştir. Ayrıntılı bir arama stratejisi çevrimiçi olarak mevcuttur: http://uroweb.org/guideline/testicular-cancer/?type=appendices-publications .

Kılavuzlardaki her bir tavsiye için, temeli değiştirilmiş bir GRADE metodolojisine [2, 3] dayanan bir çevrimiçi güç derecelendirme formu eşlik eder. Her bir güç derecelendirme formu, bir dizi temel unsuru ele alır:

1. Tavsiye için var olan kanıtların genel kalitesi, bu metinde kullanılan referanslar, Oxford Kanıta Dayalı Tıp Kanıt Düzeyleri Merkezi'nden değiştirilmiş bir sınıflandırma sistemine göre derecelendirilir [4].
2. Etkinin büyüklüğü (bireysel veya birleşik etkiler).
3. Sonuçların kesinliği (kesinlik, tutarlılık, heterojenlik ve diğer istatistiksel veya çalışmayla ilgili faktörler).
4. İstenen ve istenmeyen sonuçlar arasındaki denge.
5. Hasta değerlerinin ve tercihlerinin müdahale üzerindeki etkisi.
6. Hastanın tercihi.

Bu temel unsurlar, panellerin her bir tavsiyenin güç derecesini tanımlamak için kullandığı temeldir. Her önerinin gücü, 'güçlü' veya 'zayıf' [5] sözcükleri ile temsil edilir. Her önerinin gücü, alternatif yönetim stratejilerinin arzu edilen ve istenmeyen sonuçları, kanıtların kalitesi (tahminlerin kesinliği dahil) ve hasta değerleri ve tercihlerinin doğası ve değişkenliği arasındaki denge ile belirlenir.

Ek bilgiler bu baskının genel Metodoloji bölümünde ve EAU web sitesinde çevrimiçi olarak bulunabilir: www.uroweb.org/guidelines .

EAU Yönergelerini destekleyen derneklerin bir listesi de yukarıdaki adresten çevrimiçi olarak görüntülenebilir.

2.1. Derleme

2020 Yönergeleri belgesi, yayınlandıktan sonra hakem değerlendirmesine tabi tutulmuştur.

2.2. Gelecek Hedefleri

- Cinsel Sağlık ve Üreme Sağlığı ile işbirliği içinde küçük testis kitlelerinin teşhisinde ultrasonun (US) değerine ilişkin tanısal doğruluk üzerine sistematik bir inceleme üretilmiş ve hakem incelemesi altındadır.
- Hasta dernekleri ile tavsiyelerin gözden geçirilmesi ve tartışılması devam etmektedir.
- Hasta dernekleri ile işbirliği içinde bir TK hayatta kalma planının geliştirilmesi planlanmaktadır.
- Klinik Evre I seminom testis hastalarında, Kılavuz İlkeler Ofisi Metotlar Komitesi tarafından onaylanan ve beş uluslararası merkezden alınan verileri içeren, klinik evre I seminom testis hastalarındaki patolojik faktörlerin değeri üzerine bir Bireysel Hasta Verileri (IPD) prognostik faktör çalışması şu anda analiz aşamasındadır.
- Teşhis, tedavi KE I ve metastatik hastalığın tedavisi ile ilgili Bakım Yolları ve TK'de Hile Sayfaları EAU GO ile işbirliği içinde hazırlanmaktadır.

3. EPİDEMİYOLOJİ, ETİYOLOJİ ve PATOLOJİ

3.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Testis kanseri, batı toplumlarında yılda 100.000 erkekte 3 ila 10 yeni vaka ile yetişkin neoplazmalarının %1'ini ve ürolojik tümörlerin %5'ini oluşturmaktadır [6]. İnsidansı son yıllarda özellikle endüstriyel toplumlarda artmıştır [7 , 8] ve artmaya devam etmektedir. Tanı anında vakaların %1-2'si bilateraldir ve baskın histoloji germ hücreli tümörlerdir (GHT) (vakaların %90-95'i) [6]. İnsidansların pik yaptığı dönemler; non-seminom testis (NST) ve mikst GHT hastaları için 3.dekat, seminom testis (ST) için ise 4.dekattır. TGHT hastalarının %5'inde primer tümör ekstragonodal yerleşimlidir [9].

Gelişimlerine ve epigenetik özelliklerine göre iki temel TGHT kategorisi vardır. Çoğu malign post-pubertal TGHT'ler (veya tip II GHT'ler), germ hücreli neoplazi "in situ" (GHNIS) kaynaklıdır. Klinik ve histolojik olarak

seminomlar ve non-seminomlar olarak alt gruplara ayrılırlar. Daha sonra ise embriyonal karsinom, yolk sac, koryokarsinom ve teratomun somatik ve ekstra-embriyonal varyantlarını içerirler [10].

GHNIS ile ilişkisi olmayan tümörler arasında erken pediatrik yaşta teşhis edilen prepubertal tip teratom ve yolk sac (Tip I), yaşlılarda teşhis edilen spermatositik tümörler (Tip III) bulunur. Prepubertal tip teratom/yolk sac ile GHNIS ilişkili olmayan seminomlardaki teratom ve yolk sac elementleri arasında benzer histoloji olmasına rağmen, bunların ayrı ve birbirinden bağımsız bir patogenezi vardır [10].

Genel olarak tip II TGHT, düşük mutasyon yüküne ve birkaç somatik değişikliğe sahiptir. Spesifik bir tekrarlayan genetik belirteç –kromozom 12'nin kısa kolunun bir izokromozomu (i12p)– invaziv GHNIS ile ilişkili TGHT'lerin çoğunda fazlaca bulunmaktayken[10 , 11], GHNIS'de [12] bulunmaz.

Bununla birlikte çoğunlukla seminomlar olmak üzere bazı tip II TGHT'ler, 12p'lik bir kromozom fazlalığı içermemektedirler ve özellikli cKIT mutasyonları bulundurmaktadırlar. Bu mutasyonlar olmadan GHNIS, invaziv GHT'lere progrese olmayacaktır [10]. Tip II TGHT'lerdeki diğer önemli kromozomal anormallikler; 7, 8, 21'lik kromozom fazlalığı ve 1p, 11, 13 ve 18 kromozomlarının kaybıdır [13].

TK gelişimi için epidemiyolojik risk faktörleri; testiküler disgenezi sendromu (kriptorşidizmi kapsayan), hipospadias, azalmış spermatogenez ve bozulmuş fertilite [14-16], cinsiyet gelişimi bozuklukları/farklılıkları olarak sayılabilir[17]. Ek risk faktörleri arasında birinci derece akrabalarda TK öyküsü ve kontralateral testis tümörü veya GHNIS varlığı yer alır [14 , 18-24]. Yakın zamanda genom çapında ilişkilendirme çalışmaları, TK gelişmi için rölatif risk artışına yol açan saptanabilir duyarlılık lokusları olduğunu ortaya çıkarmıştır[25].

3.2. Histolojik Sınıflandırma

Aşağıda gösterilen ve önerilen patolojik sınıflandırma, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) patolojik sınıflandırmasının 2016 güncellemesine dayanmaktadır [26].

1. **Germ hücreli tümörler**
   - Germ hücre neoplazisi in situ (GHNIS)
2. **GHNIS'den türeyenler**
   - Seminom
   - Embriyonal karsinom
   - Yolk sac tümörü, puberte sonrası tip
   - Trofoblastik tümörler
   - Teratom, puberte sonrası tip
   - Somatik malign komponentli teratom
   - Mikst germ hücreli tümörler
3. **GHNIS ile ilgisi olmayan germ hücreli tümörler**
   - Spermatositik tümör
   - Yolk sac tümörü, puberte öncesi tip
   - Mikst germ hücreli tümör, puberte öncesi tip
4. **Seks kord/stromal tümörler**
   - Leydig hücreli tümör
     - Malign Leydig hücreli tümör
   - Sertoli hücreli tümör
     - Malign Sertoli hücreli tümör
     - Büyük hücreli kalsifiye Sertoli hücreli tümör
     - İntratübüler büyük hücreli hyalinize Sertoli hücreli neoplazi
   - Granüloza hücreli tümör
     - Erişkin tip
     - Juvenil tip
   - Tekoma/fibroma grubu tümörler
   - Diğer seks kordu/gonadal stromal tümörler
     - Mikst
     - Sınıflandırılmamış
   - Hem germ hücre hem de seks kordu/gonadal stromal içeren tümörler
     - Gonadoblastom

5. **Çeşitli spesifik olmayan stromal tümörler**
   - Ovariyan epitel tümörleri
   - Toplama kanalları ve rete testis tümörleri
     - Adenom
     - Karsinom
   - Paratestiküler yapıların tümörleri
     - Adenomatoid tümör
     - Mezotelyoma (epitelioid, bifazik)
     - Epididim tümörleri
   - Epididim kistadenomu
   - Papiller kistadenom
   - Epididim adenokarsinomu
   - Spermatik kord ve testiküler adnekslerin mezenkimal tümörleri

4. EVRELEME VE SINIFLANDIRMA SİSTEMLERİ

4.1. Evreleme

Hastalığın anatomik yaygınlığını değerlendirmek için Uluslararası Kansere Karşı Birliği'nin (UICC) 2016 Tümör, Nod, Metastaz (TNM) sınıflandırması önerilir (Tablo 4.1) [27].

Tablo 4.1: Testis kanseri için TNM sınıflandırması (UICC, 2016, 8. baskıdan uyarlanmıştır.) [27]

pT – Primer Tümör[1]	
pTX	Primer tümör değerlendirilemiyor (bkz:not[1])
pT0	Primer tümöre ait kanıt yok (örn.: testiste histolojik skar)
pTis	İntratübüler germ hücreli neoplazi (karsinoma in situ)+
pT1	Tümör vasküler/lenfovasküler invazyon olmaksızın testis ve epididimde sınırlı; tümör tunika albugineayı invaze edebilir fakat tunika vajinalisi invaze etmez*
pT2	Tümörün vasküler/lenfovasküler invazyonu mevcut ancak epididim ve testiste sınırlı veya tümör tunika albuginea ve tunika vajinalis boyunca uzanım gösteriyor.**
pT3	Tümör lenfovasküler invazyon olsun veya olmasın spermatik korda invaze**
pT4	Tümör lenfovasküler invazyon olsun veya olmasın skrotuma invaze
N – Bölgesel Lenf Nodları – Klinik	
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	En büyük boyutu 2 cm veya daha az olan bir lenf nodu veya en büyük boyutu 2 cm'den fazla olmayan birden fazla lenf nodu metastazı
N2	Boyutu 2 cmden büyük 5 cmden küçük lenf nodu metastazı, veya 5den fazla 5 cmden küçük ekstranodal uzanım göstermeyen lenf nodu metastazı
N3	En büyük boyutu 5 cmden fazla olan lenf nodu metastazı
Pn – Bölgesel Lenf Nodları – Patolojik	
pNX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
pN0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
pN1	En büyük boyutu 2 cm veya daha az olan bir lenf nodu veya en büyük boyutu 2 cm'den fazla olmayan birden fazla lenf nodu metastazı
pN2	Boyutu 2 cmden büyük 5 cmden küçük lenf nodu metastazı, veya 5den fazla 5 cmden küçük ekstranodal uzanım göstermeyen lenf nodu metastazı
pN3	En büyük boyutu 5 cmden fazla olan lenf nodu metastazı
M – Uzak Metastaz	
MX	Uzak metastaz değerlendirilemiyor
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastazlar **
	M1a Bölgesel olmayan lenf nodu veya akciğer metastazı
	M1b Bölgesel olmayan lenf nodu ve akciğer dışındaki uzak metastazlar

S - Serum Tümör Belirteçleri (Kemoterapi Öncesi)			
SX	Serum belirteçleri uygun değil veya çalışılmamış		
S0	Serum belirteçleri normal sınırlar içerisinde		
	LDH (U/l)	**hCG (mIU/mL)**	**AFP (ng/mL)**
S1	< 1.5 x N ve	< 5,000 ve	< 1,000
S2	1.5-10 x N veya	5,000-50,000 veya	1,000-10,000
S3	> 10 x N veya	> 50,000 veya	> 10,000

N, normalin üst sınırını gösterir.
LDH = laktat dehidrogenaz; hCG = insan koryonik gonadotropini; AFP = alfa-fetoprotein.
[1] Sınıflandırma amacıyla pTis ve pT4 dışında radikal orşiektominin her zaman gerekli olmadığı, primer tümörün kapsamı radikal orşiektomiden sonra sınıflandırılır (bkz.pT). Diğer durumlarda, radikal orşiektomi yapılmamışsa TX kullanılır.
[+] Mevcut "Karsinoma in situ" terminolojisinin yerini GHNIS almıştır.
** AJCC sekizinci baskı, en büyük boyutu 3 cm'den büyük olmayan veya 3 cm'den büyük olmayan boyuta bağlı olarak T1 Pure Seminoma'yı T1a ve T1b'ye böler [28].*
*** AJCC sekizinci baskı hiler yumuşak doku invazyonunu pT2 olarak kabul ederken, spermatik kordun süreksiz tutulumu pM1 olarak kabul edilir [28].*

4.2. Uluslararası Kanser Kontrol Prognostik Grupları Birliği

2016 TNM sınıflamasına göre aşağıdaki prognostik gruplar tanımlanmıştır:

Tablo 4.2: Testis kanseri için prognostik gruplar (UICC, 2016, 8. baskı) [28]

Evre grupları	T	N	M	S
Evre 0	pTis	N0	M0	S0
Evre I	pT1-T4	N0	M0	SX
Evre IA	pT1	N0	M0	S0
Evre IB	pT2 - pT4	N0	M0	S0
Evre IS	Herhangi bir pT/TX	N0	M0	S1-3
Evre II	Herhangi bir pT/TX	N1-N3	M0	SX
Evre IIA	Herhangi bir pT/TX	N1	M0	S0
	Herhangi bir pT/TX	N1	M0	S1
Evre IIB	Herhangi bir pT/TX	N2	M0	S0
	Herhangi bir pT/TX	N2	M0	S1
Evre IIC	Herhangi bir pT/TX	N3	M0	S0
	Herhangi bir pT/TX	N3	M0	S1
Evre III	Herhangi bir pT/TX	Herhangi bir N	M1a	SX
Evre IIIA	Herhangi bir pT/TX	Herhangi bir N	M1a	S0
	Herhangi bir pT/TX	Herhangi bir N	M1a	S1
Evre IIIB	Herhangi bir pT/TX	N1-N3	M0	S2
	Herhangi bir pT/TX	Herhangi bir N	M1a	S2
Evre IIIC	Herhangi bir pT/TX	N1-N3	M0	S3
	Herhangi bir pT/TX	Herhangi bir N	M1a	S3
	Herhangi bir pT/TX	Herhangi bir N	M1b	Herhangi bir S

Evre IA: Hastalar testis ve epididimle sınırlı, mikroskopide tümör hücreleri tarafından mikroskobik vasküler veya lenfatik invazyon kanıtı olmayan, klinik muayene veya görüntülemede metastaz belirtisi olmayan ve orşiektomi sonrası serum tümör belirteç seviyeleri normal sınırlar içinde olan primer tümörlere sahiptir. KE I hastalığı olan hastalarda belirteç düşüşü normalleşene kadar değerlendirilmelidir.
Evre IB: Hastalarda daha lokal invaziv bir primer tümör vardır, ancak metastatik hastalık belirtisi yoktur.
Evre IS: Orşiektomiden sonra hastalarda serum tümör belirteç seviyeleri ısrarlı olarak yükselmiş (ve genellikle yükselen), bu da subklinik metastatik hastalığı (veya muhtemelen kalan testiste ikincil bir GHT'yi) gösterir.

Gelişmiş ülkelerden gelen popülasyona dayalı hasta serilerinde, seminom hastalarının %75-80'i ve non-seminom germ hücreli tümör (NSGHT) hastalarının yaklaşık %55-64'ü tanı anında evre I hastalığa sahiptir [29, 30]. Gerçek evre IS (orşiektomi sonrası sürekli yüksek veya artan serum tümör belirteç seviyeleri) non-seminom hastaların yaklaşık %5'inde bulunur [29].

4.3. Metastatik Testis Kanserinin Prognostik Risk Grupları İçin Uluslararası Germ Hücreli Kanser İşbirliği Sınıflandırması

1997 IGCCCG, klinik olarak bağımsız olumsuz faktörlerin tanımlanmasına dayanan metastatik GHT için prognostik bir risk faktörü sistemi tanımladı. Sınıflandırma sisplatin/etoposid bazlı birinci basamak kemoterapi ile tedavi edilen çağdaş bir metastatik testiküler GHT kohortunda yeniden doğrulanmıştır.

1997 rakamlarıyla karşılaştırıldığında, non-seminom hastaların beş yıllık progresyonsuz sağkalımları (PSS) iyi ve orta risk için değişmedi. Ancak düşük riskli hastalar için önemli ölçüde iyileşti (% 41'den % 54'e). Beş yıllık genel sağkalım (GS), tüm gruplar için önemli ölçüde daha iyiydi. Daha önce açıklanan IGCCCG risk-prognostik gruplarının geleneksel bileşenlerine ek olarak, ileri yaş (lineer ilişki) ve akciğer metastazı PSS için negatif faktörler olarak doğrulanmıştır [31].

Seminomda, iyi ve orta riskli hastalarda beş yıllık PSS %89 ve %79'a, buna karşılık gelen GS oranları %95 ve %88'e yükseldi. Laktat dehidrogenazın (LDH) ise ek bir olumsuz prognostik faktör olduğu kanıtlanmıştır. Normalin üst sınırının (ULN) 2.5 katının üzerinde LDH'si olan iyi prognozlu hastalarda üç yıllık PSS %80 ve üç yıllık GS %92'ye karşılık %92 ve %97'dir (daha düşük LDH'li grup için) [32].

Tablo 4.3: Metastatik germ hücreli kanser için prognostik tabanlı evreleme sistemi (IGCCCG) [31 , 32]*

İyi prognoz grubu	
Non-seminom 5-yıllık PSS 90% 5-yıllık hayatta kalma 96%	Aşağıdaki kriterlerin tümü: • Primer Testis/retroperitoneal • Pulmoner olmayan viseral metastaz yok • AFP < 1,000 ng/mL • hCG < 5,000 IU/L (1,000 ng/mL) • LDH < 1.5 x ULN
Seminom 5-yıllık PSS 89% 5-yıllık hayatta kalma 95%	Aşağıdaki kriterlerin tümü: • Herhangi bir primer bölge • Pulmoner olmayan viseral metastaz yok • Normal AFP • Herhangi bir hCG • Herhangi bir LDH
Orta prognoz grubu	
Non-seminom 5-yıllık PSS 78% 5-yıllık hayatta kalma 89%	Aşağıdaki kriterlerden herhangi biri: • Primer Testis/retroperitoneal • Pulmoner olmayan viseral metastaz yok • AFP 1,000 - 10,000 ng/mL veya • hCG 5,000 - 50,000 IU/L veya • LDH 1.5 - 10 x ULN
Seminom 5-yıllık PSS 79% 5-yıllık hayatta kalma 88%	Aşağıdaki kriterlerin tümü: • Herhangi bir primer bölge • Pulmoner olmayan viseral metastazlar • Normal AFP • Herhangi bir hCG • Herhangi bir LDH
Kötü prognoz grubu	
Non-seminom 5-yıllık PSS 54% 5-yıllık hayatta kalma 67%	Aşağıdaki kriterlerden herhangi biri: • Primer mediastinal • Pulmoner olmayan viseral metastazlar • AFP > 10,000 ng/mL veya • hCG > 50,000 IU/L (10,000 ng/mL) veya • LDH > 10 x ULN
Seminom	"Kötü prognoz" olarak sınıflandırılan hasta yok

** Kemoterapi öncesi serum tümör belirteçleri, kemoterapi uygulanmadan hemen önce (aynı gün) değerlendirilmelidir.*
AFP = alfa-fetoprotein; hCG = insan koryonik gonadotropini; LDH = laktat dehidrojenaz; PSS = progresyonsuz sağkalım.

5. TANISAL DEĞERLENDİRME

5.1. Fizik Muayene

Testis kanseri genellikle hasta tarafından palpe edilen ve saptanan tek taraflı skrotal testiküler kitle veya US'de insidental görülerek ortaya çıkar. Hastaların %27'sinde [33, 34] skrotal ağrı mevcut olabilir ve vakaların %10'unda [33] gecikmiş tanı için mevcut olan bir neden olabilir . Jinekomasti ile başvuran hastaların yaklaşık %1'inde testislerde germ hücreli veya seks kord/gonadal tümör vardır [35] ve %11'inde sırt ve yan ağrısı mevcuttur [34]. Bu nedenle, TK şüphesi mevcut olduğunda yapılan fizik muayene; karın, göğüs ve supraklaviküler bölgeyi içermelidir.

5.2. Görüntüleme

5.2.1. ***Testis Ultrasonografisi***

Klinik olarak belirgin bir testis lezyonu varlığında bile testis tümörünü doğrulamak için yüksek frekanslı (>10 MHz) testiküler US kullanılmalıdır [34 , 36].

Testiküler US:

1. Bir kitlenin intratestiküler mi yoksa ekstratestiküler mi olduğunu belirlemek,
2. Testisteki lezyonun hacmini ve anatomik olarak yerini belirlemek,
3. Diğer lezyonları dışlamak ve GHNIS için risk faktörlerini belirlemek için kontralateral testisi değerlendirmek için kullanılabilir (bkz. bölüm 5.4.4).

Retroperitoneal veya visseral kitleleri olan ve/veya serum insan koryonik gonadotropini (hCG) veya alfa-fetoproteini (AFP) yüksek olmayan ve palpe edilebilen bir testis kitlesi olmayan tüm erkekler için ve fertilite değerlendirilmesi için testiküler US önerilir [34, 36-38].

Küçük kohortlarda, benign ve malign testis lezyonlarını ayırt edip edemediklerini belirlemek için bir dizi US modalitesi (B-modu, dinamik kontrastlı, gerçek zamanlı elastografi ve shear wave elastografi) araştırılmıştır [39-42]. Şimdiye kadar sonuçlar zorunlu histopatolojik doku teşhisinin yerini alacak kadar güvenilir değildir.

5.2.2. ***Bilgisayarlı Tomografi***

Kontrastlı bilgisayarlı tomografi (KBT), TK evrelemesi için toraks, karın ve pelvisi değerlendirmenin en duyarlı yoludur [43]. Orşiektomi öncesi evreleme için tüm hastalarda kontrastlı bilgisayarlı tomografi önerilir. Ancak malignitenin histopatolojik olarak doğrulanmasına kadar da ertelenebilir.

Metastazların boyutu, üç boyutta veya en azından en büyük aksiyal çapla tanımlanmalıdır. Abdominal evreleme için yakın tarihli bir sistematik incelemede KBT için medyan duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer (PPV), negatif prediktif değer (NPV) sırasıyla %67 (%37-100), %92 (58-100), %87 (%60-100), %73 (%67-100) ve %83 (%71-100) saptanmıştır [43].

Lenf nodu cut-off boyutunun artmasıyla duyarlılık azalırken özgüllük artar. 4 mm'den büyük lenf nodu düğümleri için duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %93 ve %58'dir. Oysaki 10 mm'den büyük lenf nodu düğümler için ise duyarlılık % 37, özgüllük %100'e yükselir [43]. 10 mm'den kısa eksenli lenf nodu çapının cut-off olarak kullanılması, retroperitonda yüksek bir özgüllük (%97), orta düzeyde bir duyarlılık (%59) ve %20'lik yanlış negatiflik oranı sağladı [44]. Küçük ve sınırda düğümler değerlendirilirken TK'de beklenen düğüm yayılım modelleri dikkate alınmalıdır.

Toraks BT Pierorazio ve ark. Tarafından üç çalışmayı içeren sistematik bir derlemede değerlendirildi [43]. Sırasıyla medyan duyarlılık, özgüllük, PPV, NPV ve doğruluk sırasıyla %100 (%95-100), %93 (%89-97), %68 (%25-84), %100 (%99-100) ve %93 (%91-97) olarak saptandı. Toraks BT akciğer röntgeninden (CXR) daha duyarlıdır ancak daha az özgüldür. Yine de düşük evreli seminomda toraks BT görüntülemenin potansiyel zararları göz önünde bulundurulmalıdır [43].

Retroperiton veya toraksda kitlesi (< 2 cm) olan ve tümör belirteçleri negatif olan hastalarda, tedaviye başlamak yerine altı ila sekiz hafta sonra yeniden evreleme yapılması tavsiye edilir (Bkz. Bölüm 7.2.2.1 ve 7.2.2.2).

NSGHT, çoklu akciğer metastazları ve kötü prognozlu IGCCCG risk grubu (hCG değerleri > 5,000 UI/L olan hastalar için) olan hastalarda veya klinik semptomların mevcut olduğu hastalarda KBT ile beyin görüntülemesi önerilir [45].

5.2.3. ***Manyetik Rezonans Görüntüleme***

Skrotumun manyetik rezonans görüntülemesi (MRG), TK tanısında skrotal US'den daha yüksek duyarlılıkta ve özgüllüktedir. Ancak yüksek maliyeti rutin olarak kullanılmasını sınırlamaktadır. [46-48]. MR görüntüleme, Testis koruyucu cerrahi (TKC) planlandığı zaman için lokal evreleme amaçlı, paratestiküler ve intratestiküler lezyonları ayırt etmek amaçlı ve/veya intratestiküler kitleleri karakterize etmek amaçlı (örneğin, Leydig tümörlerinin ayırt edici özellikleri) US'nin yetersiz olduğu durumlarda yapılabilir[46,47,49].

Abdomen manyetik rezonans görüntülemesi, iyot bazlı kontrast maddelere alerji durumunda retroperitoneal nodal genişlemenin saptanmasında KBT'ye benzer doğrulukla evreleme için kullanılabilir [43].

CGT'lerde serebral metastazların saptanması ve değerlendirilmesi için KBT ve MRG'nin karşılaştırmalığı yeterli literatür yoktur. Diğer malignitelerde serebral metastaz saptamasından elde edilen veriler, MRG'nin KBT'den çok daha duyarlı olduğunu ancak özel uzmanlık gerektirdiğini göstermektedir [42 , 50 , 51]. Bu nedenle mümkün olduğunda, GHT'lerde serebral metastazların değerlendirilmesinde MRG tercihli olarak kullanılmalıdır [51]. Metastatik hastalığı düşündüren semptomları olan hastalarda veya KBT'de şüpheli evreleme varsa, spinal MRG de tavsiye edilir [50].

5.2.4. ***Florodeoksiglukoz-pozitron Emisyon Tomografisi***

TK'nin başlangıç evrelemesi ve takibi için Florodeoksiglukoz-pozitron emisyon tomografisinin (FDG-PET) kullanımını destekleyen hiçbir kanıt yoktur [43 , 50 , 52 , 53]. Florodeoksiglukoz-pozitron emisyon tomografisi, sadece kemoterapi sonrası rezidüel kitleleri > 3 cm (en büyük çapı) olan seminom hastalarında FDG aktivitesini değerlendirmek için önerilir [54]. Florodeoksiglukoz-pozitron emisyon tomografisi, kemoterapinin neden olduğu inflamasyon ve desmoplastik reaksiyon FDG aviditesine ve yanlış pozitif sonuca neden olabileceğinden dolayı son kemoterapi döngüsünün tamamlanmasından en az iki ay sonrasına kadar yapılmamalıdır [53]. Aktif hastalık için NPV > %90 iken [55, 56], PPV %23 ila %69 arasında değişmektedir [55-57]. Yanlış pozitiflikler yaygındır ve lezyonların %80'e kadarında [55 , 57] görülebilri. Bu da nekroz, fibroz ve bunun sonucunda oluşan inflamasyonun da FDG aktivitesi ile ilişkili olduğunu gösterir. Yalnızca FDG-PET-CT'deki pozitif bulgularla aktif tedaviye başlarken dikkatli olunması önerilir [57].

5.2.5. ***Kemik Taraması***

TK evrelemesi için kemik taramasının kullanımını destekleyen hiçbir kanıt yoktur.

5.3. Serum Tümör Belirteçleri

5.3.1. ***Ameliyat Öncesi Serum Tümör Belirteçleri***

Alfafetoprotein, İnsan Koryonik Gonadotropinin beta alt birimi (β -hCG) ve LDH; TK tanısının desteklenmesi, GHT histolojisinin göstergesi olabileceği, hastalık evrelenmesinin ve risk sınıflandırılmasının yapılabilmesi, tedaviye yanıtın izlenmesi ve hastalık nüksünün saptanması için orşiektomiden önce ve sonra belirlenmelidir (Tablo 4.3) [58 , 59].

Yakın zamanda bildirilen bir kohortta, bu üç belirteç (AFP, β -hCG ve LDH) hastaların %7,1'inde aynı anda yükselmiştir. Bu üç belirteçten herhangi birinin yükselmesi, tanı anında hastaların %60'a kadarında [KE I'de %50,2 (%44-56) ve KE III'te %93 (%75.8-98.8)] görülür [59].

Hem alfafetoprotein hem de β -hCG artışı, NSGHT'li hastaların %39'unda saptanır [59] ve NSGHT'lerin %90'a varan bir kısmı tanı anında AFP veya β -hCG'de bir artış ile ortaya çıkar [33 , 59 , 60]. Saf seminom vakalarının %30 kadarında (%9-32), tanı anında orta derecede yüksek β -hCG düzeyleri görülebilir [58 , 59].

Tümör belirteçlerinin normal seviyeleri hastalık varlığını dışlamadığından dolayı, düşük duyarlılıkları sebebiyle sınırlamaları vardır [60].

5.3.2. ***Orşiektomi Sonrası Serum Tümör Belirteçleri***

Orşiektomiyi takiben serum AFP, β -hCG ve LDH seviyeleri evreleme ve prognostik bilgi sağlar [61]. AFP ve β -hCG'nin serum yarı ömrü sırasıyla 5-7 gün ve 1-3 gün olduğundan, normalleşmenin gerçekleşmesi birkaç hafta sürebilir [58 , 60]. Orşiektomiyi takiben serum tümör belirteci yüksekliğinin devam etmesi veya artması, metastatik hastalığın olası varlığına işaret eder [59]. Orşiektomi sonrası belirteç düzeylerinin normalleşmesi olumlu bir gösterge olsa da, metastatik hastalık olasılığını dışlamaz. Metastatik TK ile risk sınıflandırması, sistemik tedaviye başlamadan hemen önce serum tümör belirteç seviyelerine dayanmaktadır. [61]. Kemoterapiden önce AFP ve LDH seviyeleri, non-seminom orta risk grubunda genel sağkalım (GS) için prognostik faktör olarak hareket edebilir [62].

Nükslerde, hastaların sadece %25'inde AFP ve β -hCG yükselmiştir ve tedaviye rağmen hastaların %30'unda LDH sürekli olarak yüksek kalabilir [59]. Tümör belirteçleri için kesin test aralığı iyi tanımlanmamış olsa da, nüks göstergeleri olarak takip için rutin kullanılmalıdır [63].

5.3.3. ***Diğer Tümör Belirteçleri***

Mikro RNA'lar (miRNA'lar), TK için potansiyel yeni biyobelirteçler olarak karşımıza çıkmaktadır. Kısıtlı sayıda çalışmada miRNA'ların (özellikle miR-371a-3p) tanı, tedavi izlem ve rezidüel veya tekrarlayan tümör tahminde bilinen GHT belirteçlerine kıyasla daha yüksek doğrulukta olduğu gösterilmiştir. [64-71]. Ayrıca, GHT ile diğer (stromal/germ hücre kaynaklı olmayan) tümörler arasında ayrım yapabilirler [71]. Bununla birlikte, miRNA'ların rutin klinik uygulamada kullanılması düşünülmeden önce, laboratuvar standardizasyonu, testin mevcudiyeti ve daha da önemlisi prognostik doğrulama [70] gibi çeşitli konuların aydınlığa kavuşturulması gerekmektedir.

5.4. İnguinal Eksplorasyon ve İlk Yönetim

5.4.1. ***Orşiektomi***

Spermatik kordun internal inguinal halkadan ayrılmasını içeren orşiektomi, TK'li hastalarda tedavinin standartıdır.. TK'den şüphelenildiğinde, daha yüksek lokal nüks oranlarınından dolayı skrotal yaklaşımdan kaçınılmalıdır[72].

5.4.2. ***Testis Koruyucu Cerrahi***

Testis koruyucu cerrahi, interstisyel hücreli veya benign testis tümörleri olan erkeklerde küratif bir tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır ve genç erkeklerde hipogonadizmi, ömür boyu testosteron takviyesini ve infertiliteyi önleyebilir.

Patolojik çalışmalar, TGHT'li erkeklerde hastaların %20-30'unda multifokal ve/veya komşu GHNIS'yi tanımladığı için bu hastalarda orşiektomi tedavi standartıdır. [73 , 74]. Bununla birlikte mümkün olduğunda TKC, senkron bilateral tümörlerde veya soliter testis tümörlerinde endikedir [75]. Bu durumlarda TKC endike olduğunda, testis lezyonunun enükleasyonunun yanı sıra GHNIS'i dışlamak için en az iki ek testis biyopsisi de alınmalıdır [76].

Negatif tümör belirteçleri olan küçük veya belirsiz testis kitlelerinde, potansiyel olarak iyi huylu lezyonların aşırı tedavisinden kaçınmak ve testis fonksiyonunu korumak için normal kontralateral testis varlığında da testis koruyucu cerrahi önerilebilir [75 , 77].

Hastalara kanserin, küçük (< 1 cm) kitlelerde bile [75 , 78 , 79] bulunabileceği konusunda bilgi verilmeli ve bu nedenle de histolojinin alınması zorunlu olduğu belirtilmelidir.

Her iki ortamda da TKC yalnızca frozen kesit incelemesi (FKİ) ile birlikte sunulmalıdır. Frozen kesit incelemesinin sırasıyla %99 ve %96 duyarlılık ve özgüllükle birlikte sırasıyla %98 ve %97 PPV ve NPV ile nihai histopatoloji için güvenilir ve yüksek düzeyde uyumlu olduğu gösterilmiştir [77 , 80 , 81]. FKİ ile nihai patoloji arasındaki uyumsuzluk durumlarında gecikmiş orşiektomi gerekebilir.

**GHT öyküsü veya belirsiz küçük testiküler lezyonu olan hastalar TKC uygulamasıyla ilgili şu konularda bilgilendirilmelidir: TKC'nin onkolojik güvenliğine ilişkin veriler sınırlıdır, spesmende TK görüldüğü zaman ve TKC'nin kalan testis dokusunun sürveyansında etkisi olduğu zaman %0-26,9 arasında lokal rekürrens oranları bildirilmiştir [75 , 79 , 82]. Ayrıca hastalar, spesmende GHNIS görüldüğü zaman, adjuvan radyoterapinin rolü ve etkisi konusunda, potansiyel infertilite konusunda testis korunmasına rağmen hormon tedavisi görebileceklerine dair ve frozen incelemesi ile son patoloji arasında olası bir uyumsuzluk olması durumunda gecikmiş orşiektomi yapılması gerekliliği konusunda bilgilendirilmelidir [75 , 79 , 83]

5.4.3. ***Testis Protezinin Takılması***

Tek veya çift taraflı orşiektomi yapılan tüm hastalara testis protezi önerilmelidir [83]. Protez orşiektomi sırasında veya daha sonra enfeksiyonda dahil olmak üzere olumsuz sonuçlar olmaksızın yerleştirilebilir [84].

5.4.4. ***Kontralateral Biyopsi***

GHNIS varlığını dışlamak için kontralateral biyopsi önerilmektedir [85]. Bazı ülkelerde rutin bir uygulama [86] olsa da, GHNIS ve metakron kontralateral testis tümörlerinin düşük insidansı (sırasıyla %9'a kadar ve yaklaşık %2.5) [87 , 88], GHNIS tedavisinin morbiditesi (bkz. bölüm 7.1.1) ve çoğu metakron tümörün başvuru anında düşük evreli olması gerçeği sebebiyle tüm hastalarda rutin kontralateral testis biyopsisi önerilmesi tartışmalıdır [89 , 90]. Bununla birlikte kontralateral GHNIS için yüksek risk taşıyan testis hacmi < 12 mL ve/veya kriptorşidizm öyküsü olan TK hastalarında kontralateral testis biyopsisinin riskleri ve yararları tartışılma-

lıdır. Risk faktörü olmayan 40 yaşından büyük hastalarda kontralateral biyopsi gerekli değildir [76 , 91 , 92]. Hastalar negatif biyopsiye rağmen sonradan bir TGHT'nin ortaya çıkabileceği konusunda bilgilendirilmelidir [93]. Kontralateral testis biyopsisi alınması gerektiğinde önerilen cerrahi teknik, iki taraflı cerrahi testis biyopsisidir. **

5.5. Testisin Patolojik İncelemesi

Bir testis neoplazmının patolojik incelemesinin raporlanması ve ele alınmasına ilişkin tavsiyeler, Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği'nin (ISUP) [94-97] tavsiyelerine dayanmaktadır.

Zorunlu patolojik gereksinimler:

- Makroskopik özellikler: Radikal veya parsiyel orşiektomi, taraf, testis boyutu, tümör sayısı ve epididimin makroskopik özellikleri, kord uzunluğu ve tunika vajinalis belirtmelidir.
- Örnekleme: Maksimum tümör boyutunun her bir santimetresinde –varsa- normal testis dokusunu, tunika albuginea ve epidimdeki şüpheli alanları da içerecek şekilde en az 1 cm2lik alanlar olmalıdır.Eğer tümör 20mm'den küçükse tüm alan örneklenmelidir.***
- Spermatik kordun herhangi bir şüpheli alanıyla birlikte en az bir proksimal (kordun tabanı) ve bir distal bölümüalınmalıdır. Kontaminasyonu önlemek için tercihen tümör kesitlerinden önce kord blokları alınmalıdır.
- Mikroskopik özellikler ve tanı: DSÖ 2016'ya göre histolojik tipler (Spesmendeki ayrı bileşenleri tanımlayın ve yüzde olarak tahmini bir miktar belirleyin)** [94]:
  - Peri-tümöral lenf damarlarının ve/veya kan damarlarının invazyonunun varlığı veya yokluğu, şüphe durumunda ise CD31 gibi endotel belirteçlerinin kullanılması tavsiye edilir.
  - Tümör olmayan parankimde GHNIS varlığı veya yokluğu.
  - Rete testis invazyonu durumunda, pagetoid tutulum ile stromal invazyon arasında ayrım yapılmasına dikkat edilmelidir [95].
- Mikroskopik bulgular serum belirteçleriyle uyumlu değilse, daha fazla blok numunesi alınmalıdır.
- TNM 2016'ya göre pT kategorisi [27]. Çok odaklı bir seminomda, pT kategorisini belirlemek için en büyük nodül kullanılmalıdır.

Şüpheli durumlarda bağışıklık-histokimyasal belirteçler şunlardır:

- Seminom: CD-117 (c-KIT), OCT 3/4, Sall4, PLAP
- GHNIS: CD-117 (c-KIT), OCT 3/4, Sall4, PLAP
- Sinsityotrofoblast: β -hCG
- Embriyonal karsinom: CD30
- Yolk sac tümörü: Glypican 3
- Seks kord gonadal tümörleri: İnhibin, kalretinin

i12p (FISH veya PCR) araştırması veya Ch9'da kazanç (spermatositik tümör), ek immüno-kimyasal tekniklerdir. P53, MDM2, KRAS VE HRAS gibi diğer moleküler belirteçlerin kullanım onayı beklenmektedir [98].

Tutarlı ve doğru veri toplamayı kolaylaştırmak, araştırmayı teşvik etmek ve hasta bakımını iyileştirmek için Uluslararası Kanser Raporlama İşbirliği, ürolojik neoplazmların raporlanması için bir veri seti oluşturmuştur. Testis tümörleri için veri seti, ürolojik tümörlerin güncellenmiş 2016 DSÖ sınıflandırmasını, ISUP konsültasyonunu ve Amerikan Ortak Kanser Komitesi'nin (AJCC) 8. baskısı ile evrelemeyi kapsar [97].

Veri seti, uzman paneli tarafından "gerekli" (zorunlu) ve "önerilen" (zorunlu olmayan) olarak oy birliğiyle kabul edilen ve ideal olarak dahil edilecek ancak doğrulanmamış veya hasta yönetiminde düzenli olarak kullanılmayan öğeleri içerir [97]. TK'nin patolojik değerlendirmesini işlemek için veri seti Tablo 5.5'te gösterilmiştir.

Tablo 5.5: Testis neoplazisinin raporlanması için önerilen veri altyapısı(Uluslararası Kanser Raporlaması İşbirliği tarafından modifiye edilmiştir) [97].**

Elementler	Gerekli	Tavsiye edilen*	İçerik	Notlar
Klinik bilgiler		✓	- Sağlanmadı - Daha önce testis kanseri öyküsü - Neoadjuvanterapi - Diğer	Her birini belirtin
Serum tümörü belirteçleri		✓	- Sağlanmadı - Normal sınırlar içinde verilirse veya - Kullanılan serum tümör belirteçlerini belirtin - Seviyeleri belirtin - Tarih işaretçilerinin çizildiğini belirtin	Geçerli olanların tümünü seçin: Serum tümör belirteçleri: LDH (IU/L), AFP (ug/L), β -hCG (IU/L)
Operasyon prosedürü	✓		- Belirtilmemiş - Parsiyel orşiektomi - Radikal orşiektomi - Diğer	Parsiyel veya radikal orşiektomi için taraf belirtin. Diğer olanı (varsa) belirtin
Tümör odak	✓		- Değerlendirilemez - Belirsiz - Tek odaklı - Çok odaklı	Çok odaklıysa, numunedeki tümör sayısını belirtin.
Maksimum tümör boyutu	✓		- Değerlendirilemez - En büyük tümör boyutları (mm) -Ek tümör nodülleri boyutları#	En büyük tümörün en az maksimum çapını belirtin. Tercihen belirtilen 3 boyut/eksen. #
İnvazyonun makroskobik boyutu	✓		- Değerlendirilemez - Testisle sınırlı - Epididimi invaze eder - Tunika vajinalisi invaze eder - Hiler yapıları invaze eder - Spermatik kordu invaze eder - Skrotumu invaze eder - Diğer	Geçerli olanların tümünü seçin. Diğer ise belirtin.
Blok tanımlama anahtarı		✓	Yok	Tüm doku bloklarının doğası ve kökeni ile birlikte arka sayfada veya ayrı ayrı listeleyin.
Histolojik tümör tipi	✓		- Germ hücreli tümör: tipi ve yüzdesi - Diğer	DSÖ sınıflandırmasını kullanın (2016). Diğer ise belirtin.
İnvazyonun mikroskobik boyutu	✓		- Stromal/interstisyel tipte rete testis - Epididim - Hiler yağ - Tunika albuginea # - Tunika vajinalis - Spermatik kord - Skrotal duvar	Hepsi için: - gönderilemedi - dahil değil - dahil olmuş

Lenfovasküler genişleme	✓		- Tanımlanamadı - Sunmak	Varsa türünü belirtin. #
İntratübüler lezyonlar (GHNIS)	✓		- Tanımlanamadı - Sunmak - Diğer intratübüler lezyonlar #	Diğer intratübüler lezyonlar varsa tipini belirleyin. #

** Zorunlu değil. İdeal olarak dahil edilmesi önerilir, ancak doğrulanmaması durumunda kullanılması önerilmez ayrıca hasta yönetiminde düzenli olarak kullanılmaması önerilir.*
*** Orijinal yayında TNM 8. Baskısı kullanılmıştır. (AJCC).*
 # İntratubuler seminom ve embriyonel karsinomu olan hastalarda önerilir.

5.6. Tarama

Tarama programlarını destekleyen üst düzey kanıt çalışmaları yoktur. Evre ve prognozun erken tanı ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiş olmasına rağmen, asemptomatik hastaların taranmasının TK'yi daha iyileştirilebilir bir aşamada tespit etmenin faydası gösterilmemiştir [99 , 100].

Genel popülasyonda kendi kendine muayeneyi destekleyen veya reddeden klinik veriler elde ediliceye kadar TK hastaları ve aile üyeleri, özellikle de ailede TK öyküsü gibi klinik risk faktörlerinin varlığında kendi kendine fiziksel muayenenin önemi hakkında bilgilendirilmelidir [101].

5.7. Fertilite ve Fertilite ile İlgili Sorunlar Üzerindeki Etki

Sperm anormallikleri ve Leydig hücre işlev bozukluğu, orşiektomiden önce TK'leri olan hastalarda sıklıkla bulunur [102, 103]. TK hastalarının %24'e kadarı azoospermiktir ve neredeyse %50'sinde tedaviden önce anormal sperm sayıları (oligozoospermi) vardır [103].

Orşiektomi de dahil olmak üzere TK tedavisinin üreme işlevi üzerinde olumsuz bir etkisi olabilir [104]. Kemoterapi ve radyasyon tedavisi (RT) doğurganlığı bozabilir. Bununla birlikte uzun süreli infertilite radyasyon tedavisinden sonra nadirdir ve kemoterapi sonrası doz bağımlıdır [105-107]. Spermatogenez genellikle kemoterapiden bir ila dört yıl sonra düzelir [108]. KE I'de, adjuvan tedavi (BEP [sisplatin, etoposid, bleomisin] x1; Carbo x1), uygulamasının testis üzerine etkisi aktif izlem ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde belirsiz olsa da spematogenez 1 yıl içinde tamamen normale döner,

Tüm hastalara fertilitenin korunması için en uygun maliyetli strateji olarak semen prezervasyonu önerilmelidir ve tedavi öncesi fertilite değerlendirmesi (testosteron, luteinize edici hormon [LH] ve folikül uyarıcı hormon [FSH] seviyeleri) tavsiye edilmelidir [110].

Eğer kriyoprezervasyon isteniyorsa, orşiektomiden önce sperm bankası aracılığıyla sperm dondurulması önerilmedir. Bu sayede fertilizasyon şansı yükseltilir ve cerrahi sonrası kalan testiste fonksiyon kaybı gelişmesi riskinden kaçınılır***

Bilateral orşiektomi geçirmiş veya GHNIS tedavisinden sonra testosteron seviyeleri düşük olan hastalarda uzun süreli testosteron takviyesi gereklidir [112].

Kemoterapi ve RT teratojeniktir. Bu nedenle tedavi sırasında ve tamamlandıktan sonra en az altı ay boyunca kontrasepsiyon kullanılmalıdır [113].

Daha ayrıntılı bilgi için, okuyucu Cinsel Üreme Sağlığına İlişkin EAU Kılavuzlarına [114] başvurabilir.

5.8. Testis Kanseri Tanısı ve Evrelemesi İçin Kılavuzlar

Kanıt özeti	KD
TK hastalarında tedaviden önce ve sonra düşük sperm kalitesi sıklıkla bulunur. Semen prezervasyonu, doğurganlığın korunması için en uygun maliyetli stratejidir.	2b
Orşiektomi öncesi ve sonrası ve takip boyunca serum tümör belirteçleri (AFP, β -hCG ve LDH) belirlenmelidir. Doğru evreleme, risk sınıflandırması, tedaviyi izlemek ve nüksü saptamak için kullanılırlar.	2b
Abdominal evreleme için KBT, sırasıyla %67, %95, %87, %73 ve %83'lük bir medyan duyarlılığa, özgüllüğe, PPV'ye, NPV'ye ve doğruluğa sahiptir. Lenf nodu boyutunun artmasıyla duyarlılık azalır ve özgüllük artar.	2a
Toraks evrelemesi için KBT, sırasıyla %100, %93, %68, %100 ve %93'lük bir medyan duyarlılık, özgüllük, PPV, NPV ve doğruluğa sahiptir.	2a
Kontrastlı bilgisayarlı tomografi ve MRG, beyin metastazının saptanması için temel görüntü modaliteleridir. Manyetik rezonans görüntüleme, uzmanlık gerektirmesine rağmen, KBT'den çok daha hassastır.	2b
Florodeoksiglukoz-pozitron emisyon tomografisinin kemoterapi öncesi evreleme için sınırlı bir tanısal doğruluğu vardır.	2b
Tarama programlarını destekleyen üst düzey kanıt çalışmaları yoktur.	2b
Testis koruyucu cerrahide, FKİ'nin güvenilir olduğu ve nihai histopatoloji ile yüksek düzeyde uyumlu olduğu gösterilmiştir.	1b
Testis lezyonunun güvenle takip edilebilmesi için herhangi bir boyut kriterini destekleyen kanıt yoktur.	2b
Risk faktörü olmayan hastalarda, kontralateral GHNIS ve metakron GHTK insidansı düşüktür.	2b

Öneriler	Öneri Derecesi
Testis kanseri (TK) tedavisine başlamadan önce tüm erkeklerle sperm dondurmayı konuşun	Güçlü
TK şüphesi olan tüm hastalarda bilateral testiküler ultrason (US) yapın.	Güçlü
Supraklaviküler, servikal, aksiller ve inguinal lenf nodları, meme ve testisleri içeren fizik muayene yapın.	Güçlü
Yarı ömür kinetiğini hesaba katarak orşiektomiden önce ve sonra serum tümör belirteçlerini ölçün.	Güçlü
Teşhisi doğrulamak ve lokal yayılımı (pT kategorisi) tanımlamak için orşiektomi ve testisin patolojik incelemesini yapın. Yaygın metastaz nedeniyle hayatı tehdit eden bir durumda, orşiektomiden önce kemoterapiye başlayın.	Güçlü
TK tanısı olan hastalarda kontrastlı bilgisayarlı tomografi (KBT) taraması (göğüs, karın ve pelvis) gerçekleştirin. İyot alerjisi veya diğer sınırlayıcı faktörler durumunda abdominal ve pelvik manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapın.	Güçlü
Çoklu akciğer metastazı olan veya insan Koryonik Gonadotropin beta alt birimi (β -hCG) değerlerinin yüksek olduğu hastalarda veya Uluslararası Germ Hücre Kanseri İşbirliği Grubunda (IGCCCG) kötü prognoz risk grubu olan hastalarda beynin MRG'sini (veya mevcut değilse beyin KBT'sini) gerçekleştirin.	Güçlü
Evreleme için pozitron emisyon tomografisi bilgisayarlı tomografi veya kemik taraması kullanmayın.	Güçlü
TK'li hastaları kendi kendine muayene yapmaya ve birinci derece erkek akrabalarını kendi kendine muayene ihtiyacı konusunda bilgilendirmeye teşvik edin.	Zayıf
Enükleasyona uygun iyi huylu testis tümörü olma olasılığı yüksek hastalarda frozen incelemeli testis koruyucu cerrahiyi konuşun.	Güçlü
TK'li ve kontralateral germ hücreli neoplazi " in situ " için yüksek risk altında olan hastalarda karşı testis biyopsisini konuşun	Güçlü

6. PROGNOZ

6.1. Klinik Evre I Testis Kanserinde Metastatik Nüks İçin Risk Faktörleri

Evre I seminomları içeren retrospektif verilerin toplandığı bir analizde primer testis tümörü boyutu ve rete testisin stromal invazyonu relaps riskini öngörmede kullanılabilecek parametreler olarak tanımlanmıştır [115]. Her iki faktörün de olmaması düşük tekrarlama riskini gösterir (%6) [116]. Orijinal analiz başka bir retrospektif rapor tarafından desteklenmese de [117], bazı prospektif seriler [118-120] tümör boyutunun prognostik önemini ve rete testisin stromal invazyonunu desteklemektedir. İki sistematik derleme bu risk faktörlerinin prognostik değerini değerlendirmiştir [121 , 122]. Tümör boyutu (sürekli veya ikiye bölünmüş) ve rete testis invazyonu daha yüksek nüks riski ile ilişkiliyken, her iki sistematik incelemede de (dahil edilen çalışmaların düşük kalite ve kanıt seviyesi nedeniyle), adjuvan tedavi kararlarını belirmek için bu patolojik risk faktörlerinin kullanımını önermenin çok yeterli olmadığı vurgulandı.[121 , 122].

Non-seminom evre I için primer tümörün kan veya lenf damarlarına invazyonu, lenfovasküler invazyon (LVI), saptanmayan metastazların tek başına en güvenilir belirleyicisidir ve [96 , 123 , 124] immünohistokimya bu invazyonu göstermeyi sağlayabilir. [125]. Tümörün içindeki embriyonal karsinom yüzdesi, LVI'nın PPV ve NPV'sini artırabilir [123], ancak yüzde kaç olduğu ile ilgili kesin bir cut-off değer yoktur. [123]. Beş yıl içerisinde nüks ihtimali LVI varken %50 iken LVI olmadığında %15'dir.Evre I TK için önemli prognostik patolojik risk faktörleri Tablo 6.1'de listelenmiştir.

Tablo 6.1: Evre I testis kanserinde saptanmayan metastatik hastalık için patolojik risk faktörleri

Histolojik tip	Seminom [121]	Non-seminom [95, 124]
• Patolojik risk faktörleri	• Tümör boyutu • Rete testis invazyonu	• Peritümöral dokuda lenfovasküler invazyon

7. HASTALIK YÖNETİMİ

TK'nin son derece duyarlı olduğu sisplatin bazlı kemoterapinin cerrahi ve çok seçilmiş vakalarda radyoterapi ile kombinasyon halinde kullanılması, bu hastalıkta görülen yüksek kür oranları ile sonuçlanmıştır [126]. Tanı anında dikkatli evreleme, multidisipliner yaklaşıma dayalı yeterli erken tedavi, titiz takip ve kurtarma tedavilerinin yeterli şekilde başlatılması başarılı sonuçlar için kritik öneme sahiptir.

Erken evreler uzman olmayan bir merkezde başarılı bir şekilde tedavi edilebilirse de nüks oranları uzman merkezlerdekinden daha yüksektir [127, 128]. Kötü prognozlu hastalar üzerinde yapılan klinik çalışmalarda toplam sağkalım (TS), katılan merkezde tedavi edilen hasta sayısı ile ilgilidir (<5 hasta kaydedildiyse daha kötü) [129]. Bu nedenle yüksek hacimli uzman merkezlerde tedavi şiddetle teşvik edilir. TK hastaları için ikinci görüş kliniklerinin kurulmasının yanı sıra uzman merkezlerle işbirliği içinde çalışmak da aşırı ve yetersiz tedaviyi önlemeye yardımcı olabilir [130]. Bu durum, hastaların gereksiz veya uygunsuz tedaviye ve tedavi ilişkili toksisitelere maruz kalmamasını, daha sonrasında ise uzun vadeli yaşam kalitelerini veya sağkalımlarını tehlikeye atabilecek erken tedavi seçeneklerinin hasta tarafından reddedilmemesini sağlayacaktır.

Histopatolojik doğrulamadan önce tedavinin başlatılması:
Hayatı tehdit eden yaygın hastalık vakalarında, özellikle klinik tablo TK'ni güçlü bir şekilde desteklediğinde ve/veya tümör belirteçleri arttığında, kemoterapiye hemen başlanmalıdır. Bu koşullarda orşiektomi, klinik stabilizasyon gerçekleşene kadar ertelenebilir veya daha sonra rezidüel lezyonların rezeksiyonu ile kombinasyon halinde gerçekleştirilebilir.

7.1. Evre I Germ Hücreli Tümörler

7.1.1. Germ Hücre Neoplazisi "in situ" (GHNIS)

Soliter testisli bir hastada GHNIS teşhisi konulursa, lokal radyoterapi (2 Gy'nin fraksiyonlarında 18-20 Gy) düşünülmelidir [107, 131-133]. Kemoterapi önemli ölçüde daha az etkilidir ve kür oranları doz bağımlıdır [131]. Soliter testise radyoterapi, infertiliteye ve uzun vadede Leydig hücre yetmezliği riskinin artmasına neden olacaktır [107]. Çocuk sahibi olmak isteyen fertil hastalar radyasyon tedavisini geciktirebilir ve düzenli testiküler US ile izlenebilir [76].

GHNIS teşhisi konulursa ve karşı testis normalse, beş yıllık TK geliştirme riski %50 olduğundan dolayı tedavi seçenekleri, orşiektomi veya yakın gözlemi içerir [134].

7.1.2. ***Seminom Germ Hücreli Tümör Klinik Evre I (SGHT KE I)***

Klinik evre I SGHT hastalarının yaklaşık %15'inde, genellikle retroperitonda olmak üzere subklinik metastatik hastalık vardır ve tek başına orşiektomiden sonra nüks oluşumuna neden olur [117, 120, 135, 136]. Adjuvan tedavi kararları, bireysel hasta koşullarının yanı sıra potansiyel avantaj ve dezavantajları da içeren hasta ile kapsamlı tartışmalara dayanmalıdır.

7.1.2.1. Aktif İzlem (Sürveyans)

Son on yılda prospektif randomize olmayan birkaç sürveyans çalışması yapılmıştır. Bunlar, seçilmemiş KE I hastalarında beş yılda %12-20'lik bir genel nüks riski göstermiştir ve 1.500'den fazla hastadan oluşan en büyük seride %17'dir [137]. Çoğu ilk iki yılda retroperitoneal lenf düğümlerinde ortaya çıkar [138-140].

Tek bir parametre olarak küçük boyutta (tümörler < 3 cm) nüks riski %12'dir [119, 139]. Hem küçük tümör boyutu (< 4 cm) hem de stromal rete testis invazyonu olmaması ile %6'lık daha düşük nüks oranları tanımlanmıştır.

Uzman merkezler tarafından gerçekleştirilen KE I seminom için sürveyans ile rapor edilen kansere özgü sağkalım (KÖS) oranı %99'un üzerindedir [137, 138, 140, 141]. Diğer yönetim stratejilerine kıyasla maliyet etkin olsa da [142] sürveyans, retroperitonun tekrar tekrar görüntülenmesi ve klinik vizitlere duyulan ihtiyaç nedeniyle hasta için bir yük teşkil edebilir. Bunlar, aktif bir sürveyans stratejisi için çok önemli olan hasta uyumunu etkileyebilir.

7.1.2.2. Adjuvan Kemoterapi

Bir çalışmada, adjuvan RT ile 7 mg/mL/dk (AUC 7) eğrisi altında kalan tek dozluk karboplatin uygulaması karşılaştırıldı. Dört yıllık bir takipten sonra adjuvan RT ile tek doz karboplatin (AUC 7'nin altında) için nüks görülmeme oranları sırasıyla %95 ve %96 olarak bulunmuşken, nüks için geçen süre ve sağkalım açısından hiçbir fark bulunmamıştır. [143-145]. Randomize olmayan risk-uyarlı popülasyona dayalı çalışmalarda tek doz karboplatin verilmesinde %3-4 oranında 5 yıllık nüks oranı bildirilmişken, aktif izlemde bu oran %14-16' olarak bildirilmiştir. [138, 140]. Adjuvan karboplatin (AUC 7) bu nedenle KE I seminomda RT veya aktif izleme bir alternatiftir [138, 143, 144]. Retrospektif veriler, karboplatin sonrası nükslerin median süresini 19 ay olarak bulmuştur ayrıca bu verilere göre nükslerin %15'inin 3 yıldan sonra geliştiği görülmüştür. Karboplatin sonrası nükse kadar geçen zaman aktif izleme göre daha uzundur. Adjuvan karboplatin sonrası nüksleri olan hastalar, hastaların kendi evrelerine göre düzenlenmiş standart sisplatin bazlı kemoterapi rejimleri ile başarılı şekilde tedavi edilirler. [146].

7.1.2.3. Adjuvan Radyoterapi

Seminomlar radyasyona son derece duyarlı tümörlerdir. Paraaortik alana (PA) veya bir taraf PA alan ve ipsilateral iliak lenf nodlarına uygulanan toptam 20-23 Gy'lik adjuvan RT relaps oranını %1-3'e düşürür. [147-149]. Çok merkezli geniş bir randomize kontrollü çalışmada KE I seminomda 20 Gy radyasyonun rekürrens oranlarının 30 Gy radyasyona göre az olmadığı gösterildi [148]. Adjuvan RT uygulanması sırasında kontralateral testis radyasyon toksisitesinden etkilenmemesi amacıyla bir kalkan ile korunmalıdır. [150]. Diyafram üstü lenf nodlarına adjuvan RT uygulanması endike değildir.

Hastaların yaklaşık %60'ında orta derecede akut gastrointestinal yan etkiler ortaya çıkarken, hastaların yaklaşık %5'inde orta derecede kronik gastrointestinal yan etkiler mevcuttur. Şiddetli radyasyona bağlı uzun süreli toksisite hastaların %2'sinden azında görülür.

Adjuvan RT ile ilgili temel endişe, radyasyona bağlı uzun dönemde germ hücre dışı malignitelerin gelişme riskidir. [150-153]. Bu nedenle adjuvan RT KE I seminomlardaki rolü yaşlı hastalar ve kemoterapi için uygun olmayan hastalarla kısıtlıdır.

7.1.2.4. Riske Göre Uyarlanmış Tedavi

Tümör boyutunun > 4 cm olması ve stromal rete testis invazyonugibi durumlar hastaları düşük ve yüksek risk gruplarına sınıflandırabilir. Bu risk faktörleri, retrospektif çalışmaların analizine dayalı olarak tanımlandı [102] ve daha sonraki prospektif çalışmalarda doğrulandı [119, 120]. Her iki risk faktörüne de sahip olan hastalarda %32 oranında nüks varken, ikisinin de olmadığı hastalara kıyasla %6'lık nüks vardır. Bu risk faktörlerine dayanan prospektif çalışmalar, KE I seminom için riske dayalı tedavinin uygun olabileceğini göstermiştir.

Riske dayalı tedavi uygulanan KE I seminomlu 744 hastada yapılan geniş bir çalışmada; hastaların düşük riskli olanları [0-1 faktör] aktif izlem altında tutuldu ve yüksek riskli olanlar [1-2 faktör] iki adjuvan karboplatin kürü (EAA 7) ile tedavi edildi. 67 aylık medyan takipte, düşük riskli hastaların %12'sinin aktif izlemde nüks ettiği

görülürken bir veya her iki risk faktörüne sahip olan hastaların %3'ünün adjuvan kemoterapi ile nüks ettiği, görüldü. Nüksün süresi ve sonucu iki grupta benzerdi [119, 154].

897 hastadan oluşan bir çalışmada, risk faktörü olmayan veya tek bir risk faktörü olan hastalara aktif izlem teklif edilirken iki risk faktörü de olan hastalara tek doz karboplatin (AUC 7) teklif edildi. Adjuvan tedavi ile ilgili karar bireysel olarak hasta tarafından verilmiştir. 5,6 yıllık takipte, risk faktörü olmayan hastalarda, adjuvan karboplatin ile nüks oranı %2 iken, aktif izlemde bu oran %4tü. Bir veya her iki risk faktörü mevcut olduğunda, aktif izlem yapılan hastalardan nüks oranı %15,5' iken adjuvan karboplatin alan hastalarda nüks oranı %9'du. Adjuvan karboplatin alan relapsların %33'ü orşiektomiden üç yıldan fazla bir süre sonra meydana geldi ve %3'ü beş yıl sonra meydana geldi [120].

7.1.2.5. Klinik Evre I Seminom Testis Tümörlerinin Tedavisi İçin Kılavuzlar

Kanıt Özeti	**LE**
Primer testis tümörü boyutu ve stromal rete testis invazyonu, nüks riski ile ilişkilidir. Bununla birlikte, adjuvan tedavi kararlarına rehberlik edecek kanıtlar, klinik uygulamada rutin kullanımını haklı çıkarmak için çok sınırlıdır.	2a
Aktif sürveyans, seçilmemiş serilerde %12 ile %20 arasında koşullu nüks riski olan uygulanabilir bir yaklaşımdır.	2a
Risk faktörü olmayan hastalarda sürveyans altındaki beş yıllık relaps oranı %4-6 iken, bir veya iki risk faktörü varlığında güncel sürveyans serilerinde beş yıllık relaps oranı %15-20'dir.	2b
Randomize olmayan prospektif serilerde adjuvan karboplatin ile beş yıllık relaps oranları, risk faktörleri olmayan hastalarda %2 ve bir veya her iki risk faktörü olan hastalarda %9'dur.	2b
Tek kür karboplatin AUC 7 ile adjuvan kemoterapi, patolojik risk faktörleri göz önüne alındığında adjuvan radyoterapiden daha düşük değildir. Her iki adjuvan tedavide de nüks oranları %5 civarındadır.	1b
Adjuvan radyoterapi, ikincil germ hücreli olmayan maligniteler geliştirme riskinde artış ile ilişkilidir.	2b

Öneriler	**Güç Derecesi**
Hastayı, orşiektomi sonrası sürveyans veya adjuvan tedavinin yanı sıra tedaviye özgü nüks oranları ve akut ve uzun vadeli yan etkiler de dahil olmak üzere mevcut tüm tedavi seçenekleri hakkında tam olarak bilgilendirin.	Güçlü
Kaynaklar mevcutsa ve hasta uyumluysa, gözetimi tercih edilen yönetim seçeneği olarak sunun.	Güçlü
Adjuvan kemoterapi düşünülüyorsa, eğri altında kalan alanda (EAA) 7 bir doz karboplatin önerin.	Güçlü
Tekrarlama riski çok düşük olan hastalarda (risk faktörü yok) adjuvan tedavi uygulamayın.	Güçlü
Rutin olarak adjuvan radyoterapi uygulamayın.	Güçlü
Adjuvan radyoterapi, yalnızca gözetim için uygun olmayan ve kemoterapi kontrendikasyonu olan yüksek oranda seçilmiş hastalarda kullanılmalıdır.	Güçlü

7.1.3. ***Non-seminom Germ Hücreli Tümörler Klinik Evre I (KE I-NSGHT)***

KE I-NSGHT için tedavi seçenekleri arasında aktif izlem, adjuvan kemoterapi ve retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu mevcuttur. Genellikle KE I-NSGHT hastalarının yaklaşık %70'i tek başına orşiektomi ile kür olurlar. Bu hastalarda LVI mevcut olanlarda %50 nüks meydana gelirken, LVI olmayanlarda nüks oranı %15'tir. Tedavi kararlarını yönlendirmek için tedavi seçeneklerinin potansiyel avantaj ve dezavantajlarının yanı sıra bireysel komorbiditeler, hastalık özellikleri, risk faktörleri, özel durumlar ve kişisel tercihleri ana hatlarıyla anlatıldığı bir tartışma hastayla yapılmalıdır.

7.1.3.1. Aktif İzlem

KE I-NSGHT'de aktif izlem, tekrarlanan kesitsel görüntülemeleri, serum tümör belirteçlerinin izlenmesini ve nüks olması durumunda ve kurtarma tedavisi alması gereken hasta alt grubunun erken tanımlanması için yapılan klinik değerlendirmeden oluşur.

En geniş aktif izlem raporları, KE I-NSGHT'nin yaklaşık %30'unda kümülatif bir nüks riskine işaret etmektedir (beş yıllık olası nüks riski, yüksek ve düşük riskli KE I-NSGHT için sırasıyla %42 ve %17 olarak bulunmuştur.) [136 , 137]. Bu nükslerin %92'si ilk iki yıl içinde meydana gelir.[136 , 137].

Tek başına serum tümör belirteçleri, nüksün güvenilir olmayan bir göstergesidir. Aktif izlem uygulanan KE I-NSGHT hastalarının sistematik bir incelemesinde, relaps sırasında serum belirteçlerinin yükselme oranı %28 ile %75 arasında değişmiştir [155]. Relapsların yaklaşık %60'ı retroperitonda meydana gelir ve %11'inde büyük hacimli metastatik tekrarlayan hastalık bulunur ve bu durumda kesitsel görüntüleme ihtiyacını güçlendirir.

Aktif izlem çalışmaları, primer Retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu (RPLND) uygulanan bazı vaka serilerine kıyasla daha düşük relaps oranları bildirmiştir [157]. Bu durum muhtemelen hem yüksek riskli vakaların hariç tutulduğu hem de aktif izlemde yeniden görüntüleme yapılan önce çok erken meydana gelen belirteç nüksü ile ilgilidir. Genel KÖS verilerine dayalı olarak, uyumlu ve beklenen nüks oranı ve kurtarma tedavisi ihtiyacı hakkında bilgilendirilmiş, risk sınıflarına göre sınıflandırılmamış KE I-NSGHT'li hastalara sıkı bir protokol dahilinde aktif izlem önerilebilir [156 , 158 , 159].

7.1.3.2. Retroperitoneal Lenf Nodu Diseksiyonu (RPLND)

Primer RPLND, nükseden hastalık için etkili sistemik tedavinin bulunmasından önce, KE I-NSGHT için, orşiektomiyi takiben sağkalımı iyileştiren bir strateji olarak geliştirildi. Bu dönemde yapılan 464 KE I-NSGHT vakasından oluşan geniş bir seri, genel olarak %14'lük bir nüks oranı bildirdi. Patolojik evre (PE) II vakalarının %36'sı nüks etti. Bu çalışmada PE I vakalarında %11 relaps görüldü; bu durum, RPLND'de (PE I olan hastalarda) nodal tutulum kanıtı olmayan hastaların yaklaşık %10'unun uzak bölgelerde relaps olduğunu bildiren daha güncel vaka serileri ile tutarlıdır. Daha yeni çalışmalar, muhtemelen vaka seçimini yansıtan daha düşük nüks oranları bildirmektedir. Yeni çalışmalar, muhtemelen vaka seçiminden dolayı, daha düşük nüks oranları bildirmektedir

Platin bazlı kemoterapinin uygulanmasından bu yana, evre I GHT'li erkeklerde adjuvan primer RPLND'nin rolü azalmıştır. Evre I hastalıktaki RPLND endikasyonları ; somatik malign transformasyonu olan Teratomlu erkekleri, artmış metastaz riski olan interstisyel hücre tümörlerini veya daha sonraki bir nüks durumunda kemoterapiye istekli veya uygun olmayan hastaları içerir.

RPLND yapıldığında hastaların %18-30'unda aktif nodal malignite vardır (yani, PE II), [161, 163]. Ek tedavi uygulanmazsa bunların yaklaşık %30'u tekrarlayacaktır. LVI varlığı, embriyonal karsinomun baskın olması ve primerin pT evresinin yanı sıra histolojik olarak ekstragonadal tümör yayılımı, artan nüks riski ile ilişkili görünmektedir. Diğer parametrelerin kullanımı henüz klinik uygulamada net olarak tanımlanmamıştır [161 , 164]. Bununla birlikte, RPLND'yi takiben, lenf nodu tutulumunun varlığı ve kapsamı (özellikle lenf nodu oranı), rekürrensin daha güçlü prediktif faktörleri olarak tanımlanabilir temsil edebilir ve sonraki karar verme için yol gösterici olabilir. [161 , 162].

Primer RPLND'nin morbiditesini azaltmaya yönelik stratejiler, sinir koruyucu yaklaşımı ve minimal invaziv yaklaşımları içerir. Çok merkezli bir çalışmada, sinir koruyucu RPLND ile daha yüksek nüks ve komplikasyon oranları bildirilmiştir [163 , 165]. Bu durum, RPLND'nin endike olduğunda veya tedavi olarak seçildiğinde primer RPLND'nin uzman bir merkezde deneyimli bir cerrah tarafından yapılması gerektiğini düşündürmektedir. Minimal invaziv (laparoskopik veya robot yardımlı) primer RPLND, deneyimli cerrahlar tarafından uygulanabilir ve açık cerrahiye kıyasyla güvenli (örneğin düşük komplikasyon oranı) görünmektedir. Bununla birlikte, serilerin çoğu, açık primer RPLND ile karşılaştırıldığında minimal invaziv cerrahinin onkolojik sonuçlarla ilgili kesin sonuçları engelleyen kısa takip sürelerine sahiptir. Şu anda, minimal invaziv cerrahide uzmanlığa sahip yüksek hacimli RPLND merkezlerinin dışında uygulanması önerilmemektedir [166-173]. RPLND sonrası takip ve kesitsel görüntüleme ihtiyacının azalması nedeniyle RPLND diğer seçeneklere göre daha az zahmetli ve maliyetlidir [174]. Bununla birlikte, nüks vakalarında kurtarma tedavisi ile yüksek KÖS survey oranları, adjuvan kemoterapi ile düşük nüks oranları ve RPLND'nin daha düşük tekrarlanabilirliği göz önüne alındığında, RPLND uygulamasının KE I-NSGHT için rolü azalmıştır.

7.1.3.3. Adjuvan Kemoterapi

Adjuvan kemoterapi, KE I-NSGHT'de hem bir hem de iki BEP döngüsü ile değerlendirilmiştir. 1996'daki prospektif bir deneme ve sonraki çalışmalar, yüksek riskli hastalarda (LVI mevcut) iki siklus BEP kullanmıştır [175-177]. 200 hastayı içeren ve bazılarının medyan takibi yaklaşık 7,9 yıl olan bu serilerde [175], minimum uzun vadeli toksisite ile sadece %2.7'lik bir relaps oranı bildirilmiştir. İki kür sisplatin bazlı adjuvan kemoterapinin de fertilite veya cinsel aktiviteyi olumsuz etkilemediği görülmektedir.

Daha fazla sayıda çalışma,tek doz adjuvan BEP uygulanmasının çok düşük nüks oranları (%2-3) ile sonuçlandığını göstermiştir [179 , 180]. BEP'in ikiden bire düşürülmesi, adjuvan kemoterapinin risk-fayda oranını önemli ölçüde iyileştirir. Randomize bir faz III çalışması ayrıca adjuvan BEP x 1 ile RPLND ile iki yıllık nükssüz sağkalımı karşılaştırdı. Sonuçlar, %99,5'e karşı %91'lik nükssüz sağkalım ile kemoterapiyi destekledi [165]. BEP x 1'e kıyasla cerrahi ile bir tümörün nüksetmesi için risk oranı 8 idi [165]. Yaşam kalitesinde (QoL) klinik olarak anlamlı farklılıklar saptanmamıştır [181].

Adjuvan tek doz BEP alan KE I-NSGHT'li 490 hastayı içeren toplum temelli prospektif bir çalışmada, LVI+ ve LV- hastaları için sırasıyla %3 ve %2'lik beş yıllık relaps oranları görüldü. Sekiz yıllık medyan takipten sonra bu oranlar devam etti, 3,3 yıldan sonra relaps gözlenmedi [179 , 180]. Bu rakamlar, adjuvan kemoterapi planladığında şu anda önerilen strateji olan tek döngü BEP ile nükslerin > %90'ının önlendiğini göstermektedir [179 , 180]. Adjuvan kemoterapinin çok uzun vadeli (> 20 yıl) yan etkileri, özellikle kardiyovasküler, henüz tam olarak bilinmemektedir ve bu etkiler karar verirken göz önünde bulundurulmalıdır [182 , 183].

Adjuvan BEP sonrası nüks ile ilgili sonuçlar hakkında sınırlı veri mevcuttur. Retrospektif bir analiz, bu nükslerin yaklaşık üçte birinin geç dönemde meydana geldiğini ve de metastatik hastalık ile başvuranlara kıyasla sonucun biraz daha kötü olabileceğini göstermiştir [184].

7.1.3.4. Riske Göre Uyarlanmış Tedavi

Riske göre uyarlanmış bir tedavi stratejisi, KE I-NSGHT'li hastalar için tek başına uygulanan herhangi bir yaklaşıma alternatiftir. Tedavi seçeneklerinin avantajları ve dezavantajları, hastalık risk faktörleri, komorbiditeler ve kişisel tercihler dahil olmak üzere özel durumlar ve ayrıca bir tedavi kararına varılırken klinisyen tavsiyesi hastalarla tartışılmalıdır. Lenfovasküler invazyon, nüks için en güçlü prediktif risk faktörü olarak görünmektedir ve karar vermelerine yardımcı olmak için hastaya dikkatlice anlatılmalıdır.

LVI'sı olmayan hastalar aktif izlemi düşünmeye yönlendirilmelidir, ancak bazı hastalarda çok doz sisplatin bazlı kemoterapi ile kurtarma kemoterapisine ilişkin komorbiditeler veya endişeler nedeniyle adjuvan tedaviyi tercih edebilir. LVI olan hastalarında yüksek relaps riskleri (%50'ye kadar) vurgulanmalı ve hastalar, adjuvan ve BEP X 1 kemoterapiyi "daha fazla tercih edilen" seçenek olarak düşünmeleri için yönlendirilmelidir.

Nodal aktif hastalık (pN1) içeren bazı hastalar, potansiyel adjuvan kemoterapi gereksiniminin (BEP x3) ve ayrıca pN0 olsalar bile daha sonra kemoterapi gerektiren %10 sistemik nüks riskinin farkında olmaları gerekmesine rağmen primer RPLND'yi düşünmek isteyebilirler.

7.1.3.5. Somatik Malign Bileşenli Post-pubertal Teratom

Somatik malign bileşenli (TSMC) post-pubertal teratomlu KE I hastalarının verilerini analiz eden çok merkezli çalışmaya göre, bu hastalarda diğer KE I-GHT hastalarına kıyasla yaklaşık %10'luk oranda daha düşük beş yıllık sağkalım vardı. Ayrıca, primer RPLND uygulanan KE I TSMC vakalarında, beklenenden çok daha yüksek oranda nodal metastaz (PE II) vardı (%37,5). Kısıtlamalarına rağmen bu çalışma, bu konudaki en güçlü kanıtı sağlamaktadır ve TSMC ile KE I-NSGHT'de primer RPLND'yi desteklemektedir [185].

Somatik malign bileşeni olmayan KE I saf post pubertal teratom ile başvuran hastalar için aktif izlem, primer RPLND ile karşılaştırılabilir sağkalım avantajı sağlar [186].Alt grup farklılıkları post pubertal teratomun primer tanısında sıklıkla görülür. Alt grup farklılıkları mevcut olduğunda vakaların %83'ünde alt grup sekonder somatik tip maligniteyi içerir. Bu nedenle, orşiektomi spesmeninde teratom görüldüğü zaman uzman üro-patolog tarafından inceleme önerilir [187].

7.1.3.6. Klinik Evre I Non-seminom Testis Kanseri Tedavisi İçin Kılavuzlar

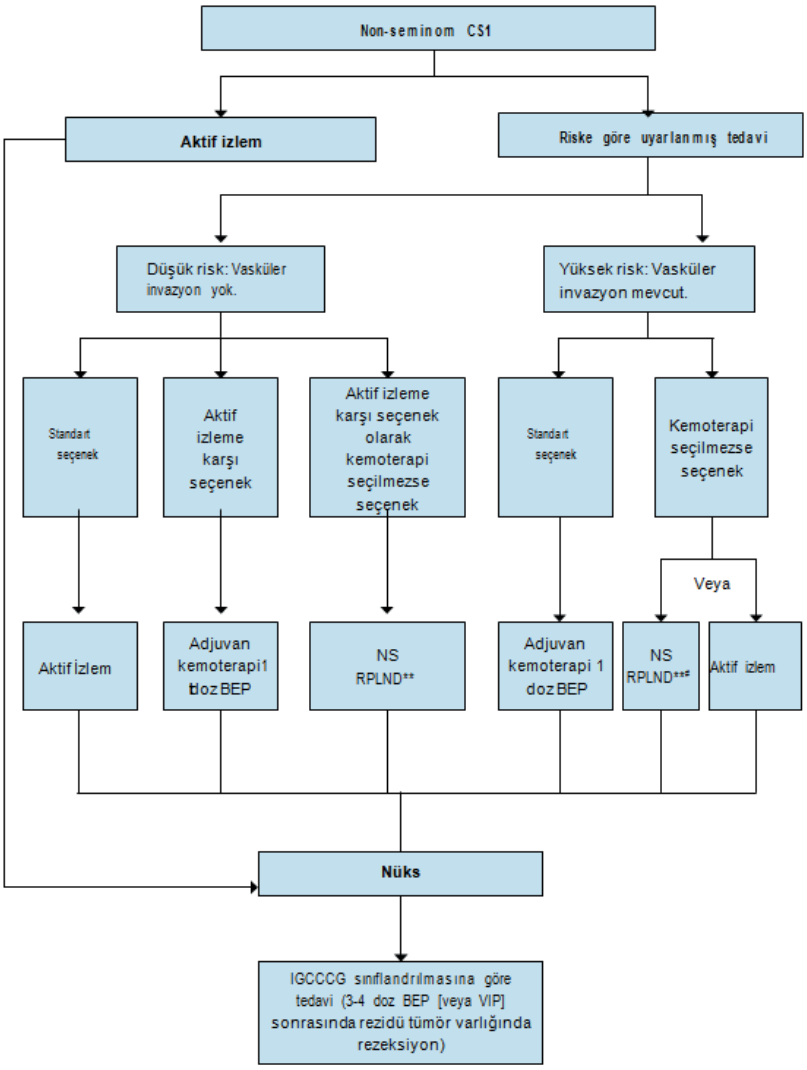
Kanıt Özeti	**KD**
Lenfovasküler invazyon nüks riskini arttırır.	2a
LVI durumuna bağlı olarak aktif izlem ile nüks oranı %50'ye kadar olabilir.	2a
BEP (x 1 doz) ile adjuvan kemoterapi alan hastalarda nüks oranı %3'e kadar çıkmaktadır.	2a
BEP ile adjuvan kemoterapi, nüks riski açısından adjuvan RPLND'den üstündür.	1b
Lenfovasküler invazyona dayalı, riske uyarlanmış bir yaklaşım mümkündür.	2b
Tek doz adjuvan BEP'nin akut toksisitesi düşüktür.	1b

Öneriler	**Güç Derecesi**
Hastaları orşiektomi sonrası tüm tedavi seçenekleri hakkında bilgilendirin; aktif izlem, adjuvan kemoterapi ve tedaviye özgü nüks oranlarının yanı sıra akut ve uzun vadeli yan etkiler de dahil olmak üzere retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu.	Güçlü
Lenfovasküler invazyona dayalı olarak aktif izlem veya riske göre uyarlanmış tedavi önerin (aşağıya bakınız).	Güçlü
Evre I Non-seminom germ hücreli tümörü olan hastalarda, hastalar aktif izlem veya gözetime uymaya istekli değillerse, bir adjuvan tedavi alternatifi olarak bir sisplatin, etoposid, bleomisin kürünü tartışın.	Güçlü

7.1.3.7. Vasküler İnvazyona Dayalı Klinik Evre I Non-seminom Germ Hücreli Tümörler İçin Riske Uyarlanmış Tedavi

Öneriler	Güç Derecesi
Evre IA (pT1, vasküler invazyon yok): düşük riskli	
Hasta istekliyse ve uyabilecek durumdaysa aktif izlemi sunun.	Güçlü
Aktif izleme girmeye istekli olmayan (veya uygun olmayan) düşük riskli hastalarda, tek doz sisplatin, etoposid, bleomisin (BEP) ile adjuvan kemoterapi önerin.	Güçlü
Evre IB (pT2-pT4): yüksek risk	
Tek doz BEP veya aktif izlem ile adjuvan kemoterapi önerin. Avantaj ve dezavantajlarını tartışın.	Güçlü
Adjuvan kemoterapiye girmek istemeyen hastalara aktif izlem önerin.	Güçlü
Yalnızca çok seçilmiş hastalara sinir koruyucu retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu önerin; adjuvan kemoterapi kontrendikasyonu olan ve aktif izlemi kabul etmeye istekli olmayan hastalarda.	Güçlü
Somatik malign komponentli post-pubertal teratomlu erkeklerde, primer retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu önerilmelidir.	Zayıf

Şekil 1: Klinik evre I Non-seminom NSGHT'li hastalarda riske uyarlanmış tedavi [188]*



** Daha sonraki bakımlar konusunda hastaların bilinçli bir karar vermelerini sağlamak için tüm tedavi seçeneklerini bireysel olarak hastalarla tartışın.*
*** PE II durumunda nüks oranı daha yüksektir ve kemoterapi uygulanabilir (maks. 2 doz).*
 # Somatik malign komponentli post-pubertal teratomlu erkeklerde primer retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu önerilmelidir.
BEP = sisplatin, etoposid, bleomisin; KE = klinik evre; IGCCCG = Uluslararası Germ Hücre Kanseri İşbirliği Grubu; NS = sinir koruyucu; RLNPD = retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu; VIP = etoposid, sisplatin, ifosfamid.

7.2. Metastatik Germ Hücreli Tümörler

Metastatik GHT'lerin ilk basamak tedavisi şunlara bağlıdır:

- Birincil tümörün histolojisi;
- IGCCCG tarafından tanımlanan prognostik gruplar (Tablo 4.3) [61];
- Kötü prognozlu hastalarda kemoterapinin ilk kürü sırasında serum tümör belirteci düşüşü.

Nükseden hastalarda, kurtarma kemoterapisini takiben hastaya özgü sonucu tahmin etmek için kullanılabilecek birinci basamak tedaviye yanıtı içeren bir prognostik skorlama sistemi geliştirilmiştir [189].

7.2.1. ***Yükselmiş (Persistan) Serum Tümör Belirteçleri Olan Klinik Evre I***

Orşiektomi sonrası AFP veya β -hCG artar veya normale dönmezse, karşı testise USG yapılmalıdır. Kontralateral tümör ekarte edilirse, orşiektomiden 4 hafta sonra tekrar evreleme yapılması gerekmektedir.

Bazı hastalarda stabil kalan fakat hafif yükselmiş AFP veya β -HCG olabilir ve bu durumd başlangıçta sadece takip edilebilir. Belirteçler yükselirse veya takip sırasındaki görüntülemelerde metastatik hastalık görüldüğünde tedaviye başlanmalıdır [188].

Gerçek KE IS-NSGT'nin tedavisi, diğer iyi prognozlu metastatik non-seminom (evre IIA/B) ile aynı olmalıdır. Bu sayede, yakın zamanda sırasıyla %87 ve %85'lik beş ve on yıllık hastalıksız sağkalım oranları bildirilmiştir [190].

7.2.2. ***Metastatik Hastalık (Evre IIA/B)***

7.2.2.1. Evre IIA/B Seminom

En büyük retroperitoneal lenf düğümü < 2 cm ve normal serum belirteçleri olan hastalar, metastatik olmayabilecekleri için tekrar evreleme amaçlı görüntüleme ile altı ila sekiz hafta boyunca takip edilebilir. Tedaviye metastatik hastalığın biyopsi ile doğrulanması, lenf boyutu/sayısı artması veya serum belirteçleri yükselmesi temelli metastatik hastalık kesin olmadığı sürece tedavi başlatılmamalıdır. Seçilmiş vakalarda primer olarak RPLND etik kurul alınmış çalışmalar kapsamında uygulanabilir.

Evre II A/B seminomunun standart tarihsel tedavisi radyoterapi olmuştur ve rapor edilen relaps oranları %9-24'tür [191 , 192]. Çoğu çalışmada, büyük hedef alanları ve yüksek dozlar tanımlanmıştır. Daha sınırlı hedef alanlara RT veren bazı çalışmalar, benzer nüks oranları bildirmektedir [193]. Evre IIA ve IIB'de önerilen radyasyon dozu, PA ve ipsilateral iliak lenf nodlarını kapsayan standart alana sırasıyla 30 Gy ve 36 Gy'dir. Bunlarla, evre IIA ve IIB'de beş yıllık relapssız sağkalım oranları sırasıyla %92 ve %90'dır [191 , 192]. Evre IIA'da 27 Gy ve daha fazla doz düşüşü, %11'lik daha yüksek bir nüks oranı ile ilişkilidir [140 , 193].

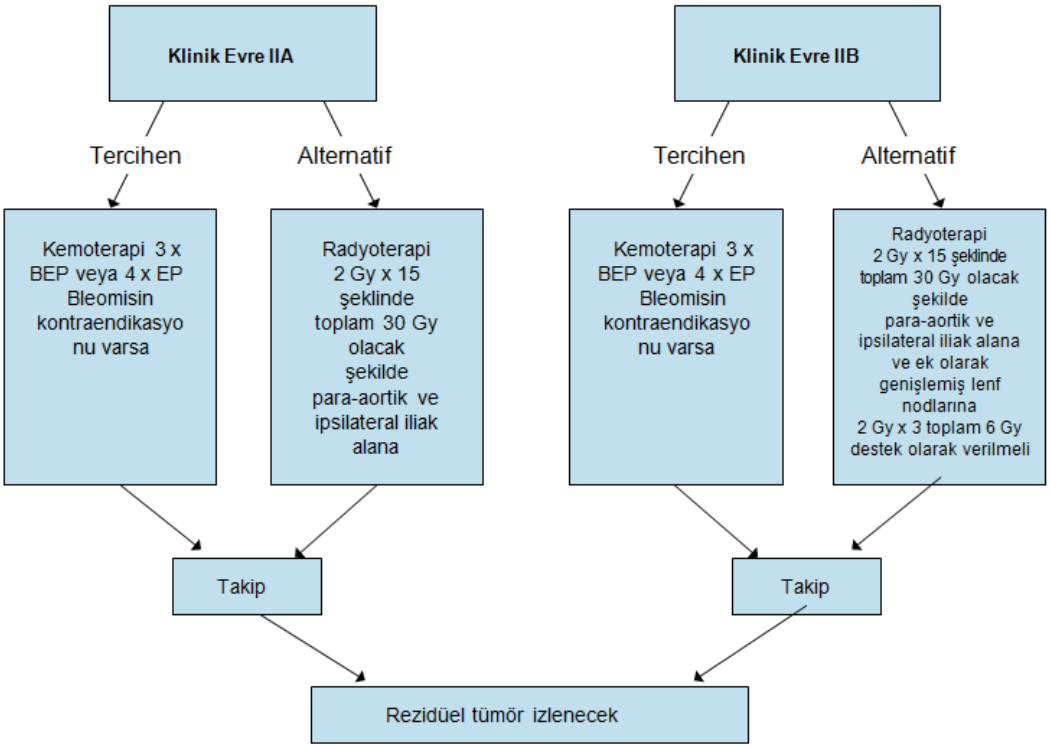
Radyoterapiyi takiben artan kardiyovasküler olay riski ve sekonder maligniteler gibi uzun dönem morbiditeye ilişkin verilerin toplanmasıyla radyoterapi konusunda endişeler artırmıştır. On dokuz yıllık takibi olan bir çalışma, seminoma bağlı ölümden yedi kat daha fazla diğer nedenlere bağlı ölüm oranı bildirmiştir [194].

Şu anda kemoterapi, evre II seminom için radyoterapiye tercih edilen alternatiftir. Kemoterapi ilk seçenek olarak üç kür BEP veya bleomisine kontrendikasyon olması durumunda veya yaşlı hastalar için alternatif olarak dört döngü etoposid ve sisplatin (EP) içerir [195]. Radyoterapi ve kemoterapiyi karşılaştıran randomize çalışma yoktur. Evre IIA/IIB hastalarda radyoterapi ve kemoterapinin etkinlik ve toksisitesini karşılaştıran on üç yüksek hacimli çalışmanın yakın tarihli bir meta-analizi [196], radyoterapi ve kemoterapinin her iki aşamada da benzer şekilde etkide olduğunu göstermiştir. Akut toksisite neredeyse sadece kemoterapiyi takiben rapor edilirken, uzun vadeli toksisite, radyoterapiyi takiben daha sık görüldü, çoğunlukla bağırsak toksisitesi ve genellikle radyoterapi uygulanan alanda gelişen sekonder kanserleri içeriyordu. Radyoterapi; yaşlı, kontrendikasyonları olan veya sistemik kemoterapiyi tolere etmekte güçlük çeken iyi seçilmiş hastalarda düşünülebilir bir tedavi seçeneğidir.

AUC 7 dozunda 3 ila 4 kür tek ajan olarak karboplatin uygulanması metastatik hastalıkta ilk nodal metastaz bölgesinde başarısızlık ihtimali (%19) ve yüksek nüks oranı (%13) nedeniyle standart EP veya BEP uygulanmasına alternatif değildir. Aynı şekilde daha yüksek dozda (AUC 10) karboplatin verilmesi bir çalışmada [198] ve bunu takiben çok merkezli bir çalışmada [199] analize edilmiştir. İkinci çalışma 216 hastayı içeriyordu ve standart rejimlerle karşılaştırılabilir üç yıllık %96.5 oranında progresyonsuz sağkalım ve beş yıllık %98.3 oranında hastalıksız sağkalım bildirdi. Miyelosupresyon hastaların %37'sinde görülen başlıca toksisiteydi ve derece 3 veya daha yüksek nötropeni ve trombositopeni hastaların %27'sinde görülen ikinci toksisiteydi.

KE II seminom için de primer RPLND uygulamaları da bildirilmiştir [200 , 201]. Ulusal Kanser Veri Tabanından elde edilen veriler, KE II A/B için primer RPLND uygulanan 155 hasta olduğunu ve beş yıllık ortalama sağkalımın %92 olduğunu bildirdi.

Şekil 2: Seminom klinik evre IIA ve B* hastalarında tedavi seçenekleri*



**Normal belirteçlerle beraber genişlemiş retroperitoneal lenf nodları < 2 cm olduğunda, biyopsi ile metastatik hastalık kesinleşmediği ve artan lenf nodu boyutu/sayısı veya sonraki belirteç artışı olmadığı sürece tedaviye başlanmamalıdır.*
BEP = sisplatin, etoposid, bleomisin; EP = etoposid, sisplatin.

7.2.2.2. Evre II A/B Non-seminom (NSGHT)

KE II A/B NSGHT'lerin yönetimi, tanı anında retroperitoneal nodal hastalığın mevcut olduğu veya evre I hastalık için aktif izlemin ardından nüks ile ortaya çıkan hastaları veya şüpheli radyolojik bulguları olan serum belirteçleri negatif hastaları kapsar.

Başvuru anında tümör belirteçleri yüksek olan tüm KE II A/B NSGHT vakalarının yanı sıra tümör belirteci AFP veya β -hCG'de eşzamanlı bir artışla birlikte nodal hastalığın geliştiği hastalar, aşağıdaki metastatik hastalık ve IGCCCG risk grubuna dayalı tedavi algoritmasına göre primer kemoterapi gerektirir: (Bkz. bölüm 7.2.3).

Yüksek tümör belirteçleri olmayan KE IIA NSGHT hastalarda, deneyimli bir cerrah tarafından yapıldığında sinir koruyucu RPLND önerilen başlangıç tedavisidir [202 , 203].

Normal serum belirteçleri ve en büyük aksiyal çapı <2 cm lenf düğümleri olan veya altıncı haftada yeniden değerlendirme ile lenf nodları boyutu büyümeyen hastalarda ilk olarak aktif izlem düşünülebilir. Daha sonraki görüntülemelerde lenf nodunun küçüldüğü görülebilir. Lezyon daha da ilerlerse veya boyutu yeterince regrese olmazsa, KE II olarak kabul edilmeli ve Şekil 3'te özetlendiği gibi serum belirteçlerinin seviyesine göre kemoterapi veya primer RPLND ile tedavi edilmelidir.

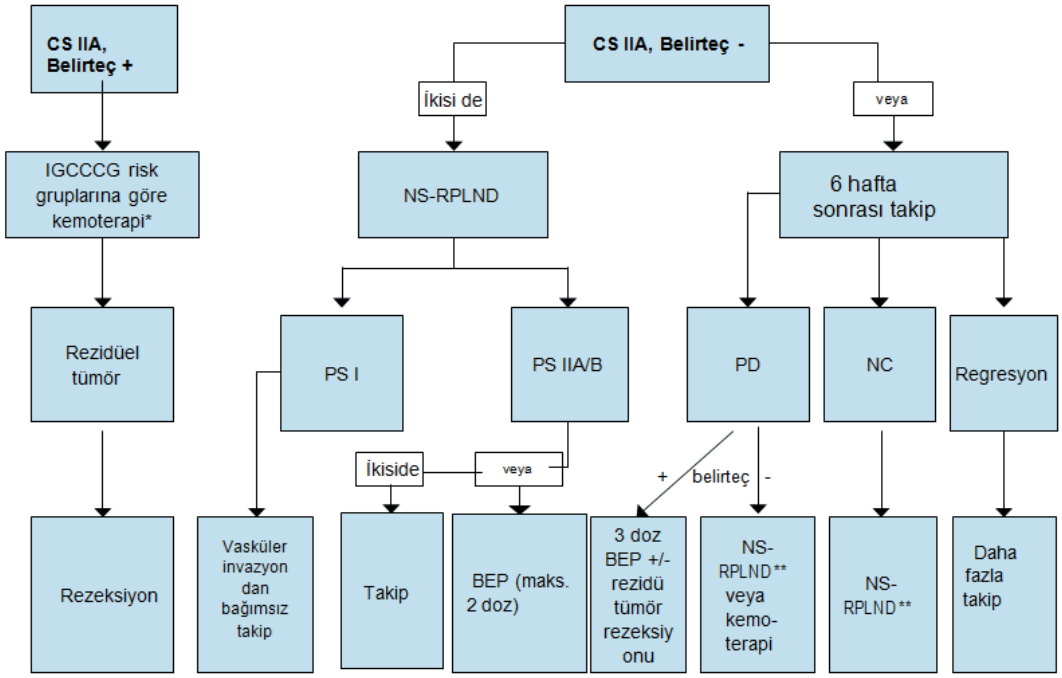
PE I'e kadar olan düşük evreli hastalar, primer tümör bölgesinde LVI + olsa bile ek tedaviye ihtiyaç duymazlar. PE II hastalarda tek başına RPLND tedavi edici olabilir. Indiana'da yapılan yakın tarihli bir çalışmada, doğrulanmış PE II olan hastaların %81'inin ek adjuvan kemoterapi olmaksızın tek başına RPLND ile tedavi edildiği görüldü. [204]. Evre I NSGHT için aktif izlemden sonra evre II nüksü olan seçilmiş hastalar hakkında bir başka retrospektif çalışmada, tek başına RPLND'yi takiben vakaların %73'ünde uzun süreli bir remisyon olduğu doğrulandı [156]. Genellikle retroperiton dışında nüks, tek başına RPLND ile tedavi edilen PE II hastalarının %30'unda meydana gelir ve risk grubuna göre sistemik tedavi gerektirir.

Ancak PE II'de nüks riskini azaltmak için adjuvan kemoterapi hasta ile konuşulabilir..Buradaki önemli konular; vakaların yaklaşık %70'inde aşırı tedavi riski, genellikle tedaviye bağlı yan etkiler nüks riskinden daha fazladır,adjuvan kemoterapi altında nüks geliştiğinde hastanın cerrahi ihtiyacı fazladır. Adjuvan kemoterapi için seçim yapıldığında, standart tedavi maksimum iki kür için BEP'dir, ancak RPLND ve PE II hastalığını takiben iki kür EP uygulanan 150 hastanın yakın zamanda yapılan tek merkezli bir çalışması, on yıllık nükssüz mükemmel sonuçlar bildirmiştir ve %98 sağkalım oranı bildirmiştir[205].

Yüksek serum belirteçleri olan KE IIA/B hastalığı için primer RPLND'nin, tecrübeli merkezde belirli bir çalışmanın dışında yapılması önerilmez [202 , 203].

İlk tanıdan iki yıl veya daha sonra bir serum belirteci negatif evre II A/B nüksü teşhis edildiğinde, tedaviye başlamadan önce GHT nüksü tanısını doğrulamak için bir BT veya US kılavuzluğunda biyopsi önerilmelidir. RPLND alternatif bir seçenek olabilir ve biyopsi mümkün değilse veya aktif hastalığın doğrulanmasını sağlamıyorsa yapılmalıdır. Bu durumda PET taramalarına ilişkin yayınlanmış veriler, önerilerde bulunmak için yetersizdir.

Şekil 3: Non-seminom Klinik Evre IIA Olan Hastalarda Tedavi Seçenekleri



**Hastaların çoğu iyi prognostik grup olacaktır (BEP x3 veya PE x4).*
*** PE II A/B durumunda hasta takip edilebilir veya adjuvan kemoterapi alabilir (en fazla 2 doz).*
BEP = sisplatin, etoposid, bleomisin; NS = sinir koruyucu; RPLND = retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu; PE = patolojik evre; PD = progresif hastalık; NC = değişiklik yok.

7.2.3. ***Metastatik Hastalık (Evre II C ve III)***

7.2.3.1. *Birincil Kemoterapi*

7.2.3.1.1. İyi Prognozlu Risk Grubu - Seminom Germ Hücreli Tümör

Metastatik seminom için, mevcut çalışmalar karboplatin kemoterapisine sisplatin bazlı bir rejimin tercih edilmesi gerektiğini önermektedir [206].

GETUG S99 çalışmasından elde edilen veriler, EP x 4'ün hemen hemen tüm iyi prognozlu SGHT vakalarında tedavi ile sonuçlandığını gösterdiğinden [207], bu rejim de kullanılabilir; bu nedenle iyi prognozlu seminomda standart tedavi BEP x 3 veya EP x 4 olmalıdır. Bleomisine kontrendikasyon olması durumunda EP x 4 verilmelidir [208].

Kemoterapi sonrası kitleler Bölüm 7.5.2'de açıklandığı gibi yönetilmelidir.

7.2.3.1.2. Orta Prognozlu Risk Grubu - Seminomatöz Germ Hücreli Tümör
Orta riskli seminomlu hastalar için, BEP x 4 veya etoposid, sisplatin, ifosfamid (VIP), bleomisin kontrendikasyonları olduğunda önerilen seçeneklerdir, ancak hiçbir randomize kontrollü çalışmada özellikle bu nadir hasta grubuna odaklanılmamıştır (bkz. Tablo 4.3).

7.2.3.1.3. İyi Prognozlu Risk Grubu – Non-seminom Germ Hücreli Tümör
Non-seminomlar için, IGCCCG risk sınıflandırmasına göre (Tablo 4.3.) iyi prognozlu hastalığı olan hastalarda metastatik hastalık için tercih edilen primer tedavi BEP x 3'tür (Tablo 7.1) [61]. Bu rejim, ilerlemiş hastalığı olan hastalarda sisplatin, vinblastin ve bleomisin (PVB)'den üstündür [208].

Mevcut randomize kontrollü veriler, öngörülen iki yıllık progresyonsuz sağkalım (PSS) için üç veya beş günlük bir rejimde üç veya dört doz BEP'in eşdeğerliğini desteklemektedir. Bununla birlikte, üç günlük rejimdeki hasta grubu, üç ayda artan GIS toksisitesi ve iki yıllık kulak çınlaması riskinde artış yaşadı (bkz. bölüm 8.2.6). Üç ve beş günlük rejimler arasındaki toksisite farkı, BEP x 4 verildiğinde klinik anlamlılığa ulaştı [209 , 210]. Bu verilere dayanarak, iyi prognozlu risk grubunda BEP x 3 ve beş günlük rejim şiddetle tavsiye edilir.

Tablo 7.1: Sisplatin, etoposid, bleomisin (BEP) rejimi (21 gün arayla)

İlaç	Dozaj	Döngü Süresi
Sisplatin	20 mg/m^2	1.ve 5. günler *
Etoposid	100 mg/m^2	1.ve 5. günler
Bleomisin	30 mg	1., 8.ve 15. günler

**Artı hidrasyon*

Bleomisine kesin bir kontrendikasyonu olan hastalar EP x 4 [209] alabilirler. Diğer tüm durumlarda bleomisin atlanması önerilmez.

İki adet randomize kontrollü çalışma, 3 x BEP'nin diğer rejimlere veya program yoğunluklarına göre üstünlüğünü desteklemektedir [195 , 211]. Ek olarak, bir randomize kontrollü çalışma, EP kullanıldığında ölüm oranının BEP kullanıldığındakinin iki katı olduğunu, ancak aradaki farkın istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığını öne sürmüştür [195]. Ayrıca, kemoterapi sonrası RPLND grubunda rezidüel aktif kanser insidansı, BEP x 3'e kıyasla EP x 4 alan hastalarda anlamlı derecede daha yüksek olarak bulunmuştur. (%32'ye karşı %8, $p < 0.001$) [212]. RPLND sonrası adjuvan kemoterapi gerektirme riski, EP x 4'ten sonra daha yüksek olabilir ve bu da beklenen azaltılmış toksisite avantajını dengeleyebilir.

Tedavi 21 günlük aralıklarla dozlar azaltılmadan verilmelidir. BEP'in on beşinci gününde sitopeniler yaygındır; bununla birlikte, nötropeni veya trombositopeniden bağımsız olarak on beşinci günde Bleomisin verilmelidir. Kemoterapi dozunun geciktirilmesi, yalnızca şiddetli granülositopeni (< 500/ mm3) veya trombositopeni (< 50.000/IU) varlığında uygulanabilir. Tek başına ateş olmaksızın hafif nötropeni, bir sonraki dozu geciktirmek için bir neden değildir. Granülosit koloni uyarıcı faktör (GCS-F) nötropenik sepsis riskini azalttığı için, önceden uygulanması düşünülebilir. Kemoterapi sırasında veya sonrasında enfeksiyöz komplikasyonlar meydana gelirse veya miyelotoksisite nedeniyle tedavi aralığı ertelenirse, granülosit koloni uyarıcı faktör verilmelidir [213].

7.2.3.1.4. Orta Prognozlu Risk Grubu – Non-seminom Germ Hücreli Tümör
Bu grupta mevcut verilere dayanarak standart tedavi olarak BEP x 4'ü desteklenmektedir [214].

7.2.3.1.5. Kötü Prognozlu Risk Grubu – Non-seminom Germ Hücreli Tümör
IGCCCG tarafından tanımlandığı gibi kötü prognozlu non-seminom hastalar için standart bir tedavi BEP x 4'ten oluşur. Dört doz sisplatin, etoposid ve ifosfamid (PEI) benzer etkinliğe sahiptir, ancak daha miyelotoksiktir [215]. Birkaç randomize kontrollü çalışmada, genel olarak kötü prognozlu hasta grubunda önceden yüksek doz kemoterapi (HDCT) için TS'de hiçbir avantaj göstermemiştir [216 , 217].

Birinci veya ikinci kürden sonra yavaş tümör belirteci düşüşü olan hastalar prognostik olarak daha alt bir sub grubu temsil eder [217 , 218]. https://www.gustaveroussy.fr/calculation-tumor/NSGCT.html adresinde bulunan bir örnekle yavaş tümör belirteci düşüşünü hesaplamanın birkaç yolu vardır.

Kötü prognozlu bir NSGHT çalışması, doz-yoğun kemoterapi ile duyarlılaştırılmış tedavinin, erken dönemde olumsuz bir tümör belirteci düşüşü olan hastalarda PSS'yi iyileştirdiğini göstermiştir [219]. Çalışma, genel

sağkalımı tahmin etmek için güçlendirilmedi. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlara dayanarak, BEP x 1'den sonra olumsuz bir tümör belirteci düşüşü olan hastalar daha duyarlı (doz-yoğun) bir kemoterapi rejimine geçirilebilir [219]. Bu yaklaşımı doğrulamak için daha ileri prospektif çalışmalar/kayıtlar planlanmaktadır. Standart tedavide olumsuz prognoza sahip ek hasta grupları, mediastinal primer non-seminom ve ilk tanıda beyin metastazı olan hastalardır [220 , 221]]. Bunlar ayrıca tercihen ileriye dönük bir çalışmada primer olarak duyarlılaştırılmış tedavi için adaylar olabilir.

Yüksek doz ile geleneksel tedavinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, daha iyi bir sağkalım oranı ile sonuçlandığından [222], kötü prognozlu hastalar mümkünse devam eden prospektif çalışmalara eklenmeli ve tedavileri kayıt altına alınmalıdır. Kötü prognoz kriterlerini karşılayan hastalar (yüksek hacimli merkezlerde bir klinik çalışma kapsamında tedavi edilen orta ve kötü prognozlu hastalar için daha iyi sonuçlar bildirildiğinden) uzman bir merkeze transfer edilmelidir [129 , 223]]. Performans durumu kötü (Karnofsky <%50) veya uzun süreli karaciğer infiltrasyonu (> %50) olan hastalar için tedavi modifikasyonları için genel bir tavsiye yoktur, ancak iki kısıtlı-sayıda hasta ile yapılan çalışmada,uzun vadede, doz azaltılmış tedavinin ilk dozunun herhangi bir ödün vermeden akut mortaliteyi azaltabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, tam doz tedavisinin sonraki sikluslarının sayısı, bir ilk düşük doz indüksiyon siklusundan sonra azaltılmamalıdır [223 , 224].

Yaygın pulmoner infiltrasyonu olan hastalar, akut respiratuvar distres sendrornu (ARDS) için risk altındadır. ARDS riski geçtiğinde (tipik olarak on gün sonra) sadece iki ila üç gün EP almalı, ardından standart kemoterapi almalıdırlar. Yüksek hacimli merkezlerde ilerlemiş hastalığı olan hastaların tedavisi, daha iyi sağkalım ile ilişkilidir ve tedavilerinin bu merkezlerde yapılması tavsiye edilir [225].

Tablo 7.2: Prognostik Grup ve Tedavi İçin Kanıt Düzeyi

IGCCCG prognoz grupları	Tedavi	KD
İyi (SGHT ve NSGHT)	BEP x 3 veya PE x 4	1b
Orta (SGHT ve NSGHT)	BEP x 4 veya PEI x 4	1b
Kötü (NSGHT)	Olumlu belirteç düşüşü varsa BEP x 4 veya PEI x 4	1b
	Yavaş belirteç düşüşü olan seçilmiş vakalarda doz artışı	1b

7.2.3.1.6. Kemoterapi Sırasında Tromboembolik Olaylarının Önlenmesi
Tromboembolik olaylar (TEO), diğer kanserler için kemoterapi gören genç erkeklere göre kemoterapi alan GHT'li hastalarda daha sık görülür [226]. Danimarka'da, 5.185 GHT hastası ile GHT olmayan 51.850 erkek arasındaki TEO insidansının karşılaştırılması, BEP kemoterapisi uygulanan GHT hastalarının ilk yıl içinde önemli ölçüde daha fazla TEO'ye sahip olduğunu ortaya koydu ve sonuçta: Miyokard enfarktüsü, serebrovasküler olay(SVO) ve venöz trombolizm için tehlike oranlarını (HR) sırasıyla 6.3, 6.0 ve 24.7 olarak saptadı. Ayrıca kalıcı venöz erişim cihazları (VAD'ler) TEO risk faktörü olarak tanımlanmıştır [228].

Yakın tarihli RKÇ'ler, kemoterapi alan ayaktan kanser hastalarında tromboprofilaksinin risklerini ve faydalarını değerlendirmiş, venöz tromboembolik olaylarda (VTE) %30-60 oranında göreceli bir risk azalması, ancak kanama riskinin iki katına çıktığını bildirmiştir [229-232]. Bu sonuçlara dayanarak, en son ASCO Klinik Uygulama Kılavuzu Güncellemesi, yüksek VTE riski ve düşük kanama riski olan kanser hastalarına apiksaban, rivaroksaban veya düşük moleküler ağırlıklı heparin (LMWH) ile tromboprofilaksi önermektedir [233]. Metastatik germ hücreli tümör (mGHT) hastaları tüm çalışmalarda yetersiz temsil edildi ve; bu nedenle, geriye dönük veriler VTE profilaksisinin benzer bir etkinliğini öne sürse de, bu tavsiyenin bu grup için geçerli olup olmadığı net değildir [234].

Birkaç retrospektif kohort çalışması, mGHT'ye özgü VTE ve kanama risklerinin yanı sıra potansiyel VTE risk faktörlerini yayınladı. En büyük çok merkezli kohort çalışmasında, mGHT'li erkekler %11 kümülatif VTE insidansı gösterildi ve < %1 ölümcüldü [235]. Neredeyse tüm VTE'ler, kemoterapinin başlamasından kısa bir süre önce veya ilk 90 gün içinde meydana geldi [235]. Kanama; tromboprofilaksi almayan erkeklerin %0,5'inde (%95 GA: %0,02–1), tromboprofilaksi alan erkeklerin %2,5'inde (%95 GA: %0,3–8,8) ve VTE nedeniyle tamamen antikoagüle olan erkeklerin %3,6'sında (%95 GA: %1.2–8.3) gözlendi. [235]. VTE için herhangi bir risk faktörü olmayan erkeklerde kemoterapi sırasında veya sonrasında %5'lik bir kümülatif VTE insidansı meydana geldi. Bu durum, tromboprofilaksinin varsayılan etkinliğine bağlı olarak 32-55'i tedavi etmek için gereken bir sayıya dönüşecektir[228]. Tromboprofilaksi, benzer bir VTE riskinde azalma ve diğer kanserlerde gözlenen kanama riskinde artışla sonuçlandıysa [229-232], VTE %30-60'lık bir rölatif riskle azalabilir. Bu, mutlak riskin %5-10'dan %2-5'e düşmesine ve mutlak kanama riskinin <%1'den yaklaşık %2-3'e yükselmesine neden olacaktır [228].

mGHT'de tromboprofilaksiyi eleştirenler, evreleme taramalarında tesadüfi asemptomatik VTE'leri saptamanın klinisyenler arası güvenilirliğinin zayıf olduğunu ve bazı asemptomatik VTE'lerin yalnızca artefaktı temsil edebileceğini iddia etmektedir. Yine de sadece <%1 mGHT'de evreleme taramalarında saptanan asemptomatik VTE'ler vardır [228]. Ayrıca, etkilenen hastalarda altta yatan kanser veya ilişkili tedavi nedeniyle yanlış yorumlanabilecek öksürük ve yorgunluk gibi hafif semptomlar olabileceğinden, tesadüfi VTE'ler gerçekten asemptomatik olmayabilir.

Tromboprofilaksiyi savunanlar, VTE'nin vakalarının <%1'inin doğrudan veya dolaylı olarak ölümcül olabileceğinden dolayı VTE riskinin azaltılmasının sonuçları iyileştirebileceğini iddia etmektedir. VTE'nin özellikle kemoterapi esnasında ve post kemoterapi cerrahisi sonrası ortaya çıkan akut komplikasyonlarında kullanılan terapotik dozlardaki antikoagülan verilmesi intraserebral alan gibi tehlike bölgelere olan kanamalar ile ilişkilidir. [228 , 236]. Venöz tromboembolik olaylar ayrıca venöz bacak ülserasyonuna ve kronik ağrıya yol açan post-trombotik sendromlar dahil olmak üzere uzun vadeli komplikasyonlara neden olabilir. Benzer şekilde, pulmoner emboli sağ ventrikül fonksiyonunu ve hastaların %10-30'unda düzelmeyen pulmoner arter basıncı bozulması ve sonuçta %4'e varan oranda kronik semptomatik pulmoner hipertansiyon gelişir.237]. Bu komplikasyonların tümü, yaşam kalitesini düşürür ve yaşam boyu sağlık bakım maliyetlerini artırır.

Çok sayıda retrospektif kohort çalışmasında hastalığa özgü VTE risk değerlendirmelerine ve mGHT hastalarının uzun yaşam beklentisine dayanarak, Avrupa Üroloji Derneği Testis Kanseri Kılavuzu paneli tromboprofilaksi ile ilgili bir öneriyi tartışmıştır. Tüm üyeler, kemoterapi gören mGHT'li erkeklerin VTE için yüksek risk ve düşük kanama riski altında olduğu konusunda hemfikirdi. Literatürde birkaç mGHT spesifik VTE risk faktörü tanımlanmış olmasına rağmen [238] yalnızca geriye dönük kohortlardan elde edilen veriler mevcuttur, VTE sonuç tanımları heterojendir ve çalışmaların çoğunda harici doğrulama olmadan yalnızca tek değişkenli analizler yapılmıştır. Görünen yüksek VTE insidansı ve yalnızca doğrulanmamış VTE risk faktörleri göz önüne alındığında, panel tercihleri tüm erkeklerde tromboprofilaksiyi tercih eden panel üyeleri ile belirli risk faktörleri olan erkeklerle tromboprofilaksiyi kısıtlayan panel üyeleri arasında bölünmüştür. Son kılavuz tavsiyesi için panel, mevcut literatüre dayanarak, daha güçlü kanıtlar bulunana kadar tromboprofilaksi kullanımına ilişkin yalnızca hastaya dayalı risk faktörleri gerektiğine karar verdi.

Ancak, bu soruları yanıtlamak için yürütülmekte olan hiçbir randomize çalışma yoktur ve tromboprofilaksinin risk yararlarını analiz eden sadece iki retrospektif çalışma çelişkili sonuçlar bildirmiştir [234 , 239]. Her iki çalışmada da VTE'li sınırlı sayıda erkek vardı, bu da her iki çalışmadan elde edilen sonucu sınırladı.

TK Kılavuzundaki genel bir ifade, klinisyenlere yüksek VTE insidansını hatırlatmalı ve risk ve faydaları dengeledikten sonra tromboprofilaktik ajan reçete etmelidir. Ek olarak, panelin çoğunluğu, çok değişkenli bir risk tahmin modelinde VTE ile önemli ölçüde ilişkili kalan tek değiştirilebilir risk faktörünü temsil ettiğinden, mümkün olduğunda santral venöz kataterden kaçınılması gerektiği konusunda hemfikirdir [228].

Tromboprofilaksi, kemoterapiden önce başlayan ve en az 90 gün devam eden DMAH veya oral tromboprofilaksiyi (iki kez apiksaban 2.5 mg veya rivaroksaban 10 mg qd) içerir. Tromboprofilaksi, yalnızca ilaç etkileşimleri veya kanama için önemli risk faktörleri yoksa reçete edilmelidir. GHT hastalarında kanama için spesifik risk faktörleri tam olarak tanımlanmasa da, panel üyelerinin kişisel deneyimleri ve vaka raporları, organ infiltrasyonu, serebral metastazları ve/veya koryokarsinomu düşündüren önemli ölçüde yüksek β -hCG seviyeleri olan erkeklerin daha yüksek kanama riski altında olduğunu göstermektedir.

Kanıt özeti	**KD**
Tromboembolik olaylar; kemoterapi alan GHT'li erkek hastalarda, diğer kanserler için kemoterapi alan genç erkeklere göre daha sık görülür.	2b
Retrospektif çalışmalar, artan evre, farklı eşiklerdeki retroperitoneal lenf nodlarının boyutu, Khorana skoru > 3 ve kalıcı vasküler erişim cihazı (sadece değiştirilebilir risk faktörü) dahil olmak üzere tromboembolik olayların gelişimi için çoklu risk faktörleri tanımlamıştır.	2b

Öneriler	**Güç derecesi**
Metastatik germ hücreli tümörleri olan erkeklerde birinci basamak kemoterapi sırasında bireysel olarak hastaların potansiyel yararlarını ve tromboprofilaksi risklerini dengeleyin.	Zayıf
Mümkünse birinci basamak kemoterapi sırasında santral venöz erişim cihazları kullanmaktan kaçının.	Zayıf

7.3. Tedavi Değerlendirmesi ve İleri Tedavi

*7.3.1. **Tedavi Değerlendirmesi***

Tedaviye yanıt, ilk indüksiyon dozundan sonra, tümör belirteçlerinin yeniden görülmesi ve/veya yeni radyolojik görüntüleme ile değerlendirilmelidir. Tümör belirteç düşüşü ve/veya radyolojik olarak gerileyen veya stabil tümör özellikleri ile prognostik gruba dayalı olarak planlanan kemoterapi tamamlanmalıdır [240 , 241]. Belirteçler azalır, ancak görüntülemede metastazlar ilerlerse, indüksiyon tedavisinin ardından erken rezeksiyon yapılmalıdır [242].

İndüksiyonu takiben ilk hastalık progresyonu ile (birincil sisplatin refrakter), hastalar deneysel ilaç denemelerine geçirilmelidir [243]. İlk bir ila iki kemoterapi siklusu ile yavaş belirteç düşüşü, doz yoğunlaştırmanın dikkate alınmasını önerir (bkz. bölüm 7.2.3.1.5).

Tedavinin tamamlanmasının ardından, daha sonra tam normalleşmenin gerçekleşip gerçekleşmediğini belirlemek için düşük seviyeli β -hCG platosu olan vakalar gözlemlenmelidir. Kemoterapiden sonra plato serum AFP düzeyi düşük olan hastalarda, ardından AFP izlemesi ile rezidüel kitlelerin eksizyonu planlamalıdır. Kurtarma kemoterapisi yalnızca kanıtlanmış belirteç progresyonu için endikedir [244 , 245).

*7.3.2. **Rezidüel Tümör Rezeksiyonu***

7.3.2.1. Seminom

Rezidüel bir seminom kitlesi görüntüleme ve tümör belirteçleri ile izlenmeli ve boyutu ne olursa olsun primer olarak rezeke edilmemelidir [246-249]. AFP yükselmesi olanlar mikst GHT olarak kabul edilmeli, NSGHT olarak yönetilmeli ve cerrahi rezeksiyon düşünülmelidir. Yanlış pozitif AFP yükselmesi (örneğin kemoterapi sonrası karaciğer toksisitesi nedeniyle) hariç tutulmalıdır.

Florodeoksiglukoz-pozitron emisyon tomografisi, seminom tedavisinden sonra rezidü kitleleri olan hastalarda yüksek NPV'ye sahiptir. Yanlış pozitif sonuçlar, görüntülemeler kemoterapiden iki ay sonra yapıldığında daha az görülür. Rezidüel kitlesi > 3 cm olan hastalarda hastalığın canlılığı hakkında daha fazla bilgi sağlamak için FDG-PET yapılmalıdır. Rezidüel kitlesi < 3 cm olan hastalarda da FDG-PET kullanımı faydalı olabilir, ancak klinisyenin bağlıdır [55 , 56].

FDG-PET ile yeniden evrelemede kemoterapi sonrası kitle boyutu, hacim artışı olmadan stabil kalırsa, altı hafta sonra tekrar FDG-PET yapılmalıdır. Yakın tarihli bir yayın, metastatik seminomda kemoterapiden sonra rezidüel lezyonlarda (genellikle> 3 cm) canlı tümörler için düşük bir PPV göstermektedir (alt gruba bağlı olarak %11 ila %38). Bu nedenle, kalıcı bir kitlede klinik kararları yönlendirmek için tek bir parametre olarak FDG-PET ile dikkatli olunması önerilir [57]. Radyolojik kriterlere göre progresif hastalığı olan hastalarda (yani, KBT ile artan veya FDG-PET'de büyüyen bir kitle), kurtarma tedavisi endikedir (genellikle kemoterapi veya radyoterapi) [250-252]. Rezidüel nodüler kitlesi olan ve daha fazla kemoterapi veya radyoterapi için kontrendikasyonları olan hastalarda cerrahi bir seçenek olabilir.

Birinci basamak kemoterapiden sonra kalıcı olarak yüksek ve/veya yükselmeye devam eden β- hCG düzeyi olan hastalarda kurtarma kemoterapisine geçilmelidir. B -hCG progresyonu olmadan evresi ilerleyen hastalarda , kurtarma kemoterapisi verilmeden önce histolojik doğrulama (örneğin perkütan veya cerrahi biyopsi ile) yapılmalıdır. RPLND endike olduğunda, yoğun fibrozis nedeniyle rezidüel seminom kitlelerinin çıkarılması son derece zor olabileceğinden, bu cerrahi ileri merkezlerde yapılmalıdır [251]. Bu vakaların bazılarında ejekülasyon korunabilir [253].

7.3.2.2. Non-seminom

Birinci basamak BEP kemoterapisini takiben, rezidüel kitlelerin sadece %6-10'u aktif kanser içerir, bu kitlelerin %50'si post-pubertal teratoma sahiptir ve bunların %40'ı sadece nekrotik-fibrotik dokudan oluşur [254]. Florodeoksiglukoz-pozitron emisyon tomografisi, kemoterapiyi takiben hastaları yeniden evrelemek için endike değildir [50 , 52 , 53]. Tam radyolojik remisyonda RPLND endike değildir[255 , 256].

Yeniden evreleme için ideal zamanlama, son kürün başlangıcından üç ila dört hafta sonradır. Hiçbir risk hesaplama yöntemi, rezidual kitlelerin histolojisini doğru bir şekilde tahmin edemez. Bu nedenle, kesitsel KBT görüntülemede en büyük aksiyal çapta > 1 cm rezidüel kitlesi olan tüm hastalarda, yeni öngörücü modeller harici olarak doğrulanıncaya kadar rezeksiyon zorunludur [257-260]. Rezidüel kitle tanımlandığında cerrahi, son kemoterapi dozunda sonra altı ila sekiz hafta içinde yapılmalıdır.

< 1 cm rezidüel retroperitoneal lezyonlarda cerrahinin rolü konusunda belirsizlik vardır. 10 mm'nin altında gerçek bir rezidüel nod ile tam bir remisyon arasında ayrım yapmak zordur ve birçok yazar bu durumları eşdeğer olarak görmektedir. Kanser veya teratom içeren rezidüler olması mümkündür, ancak hastaların büyük

çoğunluğunda sadece fibro-nekrotik doku bulunur [261]. Şu anda, < 10 mm rezidü veya tam remisyon durumunda kemoterapi sonrası RPLND bir seçenektir [262], ancak alternatif seçenek, takip süresine bağlı olarak nüks riski %6-9 olan bir gözlem protokolüdür [255 , 256]. 15,5 yıl ile en uzun takip süresi olan çalışmadai 141 hastanın on ikisininde (%9) birincil tedaviden sonra tam yanıt alınmasına rağmen nüks görüldü [256]. On iki nükseden hastadan sekizi sonraki tedavi ile iyileşti. Bu vakalar hastanın yönelimi ve beklentileri dikkate alınarak bireysel bazda hasta ile konuşulmalıdır.

Kurtarma kemoterapisi veya HDCT sonrası hastalar, ilk veya sonraki kurtarma durumlarında çok daha yüksek oranda canlı tümör barındırır [263]. Bu nedenle kurtarma tedavisi alan hastalarda kitle boyutu 1cm'den küçük olsa dahi cerrahi endikasyonu vardır.

Rezeksiyon endike olduğunda bilateral sinir koruyucu RPLND standart seçenektir. İpsilateral tek taraflı rezeksiyon, karşı taraf sinir diseksiyonunu önler ve uygun klinik sonuçlarla birlikte iyileştirilmiş fonksiyonel sonuçlar sağlar, ancak bazı çalışmalarda karşı taraftaki hastalığın gözden kaçma riski olduğu belirtilmiştir [264].

Kemoterapi sonrası rezidü kitle çapı < 5 cm [265] olan erkeklerde ve kemoterapi öncesi ve sonrası BT taramalarında tek taraflı lenf nodu metastazları olan erkeklerde, sol taraflı tümörler sadece para-aortik rezeksiyon gerektirirken sağ taraftaki tümörler iliak arterlere kadar parakaval ve interaortokaval rezeksiyon gerekir [266, 267].

Birinci basamak kemoterapiden sonra ipsilateral rezeksiyon endikasyonları, kemoterapi öncesi ve sonrası taramalarda rezidüel tümör hacmi < 5 cm ve ipsilateral metastatik hastalığı olan erkekleri temsil eder. Sadece rezidüel tümörün rezeksiyonu (lumpektomi olarak adlandırılır) yapılmamalıdır [256 , 260 , 261 , 263 , 265, 267, 268].

Laparoskopik veya robotik RPLND, düşük hacimli rezidüel hastalığı olan seçilmiş vakalarda ve çok deneyimli cerrahlar tarafından yapıldığında açık prosedürlerle karşılaştırılabilir sonuçlar verebilir. Bu cerrahiler, uygun vaka seçimini sağlamak için yalnızca açık RPLND ve minimal invaziv cerrahi konusunda uzmanlığa sahip uzman TK merkezlerinde düşünülmelidir. Bu koşullarla, kemoterapi sonrası RPLND'nin %30'a kadarı laparoskopik yaklaşımla bildirilmiştir [269-271]. Robot yardımlı laparoskopik RPLND ile ilgili deneyimler sınırlıdır [272] ve atipik nüksleri bildirilmiştir ve bu durumda daha sık meydana gelmektedir [167].

7.3.3. ***Birden Fazla Bölgenin Etkilenmesi Durumunda Ameliyatın Sıralanması***

Genel olarak, cerrahiye rezidüel tümör hacminin en yüksek olduğu bölgeden başlamalıdır. Kitlenin histolojisi her bir organ sisteminde farklılık gösterir [257]. Rezidüel retroperitoneal ve akciğer kitleleri olması durumunda, retroperitonda fibro-nekrotik dokunun akciğerdeki kitleler ile aynı histolojiyi içermesi olasılığı %90'a varan yüksek bir olasılıkla ilişkilidir [273]. Kontralateral pulmoner lezyonların rezeksiyonu, lezyonların başlangıç tarafından patolojik incelemesi tam nekroz gösterdiğinde zorunlu değildir. Bununla birlikte, akciğer bölgeleri arasında uyumsuz histoloji, vakaların %20'sine kadar ortaya çıkabilir [274 , 275).

7.3.3.1. Ameliyatın Kalitesi ve Etkinliği

Kemoterapi sonrası cerrahi her zaman titizlikle yapılması gereken bir uygulamadır. Kemoterapi sonrası RPLND'lerin çoğu, büyük damarların veya organların rezeksiyonunu gerektirmese de, hastaların bir kısmında, radikal rezeksiyon (örn., böbrek, psoas kası veya büyük damarlar) elde etmek için hastalıktan etkilenen organların çıkarıldığı bir müdahale gerekebilir potansiyel olarak ek rekonstrüktif cerrahi gerektirebilir (örneğin, vena kava veya aorta protez konulması gibi vasküler müdahaleler). Ek kompleks cerrahi geçiren hastalar hastalık kontrolünden yarar sağlar ancak komplikasyon riski daha yüksektir [276 , 277]. Orta veya kötü riskli ve rezidüel hastalığı> 5 cm olan hastalarda, vasküler prosedürlerin olasılığı %20 kadar yüksektir [278]. Bu nedenle bu "maksimal" cerrahi, disiplinler arası cerrahi (karaciğer rezeksiyonları, damar replasmanı, spinal beyin cerrahisi, göğüs cerrahisi) yapabilen uzmanlaşmış merkezlere sevk edilmelidir. Tedavinin merkezileştirilmesiyle bile, Birleşik Krallık'ta cerrah/yıl başına gerçekleştirilen medyan RPLND sayısı altıdır [279]. Yine de, bu tür merkezlerde tedavi edilen hastalar, peri-operatif mortalitede %6-0.8'lik önemli bir azalmadan yararlanır [280]. Ek olarak, uzmanlaşmış ürolojik cerrahlar, daha yüksek tam rezeksiyon oranı ile lokal nüks oranını %16-3'ten azaltabilirler [281].

7.3.3.2. Kurtarma ve Çaresizlik Cerrahisi

Kurtarma tedavisinden sonra rezektabl hastalık cerrahisi, kurtarma kemoterapisini takiben herhangi bir rezidüel kitlesi olan hastalarda potansiyel olarak iyileştirici bir seçenek olmaya devam etmektedir. Cerrahi ve ilk kurtarma kemoterapisinden sonra sağkalım, taksan içeren rejimleri takiben on yılda %70 oranında iyileşti [282]. Ayrıca, kapsamlı kurtarma kemoterapisi ile bile, hastaların %20'sine varan oranda kalıcı tam remisyon elde etmek için cerrahi temel bir araç olmaya devam etmektedir [283 , 284].

Çaresizlik cerrahisi, kurtarma kemoterapisini takiben yanıt vermeyen veya ilerleyici (örneğin, yükselen serum belirteçleri) hastalığın rezeksiyonu anlamına gelir. Hastalık rezeke edilebilir olduğunda, bu hastaların önemli bir kısmı uzun vadede hastalıksız hale getirilebilir [285].

7.3.3.3. Sekonder Cerrahi Sonrası Konsolidasyon Kemoterapisi

Nekroz veya post-pubertal teratomun rezeksiyonu sonrasında başka tedaviye gerek yoktur. Canlı kanserin eksik rezeksiyonunun olduğu vakalarda, belirli alt gruplarda (örneğin, kötü prognozlu hastalar) konvansiyonel olarak dozu ayarlanmış sisplatin bazlı kemoterapinin iki adjuvan kürü verilebilir [268]. Bununla birlikte, kümülatif bleomisin dozlarında dikkatli olunmalıdır. 'Canlı' tümörün toplam hacmin < %10'unun tam rezeksiyonundan sonra, özellikle başlangıçta IGCCCG kriterlerine göre iyi prognozu olan hastalarda, nüks oranı çok düşüktür ve adjuvan kemoterapi daha fazla nüksü önlemede faydalı değildir [286]. İkinci ve üçüncü basamak kemoterapiden sonra rezeke edilen kitlelerde malign hastalık varsa prognoz daha kötüdür. Bu son durumda, ameliyat sonrası kemoterapi endike değildir [287].

7.3.4. ***Nüks veya Dirençli Hastalık İçin Sistemik Kurtarma Tedavisi***

Sisplatin bazlı kombinasyon kurtarma kemoterapisi, birinci basamak kemoterapiden sonra nüks eden hastaların yaklaşık %50'sinde uzun süreli remisyonlarla sonuçlanacaktır. Bu sonuçlar yüksek oranda birkaç prognostik faktöre bağlıdır [288]. Tercih edilen rejimler, sisplatin ve ifosfamid artı üçüncü bir ilacı içeren üç ajanlı bir rejimin dört döngüsüdür: etoposid (PEI/VIP), paklitaksel (TIP) veya potansiyel olarak gemsitabin (GIP) (Tablo 7.3) [289 , 290]. Hiçbir RKÇ bu rejimleri karşılaştırmamıştır. Potansiyel ölümcül hematolojik toksisite riskleri nedeniyle, bu rejimler G-CSF desteğiyle ve iyi eğitimli onkologlar tarafından kullanılmalıdır.

Kurtarma tedavisinde standart doz ve HDCT + transplantasyonu karşılaştıran mevcut tek RKÇ, VeIP x 4 ile karşılaştırıldığında üç vinblastin, ifosfamid ve sisplatin (VeIP) artı bir konsolidasyon HDCT ile tedavi edilen hastalarda TS'de hiçbir fayda göstermedi [291]. Metodolojik nedenlerle, bu çalışma modeli artık son teknoloji olarak kabul edilemez

Tablo 7.3: Standart PEI/VIP, TIP ve GIP kurtarma kemoterapisi (aralık 21 gün)

Rejim	Kemoterapi ajanları	Dozaj	Döngü Süresi
PEI/VIP	Sisplatin* Etoposid İfosfamid†	20 mg/m² 75-100 mg/m² 1.2 g/m²	1.ve 5. günler 1.ve 5. günler 1.ve 5. günler
TIP	Paklitaksel İfosfamid† Sisplatin*	250 mg/m² xx 1.5 g/ m² 25 mg/m²	24 saat sürekli infüzyon 1. Gün 2.ve 5. günler 2.ve 5. günler
	Alternatif program		
	Paklitaksel İfosfamid† Sisplatin*	175 mg/m² 1.2 g/m² 20 mg/m²	1. Gün, 3 saatlik infüzyon 1.ve 5. günler 1.ve 5. günler
GIP	Gemsitabin İfosfamid Sisplatin	1000 mg/m² 1200 mg/m² 20 mg/m²	1.gün + 5 1.ve 5. günler 1.ve 5. günler

** Artı hidrasyon.*
† Artı mesna koruması.
xx Bir MRC programı, 3 saatlik bir infüzyonda 175 mg/m² paklitaksel kullanır [290].

Uluslararası Prognostik Faktörler Çalışma Grubu (IPFSG) tarafından yapılan retrospektif bir analiz, bunun en az üç sisplatin bazlı kürden ve ardından sisplatin bazlı geleneksel dozlu veya karboplatin bazlı yüksek doz kurtarma kemoterapisinden sonra meydana gelen hastalarda nüks riskini değerlendirdi [189]. Yedi değişken- histoloji, primer tümör lokasyonu, tedaviye yanıt, birinci basamak tedaviden sonra progresyonsuz süre ve AFP, hCG seviyesi ve kurtarma tedavisinde karaciğer, kemik veya beyin metastazının varlığı, ilk sisplatinumdan sonra nüksün bağımsız prognostik değişkenleri olarak tanımlandı[189]. Bu faktörleri kullanarak, beş risk grubu: çok düşük risk = -1 puan; düşük risk = 0 puan; orta risk = 1-2 puan; yüksek risk = 3-4 puan; ve çok yüksek risk > 5 puan; PSS ve TS'de önemli farklılıklar ile tanımlandı. Tablo 7.4, bu beş risk grubunu ve bunlara karşılık gelen iki yıllık PSS ve üç yıllık TS oranlarını göstermektedir [189]. Yakın zamanda yapılan birkaç çalışma bu puanlama sistemini doğrulamıştır [292-295]. Birinci basamak tedavide olduğu gibi, tümör belirteci düşüşünün prognostik etkisi kurtarma tedavisinde geçerlidir [296]. TS için indüksiyon kemoterapisine ilerleme anlanlı değilken, önceki paklitaksel kullanımı negatif bir sonuçla anlamlı olarak ilişkili değildi [297].

IPFSG kohortunun (n = 1.600 hasta) ikincil bir analizi, standart doz tedavisine kıyasla yüksek doz kurtarma tedavisi ile tedavi edildiğinde tüm prognostik alt gruplarda TS'de yaklaşık %10-15'lik bir iyileşme gösterdi. Bu bulguyu prospektif olarak doğrulamak için, birinci basamak nüksü olan hastalarda yüksek doz ile geleneksel doz kemoterapinin karşılaştırıldığı bir RKÇ yürütülmektedir (Tiger denemesi). HDCT bir kurtarma tedavisi olarak kullanıldığında, yüksek doz karboplatin ve etoposidin (HD-CE) ardışık tedavi döngüleri, birincisi daha az toksisite ile ilişkili ölümlerle ilişkili olduğundan, tek bir yüksek doz rejimine tercih edilmelidir [292]. Yakın tarihli bir sistematik çalışma, kurtarma tedavisinde tek bir yüksek doz döngüsüne göre en az iki yüksek dozlu döngü kullanmanın üstünlüğünü doğruladı [298]. Nüks geçiren bu nadir hastaların klinik deneylerde ve uzmanlaşmış merkezlerde tedavi edilmesinin son derece önemli olduğu açıktır.

Tablo 7.4: Sisplatin bazlı birinci basamak kemoterapiden sonra nüks eden seminom ve seminom dışı için Uluslararası Prognostik Faktörler Çalışma Grubu Skoru [189]

Puan	**-1**	**0**	**1**	**2**	**3**
Değişken					
Histoloji	Seminom	Non-seminom			
Primer bölge		Gonadal	Retroperitoneal		Mediastinal
Tepki		CR/PRm-	PRm+/SD	PD	
PFI		> 3 ay	≤ 3 ay		
AFP kurtarma		Normal	< 1000	1000	
hCG kurtarma		< 1000	1000		
LBB		Hayır	Evet		

AFP = alfa-fetoprotein; CR = komplet remisyon; PRm- = parsiyel remisyon, negatif belirteçler; PRm+ = parsiyel remisyon, positif belirteçler; hCG = insan koryonik gonadotropini; LBB = karaciğer, kemik, beyin metastazları; PD = progresif hastalık; PFI = progresyonsuz aralık; SD = stabil hastalık.

Tablo 7.5: Sisplatin bazlı birinci basamak kemoterapiden sonra nükseden seminom ve non-seminom için IGCCCG prognostik skoruna göre tüm hastalar için PSS ve TS tahminleri [190]

Skor (n = 1,435)	**N**	**%**	**HR**	**2 yıllık PSS (%)**	**3 yıllık TS (%)**
Çok düşük	76	5.30	1	75.1	77.0
Düşük	257	17.9	2.07	52.6	69.0
Orta	646	45.0	2.88	42.8	57.3
Yüksek	351	24.5	4.81	26.4	31.7
Çok yüksek	105	7.3	8.95	11.5	14.7
Eksik	159	-	-	-	-

HR = Tehlike oranı; PSS – progresyonsuz sağkalım; n = hasta sayısı; TS = toplam sağkalım.

7.3.5. İkinci Nüks

İkinci nüks olan hastalar için hiçbir RKÇ bildirilmemiştir ve genel konvansiyonel tedavi etkili görünmemektedir. İki seri konvansiyonel dozlu tedavi (birinci basamak ve ilk kurtarma) alan hastalar için, otolog kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi kullanılmalıdır [293]. Bununla tedavi olasılığı sadece %20 ila %25 arasındadır.

Platin bazlı tedaviden sonra dört ila sekiz hafta içinde nükseden veya platin bazlı tedaviye rağmen ilerleme gösteren ve ayrıca yüksek doz kemoterapiden kısa bir süre sonra nükseden hastalar sisplatin refrakter olarak kabul edilir. Gemsitabin ve oksaliplatin kombinasyonları veya gemsitabin, oksaliplatin ve paklitakselin üçlü kombinasyonu, bu tedavide %25-45'lik yanıt oranları ile sonuçlanmıştır. Yeterli böbrek fonksiyonu olan hastalarda gemsitabin ve paklitaksel ile birlikte sisplatin yeniden yüklemesi düşünülebilir [299]. Okzaliplatin ve gemsitabin kombinasyonuna veya üçlü kombinasyona yanıt vermeyen ikinci bir nüksü olan hastalar için klinik çalışmalara dahil edilmesi teşvik edilir.

İyi yanıt veren ve ardından rezidü tümör lezyonlarının rezeksiyonu uygulanan hastaların uzun süreli tedavi şansı hala %15-20 olabilir [283 , 300].

Çeşitli hedefe yönelik ajanlar, bağışıklık kontrol noktası inhibitörleri [292-298 , 301] dahil olmak üzere refrakter hastalıkta genellikle başarısız olmuştur. PD1/PDL-1 ve CTLA4 inhibitörlerini birleştiren çalışmalar devam etmektedir; ancak, bu kombinasyonlar için bile erken sonuçlar cesaret verici değildir.

7.3.5.1. Geç Nüks (Birinci Basamak Tedavinin Bitiminden İki Yıldan Fazla Bir Süre Sonra)

Geç nüks, metastatik TK'nin başarılı primer tedavisinin tamamlanmasından iki yıldan fazla bir süre sonra nüks olarak tanımlanır [54]. Derleme bir analize göre, bu durum, seminom ve non- seminom hastaların sırasıyla %1.4 ve %3.2'sinde meydana gelir [302]. İlginç bir şekilde, toplum temelli bir çalışmada tüm geç nüks eden seminom hastalarının canlı GHT'si vardı [303]. Bunlar kemoterapi ve radyoterapi ile tedavi edilebilir.

Buna karşılık, geç nüks eden NSGHT'li hastalar, mümkün olduğunda, tek başına veya kemoterapi ile kombinasyon halinde cerrahi rezeksiyona tabi tutulmalıdır. Hızla yükselen β -hCG'si olanlar da dahil olmak üzere bazı hastalar indüksiyon kurtarma kemoterapisinden fayda görebilir ve ardından kalıcı rezidüel kitlelerin rezeksiyonu için cerrahi yeniden gözden geçirilebilir [202]. Bununla birlikte, genel olarak, cerrahi tedavinin temel dayanak noktasını temsil eder ve tüm canlı GHT post-pubertal teratom veya TSTC'yi tamamen rezeke etmek için tümör belirteçlerinin seviyesinden bağımsız olarak çoğu hastada uygulanabilir olduğunda yapılmalıdır [202 , 304]]. Sağkalım, ilk hastalıktan ziyade tekrarlayan lezyonların histolojisiyle güçlü bir şekilde ilişkilidir. Tamamen rezektabl değilse, tümör fenotipine dayalı kurtarma kemoterapisini yönlendirmek için histolojik değerlendirme için biyopsiler alınmalıdır. Deneyimli bir patoloğun gözden geçirmesi, GHT tedavisi ile ortaya çıkan terapötik morfolojik değişikliklerin yanlış yorumlanmasını önlemek için çok önemlidir [305]. Hasta kurtarma kemoterapisine yanıt verirse, mümkünse ikincil cerrahi yapılmalıdır. Rezeke edilemeyen ancak lokalize refrakter hastalıkta, stereotaktik veya konvansiyonel radyoterapi düşünülebilir. Aşırı mortaliteyi önlemek için, geç nüksler yalnızca bu tür hastaları yönetmede deneyimli merkezlerde tedavi edilmelidir [306].

7.3.6. ***Beyin Metastazlarının Tedavisi***

Beyin metastazları; hastalık başlangıcında metastatik olması, sistemik relaps durumda veya nadiren izole bir relaps bölgesi olarak ortaya çıkar. Tanı anında beyin metastazı ile başvuran hastaların uzun süreli sağkalımları zayıftır (%30-50) ve hastalık tekrarlayan bir bölgede olduğunda daha da kötüdür (beş yıllık sağkalım oranı %2-5'tir) [307 , 308]. 523 hastadan oluşan geniş bir uluslararası veri tabanı, ilk tanıda beyin metastazı olan hastalarda üç yıllık TS oranlarının %48'ini ve relapsta beyin metastazı olan hastalarda %27'sinin üç yıllık TS oranlarını bildirmiştir [45].

Başlangıç tedavisi olarak kemoterapinin, özellikle nüksetmiş hastalıkta multimodal tedavinin kullanımını destekleyen verilerle birlikte, birinci basamak bir tedavi (potansiyel olarak primer doz yoğunlaştırılmış tedavi olarak bile) etkili olduğu kanıtlanmıştır [45]. Konsolidasyon RT, kemoterapi sonrası tamamen yanıt olsa bile, bu nedenle nüksde beyin metastazı olan hastalarda kullanılmalı, ancak birinci basamakta dikkatle hasta tartışılmalıdır [309]. Sistemik hastalık durumuna, primer tümörün histolojisine ve metastazın konumuna bağlı olarak kalıcı soliter metastazlı olgularda cerrahi düşünülebilir.

7.3.6.1. Metastatik Testis Germ Hücreli Tümörlerin Tedavisi İçin Kılavuzlar

Kanıt özeti	**KD**
NSGHT iyi prognoz-risk grubunda (IGCCG), BEP x 3 diğer kemoterapi rejimlerinden üstündür. Tedavi üç günlük rejimler yerine beş günlük rejimlerde verildiğinde toksisite daha düşüktür.	1b
NSGHT'de orta prognoz-risk grubunda (IGCCCG) BEP x 4, güncel serilerde beş yıllık sağkalım oranı %89 ile standart tedavi seçeneğidir.	1b
Patolojik evre II NSGHT hastalığında, adjuvan kemoterapi olmaksızın uzmanlaşmış merkezlerde gerçekleştirilen RPLND, uzun süreli remisyonlar için %73-81 ile sonuçlanır.	2b
Kötü prognozlu metastatik NSGHT'si olan hastalarda (IGCCCG tarafından tanımlanmıştır), BEP x 4 ile tedavi, beş yıllık PSS %67 ile sonuçlanır. Yüksek doz kemoterapi TS'de hiçbir avantaj sağlamaz.	1b
Kötü prognozlu metastatik NSGHT ve erken tümör belirteç düşüşü olmayan hastalar yoğun doz kemoterapi ile tedavinin yoğunlaştırılmasından TS için herhangi bir fayda gözlemlenmemesine rağmen PSS'nin iyileşmesi ile fayda görebilir.	1b
Birinci basamak BEP kemoterapisini takiben, NSGHT rezidüel kitlelerinin %6-10'u aktif kanser içerir, %50'si post-pubertal teratoma sahiptir ve %40'ı sadece nekrotik-fibrotik dokudan oluşur. Rezidüel aktivitenin kalıcılığına ilişkin rakamlar, < 1 cm kemoterapi sonrası rezidüel kitlelerde biraz daha düşüktür. Şu anda histolojinin kesin bir prognostik önemi yoktur.	2b
KE IIA/B seminomda radyoterapi ve kemoterapi tedavisi, KE IIB'de kemoterapi tedavisinin daha fazla etkinliğine yönelik önemsiz bir eğilim ile benzer etkinlik göstermektedir. Ancak radyoterapi sonrası ikinci malignite ve kardiyovasküler olay riski daha yüksektir.	2a
Metastatik seminom evresi > IIC'de, IGCCCG risk grubuna göre uyarlanmış BEP'li primer kemoterapinin Karboplatin bazlı kemoterapiden üstün olduğu kanıtlanmıştır.	1b
Florodeoksiglukoz-pozitron emisyon tomografisi, kemoterapiden iki aydan fazla bir süre sonra yapıldığında kemoterapi sonrası seminoma rezidü kitleleri (> 3 cm) olan hastalarda yüksek bir NPV'ye sahiptir.	2b

Öneriler	Güç Derecesi
Düşük hacimli non-seminom germ hücreli tümör (NSGHT) evre IIA/B'yi metastatik yüksek belirteçlere sahip IGCCCG iyi veya orta prognoz risk grubplarında üç veya dört doz sisplatin, etoposid, bleomisin (BEP) ile tedavi edin.	Güçlü
Uzmanlaşmış bir merkezde deneyimli bir cerrah tarafından yapıldığında sinir koruyucu retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu, yüksek tümör belirteçleri olmaksızın klinik evre (KE) IIA NSGHT hastalığında önerilen başlangıç tedavisidir.	Zayıf
Küçük hacimli (KE IIA < 2 cm) negative belirteçli NSGHT'li hastalarda ileri tedavi hakkında nihai bir karar vermeden önce altı hafta sonra tekrar evreleme düşünülmelidir..	Zayıf
Dört doz standart BEP ile metastatik orta prognoz NSGHT'yi (evre > IIC) tedavi edin	Güçlü
Kötü prognozlu metastatik NSGHT'de, bir doz BEP (veya pulmoner disfonksiyonlu vakalarda sisplatin, etoposid ve ifosfamid [PEI]), ardından üç hafta sonra tümör belirteci değerlendirmesi ile tedavi edin. Olumlu belirteç düşüşü ile aynı programda toplam dört doza kadar devam edin. Olumsuz belirteç düşüşü olursa kemoterapi yoğunlaştırmasını başlatın.	Zayıf
NSGHT için kemoterapiden sonra tümör belirteçlerinin serum seviyeleri normale döndüğünde veya normalleşmeye başladığında, görünür (> 1 cm) rezidü kitlelerin cerrahi rezeksiyonu yapın.	Güçlü
Evre II A/B olan seminom hastalarına başlangıçta IGCCCG prognoz gruplarına göre sisplatin bazlı kemoterapi veya alternatif olarak radyoterapi sunun ve hastayı her iki tedavi seçeneğinin olası uzun vadeli yan etkileri hakkında bilgilendirin.	Zayıf
IGCCCG sınıflandırmasına göre (iyi prognozda BEP x 3 ve orta prognozda BEP x 4) seminom evre IIC ve üzeri evreleri birincil kemoterapi ile tedavi edin.	Güçlü

8. KÜRATİF TEDAVİ SONRASI TAKİP

8.1. Takip İçin Minimum Tavsiyeler

Tanı ve ilk tedaviye bağlı olarak farklı nüks risklerine göre üç ana takip grubu tanımlanabilir:

1. seminom evre I olan hastalar
2. aktif izlemde non-seminom evre I olan hastalar
3. "İyi" ve orta prognozlu metastatik hastalık (IGCCCG'ye göre) için adjuvan tedavi veya küratif kemoterapi almış tüm hastalar (IGCCCG'ye göre) cerrahi ile veya cerrahi olmadan tam bir remisyona ulaşan hastalar; seminom için bu, < 3 cm'lik rezidüel lezyonları içerir, veya PET-negatif > 3 cm rezidüel lezyonlar).

Tam bir remisyon elde edilemeyen veya kötü prognozlu bir hastalıkla başvuran hastaların uzman merkezler tarafından bireysel olarak takip edilmesi gerektiğini belirtmek önemlidir. Tablo 8.1-8.3, bir Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği (ESMO) konsensüs konferansında geliştirilen önerilere dayalı olarak üç farklı grubun takibi için minimum önerileri göstermektedir [310].

Hem BT hem de MRG, TK'deki metastatik hastalık bölgeleri için retroperiton, pelvis ve inguinal bölgelerini değerlendirmek için kullanılabilir [311]. Manyetik rezonans görüntüleme, iyonize radyasyon olmamasından dolayı kullanılabilir, ancak BT'den daha fazla zaman alır ve daha az hazır bulunur [312]. Takip sıklığı göz önüne alındığında, birkaç yıl içinde bazı çalışmalar, daha yeni doz tasarruf protokolleri ve sahadaki kısıtlamalar olmasına rağmen, tek başına BT görüntüleme takibiyle ilişkili olarak, 300 hastada 1 oranına varan sekonder malignite riski tahmin etmiştir [51 . Bununla birlikte, takip için MRG kullanımı ile bu risk dışlanabilir.

Hem BT hem de MRG, nekroz ve düzensiz şekil gibi özellikler için morfolojik değerlendirme ile birlikte, her iki modalitenin mükemmel çözünürlüğü göz önüne alındığında, değerlendirme için ağırlıklı olarak kesitsel incelemelere dayanır. Duyarlılık ve özgüllük kullanılan kesit aralıklarına göre değişir [311]. Ancak çalışmalar, TGHT'de retroperitoneal nodal metastazların saptanması için MRG'de %98'e varan duyarlılıkla BT ve MRG arasında karşılaştırılabilir mükemmel sonuçlar göstermiştir [313]. Bununla birlikte, görüntüleri yorumlarken radyolog deneyiminin önemli olduğu gösterilmiştir [314].]. TGHT ortamında, bir çalışma, bir radyoloji asistanı tarafından %80 saptama duyarlılığı bildirilmesine rağmen MRG'de retroperitoneal nodal hastalığın saptanması için duyarlılığın azaldığını göstermiştir [51]. Bununla birlikte, aynı çalışmadaki deneyimli radyologlar, gözlemciler arası iyi bir anlaşma ile nodal hastalığın tespiti için tekrar %97 sensivite elde etti. Bu nedenle, takip için BT yerine MRG kullanılacaksa, bunun, bu tür görüntülemeleri yalnızca ara sıra görebilen genel radyologlar yerine, TGHT'li hastalarda rutin olarak BT ve MRG rapor eden onkolojik radyologların bulunduğu

merkezlerde/birimlerde yapılması önerildi. Sonuç olarak, deneyimli merkezlerde karın MRG'si KBT'ye alternatif olarak kullanılabilir [315].

ABD konsesusunda, katılımcıların çoğu kontralateral testisin ne negatif biyopsi ile ne de kontralateral biyopsi yapılmamışsa kontralateral testisinin incelemesinin tekrarlanmasını desteklemedi [310].

Beş yıl sonra çok geç bir nüks (VLR), toplum temelli bir analize göre hastaların yaklaşık %0.5'inde meydana gelen nadir bir olaydır [303]. Hastanın beş yıldan fazla izlenmesi bu nedenle tedavinin geç yan etkilerinin saptanmasına neden olur ve beş yıldan sonra görüntüleme testleri rutin olarak önerilmez.

VLR'li hastaların çoğuna semptomlar nedeniyle teşhis konur, ancak hem seminomda hem de NSGHT'lerde %50'ye kadar yükselmiş tümör belirteçleri mevcuttur [303 , 316]. Nüks semptomları ve klinisyen farkındalığı ile ilgili hasta eğitimi, hayatta kalma yönetiminin önemli unsurlarıdır. Nüks şüphesiyle görüntüleme ve tümör belirteçlerinin erken kullanımı teşvik edilir.

Tablo 8.1: Aktif gözetimde veya adjuvan tedaviden sonra (karboplatin veya radyoterapi) seminom klinik evre I için önerilen minimum takip

Modalite	1.yıl	2.yıl	3.yıl	4.ve 5. yıl	5 yıldan sonra
Tümör belirteçleri ± doktor ziyareti	2 kez	2 kez	2 kez	Bir kez	Hayatta kalma bakım planına göre daha fazla yönetim
Göğüs röntgeni	-	-	-	-	
Abdominopelvik bilgisayarlı tomografi (CT)/ manyetik rezonans görüntüleme	2 kez	2 kez	36.ayda	60. ayda	

Tablo 8.2: Aktif sürveyansta seminom dışı klinik evre I için önerilen minimum takip

Modalite	1.yıl	2.yıl	3.yıl	4.ve 5.yıl	5 yıldan sonra
Tümör belirteçleri ± doktor ziyareti	4 kez*	4 kez	2 kez	1-2 kez	Hayatta kalma bakım planına göre daha fazla yönetim
Göğüs röntgeni	2 kez	2 kez	LVI+ ise 1kez	LVI+ ise 60.ayda	
Abdominopelvik bilgisayarlı tomografi (CT)/ manyetik rezonans görüntüleme	2 kez	24.ayda**	36.ayda***	60.ayda***	

** Yüksek risk (LVI+) durumunda, konsensüs grubu üyelerinin azınlığı altı kez tavsiye etti.*
*** Yüksek risk (LVI+) durumunda, konsensüs grubu üyelerinin çoğunluğu on sekizinci ayda ek bir BT önermiştir.*
**** Konsensüs grubu üyelerinin %50'si tarafından önerilir.*
LVI+ = Lenfovasküler invazyon varlığı

Tablo 8.3: Gelişmiş hastalık için adjuvan tedavi veya tam remisyondan sonra önerilen minimum takip (hariç: kötü prognoz ve remisyon yok)

Modalite	1.yıl	2.yıl	3.yıl	4.ve 5.yıl	5 yıldan sonra
Tümör belirteçleri ± doktor ziyareti	4 kez	4 kez	2 kez	2 times	Hayatta kalma bakım planına göre daha fazla yönetim**
Göğüs röntgeni	1-2 kez	Bir kez	Bir kez	Bir kez	
Abdominopelvik bilgisayarlı tomografi (CT)/ manyetik rezonans görüntüleme	1-2 kez	24. ayda	36. ayda	60. ayda	
Toraks CT	1-2 kez*	24. ayda*	60. ayda*	60. ayda*	

** Tanı anında pulmoner metastaz durumunda abdominopelvik BT/MRI ile birlikte.*
*** Rezeke edilmiş rezidüel hastalıkta teratom olması durumunda, hasta üro-onkolog ile kalmalıdır.*

8.2. Testis Kanseri Tedavisi Sonrası Yaşam Kalitesi ve Uzun Süreli Toksisiteler

Batı Avrupa'da hastaların büyük çoğunluğu yaklaşık %95'lik beş yıllık göreceli sağkalım oranları ile tedavi edilirler. Testis kanseri hastaları genellikle tanı anında 18 ila 40 yaşları arasındadır ve tedaviden sonraki yaşam beklentisi birkaç on yılı geçer [317]. Hastalar, uluslararası kılavuzlara bağlı kalınarak kaçınılan veya en aza indirilen yaygın uzun vadeli toksisitelerin tedavisinden önce bilgilendirilmelidir.

Evre I TK'nin tedavisi tartışmalıdır, bazı uzmanlar herkes için aktif izlemi savunarak gereksiz adjuvan kemoterapiden kaçınır [159], diğerleri ise hasta otonomisinin önemini vurgular ve uzun vadeli toksisitelerle kurtarma tedavisinden kaçınma olasılığını vurgular[318]. Ne yazık ki, hangi tedavinin çoğu hastayı adjuvan kemoterapiden sonra şimdiye kadar hafif görünen uzun vadeli toksisitelerden koruduğu bilinmemektedir. Bu durum, ya primer RPLND'ye ya da bir adjuvan BEP kürüne [319] göre randomize edilen evre I non-seminom hastalar arasında aşırı mortalite veya geç toksisitelerin olmamasıyla doğrulanır.

Takip sırasında hastalar hipertansiyon, hiperlipidemi ve testosteron eksikliği gibi bilinen risk faktörleri açısından taranmalı ve tedavi edilmelidir. Olumsuz sağlık sonuçları (AHO'lar), kemoterapi alan TK hastalarında, yalnızca cerrahi ile tedavi edilenlerden daha yaygın olarak bulunur. Ayrıca, değiştirilebilir risk faktörlerinin engellenmesi, örneğin hipertansiyon ve gürültüye maruz kalma sonucu gelişen işitme bozukluğu veya sigara içme ye bağlı Raynaud fenomeni gibi, AHO'lara katkıda bulunur [320]. Bu nedenle, takip muayeneleri sırasında sağlıklı bir yaşam tarzı teşvik edilmelidir. Olumsuz sağlık problemleri, erkek ağırlıklı nüfuslarda testis kanserinden kurtulanlarda (TKK) açıkça arttığı bulunan işsizlikle ilişkilidir [321].]. TK klinisyeni tarafından takip sonlandırıldığında, geç toksik etkileri, yaşam tarzı önerilerini, nüks riskini ve kansere özgü takibi ele alan yazılı bir kanserden sağkalım planı yararlı olabilir [54 , 322].

8.2.1. İkinci Malign Neoplazmalar (İMN)

Metakron kontralateral TK, bir GHT'den oluştuğu için belirli bir İMN'yi temsil eder. Ayrıca, sisplatin bazlı kemoterapi, sadece cerrahi uygulanmasına kıyasla kontralateral TK riskini az miktarda azaltır [323 , 324]. Farklı histolojik kökenli ikinci malign neoplazmalar genellikle ilk on yıldan sonra ortaya çıkar ve kemo- ve/veya radyoterapi ile indüklendiği kabul edilir [322]. Testis kanseri yaygın olarak ergenlerde ve genç erişkinlerde (AYA) teşhis edilir ve çocukluk çağında veya yetişkinlik döneminde bu kanseri atlatanlarda sonradan primer neoplazma gelişme riski daha yüksektir [325].]. Genç erişkinlik döneminde kanseri atlatanlarda (kanser teşhisi konan 15-39 yaşlarında) ikinci kanserler üzerine kapsamlı bir çalışmada, 1.8'lik standart bir insidans oranı vererek, 1.435 sekonder kansere sahip 24.309 TK atlatan hasta kaydedildi. Sekonder kanser insidansı zamanla arttı ve %20'lik (%95 GA: 18.9–21.5) oldukça yüksek ve artan biçimde 35 yıllık kümülatif insidans oranıyla sonuçlandı [325].

Solid ikincil malign neoplazm (İMN) riski, radyo veya kemoterapide genç yaşla birlikte artar [322]. Radyoterapiyle ilişkili İMN, esas olarak radyoterapi uygulanan alanı (kolon, mide, pankreas, mesane ve üriner trakt) içinde veya yakınında lokalizedir [322]. Mide ve pankreas kanseri ile dikkat çekici derecede net bir radyasyon dozu ilişkisi gösterilmiştir [326].

Modern sisplatin bazlı kemoterapinin, solid bir İMN gelişme riskinin %40 artmasıyla ilişkili olduğu bulunmuştur [327]. Sisplatinin kümülatif dozu ile özellikle gastrointestinel sistemdeki sekonder İMN arasında bir ilişki olduğu kaydedilmiştir [328]. Birkaç çalışmada 25 yıldan fazla gözlem süresi olduğundan, İMN'nin kümülatif insidansı azımsanabilir. 25 yıl sonra %6.5'ten 35 yıl sonra %20'ye bir artış bildirilmiştir [325].Sekon-

der malign neoplazmalar, İsveçli TK'den sağ kurtulanların %9.4'ünde tanımlandı ve bu kanserlerin yarısı 40'lı yaşlarındaki erkeklerde nadir olarak kabul edildi [329]. Sağkalım, İMN'si olan TK'den kurtulanlarda %40 iken, olmayanlarda %80 olmuştur [329].

Avrupa Kan ve İlik Nakli Derneği (EBMT), HDCT aldıktan sonra takibe alınan 5,295 TK hastasının 59'unda İMN'yi medyan 3.8 yıllık takipte bildirdi. Bunların %39'unda hematolojik İMN ve %58'inde solid İMN meydana geldi. Solid ve hematolojik İMN'nin yirmi yıllık kümülatif insidansı sırasıyla %4.2 ve %1.4 idi, hematolojik ve solid İMN tanısından sonra medyan TS daha kısaydı (8.6'ya karşı 34.4 ay). HDCT sırasında hastanın > 40 yaş olması, hematolojik sekonder malignite gelişimi ile anlamlı şekilde ilişkiliydi, ancak solid İMN'lerle ilişkili değildi [330]. 24.900 ABD TKK'sinden altıda birinde (%16,9) 30 yıllık gözlem süresinden sonra solide bir İMN gelişti [331].

8.2.2. ***Lösemi***

TK'den sağ kurtulan 40.576 kişiden oluşan bir seride, çoğunlukla akut miyeloid (AML) ve lenfoblastik lösemi olmak üzere lösemi gelişimi için gözlemlenen oran 2.6'dır [332]. 24.900 ABD TKK arasında, kemoterapiden sonra çoğunlukla AML olmak üzere lösemi geliştirme riski 2,7 kat arttı [331]. AML riskinin hem sisplatin hem de etoposid dozu ile ilişkili olduğu görülmektedir. 2 g/m2'yi aşan etoposid dozlarını takiben AML riskini arttırdığı gösterilmiştir [333]. TK hastalarının çoğu bundan çok daha düşük dozlarda etoposid alır, bu nedenle üç ila dört BEP küründen sonra mutlak AML riski çok düşüktür. Bu eşiği aşan kümülatif etoposid dozları ile HDCT gerektiren hastalarda, %1,5'ten daha azının AML geliştirdiği bildirilmiştir. Sisplatin ve AML ile kümülatif doz hastalık riski ilişkisi vardır. Kemoterapiye bağlı lösemi genellikle TK tedavisinden sonraki ilk on yıl içinde teşhis edilir ve kötü prognoza sahiptir [334].

8.2.3. ***Enfeksiyonlar***

Kemoterapi ile tedavi edilen TKK'lerin enfeksiyonlardan ölme riski genel popülasyona göre daha yüksektir (standart ölüm oranı 2.48, %95; GA: 1.70-3.5) [335]. Bu muhtemelen uzun süreli kemik iliği baskılanmasının yanı sıra muhtemelen kurtarma tedavisinin (güvenilir şekilde kaydedilmemiş net veri bulunmamakta) komplikasyonlarından kaynaklanmaktadır. Ayrıca, mediastinal radyoterapi ve/veya bleomisin ile asemptomatik pulmoner fibroz, tedaviden uzun süre sonra TKS'leri solunum yolu enfeksiyonlarına karşı savunmasız hale getirebilir.

8.2.4. ***Pulmoner Komplikasyonlar***

Kemoterapi alan TKK'lerin akciğer hastalıklarından ölme riski normal popülasyona göre yaklaşık üç kat daha fazladır [335]. Bleomisin kaynaklı akciğer toksisitesi, uzun vadede hastaların %7-21'ini etkileyerek %1-3'ünde ölümle sonuçlanabilir [336]. Yüksek kümülatif sisplatin dozları ve/veya pulmoner cerrahi uygulanan testis kanserinden kurtulanların akciğer fonksiyonları tek başına cerrahi ile tedavi edilenlere göre daha kötüdür [325]. Şaşırtıcı bir şekilde, uzun vadeli pulmoner komplikasyonlar kümülatif sisplatin dozları ile ilişkiliydi, ancak bleomisin dozu ile ilişkili değildi [337]. Veriler, pulmoner toksisite üzerinde bleomisin uygulamasının önemli bir etkisini gösteren 6.498 hastayı içeren TK için kemoterapi alan hastaların incelendiği bir meta-analiz ile çelişmektedir [338]. 565 TK sağ kalan hastadan oluşan bir Danimarka kohortunda, Lauritsen ve ark. , neredeyse tüm hastalarda beş yıl boyunca tekrarlanan değerlendirmelerle pulmoner fonksiyonun düzeldiğini buldu [339]. Pulmoner fonksiyon, azalmış böbrek fonksiyonu, yaş, sigara içimi ve kümülatif kemoterapi ile değil, pulmoner emboli, akciğer cerrahisi ve zayıf IGCCCG risk grubu ile ilişkiliydi [339]. 234 iyi riskli TKK hastasında, bleomisin eklenmesinin pulmoner morbiditeyi, ameliyat zorluklarını veya kemoterapi sonrası RPLND sonrası pulmoner olmayan ameliyat komplikasyonları etkilemediği görüldü [340].

Bleomisin içeren kemoterapi alan 212 TK hastası üzerinde yapılan bir Kanada çalışması, 73 hastada (%34) bleomisin ile indüklenen pnömoniyi (BIP) ortaya çıkardı ve bunların çoğu (%75) asemptomatikti[341]. Granülosit koloni uyarıcı faktör kullanımı, çok değişkenli analizlerde artan BIP riski ile ilişkili olmadığı gibi, semptomatik BIP'nin artan şiddeti ile de ilişkili değildi. Kemoterapi tedavisi sırasında böbrek yetmezliği gelişen hastalarda daha büyük BİP riskine yönelik istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir eğilim vardı [341].

8.2.5. ***Kardiyovasküler Toksisite***

Tromboembolik olaylar (çoğunlukla venöz), kemoterapi alan GHT hastalarında, diğer kanserler için kemoterapi ile tedavi edilen diğer genç erkek erişkinlere göre daha sık meydana gelir [226]. Kemoterapi sırasında kullanılan düşük dozlu heparinler, tromboembolik olayların başlamasını önleyebilir [234], ancak kanıt düzeyi yeterli değildir. Kardiyovasküler hastalıktan (KVH) ölüm, TKK'lerde genel popülasyona göre daha yüksektir (OR: 5) [227 , 342 , 343]. Ayrıca, KVH kemoterapi ile tedavi edilen TKK'lerde sadece cerrahi uygulananlara göre daha yaygındır [182 , 344]. Feldman ve diğerleri,787 TK'den sağ kurtulan hastaya Framingham Risk Skorunu (FRS) uyguladı ve sonuçları kontrollerle karşılaştırdı [345]: FRS, kemoterapi rejimi (BEP 3'e karşı EP 4) veya kontrol ve TKK'ler arasında farklılık göstermedi, ancak ikincisi üç kat daha azdı (Az olan hastalarda sigara içme olasılığı daha yüksekti ve genellikle fiziksel olarak daha aktiftiler). Bununla birlikte, daha az eğitimli ve

daha az aktif olarak aktif TKK'ler, yoğun takip ve danışmanlık için yüksek riskli bir alt grubu temsil eden daha yüksek FRS'ye sahipti [345].

Danimarka'da kanser, teşhis ve ilaç reçetelerinin kapsamlı prospektif kaydı, 5.185 GHT hastası ile GHT'si olmayan 51.850 erkek arasındaki sonuçları karşılaştırdı [227].

1.819 GHT hastasına uygulanan sisplatin, etoposid, bleomisin (BEP) kemoterapisi, BEP'nin başlamasından sonraki bir yıl içinde hipertansiyon ve hiperkolesterolemi ve dolayısıyla KVH risklerini artırdı: miyokard enfarktüsü, serebrovasküler olay ve venöz tromboembolizm için tehlike oranlarını (HR) sırasıyla 6.3, 6.0 ve 24,7 olarak bulgu. BEP tedavisinden bir yıl sonra KVH riski normal seviyelere düştü, ancak on yıl sonra miyokard enfarktüsü (HR: 1.4; %95 GA: 1.0 ila 2.0) ve kardiyovasküler ölüm (HR: 1.6; %95) için artan riskler bulundu(CI: 1.0 ila 2.5) [227].

KVH ve bileşenleri, hipertansiyon, obezite ve hiperkolesterolemi için güçlü bir risk faktörü olan metabolik sendrom, tedavi yoğunluğu ile artar (OR: 9.8) [343 , 346 , 347]. Hipogonadizm, metabolik sendromun bir göstergesi olan insülin direnci riskini ve doğuştan gelen KVH riskini artırır. Bogefors ve ark. , bununla birlikte, TK tedavisi ile metabolik parametreler arasındaki çoğu ilişkinin, hipogonadizm için tedavi verildikten sonra istatistiksel olarak anlamsız hale geldiğini gösterdi; bu durum, hipogonadizmin, genellikle uygulanan TK tedavisine atfedilen çeşitli toksisitelerin aracısı olabileceğini gösterdi [348]. Dolaşımdaki rezidüel serum platinum düzeyi endotelyal stres uygulayabilir ve bu nedenle muhtemelen hipertansiyona yol açabilir.349]. Ayrıca, dolaşımdaki platinuma maruz kalma, parestezi, hipogonadizm ve hiperkolesteroleminin yanı sıra majör vasküler olaylarla ilişkilidir [234].

30 yıllık bir takipte, kemoterapi ile tedavi edilen TKK'ler kontrol olarak daha sık anti-hipertansif veya anti-lipid ilaçlar kullandı. Kontrollere kıyasla TKK'lerin diyastolik kalp fonksiyonu bozulmuştur, oysa sistolik veya kapak fonksiyonu veya aritmi prevalansı ile ilgili hiçbir fark bulunmamıştır [350]. Kemoterapiden 20 yıl sonra TKK'lerde artmış vasküler skleroz bulgusu, artan vasküler yaşlanmayı düşündürür; bu nedenle, yoğun kardiyovasküler risk yönetimi ihtiyacını vurgulamaktadır [351].

Fiziksel aktivite, metabolik sendrom ve KVH riskini azaltır. On iki haftalık yüksek yoğunluklu aerobik interval antrenmanı (HIIT), standart bakıma, yani denetimli antrenman olmamasına kıyasla, TKK'lerde kardiyorespiratuar zindeliği, KVH riskinin belirteçlerini iyileştirdi [352]. Bununla birlikte, sisplatin bazlı kemoterapi sırasında HIIT, 94 hasta üzerinde yapılan planlı bir çalışmada 19 hasta HIIT uygulamış ve 3'ünce ciddi KVH komplikasyonu görüldü, zararlı olabilir [353]. Bu çalışmada iki hastada pulmoner emboli (sırasıyla 2. BEP kürünün yedinci ve dokuzuncu günlerinde) ve diğer hastada bir miyokard enfarktüsü (3. BEP siklusunun yedinci gününde) gelişti. Bu kadar küçük hasta sayılarından kesin sonuçlar çıkarmak zordur, ancak gözlemlenen KVH, sisplatin bazlı kemoterapi sırasında veya kısa bir süre sonra beklenen %5'lik tromboembolik komplikasyon riskinin oldukça üzerindeydi, bu nedenler yazarlar TK için sisplatin bazlı kemoterapi sırasında HIIT'i önermemektedir.

8.2.6. ***Raynaud Benzeri Fenomenler, Nörotoksisite ve Ototoksisite***

Kemoterapiyle ilişkili Raynaud benzeri fenomenler, sisplatinin kullanıma sunulmasından önce rapor edilmiştir ve genellikle bleomisinin yan etkisi olduğu düşünülmektedir. [354 , 355]. Sisplatinin soğuk kaynaklı vazospazmlara katkıda bulunduğuna inanılmaktadır. Vogelzang ve ark., CVB ile tedaviden sonra Raynaud fenomeni insidansının sadece vinblastin ve bleomisin (sırasıyla %41'e ve %21 ile) olduğundan daha yüksek olduğunu bildirdi [356].

Sisplatin doza bağlı olarak simetrik duyusal, distal,eldiven ve çorap tarzı paresteziyi indükler ve sisplatin bazlı kemoterapi alan TKK'lerin %29'unu etkilerken, tek başına orşiektomi sonrası bu oran %10'dur [343 , 357]. Beş veya daha fazla kür ile tedavi, bu semptomun sıklığını %46'ya çıkarır. Paklitakselin neden olduğu akut nöropati, genellikle uygulamayı takiben üç ila yedi gün içinde gelişen bir akut ağrı sendromundan oluşur. Platin, uygulandıktan yıllar sonra TKK'lerin serumunda ölçülebilir ve uygulanan sisplatinin kümülatif dozundan ziyade platinum serum seviyesi ile daha güçlü bir şekilde parestezi yoğunluğu ile ilişkilidir[349]]. Takip sırasında dolaşımdaki rezidüel serum platinumda daha büyük bir düşüş yaşayan hastalarda, tinnitus veya el parestezisinin kötüleşmesi riski daha düşüktür.[358].

Sisplatin kaynaklı ototoksisite, tinitus ve işitme bozukluğu, özellikle 4.000 Hz ve üzeri frekansları içerir ve iç kulaktaki dış tüy hücrelerinin hasarından kaynaklanır [343]. Umut verici bir şekilde, işitme bozukluğu kemoterapiden sonraki ilk on yılda önemli ölçüde bozulmadğıı ve tedaviden 30 yıl sonra oldukça normal

konuşma algılama testleri ile, yüksek frekanslı işitme kaybının sınırlı bir klinik ilişkisi gösterildi[359 , 360]. Hem işitme bozukluğu hem de tinnitus, iki gün boyunca 50 mg/m2 sisplatin uygulamasından sonra, beş günde 20 mg/m2'ye kıyasla (sırasıyla OR: 5.1 ve 7.3) önemli ölçüde artar ; dozlar [357]. Glutatyon S-transferaz (GST) genotipleri ile sisplatin kaynaklı ototoksisite riski arasında anlamlı bir ilişki gösterilmiştir [361 , 362].

Sisplatin kaynaklı şiddetli nörotoksisitelerin kapsamlı bir klinik ve genom çapında analizi, TKK'lerde nörotoksisite, ototoksisite ve Raynaud fenomeni arasında bir korelasyon olduğunu ortaya koymuştur [363]. Özellikle enterasan olan, belirli TKK'lerin çoklu ve ciddi nöro-otolojik toksisiteler geliştirmeye özellikle savunmasız göründüğü gözlemiydi. Toksik olmayan TKK'ler 196 kontrolden oluşuyordu ve iki ila üç şiddetli toksisiteye sahip TKK'ler 104 vakayı temsil ediyordu. Vakaların 18'ine (%17.5) kıyasla sadece üç kontrol hastasında (%1.5) orta/kötü toksisite bildirdi.

Şiddetli nörotoksisitesi olan hastalarda ayrıca periferik motor nöropati semptomları gelişme olasılığı daha yüksekti. Sigara içmenin ciddi nörotoksisiteler üzerinde açıkça olumsuz bir etkisi oldu. Şiddetli sisplatin kaynaklı nörotoksisiteler gelişmesi için genom çapında anlamlı SNP'ler tanımlanmadı. Yazarlar, iyi risk özelliklerine sahip metastatik TK hastalarının, dördüncü sisplatin kürü yerine nörotoksisitelerden kaçınmak için tercihen 4 x EP yerine 3 x BEP ile tedavi edilmesi gerektiği sonucuna varmışlardır [363].

8.2.7. ***Kognitif Fonksiyonlar***

Kemoterapinin "bilişsel işlevi azaltabileceğine dair endişeler vardır. Amidi et al. , TK için sisplatin bazlı kemoterapiden sonra beyin nöronal ağlarında bir değişiklik gösterdi[364]. Bozulmuş nöronal ağları, kemoterapiyi takiben TK'den kurtulanlarda(TKK) hem spesifik hem de spesifik olmayan bilişsel işlevlerde zamanla daha düşük performansa neden olabilir.

8.2.8. ***Nefrotoksisite***

Sisplatin bazlı kemoterapi, TKK'lerin %20-30'unda uzun süreli böbrek fonksiyon bozukluğuna yol açabilir [234, 344, 346]. TK hastalarında, sisplatin ve bleomisinin renal atılımının azalması, bleomisin ile ilişkili pnömoni gibi diğer toksisite riskini artırabilir [365, 366]. Bununla birlikte 1.206 Danimarkalı TKK'nin kapsamlı bir değerlendirmesinde, kemoterapinin neden olduğu bozulmuş böbrek fonksiyonu ile diğer toksisiteler arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı [342]. Beş veya daha fazla BEP küründen sonra renal fonksiyonun iyileşmesi, BEP x 3 sonrası ile karşılaştırıldığında daha zayıftı [347]. Glomerüler filtrasyon hızının (eGFR) tahmini, kreatinin veya sistatinin uygulanıp uygulanmadığına bağlıdır. Buna göre sisplatin ile tedavi edilen TKK'lerde eGFR'nin fazla tahmin edilmesine yol açar ve bu tutarsızlık tıbbi hastalığa bağlı kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda bulunmamaktadır [367]. Genomik belirteçler, sisplatin kaynaklı nefrotoksisite riski ile ilişkilidir [368]. Bu sonuçların kemoterapinin seçimini ve/veya modifikasyonunu nasıl etkileyeceği görülecektir.

8.2.9. ***Hipogonadizm***

Testiküler endokrin disfonksiyonu, yetersiz testosteron üretimini ve/veya kompansatuar artmış LH düzeylerini içerir. Kemoterapi ile tedavi edilen TKK'lerde, sadece cerrahi ile tedavi edilenlerle veya genel popülasyonla karşılaştırıldığında normal altı testosteron seviyeleri bildirilmiştir [343 , 365 , 369 , 370]. TKK'lerde kompansatuar leyding hücre disfonksiyonu (testosteron normal sınırlar içinde ve artan LH değerleri), depresyon, anksiyete, cinsel işlev bozukluğu, yorgunluk veya genel olarak QoL'de bozulma ile ilişkili değildi, bu nedenle bu hastalarda testosteron takviyesi yapılan çalışmalarda endike değilmiş gibi görünmektedir. [371].

Hipogonadizm insülin direnci riskini ve dolayısıyla uzun vadede KVH'ye yol açabilecek metabolik sendrom riskini artırır [348]. Wiechno et al. , tek taraflı TK tedavisinden sonraki bir yıl içinde testosteronda bir düşüş ve LH ve FSH'de bir artış olduğunu gösterdi [372]. Hipogonadizmle ilişkili komplikasyonların açık göstergeleri olmasına ve düşük testosteron ile metabolik sendrom arasında kurulmuş bir ilişki olmasına rağmen, medyan on yıllık bir takip sırasında Leydig hücre disfonksiyonu ile metabolik sendrom riski arasında net bir ilişki kurulamamıştır [373].].

Walsh ve ark. , düşük sabah serum testosteronu olan 25-50 yaşları arasındaki TK, lenfoma ve lösemiden sağ kalan genç erkek hastalarda testosteron replasman tedavisinin faydasını gösteren bir RKÇ bildirdi. Altı aylık replasman tedavisi altında, testosteron alan kanserden kurtulanlar, vücut yağ kütlesinde azalma ve yağsız vücut kütlesinde bir artış yaşadılar, ancak rapor edilen fiziksel işlevsellik veya diğer QoL puanları üzerinde sa-

dece plasebo jeli alan kontrol grubuylaa karşılaştırıldığında etkili olmadı [374].Ancak testosteron replasman tedavisi devam eden bir Danimarka RKÇ'si yeni seviye 1 kanıt sağlayabilir [375].

8.2.10. ***Tükenmişlik***

Kronik yorgunluk (KY), dinlenmeyle azalmayan ve altı aydan fazla süren kişisel duygusal, fiziksel ve/veya bilişsel yorgunluk hissi olarak tanımlanır. Önemli ölçüde daha yüksek C-reaktif protein ve interlökin-1 reseptör antagonisti seviyeleri, KY'li TKK hastaların serumlarında ölçülür [377]. Ayrıca, uzun süreli TKK'lerin incelendiği bir Norveç çalışmasında, TK tedavisinden ortanca on iki yıl sonra, aynı yaştaki Norveç popülasyonu ile karşılaştırıldığında (%10) önemli ölçüde daha yüksek bir KY sıklığı (%16) bildirilmiştir [210]. Kayda değer bir şekilde, uzun süreli TKK'lerde on yıllık bir süre içinde KY prevalansı %15-27'den artmıştır [378].

8.2.11. ***Yaşam Kalitesi***

Yaşam kalitesi, hastaların iştah kaybı, artan yorgunluk, artan dispne ve azalmış sosyal ve fiziksel fonksiyon yaşadığı kemoterapi ile geçici olarak azalır [210]. İyi risk grubundaki hastalarda üç ile dört kür BEP karşılaştırıldığında, tüm sonuçlar üç kürlü tedaviyi destekler [209]. Bir ve iki yıl sonra, hastaların üçte biri kemoterapiden sonra global QoL'de bir iyileşme bildirirken, hastaların beşte biri tedavi grupları arasında hiçbir fark olmaksızın kötüleşme bildirdi. Non-seminom evre I hastaların adjuvan tedavisinden sonra, RPLND veya bir kür BEP arasında kısa vadeli veya uzun vadeli (beş yıl) QoL açısından fark yoktu [181].

Anksiyete, depresyon, kanser nüksü korkusu ve bunalma hissi, TKK'lerde sağlıkla ilgili yaşam kalitesini (HRQoL) bozabilir. Yakın tarihli bir derlemede, muhtemelen farklı anketlerin kullanımı ve ayrıca kültürel farklılıklar nedeniyle, bu sorunların her birinin hem ciddiyetinde hem de yaygınlığında önemli bir varyasyon olduğu tespit edildi[379]. Yaklaşık olarak beş TKK'den birinde klinik olarak anlamlı anksiyete ve yedide birinde bunalma hissi bildirilmektedir; bu nedenle, TKK arasında bu durumlar genel popülasyona göre daha sıktır. Depresyonun tek tip olarak daha sık olduğu görülmezken, her üç TKK'den biri nüks korkusu bildirdi. Daha da önemlisi, daha kötü psikolojik sonuçlar, düşük sosyo-ekonomik durumu ve eşlik eden hastalıkları olan bekar, işsiz TKK'ler arasında ve ayrıca daha kötü semptomlar/yan etkiler yaşayanlar ve pasif başa çıkma stratejileri kullananlar arasında daha yaygındı.

Bir Alman araştırması, TK hastalarının %6,1'inde klinik olarak anlamlı anksiyete ve %7,9'unda depresyon bulunduğunu bulmuştur ayrıca bu durumların hem daha fazla sayıda fiziksel semptomla hem de çocuk sahibi olma beklentisi ile daha ilişkili olduğu görüldü [380].

2,479 Danimarkalı uzun dönem takip edilen TKS arasında, tek taraflı TK'e kıyasla iki taraflı TK yaşayanlar tarafından daha yüksek anksiyete bildirildi [381]. TKS'lerin yaklaşık %11'lik bir alt kümesi için, TK tanısı travmatikti. Bu alt kümenin, uzun vadede önemli QoL azalmasıyla sonuçlanan travma sonrası stres bozukluğundan muzdarip olduğu bulundu [382]. Kreiberg ve ark., destek gerektiren TKK'leri zamanında belirlemek için takip kontrollerinde stres semptomlarını değerlendirmeyi önermektedir [383]. Bu öneri, hastaların kontrollerinde ruh sağlığı hizmeti kullanımının artması bulgusu ile desteklenmektedir [384]. Bilateral TK geliştiren testis kanserinden kurtulanlar, tek taraflı TK'den kurtulanlara kıyasla daha yüksek derecede kaygıya sahipti, ancak kaygı dışında bozulmuş QoL bildirmediler [385].

Radyoterapi, BEP kemoterapisi ve ardından rezidüel kitlelerin cerrahi rezeksiyonu veya birden fazla tedavi uygulanan erkeklerde erektil disfonksiyon olduğu görüldü. İkinci grup ayrıca orgazm disfonksiyonu da bildirdi. Radyoterapiden sonra, önemli ölçüde daha fazla erkek cinsel tatminin genel olarak azaldığını bildirirken, diğer tüm gruplar genel tatmin, cinsel ilişki tatmini ve cinsel istek açısından hiçbir fark bildirmedi [385].

2.252 hastayla yapılan ve medyan takip süresi 19 yıl süren büyük bir kohort çalışmasına göre,tanı anında testis kanseri hastalarının 1.56 prevalans oranı ile referans topluma kıyasyla yüksek düzeyde stres seviyesine sahip oldukları görüldü.(%95 GA: 1.40 – 1.73) [383].

9. NADİR YETİŞKİN TESTİKÜLER VE PARATESTİKÜLER TÜMÖRLERİ

Testis kanserlerinin %5'inden azı GHNIS ile ilişkili değildir ve 12p kromozom değişikliklerini içermemektedir [386 , 347]. Bu tümörler, vaka raporlarına ve küçük retrospektif serilere dayanmaktadır ve literatürde nadir görülmektedir. Germ hücreli olmayan para-/testis kanserlerinin nadirliği göz önüne alındığında, bu vakaların merkezi görüntü ve patoloji incelemesi dahil olmak üzere multidisipliner tartışma için uzman birimlere sevk edilmesi şiddetle tavsiye edilir. Bu tür çalışmalara ilişkin yayın yanlılığının bir sonucu olarak, metastatik hastalık riski literatürde bildirilenden daha az olabilir.

9.1. Sınıflandırma

Bu testis tümörleri, TK ile benzer bir sunuma sahiptir ve sadece histopatolojik incelemeden sonra tanımlanır. DSÖ'nün Üriner Sistem ve Erkek Genital Organlarının Tümör Sınıflandırmasına göre sınıflandırılırlar [387].

9.2. Spermatositik Tümörler

Spermatositik tümörler, GNIS ile ilgisi olmayan GHT'lerdir. DMRT1 genine karşılık gelen bir kromozom 9 amplifikasyonu buludurmaktadırlar ve hiçbir zaman diğer germ hücreli tümör formlarıyla ilişkilendirilmezler [387].

Spermatositik tümörler nadirdir, sadece testiste meydana gelir ve normal olarak yüksek tümör belirteçleri göstermez [387]. Önceden "spermatositik seminomlar" olarak adlandırılan bu tümör, yakın zamanda spermatositik tümörler olarak yeniden sınıflandırılmıştır [387]. Bu tümörler, frozen kesit analizi ile seminom GHT'den ayırt edilemediğinden, standart tedavi seçeneği radikal orşiektomidir. Testis koruyucu cerrahi veya adjuvan tedaviden sonraki sonuçlar bilinmemektedir ve bu nedenle önerilmemektedir [388]. Metastatik hastalık çok nadirdir ve tipik olarak sınırlı sağ kalım ile ilk tanıda veya hemen sonrasında ortaya çıkar [388].

9.3. Seks Kord-Stromal Tümörler

Seks kord-stromal tümörler nispeten nadirdir, ancak GHT'lerden sonra en büyük ikinci primer testis tümör grubunu temsil eder [389]. Bu tümörlerin küçük bir alt grubu klinik olarak malign olduğundan, yönetimi yönlendirmek için malignite ile ilişkili bu morfolojik özelliklerin kapsamlı bir değerlendirmesi yapılmalıdır. Bahsedilen özelliklerden iki veya daha fazlası malign potansiyel ile ilişkilidir; boyut > 5 cm, infiltratif sınırlar, sitolojik atipi, mikroskopide 10x büyütme alanında üç veya daha fazla mitotik figür, vasküler invazyon ve nekroz [389].

9.3.1. ***Leydig Hücreli Tümörler***

Leydig hücreli tümörler, yetişkin testis tümörlerinin yaklaşık %4'ünü oluşturur. Bunlar esas olarak, metastazların sadece %2.5'inde meydana gelen lokalize tümörler olarak ortaya çıkar [390]. Jinekomasti de dahil olmak üzere hormonal belirtilerle ortaya çıkabilirler ve daha nadiren Cushing Sendromu eşlik eder [389]. Testis koruyucu cerrahi ile hiçbir adjuvan tedavi seçeneği önerilememesine rağmen %7'lik bir lokal nüks oranı bildirilmiştir [391]. Görüntü kılavuzluğunda takip sıklığını yönlendirebilecek metastatik hastalık için çeşitli risk faktörleri önerilmiştir [391]. Metastatik hastalığı olan erkeklerin sağkalımı düşüktür ancak nadiren cerrahi ve sistemik tedaviye yanıtlar bildirilmiştir [391].

9.3.2. ***Sertoli Hücreli Tümörler***

Sertoli hücreli tümörler, testis neoplazmalarının yaklaşık %1'ini oluşturur [389]. Metastaz riski belirsizdir. Testis koruyucu cerrahi ile hiçbir adjuvan tedavi seçeneği önerilememesine rağmen < %1'lik bir lokal nüks oranı rapor edilmiştir [392]. Görüntü kılavuzluğunda takip sıklığını yönlendirebilecek metastatik hastalık için çeşitli risk faktörleri önerilmiştir [392]. Cerrahiye yanıt ara sıra bildirilmiş olmasına rağmen metastatik hastalığı olan erkeklerin sağkalımı düşüktür [392].

9.3.3. ***Granüloza Hücreli Tümör***

Erişkin ve jüvenil varyantları içeren granüloza hücreli tümörler son derece nadirdir ve metastatik potansiyeli belirsizdir [389]. Testis koruyucu cerrahi ile hiçbir adjuvan tedavi seçeneği önerilmemesine rağmen %5'lik bir lokal nüks oranı bildirilmiştir [393]. Jüvenil granüloza hücreli tümörlerde metastatik hastalık hiç rapor edilmemişken, yetişkin tipteki erkekler ara sıra metastatik hastalık ile gelebilmektedir [393]. Metastatik hastalığı olan erkeklerin sağkalımı düşüktür, ancak cerrahi veya sistemik tedaviye nadiren yanıt verildiği bildirilmiştir [393].

9.3.4. ***Tekoma/Fibroma Grubu Tümörler***

Bu tümörler testiküler parankimal stromadan veya tunika albugineadan köken alırlar. Tek tip olarak benign görünmektedirler [389 , 394].

9.3.5. ***Epididim veya Spermatik Kordun Paratestiküler Tümörleri***

Epididim kitlelerinin çoğunluğu benign kistik veya inflamatuar durumlardır. Solid epididim tümörleri nadirdir ve çok sayıda benign ve neoplastik lezyon içerir. Sadece popülasyona dayalı analizlerde [395], epididim veya spermatik kordun neoplastik lezyonlarının çoğunluğu, kurumsal çalışmalarda bildirilen oranlara benzer şekilde sarkomlar, diğer organlardan metastazlar veya primer adenokarsinomlar olarak saptanmıştır [396 , 397]. Klinik uygulamada çoğunluğu oluşturabilen benign lezyonlar arasında lipomlar, adenomatoid tümörler leiomyomlar ve papiller kistadenomlar bulunur.

Neoplastik benign lezyonları ayırt etmek için sağlam kriterler tanımlanmamıştır, ancak ince iğne aspirasyonu ile veya ince iğne aspirasyonu olmadan ultrasonografi, [398] MRG, [49 , 399] frozen kesit analizleri veya histopatolojik doğrulama ile cerrahi eksplorasyon düşünülebilir. Cerrahi yaklaşım, rezeksiyonun kapsamı ve neo- veya adjuvan tedavi konusunda net bir öneri verilememektedir.

9.4. Tunika Vajinalis Testisin Mezotelyoması

Tunika vajinalis testisin mezotelyoması nadir fakat agresif bir hastalıktır [400]. İleri yaş, daha büyük tümör boyutu, nekroz varlığı, anjiyolenfatik invazyon veya yüksek mitotik indeksin yanı sıra değiştirilebilir tek risk faktörleri lokal nüksü temsil eder. Bu nedenle hemiskrotektomi ile agresif lokal tedavi önerilir. Adjuvan tedavi ile ilgili net bir öneri verilemez. Metastatik hastalık durumunda, medyan genel sağkalım sadece birkaç aydır ve multimodal tedavi düşünülebilir.

10. REFERANSLAR

1. Albers, P., *et al.* Guidelines on Testicular Cancer: 2015 Update. Eur Urol, 2015. 68: 1054.
https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0302283815007034
2. Guyatt, G.H., *et al.* What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? BMJ, 2008. 336: 995.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18456631/
3. Guyatt, G.H., *et al.* GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ, 2008. 336: 924.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18436948/
4. Phillips, B., *et al.* Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick March 2009. 1998.
https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009
5. Guyatt, G.H., *et al.* Going from evidence to recommendations. BMJ, 2008. 336: 1049.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18467413/
6. Park, J.S., *et al.* Recent global trends in testicular cancer incidence and mortality. Medicine (Baltimore), 2018. 97: e12390.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30213007/
7. Nigam, M., *et al.* Increasing incidence of testicular cancer in the United States and Europe between 1992 and 2009. World J Urol, 2014.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25030752/
8. Gurney, J.K., *et al.* International Trends in the Incidence of Testicular Cancer: Lessons from 35 Years and 41 Countries. Eur Urol, 2019. 76: 615.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31324498/
9. Oosterhuis, J.W., *et al.* Testicular germ-cell tumours in a broader perspective. Nat Rev Cancer, 2005. 5: 210.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15738984/
10. Looijenga, L.H.J., *et al.* Report From the International Society of Urological Pathology (ISUP) Consultation Conference on Molecular Pathology of Urogenital Cancers: IV: Current and Future Utilization of Molecular-Genetic Tests for Testicular Germ Cell Tumors. Am J Surg Pathol, 2020. 44: e66.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32205480/
11. Mostert, M.M., *et al.* Comparative genomic hybridization of germ cell tumors of the adult testis: confirmation of karyotypic findings and identification of a 12p-amplicon. Cancer Genet Cytogenet, 1996. 89: 146.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8697422/

12. Rosenberg, C., *et al.* Overrepresentation of the short arm of chromosome 12 is related to invasive growth of human testicular seminomas and nonseminomas. Oncogene, 2000. 19: 5858.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11127816/
13. Oosterhuis, J.W., *et al.* Human germ cell tumours from a developmental perspective. Nat Rev Cancer, 2019. 19: 522.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31413324/
14. Jorgensen, N., *et al.* Testicular dysgenesis syndrome comprises some but not all cases of hypospadias and impaired spermatogenesis. Int J Androl, 2010. 33: 298.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20132348/
15. Lip, S.Z., *et al.* A meta-analysis of the risk of boys with isolated cryptorchidism developing testicular cancer in later life. Arch Dis Child, 2013. 98: 20.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23193201/
16. Del Giudice, F., *et al.* Association between male infertility and male-specific malignancies: systematic review and meta-analysis of population-based retrospective cohort studies. Fertil Steril, 2020. 114: 984.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32709378/
17. Slowikowska-Hilczer, J., *et al.* Risk of gonadal neoplasia in patients with disorders/differences of sex development. Cancer Epidemiol, 2020. 69: 101800.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32905884/
18. Bosl, G.J., *et al.* Testicular germ-cell cancer. N Engl J Med, 1997. 337: 242.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9227931/
19. Greene, M.H., *et al.* Familial testicular germ cell tumors in adults: 2010 summary of genetic risk factors and clinical phenotype. Endocr Relat Cancer, 2010. 17: R109.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20228134/
20. Lutke Holzik, M.F., *et al.* Genetic predisposition to testicular germ-cell tumours. Lancet Oncol, 2004. 5: 363.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15172357/
21. Kharazmi, E., *et al.* Cancer Risk in Relatives of Testicular Cancer Patients by Histology Type and Age at Diagnosis: A Joint Study from Five Nordic Countries. Eur Urol, 2015. 68: 283.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25913387/
22. Schaapveld, M., *et al.* Risk and prognostic significance of metachronous contralateral testicular germ cell tumours. Br J Cancer, 2012. 107: 1637.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23059747/
23. Peng, X., *et al.* The association risk of male subfertility and testicular cancer: a systematic review. PLoS One, 2009. 4: e5591.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19440348/
24. Seikkula, H., *et al.* Familial aggregation of testicular cancer among early-onset cancer survivors. A prospective observational cohort data from Finland. Cancer Epidemiol, 2020. 69: 101807.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33045472/
25. Pluta, J., *et al.* Identification of 22 susceptibility loci associated with testicular germ cell tumors. Nat Commun, 2021. 12: 4487.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34301922/
26. Williamson, S.R., *et al.* The World Health Organization 2016 classification of testicular germ cell tumours: a review and update from the International Society of Urological Pathology Testis Consultation Panel. Histopathology, 2017. 70: 335.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27747907/
27. Brierley, J.E., *et al.*, The TNM Classification of Malignant Tumours 8th edition. 2016.
https://www.uicc.org/resources/tnm-classification-malignant-tumours-8th-edition
28. Amin, M.B.E., *et al.* AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. AJCC Cancer Staging Manual. 2017.
https://link.springer.com/book/9783319406176
29. Klepp, O., *et al.* Early clinical stages (CS1, CS1Mk+ and CS2A) of non-seminomatous testis cancer. Value of pre- and post-orchiectomy serum tumor marker information in prediction of retroperitoneal lymph node metastases. Swedish-Norwegian Testicular Cancer Project (SWENOTECA). Ann Oncol, 1990. 1: 281.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1702312/
30. Verhoeven, R.H., *et al.* Markedly increased incidence and improved survival of testicular cancer in the Netherlands. Acta Oncol, 2014. 53: 342.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23992111/

31. Gillessen, S., *et al.* Predicting Outcomes in Men With Metastatic Nonseminomatous Germ Cell Tumors (NSGCT): Results From the IGCCCG Update Consortium. J Clin Oncol, 2021. 39: 1563.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33822655/
32. Beyer, J., *et al.* Survival and New Prognosticators in Metastatic Seminoma: Results From the IGCCCG-Update Consortium. J Clin Oncol, 2021. 39: 1553.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33729863/
33. Germa-Lluch, J.R., *et al.* Clinical pattern and therapeutic results achieved in 1490 patients with germ-cell tumours of the testis: the experience of the Spanish Germ-Cell Cancer Group (GG). Eur Urol, 2002. 42: 553.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12477650/
34. Moul, J. Timely diagnosis of testicular cancer. Urol Clin North Am, 2007. 34: 109.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17484916/
35. Mieritz, M.G., *et al.* Gynaecomastia in 786 adult men: clinical and biochemical findings. Eur J Endocrinol, 2017. 176: 555.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28179453/
36. Shaw, J. Diagnosis and treatment of testicular cancer. Am Fam Phys, 2008. 77: 469.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18326165/
37. Angulo, J.C., *et al.* Clinicopathological study of regressed testicular tumors (apparent extragonadal germ cell neoplasms). J Urol, 2009. 182: 2303.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19762049/
38. Mancini, M., *et al.* High prevalence of testicular cancer in azoospermic men without spermatogenesis. Hum Reprod, 2007. 22: 1042.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17220165/
39. Isidori, A.M., *et al.* Differential diagnosis of nonpalpable testicular lesions: qualitative and quantitative contrast-enhanced US of benign and malignant testicular tumors. Radiology, 2014. 273: 606.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24968192/
40. Maizlin, Z.V., *et al.* Leydig cell tumors of the testis: gray scale and color Doppler sonographic appearance. J Ultrasound Med, 2004. 23: 959.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15292565/
41. Pedersen, M.R., *et al.* Elastography and diffusion-weighted MRI in patients with testicular microlithiasis, normal testicular tissue, and testicular cancer: an observational study. Acta Radiol, 2019. 60: 535.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29969051/
42. Rocher, L., *et al.* Characterization of Testicular Masses in Adults: Performance of Combined Quantitative Shear Wave Elastography and Conventional Ultrasound. Ultrasound Med Biol, 2019. 45: 720.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30600129/
43. Pierorazio, P.M., *et al.* Performance Characteristics of Clinical Staging Modalities for Early Stage Testicular Germ Cell Tumors: A Systematic Review. J Urol, 2020. 203: 894.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31609176/
44. Leibovitch, L., *et al.* Improved accuracy of computerized tomography based clinical staging in low stage nonseminomatous germ cell cancer using size criteria of retroperitoneal lymph nodes. J Urol, 1995. 154: 1759.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7563341/
45. Feldman, D.R., *et al.* Brain Metastases in Patients With Germ Cell Tumors: Prognostic Factors and Treatment Options--An Analysis From the Global Germ Cell Cancer Group. J Clin Oncol, 2016. 34: 345.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26460295/
46. Cassidy, F.H., *et al.* MR imaging of scrotal tumors and pseudotumors. Radiographics, 2010. 30: 665.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20462987/
47. Kim, W., *et al.* US MR imaging correlation in pathologic conditions of the scrotum. Radiographics, 2007. 27: 1239.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17848688/
48. Manganaro, L., *et al.* A prospective study on contrast-enhanced magnetic resonance imaging of testicular lesions: distinctive features of Leydig cell tumours. Eur Radiol, 2015. 25: 3586.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25981218/
49. Tsili, A.C., *et al.* When to ask for an MRI of the scrotum. Andrology, 2021. 9: 1395.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33964115/
50. de Wit, M., *et al.* [18F]-FDG-PET in clinical stage I/II non-seminomatous germ cell tumours: results of the German multicentre trial. Ann Oncol, 2008. 19: 1619.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18453520/

51. Sohaib, S.A., *et al.* Prospective assessment of MRI for imaging retroperitoneal metastases from testicular germ cell tumours. Clin Radiol, 2009. 64: 362.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19264179/
52. Huddart, R.A., *et al.* 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the prediction of relapse in patients with high-risk, clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors: preliminary report of MRC Trial TE22--the NCRI Testis Tumour Clinical Study Group. J Clin Oncol, 2007. 25: 3090.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17634488/
53. Oechsle, K., *et al.* [18F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in nonseminomatous germ cell tumors after chemotherapy: the German multicenter positron emission tomography study group. J Clin Oncol, 2008. 26: 5930.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19018083/
54. Beyer, J., *et al.* Maintaining success, reducing treatment burden, focusing on survivorship: highlights from the third European consensus conference on diagnosis and treatment of germ-cell cancer. Ann Oncol, 2013. 24: 878.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23152360/
55. De Santis, M., *et al.* 2-18fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a reliable predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma: an update of the prospective multicentric SEMPET trial. J Clin Oncol, 2004. 22: 1034.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15020605/
56. Bachner, M., *et al.* 2-(1)(8)fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) for postchemotherapy seminoma residual lesions: a retrospective validation of the SEMPET trial. Ann Oncol, 2012. 23: 59.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21460378/
57. Cathomas, R., *et al.* Questioning the Value of Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography for Residual Lesions After Chemotherapy for Metastatic Seminoma: Results of an International Global Germ Cell Cancer Group Registry. J Clin Oncol, 2018. 36: JCO1800210.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30285559/
58. Gilligan, T.D., *et al.* American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline on uses of serum tumor markers in adult males with germ cell tumors. J Clin Oncol, 2010. 28: 3388.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20530278/
59. Dieckmann, K.P., *et al.* Serum Tumour Markers in Testicular Germ Cell Tumours: Frequencies of Elevated Levels and Extents of Marker Elevation Are Significantly Associated with Clinical Parameters and with Response to Treatment. Biomed Res Int, 2019. 2019: 5030349.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31275973/
60. Barlow, L.J., *et al.* Serum tumor markers in the evaluation of male germ cell tumors. Nat Rev Urol, 2010. 7: 610.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21068762/
61. Mead, G.M., *et al.* The International Germ Cell Consensus Classification: a new prognostic factor-based staging classification for metastatic germ cell tumours. Clin Oncol (R Coll Radiol), 1997. 9: 207.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9315391/
62. Seidel, C., *et al.* The prognostic impact of different tumor marker levels in nonseminomatous germ cell tumor patients with intermediate prognosis: A registry of the International Global Germ Cell Tumor Collaborative Group (G3). Urol Oncol, 2019. 37: 809 e19.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31494007/
63. Nicholson, B.D., *et al.* The diagnostic performance of current tumour markers in surveillance for recurrent testicular cancer: A diagnostic test accuracy systematic review. Cancer Epidemiol, 2019. 59: 15.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30658216/
64. Dieckmann, K.P., *et al.* Serum Levels of MicroRNA miR-371a-3p: A Sensitive and Specific New Biomarker for Germ Cell Tumours. Eur Urol, 2017. 71: 213.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27495845/
65. Dieckmann, K.P., *et al.* Serum Levels of MicroRNA-371a-3p (M371 Test) as a New Biomarker of Testicular Germ Cell Tumors: Results of a Prospective Multicentric Study. J Clin Oncol, 2019. 37: 1412.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30875280/
66. Nappi, L., *et al.* Developing a Highly Specific Biomarker for Germ Cell Malignancies: Plasma miR371 Expression Across the Germ Cell Malignancy Spectrum. J Clin Oncol, 2019. 37: 3090.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31553692/
67. Leao, R., *et al.* Serum miRNA Predicts Viable Disease after Chemotherapy in Patients with Testicular Nonseminoma Germ Cell Tumor. J Urol, 2018. 200: 126.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29474847/

68. Almstrup, K., *et al.* Application of miRNAs in the diagnosis and monitoring of testicular germ cell tumours. Nat Rev Urol, 2020. 17: 201.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32157202/
69. Leão, R., *et al.* Circulating MicroRNAs, the Next-Generation Serum Biomarkers in Testicular Germ Cell Tumours: A Systematic Review. Eur Urol, 2021. 80: 456.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34175151/
70. Lobo, J., *et al.* Utility of Serum miR-371a-3p in Predicting Relapse on Surveillance in Patients with Clinical Stage I Testicular Germ Cell Cancer. Eur Urol Oncol, 2021. 4: 483.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33288479/
71. Belge, G., *et al.* Serum levels of microRNA-371a-3p are not elevated in testicular tumours of non-germ cell origin. J Cancer Res Clin Oncol, 2021. 147: 435.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33200255/
72. Patel, H.D., *et al.* Testis-sparing surgery and scrotal violation for testicular masses suspicious for malignancy: A systematic review and meta-analysis. Urol Oncol, 2020. 38: 344.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32192891/
73. Loy, V., *et al.* Incidence and distribution of carcinoma *in situ* in testes removed for germ cell tumour: possible inadequacy of random testicular biopsy in detecting the condition. Histopathology, 1990. 16: 198.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2323743/
74. Dieckmann, K.P., *et al.* Carcinoma *in situ* of the testis: review of biological and clinical features. Int J Cancer, 1999. 83: 815.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10597201/
75. Nason, G.J., *et al.* Partial orchiectomy: The Princess Margaret cancer centre experience. Urol Oncol, 2020. 38: 605 e19.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32284257/
76. Dieckmann, K.P., *et al.* Diagnosis of contralateral testicular intraepithelial neoplasia (TIN) in patients with testicular germ cell cancer: systematic two-site biopsies are more sensitive than a single random biopsy. Eur Urol, 2007. 51: 175.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16814456/
77. Fankhauser, C.D., *et al.* The Role of Frozen Section Examination During Inguinal Exploration in Men with Inconclusive Testicular Tumors: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol Focus, 2020.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32684510/
78. Bieniek, J.M., *et al.* Prevalence and Management of Incidental Small Testicular Masses Discovered on Ultrasonographic Evaluation of Male Infertility. J Urol, 2018. 199: 481.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28789946/
79. Scandura, G., *et al.* Incidentally detected testicular lesions <10 mm in diameter: can orchidectomy be avoided? BJU Int, 2018. 121: 575.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29032579/
80. Matei, D.V., *et al.* Reliability of Frozen Section Examination in a Large Cohort of Testicular Masses: What Did We Learn? Clin Genitourin Cancer, 2017. 15: e689.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28216275/
81. Elert, A., *et al.* Accuracy of frozen section examination of testicular tumors of uncertain origin. Eur Urol, 2002. 41: 290.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12180230/
82. Favilla, V., *et al.* Oncological and functional outcomes of testis sparing surgery in small testicular mass: a systematic review. Minerva Urol Nephrol, 2021. 73: 431.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33949185/
83. Skoogh, J., *et al.* Feelings of loss and uneasiness or shame after removal of a testicle by orchidectomy: a population-based long-term follow-up of testicular cancer survivors. Int J Androl, 2011. 34: 183.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20550599/
84. Robinson, R., *et al.* Is it safe to insert a testicular prosthesis at the time of radical orchidectomy for testis cancer: an audit of 904 men undergoing radical orchidectomy. BJU Int, 2016. 117: 249.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25168859/
85. Dieckmann, K.P., *et al.* Prevalence of contralateral testicular intraepithelial neoplasia in patients with testicular germ cell neoplasms. J Clin Oncol, 1996. 14: 3126.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8955658/
86. Ruf, C.G., *et al.* Contralateral biopsies in patients with testicular germ cell tumours: patterns of care in Germany and recent data regarding prevalence and treatment of testicular intra-epithelial neoplasia. Andrology, 2015. 3: 92.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25146646/

87. Andreassen, K.E., *et al.* Risk of metachronous contralateral testicular germ cell tumors: a population-based study of 7,102 Norwegian patients (1953-2007). Int J Cancer, 2011. 129: 2867.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21626506/
88. Harland, S.J., *et al.* Intratubular germ cell neoplasia of the contralateral testis in testicular cancer: defining a high risk group. J Urol, 1998. 160: 1353.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9751353/
89. Tabernero, J., *et al.* Incidence of contralateral germ cell testicular tumors in South Europe: report of the experience at 2 Spanish university hospitals and review of the literature. J Urol, 2004. 171: 164.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14665868/
90. Albers, P., *et al.* Clinical course and histopathologic risk factor assessment in patients with bilateral testicular germ cell tumors. Urology, 1999. 54: 714.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10510934/
91. Heidenreich, A., *et al.* Contralateral testicular biopsy procedure in patients with unilateral testis cancer: is it indicated? Semin Urol Oncol, 2002. 20: 234.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12489055/
92. Giwercman, A., *et al.* Prevalence of carcinoma *in situ* and other histopathological abnormalities in testes of men with a history of cryptorchidism. J Urol, 1989. 142: 998.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2571738/
93. Souchon, R., *et al.* Contralateral testicular cancer in spite of TIN-negative double biopsies and interval cisplatin chemotherapy. Strahlenther Onkol, 2006. 182: 289.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16673063/
94. Moch, H.H., *et al.* WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 4th ed. 2016, Lyon.
https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-The-Urinary-System-And-Male-Genital-Organs-2016
95. Verrill, C., *et al.* Reporting and Staging of Testicular Germ Cell Tumors: The International Society of Urological Pathology (ISUP) Testicular Cancer Consultation Conference Recommendations. Am J Surg Pathol, 2017. 41: e22.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28368923/
96. Verrill, C., *et al.* Intraoperative Consultation and Macroscopic Handling: The International Society of Urological Pathology (ISUP) Testicular Cancer Consultation Conference Recommendations. Am J Surg Pathol, 2018. 42: e33.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29579010/
97. Berney, D.M., *et al.* Datasets for the reporting of neoplasia of the testis: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting. Histopathology, 2019. 74: 171.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30565308/
98. Kuczyk, M.A., *et al.* Alterations of the p53 tumor suppressor gene in carcinoma *in situ* of the testis. Cancer, 1996. 78: 1958.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8909317/
99. Force, U.S.P.S.T. Screening for testicular cancer: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. Ann Intern Med, 2011. 154: 483.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21464350/
100. Ilic, D., *et al.* Screening for testicular cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2011: CD007853.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21328302/
101. Thornton, C.P. Best Practice in Teaching Male Adolescents and Young Men to Perform Testicular Self-Examinations: A Review. J Pediatr Health Care, 2016. 30: 518.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26778347/
102. Bandak, M., *et al.* Preorchiectomy Leydig Cell Dysfunction in Patients With Testicular Cancer. Clin Genitourin Cancer, 2017. 15: e37.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27524512/
103. Rives, N., *et al.* The semen quality of 1158 men with testicular cancer at the time of cryopreservation: results of the French National CECOS Network. J Androl, 2012. 33: 1394.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22837112/
104. Petersen, P.M., *et al.* Semen quality and reproductive hormones before and after orchiectomy in men with testicular cancer. J Urol, 1999. 161: 822.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10022693/
105. Brydoy, M., *et al.* Paternity and testicular function among testicular cancer survivors treated with two to four cycles of cisplatin-based chemotherapy. Eur Urol, 2010. 58: 134.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20395037/

106. Brydoy, M., *et al.* Sperm counts and endocrinological markers of spermatogenesis in long-term survivors of testicular cancer. Br J Cancer, 2012. 107: 1833.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23169336/
107. Petersen, P.M., *et al.* Effect of graded testicular doses of radiotherapy in patients treated for carcinoma-in-situ in the testis. J Clin Oncol, 2002. 20: 1537.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11896102/
108. Lampe, H., *et al.* Fertility after chemotherapy for testicular germ cell cancers. J Clin Oncol, 1997. 15: 239.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8996148/
109. Weibring, K., *et al.* Sperm count in Swedish clinical stage I testicular cancer patients following adjuvant treatment. Ann Oncol, 2019. 30: 604.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30798330/
110. Gilbert, K., *et al.* Fertility preservation for men with testicular cancer: Is sperm cryopreservation cost effective in the era of assisted reproductive technology? Urol Oncol, 2018. 36: 92 e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29169844/
111. Jacobsen, K.D., *et al.* Gonadal function and fertility in patients with bilateral testicular germ cell malignancy. Eur Urol, 2002. 42: 229.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12234507/
112. Nieschlag E, B.H., Pharmacology and clinical use of testosterone, In: Testosterone-Action, Deficiency, Substitution., B.H.M. Nieschlag E., Editor. 1999, Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York.
113. Arnon, J., *et al.* Genetic and teratogenic effects of cancer treatments on gametes and embryos. Hum Reprod Update, 2001. 7: 394.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11476352/
114. Salonia, A., *et al.*, EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health. 2022, The European Association of Urology: Arnhem, The Netherlands.
https://uroweb.org/guideline/sexual-and-reproductive-health/
115. Warde, P., *et al.* Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis. J Clin Oncol, 2002. 20: 4448.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12431967/
116. Aparicio, J., *et al.* Risk-adapted management for patients with clinical stage I seminoma: the Second Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group study. J Clin Oncol, 2005. 23: 8717.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16260698/
117. Chung, P., *et al.* Evaluation of a prognostic model for risk of relapse in stage I seminoma surveillance. Cancer Med, 2015. 4: 155.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25236854/
118. Mortensen, M.S., *et al.* A nationwide cohort study of stage I seminoma patients followed on a surveillance program. Eur Urol, 2014. 66: 1172.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25064686/
119. Aparicio, J., *et al.* Prognostic factors for relapse in stage I seminoma: a new nomogram derived from three consecutive, risk-adapted studies from the Spanish Germ Cell Cancer Group (SGCCG). Ann Oncol, 2014. 25: 2173.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25210015/
120. Tandstad, T., *et al.* Treatment of stage I seminoma, with one course of adjuvant carboplatin or surveillance, risk-adapted recommendations implementing patient autonomy: a report from the Swedish and Norwegian Testicular Cancer Group (SWENOTECA). Ann Oncol, 2016. 27: 1299.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27052649/
121. Boormans, J.L., *et al.* Testicular Tumour Size and Rete Testis Invasion as Prognostic Factors for the Risk of Relapse of Clinical Stage I Seminoma Testis Patients Under Surveillance: a Systematic Review by the Testicular Cancer Guidelines Panel. Eur Urol, 2017.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29100813/
122. Zengerling, F., *et al.* Prognostic factors for tumor recurrence in patients with clinical stage I seminoma undergoing surveillance-A systematic review. Urol Oncol, 2017.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28712790/
123. Albers, P., *et al.* Risk factors for relapse in clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: results of the German Testicular Cancer Study Group Trial. J Clin Oncol, 2003. 21: 1505.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12697874/
124. Blok, J.M., *et al.* Lymphovascular invasion and presence of embryonal carcinoma as risk factors for occult metastatic disease in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumour: a systematic review and meta-analysis. BJU Int, 2020. 125: 355.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31797520/

125. Lobo, J., *et al.* Interobserver Agreement in Vascular Invasion Scoring and the Added Value of Immunohistochemistry for Vascular Markers to Predict Disease Relapse in Stage I Testicular Nonseminomas. Am J Surg Pathol, 2019. 43: 1711.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31490238/
126. Hoffmann, R., *et al.* Innovations in health care and mortality trends from five cancers in seven European countries between 1970 and 2005. Int J Public Health, 2014. 59: 341.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23989709/
127. Zengerling, F., *et al.* German second-opinion network for testicular cancer: sealing the leaky pipe between evidence and clinical practice. Oncol Rep, 2014. 31: 2477.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24788853/
128. Jones, A., *et al.* Is surveillance for stage 1 germ cell tumours of the testis appropriate outside a specialist centre? BJU Int, 1999. 84: 79.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10444129/
129. Collette, L., *et al.* Impact of the treating institution on survival of patients with "poor-prognosis" metastatic nonseminoma. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group and the Medical Research Council Testicular Cancer Working Party. J Natl Cancer Inst, 1999. 91: 839.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10340903/
130. Schrader, M., *et al.* Burden or relief: do second-opinion centers influence the quality of care delivered to patients with testicular germ cell cancer? Eur Urol, 2010. 57: 867.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19931248/
131. Dieckmann, K.P., *et al.* Treatment of testicular intraepithelial neoplasia (intratubular germ cell neoplasia unspecified) with local radiotherapy or with platinum-based chemotherapy: a survey of the German Testicular Cancer Study Group. Ann Oncol, 2013. 24: 1332.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23293116/
132. Classen, J., *et al.* Radiotherapy with 16 Gy may fail to eradicate testicular intraepithelial neoplasia: preliminary communication of a dose-reduction trial of the German Testicular Cancer Study Group. Br J Cancer, 2003. 88: 828.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12644817/
133. Stephenson, A., *et al.* Diagnosis and Treatment of Early Stage Testicular Cancer: AUA Guideline. J Urol, 2019. 202: 272.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31059667/
134. Hoei-Hansen, C.E., *et al.* Carcinoma *in situ* testis, the progenitor of testicular germ cell tumours: a clinical review. Ann Oncol, 2005. 16: 863.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15821122/
135. Cohn-Cedermark, G., *et al.* Surveillance vs. adjuvant therapy of clinical stage I testicular tumors - a review and the SWENOTECA experience. Andrology, 2015. 3: 102.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25270123/
136. Kollmannsberger, C., *et al.* Patterns of relapse in patients with clinical stage I testicular cancer managed with active surveillance. J Clin Oncol, 2015. 33: 51.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25135991/
137. Groll, R.J., *et al.* A comprehensive systematic review of testicular germ cell tumor surveillance. Crit Rev Oncol Hematol, 2007. 64: 182.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17644403/
138. Aparicio, J., *et al.* Multicenter study evaluating a dual policy of postorchiectomy surveillance and selective adjuvant single-agent carboplatin for patients with clinical stage I seminoma. Ann Oncol, 2003. 14: 867.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12796024/
139. Nayan, M., *et al.* Conditional Risk of Relapse in Surveillance for Clinical Stage I Testicular Cancer. Eur Urol, 2017. 71: 120.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27527805/
140. Tandstad, T., *et al.* Management of seminomatous testicular cancer: a binational prospective population-based study from the Swedish norwegian testicular cancer study group. J Clin Oncol, 2011. 29: 719.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21205748/
141. Chung, P., *et al.* Management of stage I seminomatous testicular cancer: a systematic review. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2010. 22: 6.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19775876/

142. Huang, M.M., *et al.* Cost-effectiveness Analysis of Non-risk-adapted Active Surveillance for Postorchiectomy Management of Clinical Stage I Seminoma. Eur Urol Focus, 2020.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32646809/
143. Oliver, R.T., *et al.* Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomised trial. Lancet, 2005. 366: 293.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16039331/
144. Oliver, R.T., *et al.* Randomized trial of carboplatin versus radiotherapy for stage I seminoma: mature results on relapse and contralateral testis cancer rates in MRC TE19/EORTC 30982 study (ISRCTN27163214). J Clin Oncol, 2011. 29: 957.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21282539/
145. Mead, G.M., *et al.* Randomized trials in 2466 patients with stage I seminoma: patterns of relapse and follow-up. J Natl Cancer Inst, 2011. 103: 241.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21212385/
146. Fischer, S., *et al.* Outcome of Men With Relapse After Adjuvant Carboplatin for Clinical Stage I Seminoma. J Clin Oncol, 2017. 35: 194.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27893332/
147. Fossa, S.D., *et al.* Optimal planning target volume for stage I testicular seminoma: A Medical Research Council randomized trial. Medical Research Council Testicular Tumor Working Group. J Clin Oncol, 1999. 17: 1146.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10561173/
148. Jones, W.G., *et al.* Randomized trial of 30 versus 20 Gy in the adjuvant treatment of stage I Testicular Seminoma: a report on Medical Research Council Trial TE18, European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Trial 30942 (ISRCTN18525328). J Clin Oncol, 2005. 23: 1200.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15718317/
149. Melchior, D., *et al.* Long term results and morbidity of paraaortic compared with paraaortic and iliac adjuvant radiation in clinical stage I seminoma. Anticancer Res, 2001. 21: 2989.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11712799/
150. Bieri, S., *et al.* Seminoma of the testis: is scrotal shielding necessary when radiotherapy is limited to the para-aortic nodes? Radiother Oncol, 1999. 50: 349.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10392822/
151. van den Belt-Dusebout, A.W., *et al.* Treatment-specific risks of second malignancies and cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. J Clin Oncol, 2007. 25: 4370.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17906202/
152. Horwich, A., *et al.* Second cancer risk and mortality in men treated with radiotherapy for stage I seminoma. Br J Cancer, 2014. 110: 256.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24263066/
153. Patel, H.D., *et al.* Radiotherapy for stage I and II testicular seminomas: Secondary malignancies and survival. Urol Oncol, 2017. 35: 606 e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28712791/
154. Aparicio, J., *et al.* Patterns of relapse and treatment outcome after active surveillance or adjuvant carboplatin for stage I seminoma: a retrospective study of the Spanish Germ Cell Cancer Group. Clin Transl Oncol, 2021. 23: 58.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32462393/
155. Chakiryan, N.H., *et al.* Reliability of Serum Tumor Marker Measurement to Diagnose Recurrence in Patients with Clinical Stage I Nonseminomatous Germ Cell Tumors Undergoing Active Surveillance: A Systematic Review. J Urol, 2021. 205: 1569.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33617328/
156. Hamilton, R.J., *et al.* Treatment of Relapse of Clinical Stage I Nonseminomatous Germ Cell Tumors on Surveillance. J Clin Oncol, 2019. 37: 1919.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30802156/
157. Klepp, O., *et al.* Prognostic factors in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: multivariate analysis of a prospective multicenter study. Swedish-Norwegian Testicular Cancer Group. J Clin Oncol, 1990. 8: 509.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1689773/
158. Kollmannsberger, C., *et al.* Non-risk-adapted surveillance for patients with stage I nonseminomatous testicular germ-cell tumors: diminishing treatment-related morbidity while maintaining efficacy. Ann Oncol, 2010. 21: 1296.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19875756/

159. Nichols, C.R., *et al.* Active surveillance is the preferred approach to clinical stage I testicular cancer. J Clin Oncol, 2013. 31: 3490.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24002502/
160. Donohue, J.P., *et al.* Retroperitoneal lymphadenectomy for clinical stage A testis cancer (1965 to 1989): modifications of technique and impact on ejaculation. J Urol, 1993. 149: 237.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8381190/
161. Nicolai, N., *et al.* Retroperitoneal lymph node dissection with no adjuvant chemotherapy in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumours: long-term outcome and analysis of risk factors of recurrence. Eur Urol, 2010. 58: 912.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20817343/
162. Nicolai, N., *et al.* Laparoscopic Retroperitoneal Lymph Node Dissection for Clinical Stage I Nonseminomatous Germ Cell Tumors of the Testis: Safety and Efficacy Analyses at a High Volume Center. J Urol, 2018. 199: 741.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28964782/
163. Heidenreich, A., *et al.* Complications of primary nerve sparing retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: experience of the German Testicular Cancer Study Group. J Urol, 2003. 169: 1710.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12686815/
164. Al-Ahmadie, H.A., *et al.* Primary retroperitoneal lymph node dissection in low-stage testicular germ cell tumors: a detailed pathologic study with clinical outcome analysis with special emphasis on patients who did not receive adjuvant therapy. Urology, 2013. 82: 1341.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24094656/
165. Albers, P., *et al.* Randomized phase III trial comparing retroperitoneal lymph node dissection with one course of bleomycin and etoposide plus cisplatin chemotherapy in the adjuvant treatment of clinical stage I Nonseminomatous testicular germ cell tumors: AUO trial AH 01/94 by the German Testicular Cancer Study Group. J Clin Oncol, 2008. 26: 2966.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18458040/
166. Pearce, S.M., *et al.* Safety and Early Oncologic Effectiveness of Primary Robotic Retroperitoneal Lymph Node Dissection for Nonseminomatous Germ Cell Testicular Cancer. Eur Urol, 2017. 71: 476.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27234998/
167. Calaway, A.C., *et al.* Adverse Surgical Outcomes Associated with Robotic Retroperitoneal Lymph Node Dissection Among Patients with Testicular Cancer. Eur Urol, 2019. 76: 607.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31174891/
168. Rodrigues, G.J., *et al.* Robot-assisted retroperitoneal lymphadenectomy: The state of art. Asian J Urol, 2021. 8: 27.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33569270/
169. Bhanvadia, R., *et al.* Population-based analysis of cost and peri-operative outcomes between open and robotic primary retroperitoneal lymph node dissection for germ cell tumors. World J Urol, 2021. 39: 1977.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32797261/
170. Schermerhorn, S.M.V., *et al.* Learning Curve for Robotic-Assisted Laparoscopic Retroperitoneal Lymph Node Dissection. J Endourol, 2021. 35: 1483.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33559522/
171. Supron, A.D., *et al.* Primary robotic retroperitoneal lymph node dissection following orchiectomy for testicular germ cell tumors: a single-surgeon experience. J Robot Surg, 2021. 15: 309.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32572754/
172. Taylor, J., *et al.* Primary Robot-assisted Retroperitoneal Lymph Node Dissection for Men with Nonseminomatous Germ Cell Tumor: Experience from a Multi-institutional Cohort. Eur Urol Focus, 2020.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32682794/
173. Hiester, A., *et al.* Robotic Assisted Retroperitoneal Lymph Node Dissection for Small Volume Metastatic Testicular Cancer. J Urol, 2020. 204: 1242.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32717162/
174. Foster, R.S., *et al.* Clinical stage I nonseminoma: surgery versus surveillance. Semin Oncol, 1998. 25: 145.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9562447/
175. Cullen, M.H., *et al.* Short-course adjuvant chemotherapy in high-risk stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: a Medical Research Council report. J Clin Oncol, 1996. 14: 1106.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8648364/

176. Pont, J., *et al.* Adjuvant chemotherapy for high-risk clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell cancer: long-term results of a prospective trial. J Clin Oncol, 1996. 14: 441.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8636755/
177. Chevreau, C., *et al.* Long-term efficacy of two cycles of BEP regimen in high-risk stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors with embryonal carcinoma and/or vascular invasion. Eur Urol, 2004. 46: 209.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15245815/
178. Bohlen, D., *et al.* Fertility and sexual function following orchiectomy and 2 cycles of chemotherapy for stage I high risk nonseminomatous germ cell cancer. J Urol, 2001. 165: 441.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11176393/
179. Tandstad, T., *et al.* Risk-adapted treatment in clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular cancer: the SWENOTECA management program. J Clin Oncol, 2009. 27: 2122.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19307506/
180. Tandstad, T., *et al.* One course of adjuvant BEP in clinical stage I nonseminoma mature and expanded results from the SWENOTECA group. Ann Oncol, 2014. 25: 2167.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25114021/
181. Flechtner, H.H., *et al.* Quality-of-Life Analysis of the German Prospective Multicentre Trial of Single-cycle Adjuvant BEP Versus Retroperitoneal Lymph Node Dissection in Clinical Stage I Nonseminomatous Germ Cell Tumours. Eur Urol, 2016. 69: 518.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26620368/
182. Huddart, R.A., *et al.* Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer. J Clin Oncol, 2003. 21: 1513.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12697875/
183. Westermann, D.H., *et al.* Long-term followup results of 1 cycle of adjuvant bleomycin, etoposide and cisplatin chemotherapy for high risk clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis. J Urol, 2008. 179: 163.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18001800/
184. Fischer, S., *et al.* Outcome of Men With Relapses After Adjuvant Bleomycin, Etoposide, and Cisplatin for Clinical Stage I Nonseminoma. J Clin Oncol, 2020. 38: 1322.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31877087/
185. Giannatempo, P., *et al.* Treatment and Clinical Outcomes of Patients with Teratoma with Somatic-Type Malignant Transformation: An International Collaboration. J Urol, 2016. 196: 95.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26748165/
186. Hajiran, A., *et al.* Retroperitoneal Lymph Node Dissection Versus Surveillance for Adult Early Stage Pure Testicular Teratoma: A Nationwide Analysis. Ann Surg Oncol, 2021. 28: 3648.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33689081/
187. Harari, S.E., *et al.* Testicular cancer: The usage of central review for pathology diagnosis of orchiectomy specimens. Urol Oncol, 2017. 35: 605.e9.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28647396/
188. Krege, S., *et al.* European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus group (EGCCCG): part I. Eur Urol, 2008. 53: 478.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18191324/
189. Lorch, A., *et al.* Prognostic factors in patients with metastatic germ cell tumors who experienced treatment failure with cisplatin-based first-line chemotherapy. J Clin Oncol, 2010. 28: 4906.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20956623/
190. Aparicio, J., *et al.* Treatment and Outcome of Patients with Stage IS Testicular Cancer: A Retrospective Study from the Spanish Germ Cell Cancer Group. J Urol, 2019. 202: 742.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31163007/
191. Classen, J., *et al.* Radiotherapy for stages IIA/B testicular seminoma: final report of a prospective multicenter clinical trial. J Clin Oncol, 2003. 21: 1101.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12637477/
192. Chung, P.W., *et al.* Stage II testicular seminoma: patterns of recurrence and outcome of treatment. Eur Urol, 2004. 45: 754.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15149748/
193. Horwich, A., *et al.* Neoadjuvant carboplatin before radiotherapy in stage IIA and IIB seminoma. Ann Oncol, 2013. 24: 2104.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23592702/

194. Hallemeier, C.L., *et al.* Long-term outcomes of radiotherapy for stage II testicular seminoma--the Mayo Clinic experience. Urol Oncol, 2013. 31: 1832.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22537538/
195. Culine, S., *et al.* Refining the optimal chemotherapy regimen for good-risk metastatic nonseminomatous germ-cell tumors: a randomized trial of the Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers (GETUG T93BP). Ann Oncol, 2007. 18: 917.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17351252/
196. Giannatempo, P., *et al.* Radiotherapy or chemotherapy for clinical stage IIA and IIB seminoma: a systematic review and meta-analysis of patient outcomes. Ann Oncol, 2015. 26: 657.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25214543/
197. Krege, S., *et al.* Single agent carboplatin for CS IIA/B testicular seminoma. A phase II study of the German Testicular Cancer Study Group (GTCSG). Ann Oncol, 2006. 17: 276.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16254023/
198. Horwich, A., *et al.* A Medical Research Council randomized trial of single agent carboplatin versus etoposide and cisplatin for advanced metastatic seminoma. Br J Cancer, 2000. 83: 1623.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11104556/
199. Alifrangis, C., *et al.* Single-agent carboplatin AUC10 in metastatic seminoma: A multi-centre UK study of 216 patients. Eur J Cancer, 2020.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33041185/
200. Hu, B., *et al.* Retroperitoneal Lymph Node Dissection as First-Line Treatment of Node-Positive Seminoma. Clin Genitourin Cancer, 2015. 13: e265.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25682512/
201. Tabakin, A.L., *et al.* Retroperitoneal Lymph Node Dissection as Primary Treatment for Men With Testicular Seminoma: Utilization and Survival Analysis Using the National Cancer Data Base, 2004-2014. Clin Genitourin Cancer, 2020. 18: e194.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31818649/
202. Baniel, J., *et al.* Late relapse of testicular cancer. J Clin Oncol, 1995. 13: 1170.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7537800/
203. Stephenson, A.J., *et al.* Nonrandomized comparison of primary chemotherapy and retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage IIA and IIB nonseminomatous germ cell testicular cancer. J Clin Oncol, 2007. 25: 5597.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18065732/
204. Douglawi, A., *et al.* Long-Term Oncologic Outcomes after Primary Retroperitoneal Lymph Node Dissection: Minimizing the Need for Adjuvant Chemotherapy. J Urol, 2020. 204: 96.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32003612/
205. McHugh, D.J., *et al.* Adjuvant Chemotherapy With Etoposide Plus Cisplatin for Patients With Pathologic Stage II Nonseminomatous Germ Cell Tumors. J Clin Oncol, 2020. 38: 1332.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32109195/
206. Bokemeyer, C., *et al.* Metastatic seminoma treated with either single agent carboplatin or cisplatin-based combination chemotherapy: a pooled analysis of two randomised trials. Br J Cancer, 2004. 91: 683.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15266338/
207. Fizazi, K., *et al.* A risk-adapted study of cisplatin and etoposide, with or without ifosfamide, in patients with metastatic seminoma: results of the GETUG S99 multicenter prospective study. Eur Urol, 2014. 65: 381.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24094847/
208. de Wit, R., *et al.* Importance of bleomycin in combination chemotherapy for good-prognosis testicular nonseminoma: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. J Clin Oncol, 1997. 15: 1837.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9164193/
209. de Wit, R., *et al.* Equivalence of three or four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin chemotherapy and of a 3- or 5-day schedule in good-prognosis germ cell cancer: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council. J Clin Oncol, 2001. 19: 1629.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11250991/
210. Fossa, S.D., *et al.* Quality of life in good prognosis patients with metastatic germ cell cancer: a prospective study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group/Medical Research Council Testicular Cancer Study Group (30941/TE20). J Clin Oncol, 2003. 21: 1107.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12637478/

211. Grimison, P.S., *et al.* Comparison of two standard chemotherapy regimens for good-prognosis germ cell tumors: updated analysis of a randomized trial. J Natl Cancer Inst, 2010. 102: 1253.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20631341/
212. Cary, K.C., *et al.* The impact of bleomycin on retroperitoneal histology at post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection of good risk germ cell tumors. J Urol, 2015. 193: 507.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25254937/
213. Fossa, S.D., *et al.* Filgrastim during combination chemotherapy of patients with poor-prognosis metastatic germ cell malignancy. European Organization for Research and Treatment of Cancer, Genito-Urinary Group, and the Medical Research Council Testicular Cancer Working Party, Cambridge, United Kingdom. J Clin Oncol, 1998. 16: 716.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9469362/
214. de Wit, R., *et al.* Four cycles of BEP vs four cycles of VIP in patients with intermediate-prognosis metastatic testicular non-seminoma: a randomized study of the EORTC Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. European Organization for Research and Treatment of Cancer. Br J Cancer, 1998. 78: 828.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9743309/
215. Nichols, C.R., *et al.* Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B Study. J Clin Oncol, 1998. 16: 1287.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9552027/
216. Daugaard, G., *et al.* A randomized phase III study comparing standard dose BEP with sequential high-dose cisplatin, etoposide, and ifosfamide (VIP) plus stem-cell support in males with poor-prognosis germ-cell cancer. An intergroup study of EORTC, GTCSG, and Grupo Germinal (EORTC 30974). Ann Oncol, 2011. 22: 1054.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21059637/
217. Motzer, R.J., *et al.* Phase III randomized trial of conventional-dose chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue as first-line treatment for patients with poor-prognosis metastatic germ cell tumors. J Clin Oncol, 2007. 25: 247.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17235042/
218. Fizazi, K., *et al.* Early predicted time to normalization of tumor markers predicts outcome in poor-prognosis nonseminomatous germ cell tumors. J Clin Oncol, 2004. 22: 3868.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15302906/
219. Fizazi, K., *et al.* Personalised chemotherapy based on tumour marker decline in poor prognosis germ-cell tumours (GETUG 13): a phase 3, multicentre, randomised trial. Lancet Oncol, 2014. 15: 1442.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25456363/
220. Bokemeyer, C., *et al.* Extragonadal germ cell tumors of the mediastinum and retroperitoneum: results from an international analysis. J Clin Oncol, 2002. 20: 1864.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11919246/
221. Kollmannsberger, C., *et al.* Identification of prognostic subgroups among patients with metastatic 'IGCCCG poor-prognosis' germ-cell cancer: an explorative analysis using cart modeling. Ann Oncol, 2000. 11: 1115.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11061604/
222. Bokemeyer, C., *et al.* First-line high-dose chemotherapy compared with standard-dose PEB/VIP chemotherapy in patients with advanced germ cell tumors: A multivariate and matched-pair analysis. J Clin Oncol, 1999. 17: 3450.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10550141/
223. Massard, C., *et al.* Poor prognosis nonseminomatous germ-cell tumours (NSGCTs): should chemotherapy doses be reduced at first cycle to prevent acute respiratory distress syndrome in patients with multiple lung metastases? Ann Oncol, 2010. 21: 1585.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20181575/
224. Gillessen, S., *et al.* Low-dose induction chemotherapy with Baby-BOP in patients with metastatic germ-cell tumours does not compromise outcome: a single-centre experience. Ann Oncol, 2010. 21: 1589.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20164149/
225. Woldu, S.L., *et al.* Impact of hospital case volume on testicular cancer outcomes and practice patterns. Urol Oncol, 2018. 36: 14.e7.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28935185/

226. Piketty, A.C., *et al.* The risk of thrombo-embolic events is increased in patients with germ-cell tumours and can be predicted by serum lactate dehydrogenase and body surface area. Br J Cancer, 2005. 93: 909.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16205699/
227. Lauritsen, J., *et al.* Cardiovascular Risk Factors and Disease After Male Germ Cell Cancer. J Clin Oncol, 2019. 38: 584.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31821065/
228. Fankhauser, C.D., *et al.* A Risk-benefit Analysis of Prophylactic Anticoagulation for Patients with Metastatic Germ Cell Tumours Undergoing First-line Chemotherapy. Eur Urol Focus, 2021. 7: 1130.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33032968/
229. Khorana, A.A., *et al.* Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer. N Engl J Med, 2019. 380: 720.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30786186/
230. Carrier, M., *et al.* Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. N Engl J Med, 2019. 380: 711.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30511879/
231. Agnelli, G., *et al.* Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. N Engl J Med, 2012. 366: 601.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22335737/
232. Agnelli, G., *et al.* Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. Lancet Oncol, 2009. 10: 943.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19726226/
233. Key, N.S., *et al.* Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol, 2019: JCO.19.01461.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31381464/
234. Gizzi, M., *et al.* Predicting and preventing thromboembolic events in patients receiving cisplatin-based chemotherapy for germ cell tumours. Eur J Cancer, 2016. 69: 151.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27821318/
235. Fankhauser, C.D., *et al.* Re: Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-risk Ambulatory Patients with Cancer. Eur Urol, 2019.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31718823/
236. Young, A.M., *et al.* Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). J Clin Oncol, 2018. 36: 2017.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29746227/
237. Klok, F.A., *et al.* The post-PE syndrome: a new concept for chronic complications of pulmonary embolism. Blood Rev, 2014. 28: 221.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25168205/
238. Fankhauser, C.D., *et al.* Recommendations to Balance Benefits and Risks Of Thromboprophylaxis and to Avoid Central Venous-access Devices During First-line Chemotherapy in Men with Metastatic Germ Cell Tumors: The European Association Of Urology Testicular Cancer Panel Position in 2021. Eur Urol, 2021. 80: 4.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33722419/
239. Haugnes, H.S., *et al.* Thromboembolic Events During Treatment with Cisplatin-based Chemotherapy in Metastatic Testicular Germ-cell Cancer 2000–2014: A Population-based Cohort Study. Eur Urol Open Sci, 2021. 32: 19.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34667955/
240. Gerl, A., *et al.* Prognostic implications of tumour marker analysis in non-seminomatous germ cell tumours with poor prognosis metastatic disease. Eur J Cancer, 1993. 29A: 961.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7684597/
241. Murphy, B.A., *et al.* Serum tumor marker decline is an early predictor of treatment outcome in germ cell tumor patients treated with cisplatin and ifosfamide salvage chemotherapy. Cancer, 1994. 73: 2520.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7513603/
242. Andre, F., *et al.* The growing teratoma syndrome: results of therapy and long-term follow-up of 33 patients. Eur J Cancer, 2000. 36: 1389.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10899652/

243. de Wit, R., *et al.* Serum alpha-fetoprotein surge after the initiation of chemotherapy for non-seminomatous testicular cancer has an adverse prognostic significance. Br J Cancer, 1998. 78: 1350. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9823978/
244. Zon, R.T., *et al.* Management strategies and outcomes of germ cell tumor patients with very high human chorionic gonadotropin levels. J Clin Oncol, 1998. 16: 1294. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9552028/
245. Fossa, S.D., *et al.* Prognostic factors in patients progressing after cisplatin-based chemotherapy for malignant non-seminomatous germ cell tumours. Br J Cancer, 1999. 80: 1392. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10424741/
246. Hofmockel, G., *et al.* Chemotherapy in advanced seminoma and the role of postcytostatic retroperitoneal lymph node dissection. Urol Int, 1996. 57: 38. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8840489/
247. Kamat, M.R., *et al.* Value of retroperitoneal lymph node dissection in advanced testicular seminoma. J Surg Oncol, 1992. 51: 65. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1381455/
248. Loehrer, P.J., Sr., *et al.* Chemotherapy of metastatic seminoma: the Southeastern Cancer Study Group experience. J Clin Oncol, 1987. 5: 1212. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2442317/
249. Motzer, R., *et al.* Residual mass: an indication for further therapy in patients with advanced seminoma following systemic chemotherapy. J Clin Oncol, 1987. 5: 1064. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3598610/
250. Herr, H.W., *et al.* Surgery for a post-chemotherapy residual mass in seminoma. J Urol, 1997. 157: 860. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9072586/
251. Mosharafa, A.A., *et al.* Is post-chemotherapy resection of seminomatous elements associated with higher acute morbidity? J Urol, 2003. 169: 2126. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12771733/
252. Puc, H.S., *et al.* Management of residual mass in advanced seminoma: results and recommendations from the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. J Clin Oncol, 1996. 14: 454. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8636757/
253. Miki, T., *et al.* Post-chemotherapy nerve-sparing retroperitoneal lymph node dissection for advanced germ cell tumor. Int J Urol, 2009. 16: 379. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19191930/
254. Carver, B.S., *et al.* Improved clinical outcome in recent years for men with metastatic nonseminomatous germ cell tumors. J Clin Oncol, 2007. 25: 5603. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17998544/
255. Nason, G.J., *et al.* Long-term Surveillance of Patients with Complete Response Following Chemotherapy for Metastatic Nonseminomatous Germ Cell Tumor. Eur Urol Oncol, 2021. 4: 289. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32907779/
256. Ehrlich, Y., *et al.* Long-term follow-up of Cisplatin combination chemotherapy in patients with disseminated nonseminomatous germ cell tumors: is a postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection needed after complete remission? J Clin Oncol, 2010. 28: 531. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20026808/
257. Hartmann, J.T., *et al.* Comparison of histological results from the resection of residual masses at different sites after chemotherapy for metastatic non-seminomatous germ cell tumours. Eur J Cancer, 1997. 33: 843. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9291803/
258. Hendry, W.F., *et al.* Metastatic nonseminomatous germ cell tumors of the testis: results of elective and salvage surgery for patients with residual retroperitoneal masses. Cancer, 2002. 94: 1668. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11920527/
259. Sheinfeld, J. The role of adjunctive postchemotherapy surgery for nonseminomatous germ-cell tumors: current concepts and controversies. Semin Urol Oncol, 2002. 20: 262. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12489059/
260. Steyerberg, E.W., *et al.* Prediction models for the histology of residual masses after chemotherapy for metastatic testicular cancer. ReHiT Study Group. Int J Cancer, 1999. 83: 856. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10597211/
261. Carver, B.S., *et al.* Long-term clinical outcome after postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in men with residual teratoma. J Clin Oncol, 2007. 25: 1033. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17261854/

262. Oldenburg, J., *et al.* Postchemotherapy retroperitoneal surgery remains necessary in patients with nonseminomatous testicular cancer and minimal residual tumor masses. J Clin Oncol, 2003. 21: 3310.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12947067/
263. Rick, O., *et al.* Residual tumor resection after high-dose chemotherapy in patients with relapsed or refractory germ cell cancer. J Clin Oncol, 2004. 22: 3713.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15365067/
264. Large, M.C., *et al.* Retroperitoneal lymph node dissection: reassessment of modified templates. BJU Int, 2009. 104: 1369.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19840015/
265. Heidenreich, A., *et al.* Postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in advanced testicular cancer: radical or modified template resection. Eur Urol, 2009. 55: 217.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18926622/
266. Gerdtsson, A., *et al.* Unilateral or Bilateral Retroperitoneal Lymph Node Dissection in Nonseminoma Patients with Postchemotherapy Residual Tumour? Results from RETROP, a Population-based Mapping Study by the Swedish Norwegian Testicular Cancer Group. Eur Urol Oncol, 2021.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33750683/
267. Beck, S.D., *et al.* Is full bilateral retroperitoneal lymph node dissection always necessary for postchemotherapy residual tumor? Cancer, 2007. 110: 1235.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17665498/
268. Fizazi, K., *et al.* Assessing prognosis and optimizing treatment in patients with postchemotherapy viable nonseminomatous germ-cell tumors (NSGCT): results of the sCR2 international study. Ann Oncol, 2008. 19: 259.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18042838/
269. Busch, J., *et al.* Laparoscopic and open postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in patients with advanced testicular cancer--a single center analysis. BMC Urol, 2012. 12: 15.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22651395/
270. Arai, Y., *et al.* Extraperitoneal laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection after chemotherapy for nonseminomatous testicular germ-cell tumor: surgical and oncological outcomes. Int Urol Nephrol, 2012. 44: 1389.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22648291/
271. Nicolai, N., *et al.* Laparoscopic Postchemotherapy Retroperitoneal Lymph-Node Dissection Can Be a Standard Option in Defined Nonseminomatous Germ Cell Tumor Patients. J Endourol, 2016. 30: 1112.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27533924/
272. Stepanian, S., *et al.* Robot-assisted Laparoscopic Retroperitoneal Lymph Node Dissection for Testicular Cancer: Evolution of the Technique. Eur Urol, 2016. 70: 661.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27068395/
273. Steyerberg, E.W., *et al.* Residual masses after chemotherapy for metastatic testicular cancer: the clinical implications of the association between retroperitoneal and pulmonary histology. Re-analysis of Histology in Testicular Cancer (ReHiT) Study Group. J Urol, 1997. 158: 474.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9224327/
274. Besse, B., *et al.* Nonseminomatous germ cell tumors: assessing the need for postchemotherapy contralateral pulmonary resection in patients with ipsilateral complete necrosis. J Thorac Cardiovasc Surg, 2009. 137: 448.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19185168/
275. Schirren, J., *et al.* The role of residual tumor resection in the management of nonseminomatous germ cell cancer of testicular origin. Thorac Cardiovasc Surg, 2012. 60: 405.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22383152/
276. Ehrlich, Y., *et al.* Vena caval reconstruction during postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection for metastatic germ cell tumor. Urology, 2009. 73: 442 e17.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18436290/
277. Heidenreich, A., *et al.* Surgical management of complex residual masses following systemic chemotherapy for metastatic testicular germ cell tumours. Ann Oncol, 2017. 28: 362.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27831507/
278. Winter, C., *et al.* Residual tumor size and IGCCCG risk classification predict additional vascular procedures in patients with germ cell tumors and residual tumor resection: a multicenter analysis of the German Testicular Cancer Study Group. Eur Urol, 2012. 61: 403.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22078334/
279. Wells, H., *et al.* Contemporary retroperitoneal lymph node dissection (RPLND) for testis cancer in the UK - a national study. BJU Int, 2017. 119: 91.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27353395/

280. Capitanio, U., *et al.* Population-based study of perioperative mortality after retroperitoneal lymphadenectomy for nonseminomatous testicular germ cell tumors. Urology, 2009. 74: 373.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19501893/
281. Flechon, A., *et al.* Long-term oncological outcome after post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in men with metastatic nonseminomatous germ cell tumour. BJU Int, 2010. 106: 779.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20089110/
282. Eggener, S.E., *et al.* Pathologic findings and clinical outcome of patients undergoing retroperitoneal lymph node dissection after multiple chemotherapy regimens for metastatic testicular germ cell tumors. Cancer, 2007. 109: 528.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17177200/
283. Oechsle, K., *et al.* Long-term survival after treatment with gemcitabine and oxaliplatin with and without paclitaxel plus secondary surgery in patients with cisplatin-refractory and/or multiply relapsed germ cell tumors. Eur Urol, 2011. 60: 850.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21704446/
284. Nicolai, N., *et al.* Long-term results of a combination of paclitaxel, cisplatin and gemcitabine for salvage therapy in male germ-cell tumours. BJU Int, 2009. 104: 340.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19239440/
285. Beck, S.D., *et al.* Outcome analysis for patients with elevated serum tumor markers at postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. J Clin Oncol, 2005. 23: 6149.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16135481/
286. Fizazi, K., *et al.* Viable malignant cells after primary chemotherapy for disseminated nonseminomatous germ cell tumors: prognostic factors and role of postsurgery chemotherapy--results from an international study group. J Clin Oncol, 2001. 19: 2647.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11352956/
287. Stenning, S.P., *et al.* Postchemotherapy residual masses in germ cell tumor patients: content, clinical features, and prognosis. Medical Research Council Testicular Tumour Working Party. Cancer, 1998. 83: 1409.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9762943/
288. Miller, K.D., *et al.* Salvage chemotherapy with vinblastine, ifosfamide, and cisplatin in recurrent seminoma. J Clin Oncol, 1997. 15: 1427.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9193335/
289. Fizazi, K., *et al.* Combining gemcitabine, cisplatin, and ifosfamide (GIP) is active in patients with relapsed metastatic germ-cell tumors (GCT): a prospective multicenter GETUG phase II trial. Ann Oncol, 2014. 25: 987.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24595454/
290. Mead, G.M., *et al.* A phase II trial of TIP (paclitaxel, ifosfamide and cisplatin) given as second-line (post-BEP) salvage chemotherapy for patients with metastatic germ cell cancer: a medical research council trial. Br J Cancer, 2005. 93: 178.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15999102/
291. Pico, J.L., *et al.* A randomised trial of high-dose chemotherapy in the salvage treatment of patients failing first-line platinum chemotherapy for advanced germ cell tumours. Ann Oncol, 2005. 16: 1152.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15928070/
292. Lorch, A., *et al.* Sequential versus single high-dose chemotherapy in patients with relapsed or refractory germ cell tumors: long-term results of a prospective randomized trial. J Clin Oncol, 2012. 30: 800.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22291076/
293. Oechsle, K., *et al.* Patterns of relapse after chemotherapy in patients with high-risk non-seminomatous germ cell tumor. Oncology, 2010. 78: 47.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20215785/
294. Agarwala, A.K., *et al.* Salvage chemotherapy with high-dose carboplatin and etoposide with peripheral blood stem cell transplant in patients with relapsed pure seminoma. Am J Clin Oncol, 2011. 34: 286.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20523207/
295. Berger, L.A., *et al.* First salvage treatment in patients with advanced germ cell cancer after cisplatin-based chemotherapy: analysis of a registry of the German Testicular Cancer Study Group (GTCSG). J Cancer Res Clin Oncol, 2014. 140: 1211.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24696231/
296. Massard, C., *et al.* Tumor marker kinetics predict outcome in patients with relapsed disseminated non-seminomatous germ-cell tumors. Ann Oncol, 2013. 24: 322.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23104726/

297. Necchi, A., *et al.* Prognostic impact of progression to induction chemotherapy and prior paclitaxel therapy in patients with germ cell tumors receiving salvage high-dose chemotherapy in the last 10 years: a study of the European Society for Blood and Marrow Transplantation Solid Tumors Working Party. Bone Marrow Transplant, 2016. 51: 384.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26642334/
298. Bin Riaz, I., *et al.* Role of one, two and three doses of high-dose chemotherapy with autologous transplantation in the treatment of high-risk or relapsed testicular cancer: a systematic review. Bone Marrow Transplant, 2018. 53: 1242.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29703969/
299. Necchi, A., *et al.* Combination of paclitaxel, cisplatin, and gemcitabine (TPG) for multiple relapses or platinum-resistant germ cell tumors: long-term outcomes. Clin Genitourin Cancer, 2014. 12: 63.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24161525/
300. Mulherin, B.P., *et al.* Long-term survival with paclitaxel and gemcitabine for germ cell tumors after progression following high-dose chemotherapy with tandem transplant. Am J Clin Oncol, 2015. 38: 373.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26214082/
301. Lorch, A., *et al.* Single versus sequential high-dose chemotherapy in patients with relapsed or refractory germ cell tumors: a prospective randomized multicenter trial of the German Testicular Cancer Study Group. J Clin Oncol, 2007. 25: 2778.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17602082/
302. Oldenburg, J., *et al.* Late relapses of germ cell malignancies: incidence, management, and prognosis. J Clin Oncol, 2006. 24: 5503.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17158535/
303. Oldenburg, J., *et al.* Late recurrences of germ cell malignancies: a population-based experience over three decades. Br J Cancer, 2006. 94: 820.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16508636/
304. George, D.W., *et al.* Update on late relapse of germ cell tumor: a clinical and molecular analysis. J Clin Oncol, 2003. 21: 113.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12506179/
305. Lee, A.H., *et al.* The value of central histopathological review of testicular tumours before treatment. BJU Int, 1999. 84: 75.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10444128/
306. Lipphardt, M.E., *et al.* Late relapse of testicular cancer. World J Urol, 2004. 22: 47.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15064970/
307. Fossa, S.D., *et al.* Treatment outcome of patients with brain metastases from malignant germ cell tumors. Cancer, 1999. 85: 988.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10091779/
308. Bokemeyer, C., *et al.* Treatment of brain metastases in patients with testicular cancer. J Clin Oncol, 1997. 15: 1449.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9193339/
309. Hartmann J.T., *et al.* Multidiciplinary treatment and prognosis of patients with central nervous metastases (CNS) from testicular germ cell tumour (GCT) origin. Proc Ann Soc Clin Oncol, 2003. 22: Abstract 1607. [No abstract available].
310. Honecker, F., *et al.* ESMO Consensus Conference on testicular germ cell cancer: diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol, 2018. 29: 1658.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30113631/
311. Hale, G.R., *et al.* Lymph node imaging in testicular cancer. Transl Androl Urol, 2018. 7: 864.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30456189/
312. Thomas, K.L., *et al.* The role of diagnostic imaging in the primary testicular cancer: initial staging, response assessment and surveillance. Transl Androl Urol, 2020. 9: S3.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32055480/
313. Laukka, M., *et al.* Comparison between CT and MRI in detection of metastasis of the retroperitoneum in testicular germ cell tumors: a prospective trial. Acta Oncol, 2020. 59: 660.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32048533/
314. Loughrey, G.J., *et al.* The value of specialist oncological radiology review of cross-sectional imaging. Clin Radiol, 1999. 54: 149.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10201861/
315. Larsen, S.K.A., *et al.* Ten years of experience with MRI follow-up of testicular cancer stage I: a retrospective study and an MRI protocol with DWI. Acta Oncol, 2020. 59: 1374.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32684054/

316. Mortensen, M.S., *et al.* Late Relapses in Stage I Testicular Cancer Patients on Surveillance. Eur Urol, 2016. 70: 365.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26996661/
317. Travis, L.B., *et al.* Testicular cancer survivorship: research strategies and recommendations. J Natl Cancer Inst, 2010. 102: 1114.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20585105/
318. Oldenburg, J., *et al.* Personalizing, not patronizing: the case for patient autonomy by unbiased presentation of management options in stage I testicular cancer. Ann Oncol, 2015. 26: 833.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25378299/
319. Hiester, A., *et al.* Late toxicities and recurrences in patients with clinical stage I non-seminomatous germ cell tumours after 1 cycle of adjuvant bleomycin, etoposide and cisplatin versus primary retroperitoneal lymph node dissection - A 13-year follow-up analysis of a phase III trial cohort. Eur J Cancer, 2021. 155: 64.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34371444/
320. Agrawal, V., *et al.* Adverse Health Outcomes Among US Testicular Cancer Survivors After Cisplatin-Based Chemotherapy vs Surgical Management. JNCI Cancer Spectr, 2020. 4: pkz079.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32190815/
321. Kerns, S.L., *et al.* Relationship of Cisplatin-Related Adverse Health Outcomes With Disability and Unemployment Among Testicular Cancer Survivors. JNCI Cancer Spectr, 2020. 4: pkaa022.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32704617/
322. Haugnes, H.S., *et al.* Long-term and late effects of germ cell testicular cancer treatment and implications for follow-up. J Clin Oncol, 2012. 30: 3752.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23008318/
323. Hellesnes, R., *et al.* Metachronous Contralateral Testicular Cancer in the Cisplatin Era: A Population-Based Cohort Study. J Clin Oncol, 2021. 39: 308.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33356420/
324. Blok, J.M., *et al.* Dose-Dependent Effect of Platinum-Based Chemotherapy on the Risk of Metachronous Contralateral Testicular Cancer. J Clin Oncol, 2021. 39: 319.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33119475/
325. Bright, C.J., *et al.* Risk of subsequent primary neoplasms in survivors of adolescent and young adult cancer (Teenage and Young Adult Cancer Survivor Study): a population-based, cohort study. Lancet Oncol, 2019. 20: 531.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30797674/
326. Hauptmann, M., *et al.* Increased stomach cancer risk following radiotherapy for testicular cancer. Br J Cancer, 2015. 112: 44.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25349972/
327. Fung, C., *et al.* Solid tumors after chemotherapy or surgery for testicular nonseminoma: a population-based study. J Clin Oncol, 2013. 31: 3807.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24043737/
328. Groot, H.J., *et al.* Risk of Solid Cancer After Treatment of Testicular Germ Cell Cancer in the Platinum Era. J Clin Oncol, 2018. 36: 2504.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29989856/
329. Zhang, L., *et al.* Second cancers and causes of death in patients with testicular cancer in Sweden. PLoS One, 2019. 14: e0214410.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30921367/
330. Necchi, A., *et al.* Secondary malignancies after high-dose chemotherapy in germ cell tumor patients: a 34-year retrospective study of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Bone Marrow Transplant, 2018. 53: 722.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29367713/
331. Milano, M.T., *et al.* Solid and Hematologic Neoplasms After Testicular Cancer: A US Population-Based Study of 24 900 Survivors. JNCI Cancer Spectr, 2020. 4: pkaa017.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32455335/
332. Howard, R., *et al.* Risk of leukemia among survivors of testicular cancer: a population-based study of 42,722 patients. Ann Epidemiol, 2008. 18: 416.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18433667/
333. Kollmannsberger, C., *et al.* Secondary leukemia following high cumulative doses of etoposide in patients treated for advanced germ cell tumors. J Clin Oncol, 1998. 16: 3386.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9779717/

334. Nichols, C.R., *et al.* Secondary leukemia associated with a conventional dose of etoposide: review of serial germ cell tumor protocols. J Natl Cancer Inst, 1993. 85: 36.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7677934/
335. Fossa, S.D., *et al.* Noncancer causes of death in survivors of testicular cancer. J Natl Cancer Inst, 2007. 99: 533.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17405998/
336. O'Sullivan, J.M., *et al.* Predicting the risk of bleomycin lung toxicity in patients with germ-cell tumours. Ann Oncol, 2003. 14: 91.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12488299/
337. Haugnes, H.S., *et al.* Pulmonary function in long-term survivors of testicular cancer. J Clin Oncol, 2009. 27: 2779.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19414680/
338. Necchi, A., *et al.* Effect of Bleomycin Administration on the Development of Pulmonary Toxicity in Patients With Metastatic Germ Cell Tumors Receiving First-Line Chemotherapy: A Meta-Analysis of Randomized Studies. Clin Genitourin Cancer, 2017. 15: 213.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27692810/
339. Lauritsen, J., *et al.* Pulmonary Function in Patients With Germ Cell Cancer Treated With Bleomycin, Etoposide, and Cisplatin. J Clin Oncol, 2016. 34: 1492.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26903578/
340. Calaway, A.C., *et al.* Risk of Bleomycin-Related Pulmonary Toxicities and Operative Morbidity After Postchemotherapy Retroperitoneal Lymph Node Dissection in Patients With Good-Risk Germ Cell Tumors. J Clin Oncol, 2018. 36: 2950.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30156983/
341. Kwan, E.M., *et al.* Impact of Granulocyte-colony Stimulating Factor on Bleomycin-induced Pneumonitis in Chemotherapy-treated Germ Cell Tumors. Clin Genitourin Cancer, 2017.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28943331/
342. Fossa, S.D., *et al.* Increased mortality rates in young and middle-aged patients with malignant germ cell tumours. Br J Cancer, 2004. 90: 607.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14760372/
343. Kerns, S.L., *et al.* Cumulative Burden of Morbidity Among Testicular Cancer Survivors After Standard Cisplatin-Based Chemotherapy: A Multi-Institutional Study. J Clin Oncol, 2018. 36: 1505.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29617189/
344. van den Belt-Dusebout, A.W., *et al.* Long-term risk of cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. J Clin Oncol, 2006. 24: 467.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16421423/
345. Feldman, D.R., *et al.* Predicting Cardiovascular Disease Among Testicular Cancer Survivors After Modern Cisplatin-based Chemotherapy: Application of the Framingham Risk Score. Clin Genitourin Cancer, 2018. 16: e761.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29534941/
346. Haugnes, H.S., *et al.* Components of the metabolic syndrome in long-term survivors of testicular cancer. Ann Oncol, 2007. 18: 241.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17060482/
347. Alberti, K.G., *et al.* The metabolic syndrome--a new worldwide definition. Lancet, 2005. 366: 1059.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16182882/
348. Bogefors, C., *et al.* Hypogonadism in testicular cancer patients is associated with risk factors of cardiovascular disease and the metabolic syndrome. Andrology, 2017. 5: 711.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28544654/
349. Sprauten, M., *et al.* Impact of long-term serum platinum concentrations on neuro- and ototoxicity in Cisplatin-treated survivors of testicular cancer. J Clin Oncol, 2012. 30: 300.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22184390/
350. Bjerring, A.W., *et al.* The cardiac impact of cisplatin-based chemotherapy in survivors of testicular cancer: a 30-year follow-up. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2021. 22: 443.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33152065/
351. Stelwagen, J., *et al.* Vascular aging in long-term survivors of testicular cancer more than 20 years after treatment with cisplatin-based chemotherapy. Br J Cancer, 2020. 123: 1599.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32921790/
352. Adams, S.C., *et al.* Effects of high-intensity aerobic interval training on cardiovascular disease risk in testicular cancer survivors: A phase 2 randomized controlled trial. Cancer, 2017. 123: 4057.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28708930/

353. Thorsen, *et al.* Thromboembolic events after high-intensity training during cisplatin-based chemotherapy for testicular cancer. J Clin Oncol, 2017. 35: 4551.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32525564/
354. Teutsch, C., *et al.* Raynaud's phenomenon as a side effect of chemotherapy with vinblastine and bleomycin for testicular carcinoma. Cancer Treat Rep, 1977. 61: 925.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/70274/
355. Adoue, D., *et al.* Bleomycin and Raynaud's phenomenon. Ann Intern Med, 1984. 100: 770.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6201095/
356. Vogelzang, N.J., *et al.* Raynaud's phenomenon: a common toxicity after combination chemotherapy for testicular cancer. Ann Intern Med, 1981. 95: 288.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6168223/
357. Brydoy, M., *et al.* Observational study of prevalence of long-term Raynaud-like phenomena and neurological side effects in testicular cancer survivors. J Natl Cancer Inst, 2009. 101: 1682.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19940282/
358. Hjelle, L.V., *et al.* Long-term serum platinum changes and their association with cisplatin-related late effects in testicular cancer survivors. Acta Oncol, 2018. 57: 1392.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29775128/
359. Skalleberg, J., *et al.* Speech perception 30 years after cisplatin-based chemotherapy in adults: limited clinical relevance of long-term ototoxicity? Acta Oncol, 2021. 60: 426.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33617403/
360. Skalleberg, J., *et al.* The Relationship Between Cisplatin-related and Age-related Hearing Loss During an Extended Follow-up. Laryngoscope, 2020. 130: E515.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32065408/
361. Oldenburg, J., *et al.* Genetic variants associated with cisplatin-induced ototoxicity. Pharmacogenomics, 2008. 9: 1521.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18855538/
362. Oldenburg, J., *et al.* Cisplatin-induced long-term hearing impairment is associated with specific glutathione s-transferase genotypes in testicular cancer survivors. J Clin Oncol, 2007. 25: 708.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17228018/
363. Trendowski, M.R., *et al.* Clinical and Genome-Wide Analysis of Multiple Severe Cisplatin-Induced Neurotoxicities in Adult-Onset Cancer Survivors. Clin Cancer Res, 2020. 26: 6550.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32998964/
364. Amidi, A., *et al.* Changes in cognitive functions and cerebral grey matter and their associations with inflammatory markers, endocrine markers, and APOE genotypes in testicular cancer patients undergoing treatment. Brain Imaging Behav, 2017. 11: 769.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27240852/
365. Perry, D.J., *et al.* Enhanced bleomycin toxicity during acute renal failure. Cancer Treat Rep, 1982. 66: 592.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6174233/
366. Bennett, W.M., *et al.* Fatal pulmonary bleomycin toxicity in cisplatin-induced acute renal failure. Cancer Treat Rep, 1980. 64: 921.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6160913/
367. Ichioka, D., *et al.* Possible risk of overestimation of renal function using cystatin C-based eGFR in testicular cancer survivors treated with cisplatin-based chemotherapy. Clin Exp Nephrol, 2018. 22: 727.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28948387/
368. Garcia, S.L., *et al.* Prediction of Nephrotoxicity Associated With Cisplatin-Based Chemotherapy in Testicular Cancer Patients. JNCI Cancer Spectr, 2020. 4: pkaa032.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32617516/
369. Vidal, A.D., *et al.* Long-term outcome of patients with clinical stage I high-risk nonseminomatous germ-cell tumors 15 years after one adjuvant cycle of bleomycin, etoposide, and cisplatin chemotherapy. Ann Oncol, 2015. 26: 374.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25392157/
370. Bandak, M., *et al.* Longitudinal Changes in Serum Levels of Testosterone and Luteinizing Hormone in Testicular Cancer Patients after Orchiectomy Alone or Bleomycin, Etoposide, and Cisplatin. Eur Urol Focus, 2016.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28753832/
371. Skøtt, J.W., *et al.* Quality of Life in Long-Term Testicular Cancer Survivors With Compensated Leydig Cell Dysfunction. Clin Genitourin Cancer, 2019. 17: e65.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30293923/

372. Wiechno, P.J., *et al.* Dynamics of hormonal disorders following unilateral orchiectomy for a testicular tumor. Med Oncol, 2017. 34: 84.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28389909/
373. Bandak, M., *et al.* Leydig cell dysfunction, systemic inflammation and metabolic syndrome in long-term testicular cancer survivors. Eur J Cancer, 2017. 84: 9.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28772110/
374. Walsh, J.S., *et al.* Testosterone replacement in young male cancer survivors: A 6-month double-blind randomised placebo-controlled trial. PLoS Med, 2019. 16: e1002960.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31714912/
375. Bandak, M., *et al.* A randomized double-blind study of testosterone replacement therapy or placebo in testicular cancer survivors with mild Leydig cell insufficiency (Einstein-intervention). BMC Cancer, 2017. 17: 461.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28673265/
376. Orre, I.J., *et al.* Chronic cancer-related fatigue in long-term survivors of testicular cancer. J Psychosom Res, 2008. 64: 363.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18374735/
377. Abu Zaid, M., *et al.* Adverse Health Outcomes in Relationship to Hypogonadism After Chemotherapy: A Multicenter Study of Testicular Cancer Survivors. J Natl Compr Canc Netw, 2019. 17: 459.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31085753/
378. Sprauten, M., *et al.* Longitudinal serum testosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone levels in a population-based sample of long-term testicular cancer survivors. J Clin Oncol, 2014. 32: 571.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24419125/
379. Smith, A.B., *et al.* A systematic review of quantitative observational studies investigating psychological distress in testicular cancer survivors. Psychooncology, 2018. 27: 1129.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29171109/
380. Vehling, S., *et al.* Anxiety and depression in long-term testicular germ cell tumor survivors. Gen Hosp Psychiatry, 2016. 38: 21.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26439320/
381. Bandak, M., *et al.* Sexual Function in a Nationwide Cohort of 2,260 Survivors of Testicular Cancer after 17 Years of Followup. J Urol, 2018. 200: 794.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29730199/
382. Dahl, A.A., *et al.* Aspects of posttraumatic stress disorder in long-term testicular cancer survivors: cross-sectional and longitudinal findings. J Cancer Surviv, 2016. 10: 842.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26920871/
383. Kreiberg, M., *et al.* Psychological stress in long-term testicular cancer survivors: a Danish nationwide cohort study. J Cancer Surviv, 2020. 14: 72.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31748852/
384. Raphael, M.J., *et al.* Long-Term Mental Health Service Utilization Among Survivors of Testicular Cancer: A Population-Based Cohort Study. J Clin Oncol, 2021. 39: 779.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33507821/
385. Bandak, M., *et al.* Sexual Function and Quality of Life in a National Cohort of Survivors of Bilateral Testicular Cancer. Eur Urol Focus, 2020. 6: 711.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30482585/
386. Rosenberg, C., *et al.* Chromosomal constitution of human spermatocytic seminomas: Comparative genomic hybridization supported by conventional and interphase cytogenetics. Genes, Chromosomes and Cancer, 1998. 23: 286.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9824200/
387. Moch, H., *et al.* The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. Eur Urol, 2016. 70: 93.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26935559/
388. Grogg, J.B., *et al.* A systematic review of treatment outcomes in localised and metastatic spermatocytic tumors of the testis. J Cancer Res Clin Oncol, 2019. 145: 3037.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31646373/
389. Idrees, M.T., *et al.* The World Health Organization 2016 classification of testicular non-germ cell tumours: a review and update from the International Society of Urological Pathology Testis Consultation Panel. Histopathology, 2017. 70: 513.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27801954/

390. Ruf, C.G., *et al.* Leydig-cell tumour of the testis: retrospective analysis of clinical and therapeutic features in 204 cases. World J Urol, 2020. 38: 2857.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31960106/
391. Fankhauser, C.D., *et al.* Risk Factors and Treatment Outcomes of 1,375 Patients with Testicular Leydig Cell Tumors: Analysis of Published Case Series Data. J Urol, 2020. 203: 949.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31845841/
392. Grogg, J., *et al.* Sertoli Cell Tumors of the Testes: Systematic Literature Review and Meta-Analysis of Outcomes in 435 Patients. Oncologist, 2020. 25: 585.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32043680/
393. Grogg, J.B., *et al.* Risk factors and treatment outcomes of 239 patients with testicular granulosa cell tumors: a systematic review of published case series data. J Cancer Res Clin Oncol, 2020. 146: 2829.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32719989/
394. Zhang, M., *et al.* Testicular fibrothecoma: a morphologic and immunohistochemical study of 16 cases. Am J Surg Pathol, 2013. 37: 1208.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23715159/
395. Bhambhvani, H.P., *et al.* Primary malignancies of the epididymis: clinical characteristics and prognostic factors. Can J Urol, 2021. 28: 10522.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33625342/
396. Chowdhry, V.K., *et al.* Testicular, Spermatic Cord, and Scrotal Soft Tissue Sarcomas: Treatment Outcomes and Patterns of Failure. Sarcoma, 2021. 2021: 8824301.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33746565/
397. Radaelli, S., *et al.* Prognostic factors and outcome of spermatic cord sarcoma. Ann Surg Oncol, 2014. 21: 3557.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24802908/
398. Bharti, J.N., *et al.* Cytomorphological spectrum of epididymal nodules: An institution's experience. Cytojournal, 2017. 14: 26.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29259652/
399. Tsili, A.C., *et al.* MRI of the scrotum: Recommendations of the ESUR Scrotal and Penile Imaging Working Group. Eur Radiol, 2018. 28: 31.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28698942/
400. Grogg, J.B., *et al.* Clinicopathological characteristics and outcomes in men with mesothelioma of the tunica vaginalis testis: analysis of published case-series data. J Cancer Res Clin Oncol, 2021. 147: 2671.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33559739/

11. ÇIKAR ÇATIŞMASI

Testis Kanseri Rehberi çalışma grubunun tüm üyeleri, potansiyel bir çıkar çatışması kaynağı olarak algılanabilecek tüm ilişkileri hakkında açıklama beyanları sunmuştur. Bu bilgilere Avrupa Üroloji Derneği web sitesi aracılığıyla herkese açık olarak erişilebilir: http://www.uroweb.org/guidelines.

Bu kılavuz, Avrupa Üroloji Derneği'nin mali desteğiyle geliştirilmiştir. Hiçbir dış finansman ve destek kaynağı dahil edilmemiştir. EAU, kar amacı gütmeyen bir kuruluştur ve finansman, idari yardım ve seyahat ve toplantı masrafları ile sınırlıdır. Herhangi bir ücret veya başka bir geri ödeme yapılmamıştır.

12. ATIF BİLGİLERİ

EAU Yönergelerine atıf yapılacak format, atıfın göründüğü derginin stil rehberine bağlı olarak değişecektir. Buna göre, yazar sayısı veya örneğin yayıncının, yerin veya bir ISBN numarasının dahil edilip edilmeyeceği değişebilir.

Tüm Kılavuz İlkelerin derlenmesine şu şekilde atıfta bulunulmalıdır:
EAU Yönergeleri. Ed. EAU Yıllık Kongresi Amsterdam 2022'de sunulmuştur. ISBN 978-94-92671-16-5.

Bir yayıncı ve/veya konum gerekliyse şunları ekleyin:
EAU Kılavuz Ofisi, Arnhem, Hollanda. http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/

Bireysel kılavuzlara yapılan referanslar aşağıdaki şekilde yapılandırılmalıdır:
Katkıda bulunanların adları. Kaynağın başlığı. Yayın türü. ISBN'si. Yayıncı ve yayıncı konumu, yıl.

Avrupa Üroloji Derneği (EAU)
Üst Üriner Sistem Ürotelyal Karsinomları Kılavuzu

M. Rouprêt, M. Babjuk (Chair), M. Burger (Vice-chair),
E. Compérat, P. Gontero, F. Liedberg,
A. Masson-Lecomte, A.H. Mostafid, J. Palou,
B.W.G. van Rhijn, S.F. Shariat, R. Sylvester
Patient Advocates: I. Benedicte Gurses, R. Wood
Guidelines Associates: O. Capoun, D. Cohen,
J.L. Dominguez-Escrig, T. Seisen, V. Soukup

Çeviri: Op. Dr. Mehmet Gürkan ARIKAN

© European Association of Urology 2022

European Association of Urology

İÇİNDEKİLER SAYFA

1. GİRİŞ 4
   1.1 Amaç ve kapsam 4
   1.2 Panelin bileşenleri 4
   1.3 Kullanılabilir Yayınlar 4
   1.4 Yayın geçmişi & Değişimlerin özeti 4
      1.4.1 Değişikliklerin özeti 4

2. YÖNTEMLER 5
   2.1 Veri belirlemesi 5
   2.2 Gözden geçirme 6

3. EPİDEMİYOLOJİ, ETYOLOJİ VE PATOLOJİ 6
   3.1 Epidemiyoloji 6
   3.2 Risk faktörleri 7
   3.3 Histoloji ve sınıflama 8
      3.3.1 Histolojik tipler 8
   3.4 Epidemiyoloji, etyoloji ve patoloji için kanıt ve önerilerin özeti 8

4. EVRELEME VE SINIFLAMA SİSTEMLERİ 9
   4.1 Sınıflama 9
   4.2 Tümör-Nod- Metastaz evrelemesi 9
   4.3 Tümör grade 9
   4.4 Üst üriner sistem tümörlerinin moleküler sınıflaması 9

5. TANI 9
   5.1 Semptomlar 9
   5.2 Görüntüleme 10
      5.2.1 Bilgisayarlı tomografi-ürografi 10
      5.2.2 Manyetik rezonans-ürografi 10
   5.3 Sistoskopi 10
   5.4 Sitoloji 10
   5.5 Tanısal üreteroskopi 10
   5.6 Uzak metastazlar 10
      5.6.1 18F-Fluorodeoxglucose Pozitron emisyon tomografisi/Bilgisayarlı tomografi 10
   5.7 Üst üriner sistem tümörlerinin tanısı için rehberler ve kanıtların özeti 11

6. PROGNOZ 11
   6.1 Prognostik faktörler 11
      6.1.1 Hastayla ilgili faktörler 11
         6.1.1.1 Yaş ve cinsiyet 11
         6.1.1.2 Etnisite 11
         6.1.1.3 Tütün kullanımı 11
         6.1.1.4 Cerrahi gecikme 11
         6.1.1.5 Diğer faktörler 11
      6.1.2 Tümörle ilişkili faktörler 12
         6.1.2.1 Tümör evre ve derecesi 12
         6.1.2.2 Tümör lokasyonu, multifokalite, boyut ve hidronefroz 12
         6.1.2.3 Varyant histoloji 12
         6.1.2.4 Lenf nodu tutulumu 12
         6.1.2.5 Lenfovasküler invazyon 12
         6.1.2.6 Cerrahi sınırlar 12
         6.1.2.7 Diğer patolojik faktörler 12
      6.1.3 Moleküler belirteçler 12
   6.2 Klinik karar verme için risk sınıflaması 12
      6.2.1 Düşük ve yüksek riskli ÜÜST 12
      6.2.2 Yüksek riskli hastalık için perioperatif tahmin araçları 13
   6.3 Mesane nüksü 14
   6.4 ÜÜST'lerin prognozu için rehberler ve kanıtların özeti 14

7. HASTALIK YÖNETİMİ 14
7.1 Lokalize nonmetastatik hastalık 14
7.1.1 Böbrek koruyucu cerrahi 14
7.1.1.1 Üreteroskopi 14
7.1.1.2 Perkütan erişim 14
7.1.1.3 Üreteral rezeksiyon 15
7.1.1.4 Topikal ajanların üst üriner yol instilasyonu 15
7.1.1.5 ÜÜST 'lerin böbrek koruyucu yönetimi için rehberler 15
7.1.2 Yüksek riskli nonmetastatik ÜÜST 'lerin yönetimi 15
7.1.2.1 Cerrahi yaklaşım 15
7.1.2.1.1 Açık radikal nefroüreterektomi 15
7.1.2.1.2 Minimal invaziv radikal nefroüreterektomi 16
7.1.2.1.3 Mesane Cuff Eksizyonu Yönetimi 16
7.1.2.1.4 Lenf nodu disseksiyonu 16
7.1.3 Perioperatif kemoterapi 16
7.1.3.1 Neoadjuvan kemoterapi 16
7.1.3.2 Adjuvan kemoterapi 16
7.1.3.2.1 Kemoterapi 16
7.1.3.2.2 İmmünoterapi 17
7.1.4 Radikal nefroüreterektomi sonrası adjuvan radyoterapi 17
7.1.5 Postoperatif mesane instilasyonu 17
7.1.6 Yüksek riskli nonmetastatik ÜÜST'lerin yönetimi için kanıt ve rehberlerin özeti 17
7.2 Metastatik hastalık 20
7.2.1 Radikal nefroüreterektomi 20
7.2.2 Metastazektomi 20
7.2.3 Sistemik tedaviler 20
7.2.3.1 Birinci basamak tedaviler 20
7.2.3.1.1 Sisplatin bazlı kombinasyon kemoterapiyi tolere edebilecek hastalar 20
7.2.3.1.2 Karboplatin için uygun olan hastalar (ama sisplatin bazlı kombinasyon kemoterapiye uygun olmayanlar) 20
7.2.3.1.3 Birinci basamak platin bazlı tedavilerden sonra idame terapisi 20
7.2.3.1.4 Sisplatine uygun olmayan hastalarda immünoterapi 20
7.2.3.2 İkinci basamak tedaviler 21
7.2.3.2.1 İmmünoterapi 21
7.2.3.2.2 Yeni ajanlar 21
7.2.3.3 Üçüncü basamak tedaviler 21
7.2.4 Metastatik ÜÜST'lerin tedavisi için kanıt ve rehberlerin özeti 22

8. TAKİP 23
8.1 ÜÜST hastalarının takibi için kanıt ve rehberler 23

9. KAYNAKLAR 23

10. ÇIKAR ÇATIŞMASI 40

11. ATIF BİLGİSİ 40

1. GİRİŞ

1.1 Amaç ve kapsam

Avrupa Üroloji Derneği (EAU) Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanseri (NMIBC) Rehberleri Paneli, bu klinik rehberleri ürologlara üst üriner sistem tümörlerinin (ÜÜST) yönetimi için kanıta dayalı bilgi ve öneriler olarak derlerdi. Kasa invaze olmayan mesane kanseri [1], kasa invaze ve metastatik mesane kanseri (MIBC) [2] ve primer üretral karsinoma için [3] ayrı ayrı EAU rehber dökümanları mevcuttur.

Şu vurgulanmalıdır ki rehberler, uzmanlar için mümkün olan en iyi kanıtı sunar ancak rehberlerin önerilerini takip etmek en iyi sonucun alınacağı anlamına gelmez. Rehberler hasta bazında tedavi kararında klinik uzmanlığın yerini tutamaz ancak karara odaklanmaya yardımcı olur – ayrıca hastaların kişisel değerleri ve tercihleri/münferit durumları hesaba katılmalıdır.

1.2 Panelin bileşenleri

Kasa invaze olmayan mesane kanseri hakkındaki EAU rehberler paneli; ürologlar, üroonkologlar, bir radyolog, bir patolog ve bir istatistikçiden oluşan uluslararası multidisiplinler bir gruptur. Panelin üyeleri uzmanlıklarına göre seçilmiştir ve üretelyal karsinomu (ÜK) olduğundan şüphelenilen hastaları tedavi etmektedirler. 2021 yılı boyunca iki hasta temsilcisi resmi olarak NMIBC paneline katıldı. Bu belgenin yapılmasına katkı sağlayan herkes potansiyel çıkar çatışması bildirimlerini yaptı. Hepsi EAU internet sitesi, Uroweb'de görüntülenebilir: https://uroweb.org/guideline/upper-urinary-tract-urothelial-cell-carcinoma/.

1.3 Kullanılabilir yayınlar

Kısa bir referans belgesi (Cep rehberleri) basılı olarak ve iOS ve Android uygulaması olarak bulunmaktadır. ÜÜST rehberlerinin ana hatlarını içerir. Bunlar kısaltılmış versiyonlardır ve tam metin ile beraber değerlendirme yapmak gerekebilir. EAU ÜÜST rehberlerinin tüm versiyonları, bazı çevirileri ve çeşitli bilimsel yayınlar mevcuttur. En güncel bilimsel özet 2020'de yayımlandı [4]. Tüm belgelere EAU internet sitesi Uroweb'den erişilebilir: https://uroweb.org/guideline/upper-urinary-tract-urothelial-cell-carcinoma/.

1.4 Yayın geçmişi & Değişimlerin özeti

ÜÜST hakkında ilk EAU rehberleri 2011'de yayımlandı. Bu 2022 rehberi, 2021 versiyonunun kısıtlı bir güncellemesidir.

1.4.1 Değişikliklerin özeti

Tüm doküman için literatür gözden geçirilip gerekli kısımları güncellendi. Sonuçlar ve öneriler mevcut tüm belge boyunca yeniden yazıldı ve eklendi.

2022 baskısında yapılan ana değişiklikler:

- Kısım 3-1. Epidemiyoloji, yanlış eşlenme onarım testi hakkında ek verilerin eklenmesi, Figür 3.1 ilk tıbbi görüşmede Lynch sendromu taraması için ÜÜST'lü hastaların seçimi kısımları gözden geçirildi.
- Bölüm 6 – Prognoz, dikkate değer veriler eklendi.
- 7.1.2 yüksek riskli non metastatik ÜÜST yönetimi – Yeni kısım 7.1.3.2.2 İmmünoterapi eklendi.
- 7.2.3 Sistemik tedaviler. Bu bölüm tamamen yeniden yapılandırıldı ve güncellendi. Bu değişikler, Metastatik ÜÜST'lerin tedavisi için kanıt ve rehberlerin özeti'nde birtakım değişikliklere sebep oldu

7.2.4 Metastatik ÜÜST'lerin tedavisi için kanıt ve rehberlerin özeti

Kanıtların özeti	Kanıt Düzeyi
Sisplatini kaldırabilecek metastatik ya da ilerlemiş hastalarda Sisplatin içeren kombinasyon tedavileri standarttır.	1b
4-6 döngü gemsitabin ve sisplatin veya karboplatin tedavisi alıp hastalık progresyonu göstermeyenlerde idame avelumab, en iyi destek tedavisi ile karşılaştırıldığında genel sağkalım (GS) avantajı ile ilişkilidir.	1b
PD-1 inhibitörü pembrolizumab, faz 3 çalışmalarına göre daha öncesinde immünoterapi almamış ve platin bazlı tedavi sırasında veya öncesinde alınan tedavi sonrasında progrese olmuş hastalarda onaylandı.	1b

PD-L1 inhibitörü atezolimab, faz 2 çalışmalarına göre daha öncesinde immünoterapi almamış ve platin bazlı tedavi sırasında veya öncesinde alınan tedavi sonrasında progrese olmuş hastalarda onaylandı.	2a
PD-1 inhibitörü nivolumab, faz 2 çalışmalarına göre daha öncesinde immünoterapi almamış ve platin bazlı tedavi sırasında veya öncesinde alınan tedavi sonrasında progrese olmuş hastalarda onaylandı.	2a
Erdafitinib, platin refrakter dönemdeki lokal ilerlemiş ya da metastatik ÜK olanlarda ve FGFR DNA genomik değişikliklerde (FGFR2 veya 3 mutasyonlar ya da FGFR3 füzyonları) GS'ı iyileştirir.	2a

Öneri	**Güç Derecesi**
Sisplatine uygun hastalarda birinci sıra tedavi	
4-6 döngü gemsitabin ve sisplatin tedavisi alıp hastalık progresyonu göstermeyenlerde idame avelumab kullan.	Güçlü
Sisplatine uygun olmayan hastalarda birinci sıra tedavi	
4-6 döngü gemsitabin ve karboplatin tedavisi alıp hastalık progresyonu göstermeyenlerde idame avelumab kullan.	Güçlü
İkinci sıra tedavi	
Platin refrakter dönemdeki FGFR değişiklikleri olan tümörlerde erdafitinib öner	Güçlü

FGFR: *Fibroblast growth factor receptors.*

2 YÖNTEMLER

2.1 Veri belirlemesi

Standart EAU prosedürleri, alandaki yeni yayınların gelecek güncellemeler için yıllık olarak incelenmesini kapsar. 2022 ÜÜST rehberleri için, yeni ve alakalı kanıtlar tanımlandı, derlendi ve yapılandırılmış bir literatür değerlendirmesinden geçirildi. Tarama 29 Mayıs 2020 ve 8 Haziran 2021 arasında yayınlanan makaleler ile sınırlandırıldı. Taranan veritabanları Pubmed, Ovid, EMBASE ve Cochrane Kontrollü Çalışmaların Merkezi Kaydı ve Cochrane Sistemik Derleme Veritabanı'dır. Tekrarlanan kayıtlar çıkarıldıktan sonra toplam 823 ayrı kayıt belirlendi, alındı ve konuyla ilgisi açısından tarandı.

Taramadan çıkarılan çalışmalar; basit araştırma çalışmaları, vaka serileri, vaka sunumları ve editör yorumlarıydı. Sadece İngilizce dilinde yazılmış yetişkinlere yönelik yazılar alındı. Yayınların çoğu geniş çok merkezli çalışmaları da içeren retrospektif çalışmalardı. Randomize veri azlığı sebebi ile, makaleler; kavramların evrimi, orta ve uzun vadeli klinik veriler, çalışma kalitesi ve alaka baz alınarak seçildi. Eski çalışmalar eğer sadece tarihsel olarak ilgiliyse eklendi. Toplam 45 yeni yayın 2022 ÜÜST Rehberleri yayınına eklendi. Detaylı araştırma stratejisine çevrim içi olarak ulaşılabilir: https://uroweb.org/guideline/upperurinarytracturothelialcellcarcinoma/?type=appendicespublicatis.

Bölüm 3-6 için (Epidemiyoloji, Etyoloji ve Patoloji; Evreleme ve Sınıflama Sistemleri; Tanı ve Prognoz) bu yazıda kullanılan kaynakların kanıt düzeyleri (KD), 2009 Oxford Kanıta Dayalı Tıp Merkezi (Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence-CEBM) Kanıt Düzeylerine göre incelenmiştir [5]. Hastalık Yönetimi ve Takip bölümleri (bölüm 7 ve 8) için 2009 CEBM KD'den modifiye edilmiş bir sistem kullanılmıştır [6]. Rehberlerdeki tüm öneriler için Modifiye Grade metodolojisi baz alınmış birer çevrimiçi öneri gücü formu bulunmaktadır [6, 7]. Bu formlar bir dizi kilit unsuru ele alır:

1. Öneri için var olan kanıtların genel kalitesi [5];
2. Etkinin büyüklüğü (münferit ya da kombine etkiler);
3. Sonuçların kesinliği (hassasiyet, tutarlılık, heterojenite ve diğer istatistiksel ya da çalışma ilişkili faktörler)
4. İstenen ve istenmeyen sonuçların dengesi
5. Hastanın kişisel tercih ve değerlerinin girişime etkisi
6. Hastanın bu kişisel tercih ve değerlerinin kesinliği

Bu kilit unsurlar, panellerin öneri gücünü tanımlamak için kullandığı temellerdir. Her önerinin gücü, "güçlü" ya da "zayıf" kelimeleri ile belirtilir. Her önerinin gücü; alternatif yönetim stratejilerinin istenen ve istenmeyen

sonuçlarındaki dengeye göre, kanıtların kalitesine göre (kestirimlerin kesinliğini içererek) ve hastanın doğası ile kişisel tercih ve değerleri ile belirlenir (8).

Ek bilgiler bu baskının Genel metodoloji kısmında ve EAU web sitesinde bulunabilir: https://uroweb.org/guidelines/policies-and-methodological-documents/.

Ayrıca EAU Rehberlerini onaylayan derneklerin listesine yukarıdaki adresten erişilebilir.

2.2 Gözden geçirme

2021 ÜÜST Rehberleri yayımlanmadan önce hakem tarafından gözden geçirilmiştir.

3 EPİDEMİYOLOJİ, ETYOLOJİ VE PATOLOJİ

3.1 Epidemiyoloji

Ürotelyal karsinomlar gelişmiş ülkelerde görülen en sık 6. kanserdir [9]. Alt (mesane ve üretra) ve/veya üst (pyelokaliksiyel sistem ve üreter) üriner sistemde bulunabilirler. Mesane tümörleri ÜK'lerin %90-95'ini oluşturup en yaygın üriner sistem maligniteleridir [1]. Batı ülkelerinde yıllık insidansı nerdeyse 100,000'de 2 olan üst üriner sistem karsinomları yaygın değildir ve tüm ÜK'lerin %5-10'unu oluştururlar [9]. Son yıllarda ilerleyen tespit ve mesane kanseri sağkalımında artışla bu insidans artmıştır [10, 11]. Pyelokaliksiyel tümörler, üreteral tümörlerden yaklaşık iki kat daha yaygındır ve multifokal tümör görülme sıklığı yaklaşık %10-20 arasıdır [9]. Üst üriner yolda eşlik eden carcinoma *in situ* olma olasılığı %11 ile %36 arasındadır [10]. Vakaların %17'sinde, eşzamanlı mesane kanseri izlenirken [13] tanı alan; amerikalı erkeklerin %41'inde, Çinli erkeklerin sadece %4'ünde mesane kanseri öyküsü mevcuttur [14]. Bu durum, genetik ve epigenetik faktörler ile birlikte, Asyalı hastaların diğer etnik gruplara kıyasla neden daha ileri ve yüksek dereceli hastalıklar ile presente olduğunu açıklayabilir [10]. Tedaviyi takiben, ÜÜST hastalarında mesanede rekürrens görülme sıklığı %2-5, kontralateral üst üriner sistem ile karşılaştırıldığında tanı anındaki tümör derecesine göre %22-47'dir [16].

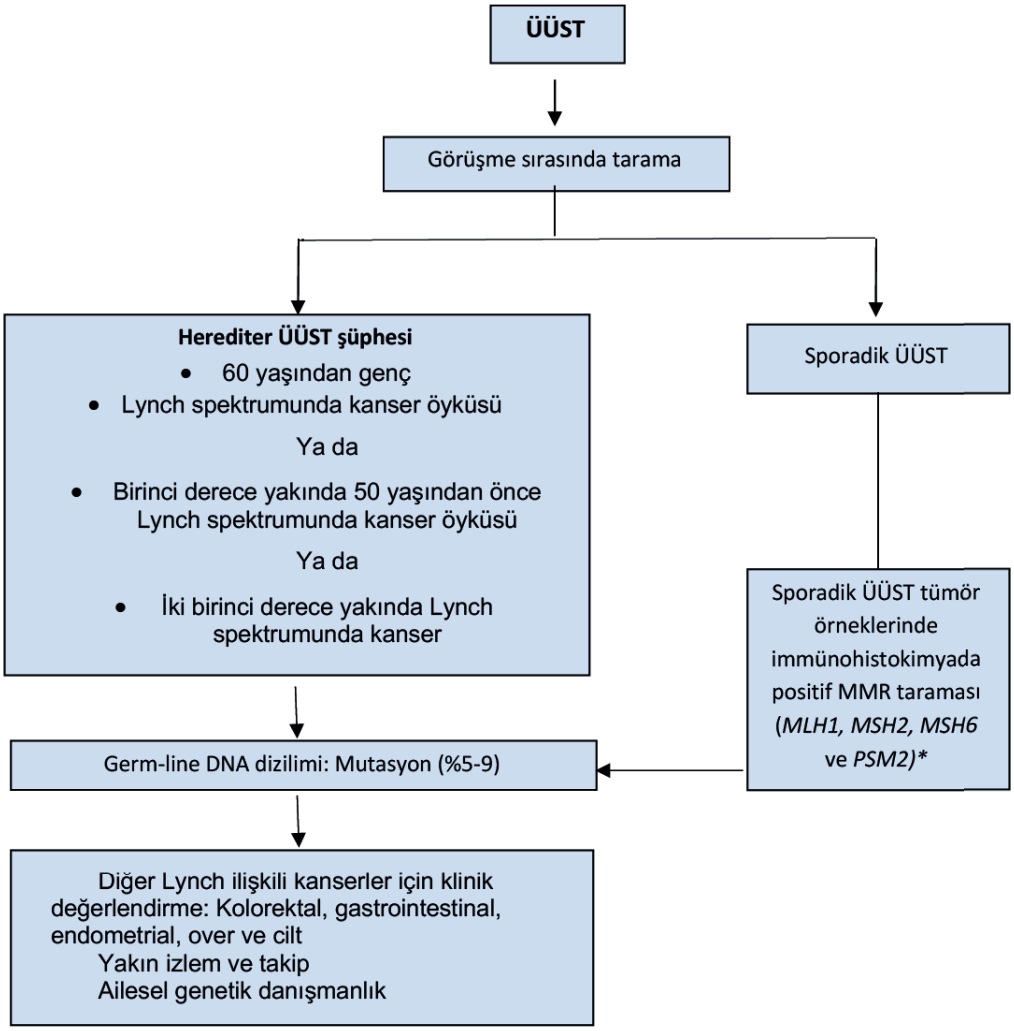
Mesane kanseri tanısı olan ve bacillus Calmette-Guérin (BCG) ile tedavi edilmiş, 1 ve 3. Yıllar arasında rutin üst üriner sistem görüntülemesi yapılan 82 hastalık bir seride %13 oranında ÜSST saptanmıştır ve hepsi asemptomatiktir [17]. Öte yandan rutin üst üriner sistem görüntülemesi yapılmayan 307 hastalık başka bir seride insidans %25'tir [18]. 50 aylık takiple yapılan çok merkezli bir kohort çalışması (n=402) BCG tedavisi alan mesanenin transüretral rezeksiyonunda mesanede rekürens ve non papiller tümör beklenen NMIBC'lerde ÜÜST insidansını %7,5 olarak gösterdi [19]. MIBC radikal sistektomisini takiben, %3-5'inde metakron ÜÜST görülmektedir [20, 21].

Üst üriner sistem tümörü olan hastaların üçte ikisinde tanı anında invaziv hastalık varken kasa invaze olan mesane tümörü olan hastalarda bu oran %15-20'dir. [22]. Bunun sebebi olasılıkla üst üriner yolda muscularis propria tabakasının bulunmamasıdır. Böylelikle tümörler daha erken bir noktada ileri evreye geçmektedirler. Hastaların yaklaşık %9'u metastatik halde başvurur [10, 23, 24]. ÜÜST insidansı 70-90 yaşlarında pik yapar ve ÜÜST, erkeklerde 2 kat daha yaygındır [25].

Ortak genetik değişikliklerin prevalansı noktasında ÜÜST ve mesane kanserleri anlamlı bir farklılık göstermektedirler. İki tümör için de öyküye sahip hastalarda mesane kanseri ve ÜÜST her zaman klonal ilşkilidir. Üst üriner sistem karsinomlarının genetik karakteri, mesane nüksü riski hakkında bilgi verir ve Lynch sendromu ilişkili tümörleri tanımlayabilir [26].

Amsterdam kriterleri doktorlara Lynch sendromu olan aileleri tanımlama konusunda yardımcı olan bir dizi kriterdir [27]. Lynch ilişkili ÜÜST'te; immünohistokimya (İHK) analizi, örneklerin %98'inde (%48'i mikrosatallit instable ve %54'ü mikrosatellik stable) hastalığa yatkınlaştırıcı yanlış eşleşme onarımına (mismatch repair-MMR) karşılık gelen protein ekspresyonu kaybı gösterdi. Tümörlerin çoğu *MSH2* mutasyonu taşıyanlarda gelişir [28]. Lynch sendromu olma ihtimali yüksek olan hastalarda, hasta ve aile danışmanlığı için DNA sekanslama yapılmalıdır [29, 30]. Lynch sendromu tanımlayan DNA MMR genlerinde germline mutasyonlar ÜÜST hastalarının %9'unda, mesane kanser hastalarının %1'inde görülür ki bu da Lynch sendromunu ÜÜST ile ilişkilendirir [31]. Ardışık 115 ÜÜST hastasında yapılan taramalarda %13,9 muhtemel Lynch sendromu tespit edildi, %5,2 kesin tanı aldı [32]. Bu ürolojik kanserlerdeki tanımlanmama sıklığı en yüksek genetik hastalıktır. Bu sebeple ÜÜST ile gelen ve aile öyküsünde ÜÜST olan 60 yaşındaki her hastada (Figür 3.1) [33, 34] veya İHK'da pozitif refleksif MMR testi olan sporadik ÜÜST'lerde [31, 35-37] tarama yapılmalıdır.

Şekil 3.1: İlk görüşmede Lynch taraması için ÜÜST hastası seçimi



**Herhangi bir sebeple MMR taramasına girip pozitif sonuç alan sporadik ÜÜST'ler germ-line DNA dizilim mutasyonu açısından test edilmelidir.*

MMR= Mismatch repair; mismatch repair genes (yanlış eşleşme tamiri); yanış eşleşme tamir genleri= MLH1, MSH2, MSH6 VE PSM2; ÜÜST= Üst üriner sistem karsinoması.

3.2 Risk faktörleri

Bazı yeni çevresel faktörler ÜÜST gelişimine eklendi [12, 38]. Bu faktörlerin nedensel rolünü destekleyen yayınlanmış kanıtlar sigara içimi ve aristoloşik asit dışında güçlü değil. Tütün tüketimi ÜÜST gelişmesinin rölatif riskini 2,5'tan 7,0'a çıkarmaktadır [39-41]. Ürotelyal karsinomların ailesel kümelenmesini değerlendiren 229.251 vaka akrabası ve 1.197.552 eşleşmiş kontrol akrabası ile yapılan geniş çaplı toplum bazlı bir çalışma, sigara tüketimi ile ilişkili davranışların dışındaki genetik ve çevresel köklerini gösterdi. Kohortun %9'undan fazlası ÜÜST hastasıydı, kümelenme üst üriner sistem hastalığında gözlenmedi. Bu durum ÜK'lerin ailesel kümelenmesinin alt üriner sistem kanserlerine spesifik olabileceğini göstermektedir [42].

Tayvan ve Şili'de içme suyundaki arsenik şüpheli bir şekilde ÜÜST ile ilişkilendirilmiştir [43, 44]. Dünya genelinde, özellikle de Çin ve Tayvan'da kullanılan aristoloşik asidin (Loğusa otu, *Aristolochia* tarafından üretilen bir nitrofenanteren karboksilik asit) üriner sistem üzerinde çoklu etkisi bulunur. Aristoloşik asit, renal proksimal tübülleri irreversibl olarak hasarlayarak kronik tübülointersitsyel hastalığa sebep olur; aynı zamanda bu kimyasal karsinojenin mutajenik etkileri baskın olarak ÜÜST'e yol açar [45-47]. Aristoloşik asit; mesane kanseri, renal hücreli karsinoma, hepatosellüler karsinoma ve intrahepatik kolanjiokarsinoma ile ilişkilendirilmiştir [48]. Aristoloşik asit maruziyeti için 2 yol biliniyor: (i) Balkan endemik nefropatisinde rapor-

landığı gibi tarım ürünlerinin loğusa otu ile çevresel kontaminasyonu [49], (ii) loğusa otu bazlı bitkisel ilaçların tüketimi [50, 51] aristoloşik asit genomik DNA ile etkileşime girerek aristolaktam-deoksiadenozin eklentilerini oluşturur [52]; bu lezyonlar hedef dokularda yıllarca kalır ve maruziyeti gösteren güçlü biyomarkerlar olarak işlev görürler [9].Bu eklentiler, baskın olarak DNA'nın non-transkribe zincirinde A>T transversiyonu ile karakterize özel bir mutasyonel spektrum oluştururlar [48, 53]. Yine de aristoloşik aside maruz kalan bireylerin %10'undan daha azında ÜÜST gelişir [47].

İki retrospektif seri aristoloşik asit ilişkili ÜÜST'ün kadınlarda daha sık olduğunu gösterdi. [54, 55]. Yine de aristoloşik asit kaynaklı ÜÜST gelişen kadın bireylerin prognozu erkeklerden daha iyidir. Arsenik ihtiva eden içme sularının ve aristoloşik asit içeren bitkisel ilaçların tüketimi additif bir karsinojenik etkiye sahip [56].

Alkol tüketimi ÜÜST gelişimi ile ilişkilidir. Geniş bir vaka kontrol çalışmasında (1.569 vaka ve 506.797 kontrol) alkol tüketenlerin hiç tüketmeyenlere göre daha yüksek ÜÜST riski olduğu kanıtlanmıştır (OR: 1,23; %95 CI: 1,08-1,4 p = 0,001). Hiç tüketmemiş olanlarla kıyaslandığında ÜÜST için sınır değer >15g alkol/gün olarak belirlendi. Bir doz yanıtı gözlendi [57].

Karsinojenlere karşı koyma kabiliyetindeki farklılıklar ÜÜST için konak duyarlılığına bağlanabilir. Bazı genetik polimorfizmler, yukarıda belirtilen risk faktörleri için bireyler arası duyarlılıkta değişkenliğe sebep olan artmış kanser riski veya hızlı hastalık progresyonu ile ilişkilidir. Üst üriner sistem tümörleri, mesane karsinomları ile bazı risk faktörlerini ve açıklanan moleküler yolakları paylaşabilir [26]. Şimdiye kadar ÜÜST'e spesifik iki polimorfizm raporlandı [58].

Mesane kanseri öyküsü artmış bir ÜÜST geliştirme riski ile ilişkilidir (bkz: Kısım 3.1). Radikal sistektomi öncesi dahil olmak üzere TUR-mesane tümörü sırasında üretral stentleme yapılanlar, üst üriner sitem nüksü açısından daha yüksek risklidirler [59, 60].

3.3 Histoloji ve sınıflama

3.3.1 Histolojik tipler

Üst üriner sistem tümörleri neredeyse her zaman ÜK'lerdir ve saf non-ürotelyal histoloji nadirdir [53, 54]. Yine de ÜÜST'lerin %25'inde varyasyonlar mevcuttur [55, 56]. Üriner yolun saf skuamoz hücreli karsinomunun kronik inflamatuvar hastalıklar ve ürolitiyazisten kaynaklanan enfeksiyonlar ile ilişkili olduğu varsayılır [57, 58]. Çeşitli, skuamoz differansiyasyonlu ÜK vakaların yaklaşık %15'inde mevcuttur [57]. Ürotelyumun keratinize skuamoz metaplazisi skuamoz hücreli kanserler için bir risk faktörüdür ve bu sebeple gözetim gerektirir. Varyant histolojili ÜÜST'ler saf ÜK'lar ile kıyaslandığında daha yüksek derecelidir ve daha kötü prognozludurlar [56, 59, 60]. Nadir olsa da diğer varyasyonlar sarkomatoid ve inverted patern içerir [60].

Diğer yandan, ürotelyal karsinomlarla benzer karakterleri paylaşıyor gibi görünen toplayıcı sistem karsinomları, distal toplayıcı tübülden köken aldığı varsayilan renal karsinom ile benzer özgün transkriptomik özellik gösterir. Bu nedenle, toplayıcı tübül karsinomları renal tümörler olarak kabul edilir [61].

3.4 Epidemiyoloji, etyoloji ve patoloji için kanıt ve önerilerin özeti

Kanıtların özeti	**KD**
Aristoloşik asit ve sigara ÜÜST riskini arttırır.	2a
Lynch sendromlu hastalar ÜÜST riski altındadır.	2a

Öneriler	**Güç derecesi**
Üst üriner sistem karsinomu olan hastaları tespit etmek için Amsterdam kriterlerini baz alarak hasta ve aile öyküsünü değerlendir.	zayıf
Hastanın aristoloşik asit ve sigara maruziyetini değerlendir.	zayıf

4 EVRELEME VE SINIFLAMA SİSTEMLERİ

4.1 Sınıflama

Mesane kanseri ve ÜÜST'lerin sınıflama ve morfolojisi benzerdir [1]. Ancak uygun örneklemedeki zorluklardan dolayı non invaziv papiller tümörler [70], düz lezyonlar (carsinoma *in situ* [CIS]) ve invaziv karsinom arasında ayrım yapmak güçtür. Bu sebeple, klinik karar vermede patolojik evreleme ile güçlü ilişkisinden dolayı histolojik evre kullanılır [71].

4.2 Tümör, Nod, Metastaz evrelemesi

Tümör, nod, metastaz (TNM) sınıflaması tablo 1'de gösterilmiştir [72]. Bölgesel lenf nodları (LN) hiler ve retroperitoneal nodlar, orta ve distal üreter için pelvik lenf nodlarıdır. Laterallik N sınıflamasını etkilemez.

4.3 Tümör grade

Dünya sağlık örgütü (WHO) ve Uluslararası Ürololojik Patoloji Cemiyeti, ÜK'ler için 2004'te eski 1973 WHO sınıflamasına göre ayrı kategorilerde farklı bir hasta sınıflaması sağlayan yeni bir histolojik sınıflama yayımladı [73, 74]. 2016'da 2004 WHO evre sınıflamasında majör bir değişiklik olmadan bir güncelleme yayınlandı [73]. Yayınların çoğu 1973 sınıflamasını baz aldığı için bu rehberler hem 1973 hem de 2004/2016 WHO sınıflamalarını kullanmaktadır [70].

Tablo 1: Üst üriner sistem karsinomları için 2017 TNM sınıflaması

T – Primer tümör	
TX	Değerlendirilemeyen primer tümör
T0	Primer tümöre ait bir kanıt yok
	Ta Non invaziv papiller karsinoma
	Tis Karsinoma in situ
T1	Tümör subepitelyal bağ dokuyu invaze etmiştir
T2	Tümör muskularisi invaze etmiştir
T3	(Renal pelvis) Tümör muscularisin ilerisinde peripelvik yağ doku ya da renal parankimi invaze etmiştir
T4	Tümör bitişik organları ya da böbrek içinden perinefrik yağ dokusunu invaze etmiştir
N – Bölgesel lenf nodları	
NX	Değerlendirilemeyen bölgesel lenf nodları
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	En büyük çapı 2 cm'den küçük tek bir nodda metastaz
N2	2 cmden büyük tek bir noda ya da multiple nodlara metastaz
M – Uzak metastaz	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz

TNM: Tümör, nod, metastaz (sınıflama)

4.4 Üst üriner sistem tümörlerinin moleküler sınflaması

Moleküler sınıflamaya odaklanan birtakım yayınlar, ÜÜST'leri DNA, RNA ve protein ekspresyonunu inceleyerek genetik açıdan belirgin ayrı gruplara ayırmayı başarmışlardır. Farklı gen ekspresyonu tümör lokalizasyonu ve sonuç açısından beş farklı alt grup oluşturulmuştur, ancak yine de bu alt grupların tedaviye farklı yanıt verip vermeyeceği net değildir [75].

5 TANI

5.1 Semptomlar

Üst üriner sistem tümörlerinin tanısı insidental veya semptomla ilişkili olabilir. En sık görülen semptom gözle görünen veya görünmeyen hematüridir (%70-80) [76, 77]. Pıhtı veya tümör dokusu obstrüksiyonuna bağlı veya daha az sıklıkla lokal büyümeye bağlı yan ağrısı, vakaların yaklaşık %20-32'sinde ortaya çıkar [78]. Üst üriner sistem tümörleri ile ilişkili sistemik semptomlar (anoreksi, kilo kaybı, halsizlik, yorgunluk, ateş, gece terlemesi veya öksürük dahil), daha kötü bir prognozla ilişkili metastazların değerlendirilmesini gerektirmektedir [78].

5.2 Görüntüleme

5.2.1 Bilgisayarlı tomografi - ürografi

Bilgisayarlı tomografi (BT) ürografi, mevcut görüntüleme teknikleri arasında en yüksek tanısal doğruluğa sahiptir [79]. 1.233 hastayı kapsayan 13 çalışmanın meta-analizi, ÜÜST için BT ürografinin havuzlanmış duyarlılığını %92 (CI: 0.85-0.96) ve havuzlanmış özgüllüğü %95 (CI: 0.88-0.98) ortaya çıkardı [80].

İnce kesitlerin hızlı bir şekilde alınması, çözünürlük kaybı olmadan tanıya yardımcı olmak için birden fazla düzlemde görüntülenebilen yüksek çözünürlüklü izotropik görüntülere olanak tanır. Kitle etkisi veya ürotelyal kalınlaşma olmaksızın epitelyal "flat lezyonlar" genellikle BT ile görülmez. Büyümüş LN'lerin varlığı, ÜÜST'te metastazlar için yüksek oranda prediktiftir [81, 82].

5.2.2 Manyetik rezonans - ürografi

Manyetik rezonans (MR) ürografi, BT ürografi uygulanamayan hastalarda, genellikle radyasyon veya iyotlu kontrast maddelerin kontrendike olduğu durumlarda endikedir [83]. 2 cm'den küçük tümörler için kontrast enjeksiyonundan sonra MR ürografinin duyarlılığı %75'tir [83]. Nefrojenik sistemik fibrozis riskinden dolayı şiddetli böbrek yetmezliği (<30 mL/dk kreatinin klerensi) olan hastalarda gadolinyum bazlı kontrast madde ile MR ürografinin kullanımı sınırlandırılmalıdır. Bilgisayarlı tomografi ürografi, MR ürografiye kıyasla ÜÜST tanı ve evrelemesinde daha duyarlı ve özgüldür [84].

5.3 Sistoskopi

Üretrosistoskopi, eşlik eden mesane kanserini ekarte etmek için ÜÜST tanısının ayrılmaz bir parçasıdır [10, 13].

5.4 Sitoloji

Anormal sitoloji, mesane sistoskopisi normal olduğunda ve mesane ve prostatik üretrada CIS yokluğunda yüksek dereceli ÜÜST'ü gösterebilir [1, 85, 86]. Sitoloji, ÜÜST için mesane tümörlerinden daha az duyarlıdır ve etkilenen üst yol için selektif olarak gerçekleştirilmelidir [87]. Yakın tarihli bir çalışmada yıkama sitolojisi kanserlerin %91'ini tespit etmiştir [88]. Sitolojik örneklerin bozulmasına neden olabileceğinden retrograd üreteropyelografi için kontrast madde uygulanmadan önce renal kavitelerden ve üreter lümeninden alınan yıkama sitolojisi tercih edilir [89]. Retrograd üreteropyelografi, ÜÜST'lerini saptamak için bir seçenek olmaya devam etmektedir [79, 90, 91]. ÜÜST'lerin karakteristik moleküler anormallikleri için floresan *in situ* hibridizasyonun (FISH) duyarlılığı yaklaşık %50'dir ve bu nedenle klinik pratikte kullanımı kanıtlanmamıştır [92, 93].

5.5 Tanısal üreteroskopi

Fleksible üreteroskopi (URS) üreter, renal pelvis ve toplayıcı sistemin görüntülenmesi ve şüpheli lezyonların biyopsisi için kullanılır. URS kullanılarak tümörün varlığı, görünümü ve boyutu belirlenebilir. Ek olarak, üreteroskopik biyopsiler, örnek boyutu ne olursa olsun, düşük yanlış negatif oranıyla vakaların %90'ından fazlasında tümör derecesini belirleyebilir [94]. Tanısal biyopsiyi takiben düşük derecelendirme meydana gelebilir, bu da böbrek koruyucu tedavi seçilirse yoğun takibi gerekli kılar [71, 95]. Üreteroskopi ayrıca sitoloji *in situ* için seçici üreteral örneklemeyi de kolaylaştırır [91, 96, 97]. Üreteroskopik biyopsi kullanılarak evre değerlendirmesi yanlıştır. Üreteroskopik biyopsi derecesi, hidronefroz ve üriner sitoloji gibi görüntüleme bulgularının birleştirilmesi, radikal nefroüreterektomi (RNÜ) ile böbrek koruyucu tedavi arasındaki karar verme sürecinde yardımcı olabilir [97, 98]. RNÜ öncesi URS ile URS olmamasını karşılaştıran bir meta-analizde, 8/12 çalışma, RNÜ'den önce URS yapılmışsa intravezikal rekürrens riskinin arttığını bulmuştur [99]. URS'de biyopsi yapılması da intravezikal nüks için bir risk faktörü olarak tanımlandı [99].

Fleksibl üreteroskoplardaki teknik gelişmeler ve yeni görüntüleme tekniklerinin kullanımı, düz lezyonların görselleştirilmesini ve tanısını iyileştirmektedir [100]. Dar bant görüntüleme umut verici bir tekniktir, ancak erken sonuçlar mevcuttur [101]. Optik koherens tomografi ve konfokal lazer endomikroskopi (Cellvizio®), yüksek dereceli ÜÜST'de kesin histoloji ile umut verici bir korelasyon ile tümör derecesini değerlendirmek ve/veya evreleme amacıyla *in vivo* olarak kullanılmıştır [102, 103]. ÜÜST tanısı için öneriler kısım 5.7'de listelenmiştir.

5.6 Uzak metastazlar

Küratif amaçlı herhangi bir tedaviden önce, uzak metastazların ekarte edilmesi esastır. Bilgisayarlı tomografi, metastazların akciğer ve abdominal evrelemesinde tercih edilen tanı tekniğidir [80]. SEER analizi, hastaların yaklaşık %9'unun uzak metastazlarla geldiğini göstermektedir [104].

5.6.1 ^{18}F-Fluorodeoxglucose Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi

^{18}F-Florodeoksglukoz pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografinin (FDG-PET/CT) cerrahi olarak tedavi edilen ÜÜST hastasında nodal metastaz tespiti için kullanımına ilişkin retrospektif çok merkezli bir yayın, %82 ve 84'lük umut verici bir duyarlılık ve özgüllük bildirdi. FDG-PET/BT'deki şüpheli LN'ler, daha düşük rekürrenssiz sağkalım ile ilişkilendirildi [105]. Bu sonuçlar, daha fazla doğrulamayı ve MR ürografi ve BT ile karşılaştırmayı gerektirir.

5.7 Üst üriner sistem tümörlerinin tanısı için rehberler ve kanıtların özeti

Kantların özeti	KD
ÜÜST'lerin tanı ve evrelemesi en iyi BT ürografi ve URS ile yapılır.	2a
Selektif üriner sitoloji, karsinoma in situları da içeren yüksek evreli tümörlerde yüksek duyarlılığa sahiptir.	3
Üretrosistoskopi sonradan gelişen mesane kanserlerini tespit edebilir.	2a

Öneriler	Güç Derecesi
Mesane tümörünü dışlamak için üreterosistoskopi yapınız.	Güçlü
Tanı ve evreleme için BT ürografi yapınız.	Güçlü
Tümörün tanısı ve risk sınıflaması için görüntüleme ve sitoloji yetersiz ise tanısal üreteroskopi kullanınız.	Güçlü
BT'nin kontrendike olduğu durumlarda MR ürografi ya da ^{18}F-Florodeoksglukoz pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi kullanılabilir.	Zayıf

6. PROGNOZ

6.1 Prognostik faktörler

Birçok prognostik faktör tanımlanmıştır ve bunlar en uygun lokal tedaviye (radikal ve konservatif) karar vermek ve perioperatif sistemik tedaviyi tartışmak üzere hastaların risk sınıflamasını yapmak için kullanılabilir. Faktörler, hastayla ilgili faktörler ve tümörle ilgili faktörler olarak ikiye ayrılabilir.

6.1.1 Hastayla ilgili faktörler

6.1.1.1 Yaş ve cinsiyet

Radikal nefroüreterektomi sırasındaki ileri yaş, kansere özgü sağkalımın (KSS) azalmasıyla bağımsız olarak ilişkilidir [106, 107] (KD: 3). Cinsiyetin ÜÜST prognozu üzerinde hiçbir etkisi yoktur [108].

6.1.1.2 Etnisite

Akademik merkezlerde yapılan çok merkezli bir çalışma, ırklar arasında sonuçlar açısından herhangi bir fark göstermedi [109], ancak ABD popülasyonuna dayalı çalışmalar, Afrikalı-Amerikalı hastaların diğer etnik kökenlerden daha kötü sonuçlara sahip olduğunu gösterdi (KD: 3). Bunun bakıma erişimle mi yoksa biyolojik ve/veya bakım kalıplarıyla mı ilgili olduğu bilinmiyor. Başka bir çalışma, başvuru sırasında Çinli ve Amerikalı hastalar arasında farklılıklar olduğunu göstermiştir (risk faktörü, hastalık özellikleri ve olumsuz onkolojik sonuçların tahmin edicileri) [14].

6.1.1.3 Tütün kullanımı

Tanı anında sigara içiyor olmak hastalığın tekrarlaması, mortalite [110, 111] ve RNÜ sonrası intravezikal nüks [112] (KD: 3) riskini artırır. Tütün tüketimi ile prognoz arasında yakın bir ilişki vardır [113] (KD: 3); sigarayı bırakmak kanser kontrolünü iyileştirir [111].

6.1.1.4 Cerrahi gecikme

İnvaziv bir tümörün teşhisi ile çıkarılması arasındaki gecikme, hastalığın ilerleme riskini artırabilir. RNÜ ile ilgili bir karar verildikten sonra, prosedür mümkünse on iki hafta içinde gerçekleştirilmelidir [114-118] (KD: 3).

6.1.1.5 Diğer faktörler

Komorbidite ve performans endeksleri (örneğin, American Society of Anesthesiologists [ASA], performans durumu [PS] ve Charlson Komorbidite İndeksi), hastalık evrelerine ek olarak daha düşük sağkalım sonuçlarıyla ilişkilidir [119-122].

Daha yüksek bir ASA puanı, RNÜ'dan [123] (KD: 3) sonra, kötü PS'de [124] olduğu gibi daha kötü KSS verir. Obezite ve daha yüksek vücut kitle indeksi ırklar arasında potansiyel farklılıklar ile birlikte, RNÜ ile tedavi edilen hastalarda kansere özgü sonuçları olumsuz etkiler [125, 126] (KD: 3). Tedavi öncesi yüksek nötrofil-lenfosit oranı [127-130], düşük albümin [129, 131], yüksek C-reaktif protein [129] gibi çeşitli kan bazlı biyobelirteçler veya modifiye Glasgow skoru [132], yüksek De Ritis oranı (aspartat transaminaz/alanin transaminaz) [133], değişmiş böbrek fonksiyonu [129, 134] ve yüksek fibrinojen lokal olarak ilerlemiş hastalık ve kansere özgü mortalite ile ilişkilendirilmiştir [129, 134] (KD: 3).

6.1.2 ***Tümörle ilişkili faktörler***

6.1.2.1 Tümör evre ve derecesi

Ana prognostik faktörler tümör evresi ve derecesidir [22, 97, 107, 135]. Kas duvarını invaze eden ÜÜST'ler kötü prognoza sahiptir. Büyük bir Hollanda ÜÜST serisinde, 5 yıllık KSS, kasa invaziv olmayan tümörler için %86, kasa invaziv organa sınırlı tümörler için %70 ve lokal olarak ilerlemiş tümörler için %44 olarak bildirilmiştir [136]. Yüksek riskli hastalık için RNÜ'ların güncel bir SEER analizi, 5 yıllık KSS'nin T1N0 için %86, T2N0 için %77, T3N0 için %63 ve herhangi bir N1-3 veya T4N0/T için %39 olduğunu göstermiştir [137].

6.1.2.2 Tümör lokalizasyonu, multifokalite, boyut ve hidronefroz

Üst üriner sistem tümörlerinin yerleşim yeri bazı çalışmalarda prognostik bir faktördür [138, 139] (KD: 3). Tümör evresinin prognoza etkisi açısından düzenleme yapıldıktan sonra, üreteral ve/veya multifokal tümörleri olan hastaların prognozunun, renal pelvis tümörleri olan hastalardan daha kötü olduğu bildirilmiştir [140-145]. Hidronefroz, ilerlemiş hastalık ve kötü onkolojik sonuç ile ilişkilidir [81, 89, 146]. Artan tümör boyutu hem üreteral hem de renal pelvis ÜÜST'te daha yüksek kasa invaziv ve/veya organa sınırlı olmayan hastalık riski ile ilişkilidir. Metastatik olmayan ÜÜST için gerçekleştirilen 932 RNÜ'yu içeren geniş, çok merkezli bir retrospektif çalışma, ≥ pT2 ÜÜST barındırma riski taşıyan hastaları belirlemede 2 cm'nin en iyi eşik değer olarak göründüğünü göstermiştir [147]. Renal pelvis ÜÜST'lü 4.657 hastanın SEER veri tabanı analizinde, tümör boyutundaki her 1 cm'lik artış, RNÜ'de 1,25 kat daha yüksek pT2-T4 histolojisi riski ile ilişkilendirilmiştir [104].

6.1.2.3 Varyant histoloji

Patolojik varyantlar, daha kötü kansere özgü ve genel sağkalım (GS) [64] (KD: 3) ile ilişkilidir. Çalışılan varyantların çoğu, lokal olarak ilerlemiş hastalık ve daha kötü sonuçlarla ilişkili olan mikropapiller [67], skuamöz [148] ve sarkomatoid varyantlardır [67].

6.1.2.4 Lenf nodu tutulumu

Nodal metastazı olan hastalar cerrahiden sonra çok kötü sağkalıma sahiptirler [149]. Lenf nodu yoğunluğu (eşik değer %30) ve ekstranodal tutulum, N+ ÜÜST'te sağkalım sonuçlarının güçlü belirleyicileridirler [150-152]. Radikal nefroüreterektomi sırasında gerçekleştirilen lenf nodu diseksiyonun (LND), küratif rolü tartışmalı olmasına rağmen optimal tümör evrelemesini sağlar[151, 153-155] (KD: 3).

6.1.2.5 Lenfovasküler invazyon

Lenfovasküler invazyon (LVI), invaziv ÜÜST'lerin yaklaşık %20'sinde mevcuttur ve sağkalımın bağımsız bir prediktörüdür [156-158]. Lenfovasküler invazyon durumu, tüm ÜÜST örneklerinin patolojik raporlarında özel olarak bildirilmelidir [156, 159, 160] (KD: 3).

6.1.2.6 Cerrahi sınırlar

Pozitif yumuşak doku cerrahi sınırı, RNÜ'dan sonra daha yüksek hastalık nüksü ile ilişkilidir. Patologlar üreteral sınırı, mesane kafı ve tümör çevresinde pozitif sınırlar aramalı ve bildirmelidir [161] (KD: 3).

6.1.2.7 Diğer patolojik faktörler

Yaygın tümör nekrozu (tümör alanının> %10'u), RNÜ uygulanan hastalarda bağımsız bir prognostik faktördür [162, 163] (KD: 3). Neoadjuvan tedavi uygulandığında patolojik evrelemede sağlanabilen düşüş daha iyi GS ile ilişkilidir [164, 165] (KD: 3). RNÜ sonrası patolojik değerlendirmede tespit edilen ÜÜST yapısından olan sesil büyüme paterni kötü sağkalım ile ilişkilidir. [166-168] (KD: 3). Organa sınırlı ÜÜST'e eşlik eden CIS ve mesane CIS öyküsü, daha yüksek nüks ve kansere özgü mortalite riski ile ilişkilidir [169, 170] (KD: 3). Peripelvik yağ dokusunun makroskobik infiltrasyonu veya invazyonu, renal parankimin mikroskobik infiltrasyonuna kıyasla RNÜ'dan sonra daha yüksek bir hastalık nüksü riski ile ilişkilidir [63, 171].

6.1.3 ***Moleküler belirteçler***

Üst üriner sistem tümörlerinin nadir olması nedeniyle, moleküler çalışmaların ana sınırlılıkları retrospektif tasarımları ve çoğu çalışma için küçük örneklem büyüklüğüdür. Araştırılan belirteçlerin hiçbiri, günlük klinik karar verme sürecine girişlerini desteklemek için henüz doğrulanmamıştır [140, 172].

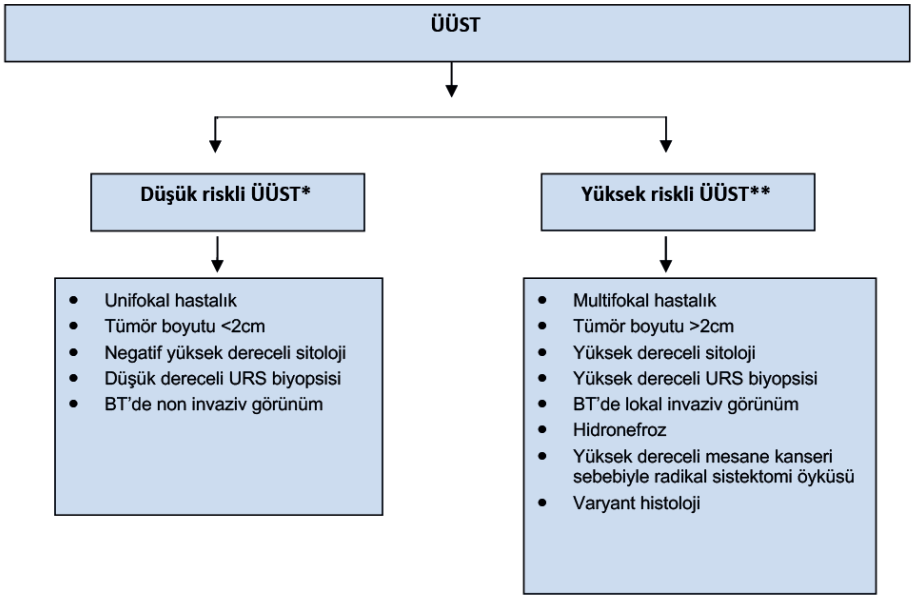
6.2 Klinik karar verme için risk sınıflaması

6.2.1 ***Düşük ve yüksek riskli ÜÜST***

Üst üriner sistem tümörlerinde tümör evresini klinik olarak değerlendirmek zor olduğundan, böbrek koruyucu tedaviden yararlanma olasılığı daha yüksek olan hastaları ve radikal olarak tedavi edilmesi gereken hastaları belirlemek için ÜÜST'ü, düşük ve yüksek ilerleme riski şeklinde "risk sınıflandırması" yapmak yararlıdır [173, 174] (bkz. Şekil 6.2). Risk sınıflandırması için dikkate alınması gereken faktörler Şekil 6.1'de sunulmaktadır.

Temel amacı aşırı tedaviden kaçınmak (yani, böbrek koruyucu cerrahi için uygun hastaları daha iyi sınıflandırmak) olmak üzere, ikili EAU risk gruplamasını iyileştirmek için birkaç yeni risk sınıflandırma modeli değerlendirilmiştir. Örnekler arasında yeni klinik özelliklere sahip çok değişkenli modeller [175] bir tümör derecesi ve evre bazlı model [176] ve üç katmanlı bir risk sınıflandırma modeli (yani düşük, orta ve yüksek risk) [177] yer almaktadır. Bu modellerin daha fazla doğrulamaya ihtiyacı vardır.

Figür 6.1: Non metastatik ÜÜST'lerin risk sınıflaması

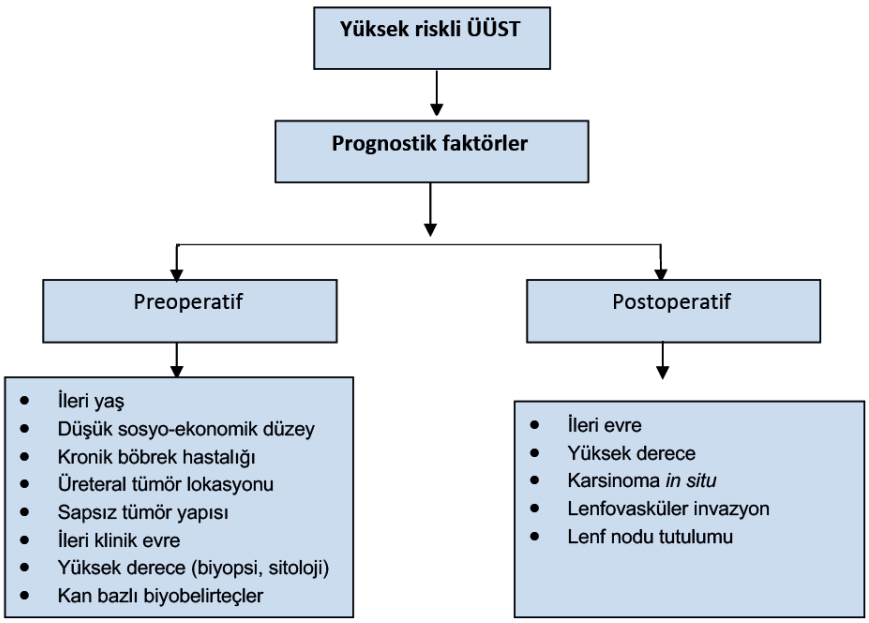


BT: bilgisayarlı tomografi, URS: üreteroskopi; ÜÜST: üst üriner sistem tümörleri.
**Bu faktörlerin tümü olmalı.*
***Bu faktörlerden herhangi bir olmalı*

6.2.2 Yüksek riskli hastalık için perioperatif tahmin araçları

Hangi hastada kasa invaze/organ sınırlı olmayan hastalık olduğunu tahmin etmeyi amaçlayan birkaç pre-RNÜ modeli vardır [162, 178-181] (KD: 3). Ameliyat öncesi faktörlere ve ameliyat sonrası patolojik özelliklere dayanan prognostik nomogramlar mevcuttur [153, 180, 182-187]. Hastalara perioperatif kemoterapinin uygulanması ve takibi konusunda danışmanlık yaparken kullanılabilecek bu modellerde yer alan ana faktörler Şekil 6.2'de detaylandırılmıştır.

Figür 6.2: Prognostik modelleri de içeren ÜÜST prognostik faktörleri



ÜÜST: üst üriner sistem tümörü.

6.3 Mesane nüksü

Mevcut verilerin bir meta-analizi, RNÜ'dan sonra mesane rekürrensinin önemli öngörücülerini belirlemiştir [188] (KD: 3). Mesane nüksü riskinin artması için üç kategori belirlenmiştir:

1. Erkek cinsiyet, önceki mesane kanseri, sigara kullanımı ve ameliyat öncesi kronik böbrek hastalığı gibi hastaya özel faktörler.
2. Ameliyat öncesi pozitif üriner sitoloji, tümör derecesi, üreter yerleşimi, çok odaklılık, tümör çapı, invaziv pT evresi ve nekroz gibi tümöre özgü faktörler [189].
3. Laparoskopik yaklaşım, ekstravezikal mesane kafının çıkarılması ve pozitif cerrahi sınırlar gibi tedaviye özgü faktörler [188].

Ek olarak, tanısal URS kullanımı, RNÜ'dan sonra mesane nüksü geliştirme riskinin daha yüksek olmasıyla ilişkilendirilmiştir [190, 191] (KD: 3). Yalnızca düşük düzeyli kanıtlara dayanarak, metastatik olmayan ÜÜST'nin tanısal/terapötik üreteroskopiden sonra tek doz intravezikal kemoterapinin, RNÜ'dan sonrakine benzer şekilde intravezikal nüks oranını azalttığı öne sürülmüştür [188].

6.4 ÜÜST 'lerin prognozu için rehberler ve kanıtların özeti

Kanıtların özeti	KD
Risk sınıflaması için önemli prognostik faktörler; tümör multifokalitesini, boyutunu, derecesini, evresini, hidronefrozu ve varyant histolojiyi içerir.	3
Organa sınırlı olmayan hastalık ve RNÜ sonrası değişen prognoz için modeller mevcuttur.	3
Hasta, tümör ve tedavi ilişkili faktörler mesane nüksü riskini etkiler.	3
Anlık olarak, klinik kullanım için onaylanmış bir biyobelirteç bulunmamaktadır.	3

Öneri	Güç derecesi
Terapötik rehber olarak risk sınıflaması için prognostik faktörleri kullanınız.	Zayıf

7. HASTALIK YÖNETİMİ

7.1 Lokalize nonmetastatik hastalık

7.1.1 Böbrek koruyucu cerrahi

Düşük riskli ÜÜST'ler için böbrek koruyucu cerrahi, radikal cerrahi ilişkili morbiditeleri (örn. Böbrek fonksiyon kaybı) onkolojik sonuçlardan taviz vermeden azaltır [192]. Düşük riskli kanserlerde, sağkalım RNÜ'ye benzer olduğu için tercih edilen yaklaşımdır [192]. Bu sebeple bu seçenek, kontralateral böbreğin durumu ne olursa olsun tüm düşük riskli hastalarda tartışılmalıdır. Ek olarak, ciddi renal yetmezliği ya da soliter böbreği olan seçilmiş yüksek riskli hastalarda da düşünülebilir (KD: 3). ÜÜST'te böbrek koruyucu yönetim için öneriler kısım 7.1.1.5'te listelenmiştir.

7.1.1.1 Üreteroskopi

Klinik olarak düşük riskli hastalarda endoskopik ablasyon düşünülmelidir [193, 194]. Pelvikalisiyel tümörlerin yönetiminde fleksibl üreteroskop kullanışlıdır [195]. Hasta gerekenler hakkında bilgilendirilmeli ve ikinci bir tanısal URS'ye [196], sıkı bir gözetime uyumlu olmalı, tam tümör rezeksiyonu veya destrüksiyonu gereklidir [196]. Buna rağmen, risk sınıflaması ve tümör biyolojisi için suboptimal biyopsi ve görüntüleme performansı sebebiyle endoskopik yönetimde hastalık progresyonu riski vardır [197].

7.1.1.2 Perkütan erişim

Renal pelvis içindeki düşük riskli ÜÜST'ler için perkütan yönetim düşünülebilir [193, 198] (KD: 3). Ayrıca fleksibl üreteroskop ile zor ulaşılan veya ulaşılamayan alt kaliksiyel sistemdeki düşük riskli tümörler için de kullanılabilir. Ancak bu yaklaşım yeni üreteroskoplardaki distal uç defleksiyonu gibi gelişmiş endoskopik araçların ulaşılabilirliğine bağlı olarak daha az kullanılmaktadır [194, 198]. Ek olarak perkütan erişimde tümör ekim riski bulunmaktadır [198].

7.1.1.3 Üreteral rezeksiyon

Geniş kenarlı segmental üreteral rezeksiyon derecelendirme ve evreleme için uygun örnek sağlarken ipsilateral böbreği de korur. Segmental üreteral rezeksiyon sırasında lenfadenektomi de yapılabilir [192]. Proksimal üçte ikilik üreterin rezeksiyonu distale göre daha yüksek başarısızlık oranları ile ilişkilidir [199, 200] (KD: 3).

Endoskopik olarak tamamen çıkarılamayan düşük riskli distal üreter tümörleri için ve renal fonksiyonların korunmasının istendiği yüksek riskli tümörlerin böbrek koruyucu cerrahisinde distal üreterektomi ve üreteroneosistostomi endikedir (zorunlu endikasyon durumunda) [183, 199, 201] (KD: 3). Total üreterektomi ve ileal-üreteral sübstitüsyon teknik olarak uygulanabilirdir ancak böbrek koruyucu prosedürlerin zorunlu olduğunda ve düşük riskli hastalarda mümkündür. [202].

7.1.1.4 Topikal ajanların üst üriner yol instilasyonu

Tam tümör eradikasyonundan sonra üst üriner sisteme perkütan nefrostomi yoluyla antegrad BCG ya da mitomycin C instilasyonu, böbrek koruyucu yönetim sonrası CIS'te çalışılmıştır [170, 203] (KD: 3). Açık uçlu single J stent ile retrograd instilasyon da kullanılmıştır. Hem antreograd hem de retrograd yaklaşım instilasyon/perfüzyon sırasında olası üreterik obstrüksiyon ve buna bağlı pyelovenöz ileri akım nedeniyle tehlikeli olabilir. Double J stent ile bir geri akım sağlansa da bu yaklaşım ilacın çoğu zaman renal pelvise ulaşamaması sebebiyle suboptimaldir [204-207].

Bir sistematik derleme ve meta-analizde; böbrek koruyucu cerrahi sonrası adjuvan endokaviter tedavi alan papiller non invaziv (Ta-T1) ÜÜST veya CIS hastalarında onkolojik sonuçlar değerlendirilmiştir ve adjuvan tedavilerin (örn: kemoterapötik ajanlar ve/veya BCG ile immünoterapi), ilaç verilme yöntemleri (antegrad, retrograd ve kombine yaklaşım) arasında nüks, progresyon, KSS ve GS açısından herhangi bir fark saptanmamıştır. Hatta, adjuvan instilasyonlardan sonra nüks oranları literatürde tedavi almamış hastalar ile karşılaştırılabilir sonuçlar elde edilmiştir, bu da tedavi etkinliğini sorgulatmaktadır [208]. Bu analizlerde yayım ve raporlama açısından biaslı küçük retrospektif çalışmalar baz alınmıştır.

Son kanıtlar düşük gradeli ÜÜST hastalarında erken tek doz adjuvan intrakaviter mitomycin C instilasyonunun lokal nüks riskini düşürebildiğini göstermiştir [209] (KD: 3). Bu, gelecek çalışmalar ile desteklenmelidir. Yazarlar instilasyon ile ilgili sınırlı komplikasyonlar raporlamıştır ancak kontrast extravazasyonunu dışlama için instilasyonlar öncesinde retrograd pyelografi önermektedir. Bu konsept randomize çalışmalar ile ileri değerlendirme gerektirmektedir [209].

Tek kol bir faz 3 çalışmasına göre renal pelvis ve kalikslere retrograd yolla uygulanan kemoablasyonda mitomisin içeren revers termal jel (UGN-101) instilasyonlarının, biyopsi ile kanıtlanmış 15 mm'den küçük ÜÜST olan 42 hastada (%59) tam cevap oranları ile ilişkili bulunmuştur. En sık raporlanan advers etkiler; 71 hastanın 31'inde (%44) üreterik stenoz, 23'ünde (%32) üriner sistem enfeksiyonu, 21'inde (%30) yan ağrısı ve 17'sinde (%24) mide bulantısıdır. Yetmiş bir hastanın 19'unda (%27) ilaç ilişkili veya prosedür ilişkili ciddi yan etkiler yaşanmıştır. Bu tedavi ile ilişkili hiç ölüm raporlanmamıştır [210].

7.1.1.5 ÜÜST'lerin böbrek koruyucu yönetimi için rehberler

Öneriler	**Güç derecesi**
Düşük riskli tümörlerde birincil tedavi seçeneği olarak böbrek koruyucu yönetim öner	Güçlü
Distal üreter ile sınırlı yüksek riskli tümörlerde böbrek koruyucu yönetim (distal üreterektomi) öner	Zayıf
Soliter böbreği olan veya böbrek fonksiyonları yetersiz olan hastalarda böbrek koruyucu yönetim öner. Bu karar vaka özelinde hasta ile görüşülerek alınmalıdır.	Güçlü

7.1.2 ***Yüksek riskli nonmetastatik ÜÜST'lerin yönetimi***

7.1.2.1 Cerrahi yaklaşım

7.1.2.1.1 Açık radikal nefroüreterektomi

Tümör lokasyonu ile ilişkisiz olarak yüksek riskli ÜÜST'lerde mesane cuff eksizyonu ile açık RNÜ standart tedavidir [22] (KD: 3). Radikal nefroüreterektomi, tümör ekimini engelleyecek şekilde onkolojik prensiplerle uygun yapılmalıdır [22]. RNÜ için öneriler Kısım 7.1.6'da özetlenmiştir.

7.1.2.1.2 Minimal invaziv radikal nefrektomi

Pnömoperitoneal ortamda büyük tümörlerin manipülasyonunu takiben trokar yolu boyunca retroperitoneal metastatik yayılım ve metastaz birkaç vakada bildirilmiştir [211, 212]. Tümör yayılımını önlemek için birkaç önlem:

1. Üriner sisteme girmekten kaçınılmalıdır;
2. Ekipman ve tümör arasında direkt temastan kaçınılmalıdır;
3. İşlem kapalı bir sistemde yapılmalı, tümör morselasyonundan kaçınılmalı ve tümör ekstraksiyonu için endobag kullanılmalıdır;
4. Böbrek ve üreter mesane cuff'ı ile birlikte *en bloc* olarak çıkarılmalıdır;
5. Sonuçları açık yaklaşıma göre daha kötü olduğu için invaziv veya büyük (T3-T4 ve/veya N+/M+) tümörlerde, minimal invaziv RNÜ kontrendikedir [213, 214].

Sıkı onkolojik prensiplere bağlı kalındığında laparoskopik RNÜ tecrübeli ellerde çok güvenlidir. Laparoskopik ve açık RNÜ arasında eşit onkolojik sonuçlar yönünde bir eğilim vardır [212, 215-218]. (KD: 3). Randomize prospektif bir çalışmada organa sınırlı olmayan ÜÜST'lerde açık RNÜ'nun laparoskopik RNÜ'dan daha üstün olduğu gösterilmiştir. Ancak bu muhtemelen düşük güçteki küçük bir çalışmadır (m=80) [214] (KD: 2). RNÜ sonrası onkolojik sonuçlarda evreleme ve cerrahi gelişmelere rağmen yıllar içinde pek bir değişim olmamıştır [219] (KD: 3). Yıllık radikal nefroüreterektomi vakası 6'dan fazla olan nüfus bazlı bir veri setinde kısa dönem (30 ve 90 günlük mortalite) ve genel uzun dönem sağkalımda ilerleme gösterilmiştir [220]. Robot yardımlı laparoskopik yaklaşım son verilere göre diğer yaklaşımlarla onkolojik açıdan eşit olarak değerlendirilir [221-223].

7.1.2.1.3 Mesane Cuff Eksizyonu Yönetimi

Distal üreter ve orifis rezeksiyonu, mesanenin bu bölgesinde hatırı sayılır bir nüks riski bulunduğu için yapılır [188, 199, 224-226]. Distal üreter rezeksiyonunu basitleştiren çeşitli teknikler düşünülmüştür bunlar; yolma (pluck) tekniği, soyma (stripping), intramural üreterin transüretral rezeksiyonu ve invajinasyon (intussusception)'dur

7.1.2.1.4 Lenf nodu disseksiyonu

Lenf nodu disseksiyonu şablonu kullanımının, hastanın sağkalımı üzerinde, çıkarılan LN sayısından daha büyük bir etkisi olması muhtemeldir [227]. LND'nin şablon temelli ve bütünlüğü kasa invaziv hastalığı olan hastalarda KSS'yi iyileştirir ve lokal nüks riskini azaltır [228]. Klinik [229] ve patolojik olarak [230] nod negatif hastalarda dahi LND sağkalımı iyileştirir. İlerleyen tümör evresi ile LN metastazı riski artar [154]. LN metastazı riskinin düşük olması nedeniyle TaT1 ÜÜST vakalarında lenf nodu diseksiyonu gereksizdi [231-234], ancak ameliyat öncesi tümör evrelemesi yetersiz olduğu için yüksek riskli metastatik olmayan ÜÜST için RNÜ planlanan tüm hastalara şablon temelli bir LND önerilmelidir. LND için şablonlar tanımlanmıştır [228, 235, 236].

7.1.3 ***Perioperatif kemoterapi***

7.1.3.1 Neoadjuvan kemoterapi

Renal rezervlerini kaybetmeden önce tedavi edilen hastalarda neoadjuvan kemoterapinin rolünü değerlendiren birkaç retrospektif çalışma, umut verici patolojik evre düşürme ve tam yanıt oranları göstermiştir [164, 237-240]. Henüz hiçbir randomize kontrollü çalışma yayınlanmamıştır, ancak bir faz II çalışmadan elde edilen prospektif veriler, neoadjuvan kemoterapi kullanımının yüksek dereceli ÜÜST için %14'lük bir patolojik tam yanıt oranı ile ilişkili olduğunu göstermiştir [241]. Ek olarak, kabul edilebilir toksisite profiline sahip hastaların %60'ından fazlasında son patolojik evre <pT1 idi. Sistematik bir derleme ve 800'den fazla hastayı kapsayan bir meta-analizde, neoadjuvan kemoterapi hastaların %43'ünde patolojik kısmi yanıt ve hastaların %33'ünde evrede gerileme ve ayrıca tek başına RNÜ ile karşılaştırıldığında genel sağkalım ve kansere özgü sağkalımda yararı göstermiştir [242]. Ayrıca, neoadjuvan kemoterapinin, definitif cerrahi tedaviden ödün vermeden tek başına RNÜ'ye kıyasla daha düşük hastalık nüksü ve mortalite oranları ile sonuçlandığı gösterilmiştir [239, 243-245].

7.1.3.2 Adjuvan kemoterapi

7.1.3.2.1 Kemoterapi

Radikal nefroüreterektomiden sonraki 90 gün içinde başlatılan adjuvan gemsitabin-platin kombinasyon kemoterapisinin izlem koluna karşı yararını değerlendiren bir faz III prospektif randomize çalışma (n = 261), pT2–

pT4, N (herhangi bir) veya LN-pozitif (pT herhangi biri, N1–3) M0 ÜÜST olan hastalarda hastalıksız sağkalımda önemli bir iyileşme bildirmiştir [246] (KD: 1).

7.1.3.2.2 İmmünoterapi

Radikal cerrahi geçirmiş yüksek riskli kasa invaziv ÜK'li hastaları içeren bir faz 3, çok merkezli, çift kör randomize kontrollü çalışmada; adjuvan nivolumab, tedavi amaçlı popülasyonda ve PD-L1 ekspresyon düzeyi %1 veya daha fazla olan hastalar arasında plaseboya kıyasla hastalıksız sağkalımı iyileştirmiştir (adjuvan nivolumab 20,8 ay, plasebo 10,8 ay) [250]. Tedavi amaçlı popülasyonda ürotelyal sistem dışında nükssüz medyan sağkalım, nivolumab ile 22,9 ay ve plasebo ile 13,7 aydır. Tedaviye bağlı >3 derece yan etkiler, nivolumab grubunun %17,9'unda ve plasebo grubunun %7,2'sinde meydana gelmiştir. Bu çalışmada ÜÜST'li hasta alt grubunun, RNÜ'den sonra yüksek riskli kasa invaziv ÜK'de adjuvan nivolumabın etkisini daha iyi anlamak için daha fazla analize ihtiyaç vardır.

7.1.4 ***Radikal nefroüreterektomi sonrası adjuvan radyoterapi***

Adjuvan radyasyon tedavisi, cerrahi olarak çıkarıldıktan sonra lokal-bölgesel hastalığın kontrolü için önerilmiştir. Veriler tartışmalı ve yetersiz olup ve sonuca varmak için yetersizdir [251-254]. Ayrıca, kemoterapiye katkısı tartışmalıdır [253].

7.1.5 ***Postoperatif mesane instilasyonu***

ÜÜST için RNÜ sonrası mesane nüksü oranı %22-47'dir [174, 224]. İki prospektif randomize çalışma [255, 256] ve iki meta-analiz [257, 258] ameliyattan 2-10 gün sonra tek bir intravezikal kemoterapi dozunun (mitomisin C, epirubisin) mesane tümörü nüksü riskini RNÜ sonrası ilk yıllarda azalttığını göstermiştir (KD: 2). İnstilasyondan önce, ilacın ekstravazasyonu ile ilgili herhangi bir endişe olması durumunda bir sistogram düşünülebilir.

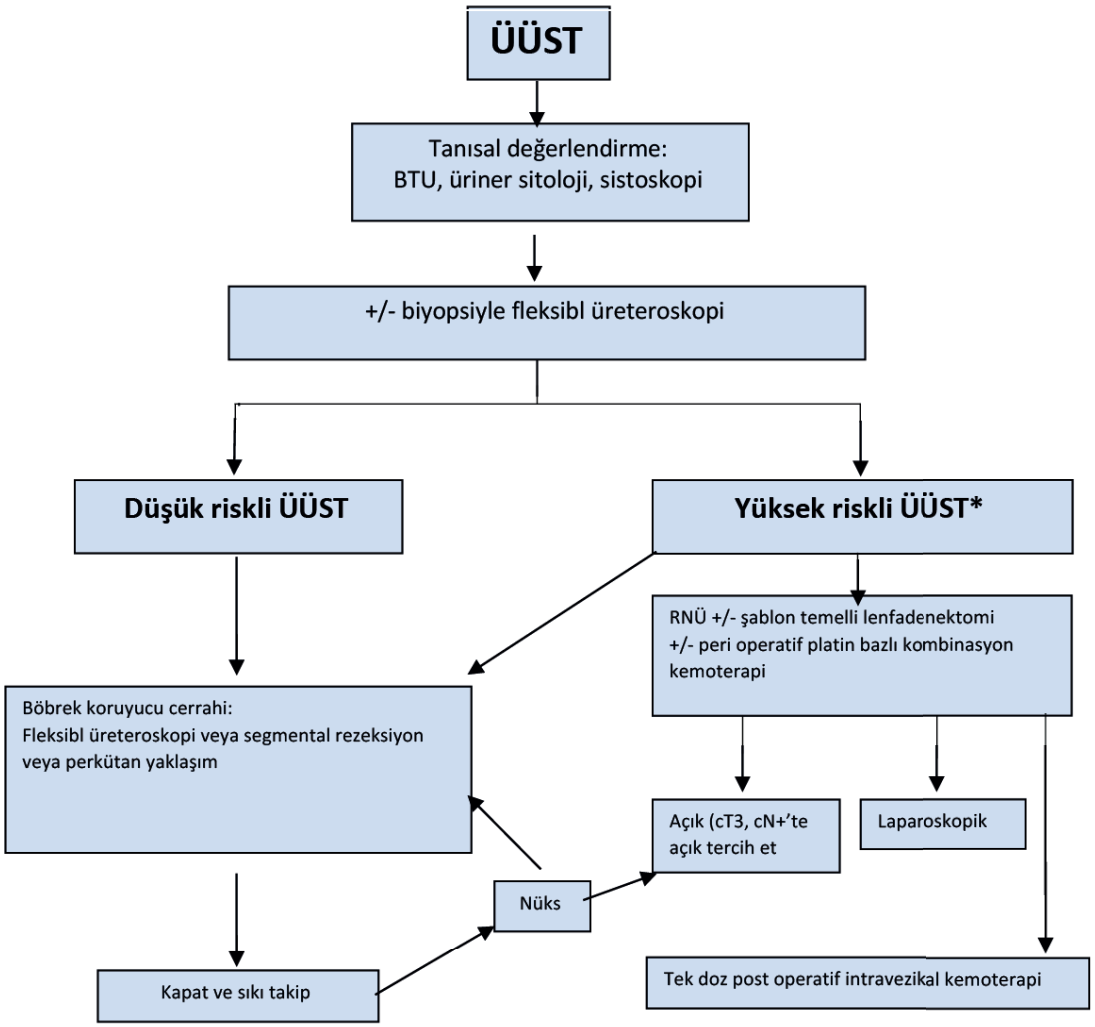
Mevcut kanıtlara dayanarak, bir perioperatif kemoterapi uygulamasının ötesindeki ek instilasyonların intravezikal nüks riskini önemli ölçüde azaltmamaktadır [259]. Böbrek koruyucu cerrahi sonrası intravezikal kemoterapi uygulamasının kullanımını destekleyen doğrudan bir kanıt bulunmamakla birlikte, tek doz kemoterapi bu durumda da etkili olabilir (KD: 4). Yönetim, Şekil 7.1 ve 7.2'de özetlenmiştir. Düşük kanıt seviyeli bir çalışma, mesane irrigasyonunun RNÜ'den sonra mesane nüksü riskini azaltabileceğini öne sürmüştür [260].

7.1.6 ***Yüksek riskli nonmetastatik ÜÜST 'lerin yönetimi için kanıt ve rehberlerin özeti***

Kanıtların özeti	**KD**
Radikal nefroüreterektomi, tümörün yerleşiminden bağımsız olarak yüksek riskli ÜÜST için standart tedavidir.	2a
Organa sınırlı ÜÜST için açık, laparoskopik ve robotik yaklaşımlar benzer onkolojik sonuçlara sahiptir.	2a
Mesane kafının tamamen çıkarılamaması mesane kanserinin tekrarlama riskini artırır.	3
Lenfadenektomi, kasa invaze ÜÜST'de sağkalımı iyileştirir.	3
Postoperatif kemoterapi hastalıksız sağkalımı artırır.	1b
Postoperatif tek doz intravezikal kemoterapi uygulaması mesane kanseri nüks oranını düşürür.	1

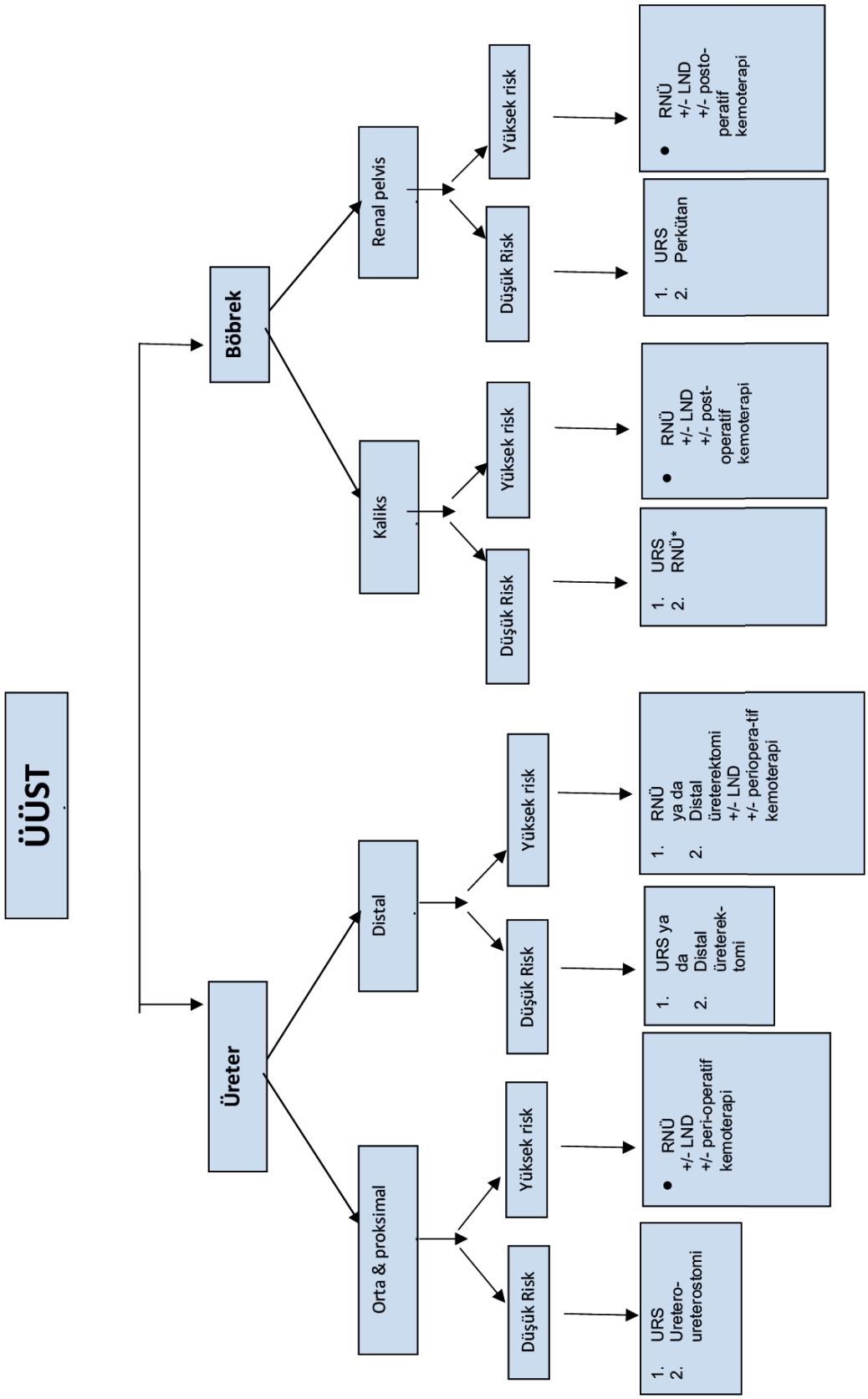
Öneriler	**Güç derecesi**
Yüksek riskli metastatik olmayan üst üriner sistem tümörü (ÜÜST) olan hastalarda radikal nefroüreterektomi (RNÜ) gerçekleştiriniz.	Güçlü
Organa sınırlı olmayan ÜÜST'te açık RNÜ gerçekleştiriniz.	Zayıf
Yüksek riskli metastatik olmayan ÜÜST olan hastalarda şablon temelli lenfadenektomi gerçekleştiriniz.	Güçlü
Yüksek riskli metastatik olmayan ÜÜST'lü hastalara ameliyat sonrası sistemik platin bazlı kemoterapi öneriniz.	Güçlü
İntravezikal nüks oranını azaltmak için ameliyat sonrası mesaneye kemoterapi uygulayınız.	Güçlü

Figür 7.1: ÜÜST'lerin yönetimi için önerilen akış şeması



**Soliter böbreği olan hastalarda daha konservatif bir yaklaşım düşün.*
BTU: bilgisayarlı tomografi ürografi; RNÜ: radikal nefroüreterektomi; ÜÜST: üst üriner sistem tümörleri.

Figür 7.2: Lokasyona ve risk statüsüne göre cerrahi tedavi



1= birinci tedavi seçeneği; 2= ikinci tedavi seçeneği.
**Endoskopik tedaviye uygun olmayan durumlarda.*
LND= lenf nodu diseksiyonu; URS= üreteroskopi.
ÜÜST= Üst üriner sistem karsinomu.

7.2 Metastatik hastalık

7.2.1 Radikal nefroüreterektomi

Radikal nefroüreterektominin metastatik ÜÜST olan hastaların tedavisindeki rolü, yakın zamanda birkaç gözlemsel çalışmada araştırılmıştır [261-264]. Kanıtlar çok sınırlı kalsa da RNÜ kansere özgü sağkalımla [261, 263, 264] ve seçilmiş hastalarda, özellikle de sisplatin bazlı kemoterapi alacak kadar uygun olanlarda [262, 263], genel sağkalım yararı ile ilişkili olabilir. Bu faydaların yalnızca bir metastatik yeri olan hastalarla sınırlı olabileceğine dikkat edilmelidir [263]. Bununla birlikte, metastatik ÜÜST için RNÜ'yi ele alan gözlemsel çalışmaların yüksek yanlılık riski göz önüne alındığında, bu ortamda RNÜ endikasyonları esas olarak semptomatik hastalığı kontrol etmeyi amaçlayan palyatif hastalar için ayrılmalıdır [18, 110] (KD: 3).

*7.2.2 **Metastazektomi***

İlerlemiş hastalığı olan hastalarda metastazektominin rolünü destekleyen ÜÜST'ye özgü bir çalışma yoktur. Bununla birlikte hem ÜÜST hem de mesane kanseri hastalarını içeren birkaç rapor, yaşam beklentisi 6 aydan fazla olan seçilmiş hastalarda metastatik lezyonların rezeksiyonunun güvenli ve onkolojik olarak faydalı olabileceğini öne sürmüştür [265-267]. Bu, bugüne kadarki en yeni ve en geniş çalışmada doğrulanmıştır [268]. Hastalığı sistemik kemoterapiye yanıt veren akciğer ve/veya lenf düğümleriyle sınırlı metastazı olan hastalarda, metastazektomi bireysel vakalarda onkolojik sonuçları iyileştirebilir [269] (KD: 3).

Bununla birlikte, hastalar bireysel olarak değerlendirilmeli ve metastazektomi (cerrahi olarak) yapma kararı, hasta ile ortak bir karar verme sürecinin ardından verilmelidir.

*7.2.3 **Sistemik tedaviler***

7.2.3.1 Birinci basamak tedaviler

7.2.3.1.1 Sisplatin bazlı kombinasyon kemoterapiyi tolere edebilecek hastalar

Mesane kanseri literatüründen ve küçük, tek merkezli ÜÜST çalışmalarından elde edilen veriler, özellikle sisplatin içeren platin bazlı kombinasyon kemoterapisinin, metastatik ÜÜST'nin birinci basamak tedavisi olarak etkili olduğunu göstermektedir. Sisplatin içeren kombinasyon kemoterapisi, sisplatini tolere edebilecek kadar uygun olan ilerlemiş veya metastatik hastalarda standarttır [2]. En yaygın kullanılanları gemsitabin ve sisplatin olmasına rağmen, sisplatin içeren birçok kemoterapi rejimi kabul edilebilir. Üç RKÇ'nin retrospektif bir analizi, platin bazlı kombinasyon kemoterapisi ile tedavi edilen lokal olarak ilerlemiş veya metastatik ÜK'li hastalarda alt veya üst üriner sistemdeki primer tümör yerleşiminin progresyonsuz sağkalım veya genel sağkalım üzerinde hiçbir etkisi olmadığını göstermiştir [270]. Programlanmış ölüm-1 (PD1) veya programlanmış ölüm-ligand 1 (PD-L1) inhibitörlerini kullanan immünoterapinin etkinliği, ÜÜST dahil olmak üzere metastatik ÜK'li sisplatin uyumlu hastaların tedavisi için birinci basamak tedavide değerlendirilmiştir [271]. Platin bazlı kemoterapinin immün kontrol noktası inhibitörleri ile kombinasyonu, pozitif anlamlı sağkalım avantajları ile sonuçlanmamıştır ve şu anda önerilmemektedir [272].

7.2.3.1.2 Karboplatin için uygun olan hastalar (ama sisplatin bazlı kombinasyon kemoterapiye uygun olmayan hastalar)

Sisplatin için uygun olmayan hastalarda karboplatin bazlı kemoterapi önerilir [2]. Gemsitabin ile birlikte karboplatin tercih edilen rejimdir [273].

7.2.3.1.3 Birinci basamak platin bazlı tedavilerden sonra idame terapisi

Platin bazlı kemoterapinin ardından idame avelumab, hem PD-L1 biyobelirteç pozitif hem de negatif hastalarda tercih edilir. Bir faz III randomize kontrollü çalışmadan elde edilen veriler, 4 ila 6 siklus gemsitabine ek olarak sisplatin veya karboplatin (birinci basamak platin bazlı kemoterapinin tamamlanmasından sonraki 10 hafta içinde başlayan) alan hastalarda avelumab idame tedavisinin kullanımının, birinci basamak kemoterapi sırasında ilerlemeyen veya tedaviye yanıt veren ilerlemiş veya metastatik ÜK'li bu hastalarda tek başına en iyi destekleyici bakıma kıyasla genel sağkalımı önemli ölçüde uzattığını göstermiştir (HR: 0.69; %95 GA: 0.56-0.86) [274, 275]. Avelumab ile medyan genel sağkalımda 14 ila 21 ay arasında bir artış gözlenmiştir. Bu çalışmada tümör yerleşimine dayalı bir alt grup analizi bulunmamakla birlikte, dahil edilen hastaların yaklaşık %30'unda ÜÜST vardır. Benzer şekilde, birinci basamak platin bazlı kemoterapide en azından stabil hastalık elde eden metastatik ÜK'li 108 hastayı içeren bir faz II çalışmada, idame pembrolizumab, plaseboya kıyasla progresyonsuz sağkalımı iyileştirmiştir (idame pembrolizumab: 5,4; plasebo: 3,0 ay) [276].

7.2.3.1.4 Sisplatine uygun olmayan hastalarda immünoterapi

Pembrolizumab veya atezolizumab, PD-L1 pozitif olan ve sisplatin bazlı kemoterapi için uygun olmayan hastalar için alternatif seçeneklerdir, ancak randomize kontrollü çalışmalar kemoterapiye kıyasla anlamlı bir üstünlük gösterememişlerdir [272, 277]. Durvalumab ile yapılan randomize çalışmalardan elde edilen nihai veriler, genel sağkalım yararı olmaksızın benzerdir [278]. Biyobelirteçler (atezolizumab için SP142; pembrolizumab için 22C3), Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından önerildiği gibi ilacı eşleştirmek için kullanılmalıdır [279, 280].

Sisplatin için uygun olmayan ÜK'de tek merkezli bir faz II çalışmada (n = 370), pembrolizumab monoterapisi, 69 metastatik ÜÜST hastasında %26'lık objektif yanıt oranı ile ilişkilendirilmiştir [281]. PD-L1 ekspresyonu, genel kohortta, %10'dur ve pembrolizumab'a daha yüksek yanıt oranı ile ilişkili bulunmuştur. Tedaviye bağlı toksisite önceki çalışmalarla uyumludur. Bir başka tek merkezli bir faz II çalışmada Sisplatin için uygun olmayan ÜK'de (n = 119), atezolizumab monoterapisi, 33 (%28) metastatik ÜÜST hastasında %39'luk bir objektif yanıt oranı göstermiştir [282]. Genel kohortta medyan genel sağkalım 15.9 aydır ve tedaviye bağlı toksisite önceki çalışmalarla uyumludur. Metastatik sisplatine uygun ve sisplatine uygun olmayan ÜK'si olan ve bunların 312'sinde (%26) ÜÜST tanısı olan 1.213 hastayı içeren faz III RKÇ'den elde edilen veriler, atezolizumabın platin bazlı kemoterapi ile kombinasyonunun hem progresyonsuz sağkalımı hem de genel sağkalımı uzattığını göstermiştir [277]. Bu çalışmada tümör lokalizasyonuna dayalı hiçbir alt grup analizi yapılmamıştır.

7.2.3.2 İkinci basamak tedaviler

7.2.3.2.1 İmmünoterapi

İlerlemiş ÜK için önceden platin bazlı kemoterapi almış 542 hastayı içeren faz III randomize kontrollü çalışma, pembrolizumabın ölüm riskini ikinci basamak kemoterapiye (paklitaksel, dosetaksel veya vinflunin) kıyasla azaltabileceğini göstermiştir; (medyan genel sağkalım: pembrolizumab için 10,3 ay ve kemoterapi için 7,4 ay, HR 0,73, %95 GA: 0,59-0,91) [283]. Yanıtlar kemoterapiye kıyasla pembrolizumab için daha sık ve kalıcı bulunmuştur (%21'e karşı %11). ÜÜST alt grubunda (n = 75, %13,8), genel sağkalım yararı daha fazla görülmüştür (%50).

IMVigor211 çalışmasında, platin bazlı tedaviden sonra nüks etmiş PD-L1 biyobelirteç pozitif tümörlerde atezolizumab araştırılmıştır ve anlamlı bir GS avantajı sağlamamıştır. [284].

Bir faz II çalışmada, platine dirençli ÜK'li 48 hasta (18/48 ÜÜST'li hasta) kabozantinib ile tedavi edilmiştir. Bir tam yanıt ve 7 kısmi yanıt görülmüştür (objektif yanıt oranı %19, %95 GA: 9–34). Medyan progresyonsuz sağkalım 3,7 ay olarak bulunmuştur (%95 GA: 3-6) [285].

Nivolumab [286], avelumab [287, 288] ve durvalumab [289] gibi diğer immünoterapiler platine dirençli metastatik ÜK'li hastalarda %17,8 [289] ile %19,6 [286] arasında değişen objektif yanıt oranları ve 7,7 ay ile 18,2 ay arasında değişen medyan genel sağkalım oranları göstermiştir. Bu sonuçlar sadece tek merkezli faz I veya II çalışmalarından elde edilmiş olup, bu çalışmalara dahil edilen ÜÜST hastalarının sayısı sadece avelumab (n = %7/15.9) için belirtilmiş, primer tümör lokasyonuna dayalı herhangi bir alt grup analizi yapılmamıştır [288].

Platin bazlı kemoterapiden sonra ilerleyen metastatik ÜK'li 78 hastayı içeren bir faz I/II çok merkezli çalışmada; Nivolumab ve ipilimumab'ın immünoterapi kombinasyonu, %38'e varan objektif yanıt oranıyla önemli anti-tümör aktivitesi göstermiştir [290]. ÜÜST hastaları bu çalışmaya dahil edilmiş olmasına rağmen, hiçbir alt grup analizine yer verilmemiştir. Diğer immünoterapi kombinasyonları ikinci basamakta etkili olabilir ancak veriler şu anda sınırlıdır [291].

7.2.3.2.2 Yeni ajanlar

Fibroblast büyüme faktörü reseptörleri (FGFR) inhibisyonu

FGFR1-4'ün pan-FGFR tirozin kinaz inhibitörü olan Erdafitinib, bir faz II çalışmada birinci basamak kemoterapiden sonra ilerleyen ve bir FGFR DNA genomik değişiklikleri barındıran, lokal olarak ilerlemiş veya metastatik ÜK'li 99 hastada değerlendirilmiş ve %40 yanıt oranı göstermiştir. (FGFR2 veya 3 mutasyonu veya FGFR3 füzyonları) [292]. Bu çalışma hastaların 23'ü visseral metastazları olan 23 ÜÜST hastasıdır ve %43

Antikor ilaç konjugatları (ADC)

Bir faz II çalışmada, PD-1 veya PD-L1 inhibitörleri ile tedaviden sonra ilerleyen ÜK'si olan (%43'ünde ÜÜST bulunan) 89 hasta değerlendirilmiştir. Tüm hastalara antikor-ilaç konjugatı enfortumab vedotin verilmiştir. Objektif yanıt oranı %52 olup, hastaların %20'sinde tam yanıt elde edilmiştir [293].

7.2.3.3 Üçüncü basamak tedaviler

Açık etiketli bir faz II çalışmada, platin bazlı tedavi ve check-point inhibitörlerinden sonra progresyon gösteren metastatik ÜK'li 108 hasta, antikor-ilaç konjugatı sacituzumab govitekan ile tedavi edilmiştir. Objektif yanıt oranı %27 olarak bulunmuş olup ortalama yanıt süresi 7,2 ay, ortalama progresyonsuz sağkalım 5,4 ay ve genel sağkalım 10,9 aydır, birincil ÜK'nin yeri yayında belirtilmemiştir [294].

Faz III RANGE çalışmasından elde edilen önceden planlanmış bir alt grup analizinde; platin ve immün checkpoint inhibitörleri tedavisi sonrası progrese olan hastalarda dosetaksel eklenen ramucirumabın sonuçlar ve güvenlik üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir [295]. Medyan progresyonsuz sağkalım ramucirumab/dosetaksel ile 3,15 ay, plasebo/dosetaksel ile 2,73 ay olarak bulunmuştur (HR = 0.786, %95, GA: 0.404-1.528, p = 0.4877). Ramucirumab kolunun daha kötü prognozlu hasta yüzdesine sahip olmasına rağmen ramucirumab yararına yönelik bir eğilim meydana gelmiştir. Ancak, hasta sayıları ve tedavi kollarındaki dengesizlik nedeniyle, bu bulguların daha ileri çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.

7.2.4 *Metastatik ÜÜST'lerin tedavisi için kanıt ve rehberlerin özeti*

Kanıtların özeti	**KD**
Radikal nefroüreterektomi, seçilmiş metastatik hastalarda yaşam kalitesini ve onkolojik sonuçları iyileştirebilir.	3
Sisplatin bazlı kombinasyon kemoterapisi medyan sağkalımı iyileştirebilir.	2
Sisplatini tolere edecek kadar uygun olan ileri evre veya metastatik hastalarda sisplatin içeren kombinasyon kemoterapisi standarttır.	1b
Tek ajan ve karboplatin bazlı kombinasyon kemoterapisi, tam yanıt ve sağkalım açısından sisplatin bazlı kombinasyon kemoterapisinden daha az etkilidir.	3
Sisplatin kombinasyon kemoterapisine uygun veya uygun olmayan hastalarda platin olmayan kombinasyon kemoterapisi, standart kemoterapiye karşı test edilmemiştir.	4
İdame avelumab, 4 ila 6 siklus gemsitabine ek olarak sisplatin veya karboplatinden sonra hastalık progresyonu olmayan hastalarda en iyi destekleyici bakıma kıyasla bir genel sağkalım avantajı ile ilişkilidir.	1b
PD-1 inhibitörü pembrolizumab, bir faz III çalışmasının sonuçlarına göre, platin bazlı kemoterapi sırasında veya sonrasında progresyon gösteren ve daha önce immün tedavi almamış hastalar için onaylanmıştır.	1b
PD-L1 inhibitörü atezolizumab, bir faz II çalışmasının sonuçlarına göre, platin bazlı kemoterapi sırasında veya sonrasında progresyon gösteren ve daha önce immün terapi almamış hastalar için onaylanmıştır.	2a
PD-1 inhibitörü nivolumab, bir faz II çalışmasının sonuçlarına göre, platin bazlı kemoterapi sırasında veya sonrasında progresyon gösteren ve daha önce immün tedavi almamış hastalar için onaylanmıştır.	2a
PD-1 inhibitörü pembrolizumab, bir faz II çalışmanın sonuçlarına göre, sisplatin bazlı birinci basamak kemoterapi için uygun olmayan ileri evre veya metastatik ÜK olan hastalar için onaylanmıştır, ancak pembrolizumabın kullanımı PD-L1 pozitif hastalarla kısıtlanmıştır.	2a
PD-L1 inhibitörü atezolizumab, bir faz II çalışmanın sonuçlarına göre, sisplatin bazlı birinci basamak kemoterapi için uygun olmayan ileri evre veya metastatik ÜK'si olan hastalar için onaylanmıştır, ancak atezolizumabın kullanımı PD-L1 pozitif hastalarla kısıtlanmıştır.	2a
Erdafitinib, lokal olarak ilerlemiş veya metastatik ÜK ve FGFR DNA genomik değişiklikleri (FGFR2 veya 3 mutasyonları veya FGFR3 füzyonları) olan platine dirençli hastalarda genel sağkalımı iyileştirir.	2a

Öneriler	**Güç derecesi**
Rezektabl lokal ileri tümörleri olan semptomatik hastalara palyatif tedavi olarak radikal nefroüreterektomi önerin.	Zayıf
Sisplatine uygun hastalar için birinci basamak tedavi	
GC veya HD-MVAC ile sisplatin içeren kombinasyon kemoterapisi kullanın.	Güçlü
Karboplatin veya platin olmayan kombinasyon kemoterapisi sunmayın.	Güçlü
4 ila 6 siklus gemsitabin artı sisplatinden sonra hastalık progresyonu olmayan hastalarda idame avelumab kullanın.	Güçlü
Sisplatine uygun olmayan hastalarda birinci basamak tedavi	
PD-L1 durumuna bağlı olarak checkpoint inhibitörleri pembrolizumab veya atezolizumab önerin.	Zayıf
PD-L1 negatifse karboplatin kombinasyon kemoterapisi önerin.	Güçlü
4 ila 6 döngü gemsitabine ek karboplatin sonrasında hastalık progresyonu olmayan hastalarda idame avelumab kullanın.	Güçlü
İkinci basamak tedavi	
Metastatik hastalık için platin bazlı kombinasyon kemoterapisi sırasında veya sonrasında hastalık progresyonu olan hastalara checkpoint inhibitörü (pembrolizumab) önerin.	Güçlü
Metastatik hastalık için platin bazlı kombinasyon kemoterapisi sırasında veya sonrasında hastalık progresyonu olan hastalara check-point inhibitörü (atezolizumab veya nivolumab) önerin.	Güçlü
FGFR değişiklikleri olan platine dirençli tümörlerde erdafitinib önerin.	Güçlü
İmmünoterapi veya kombinasyon kemoterapisi mümkün değilse, metastatik hastalara ikinci basamak tedavi olarak yalnızca vinflunin verin. Alternatif olarak, üçüncü veya sonraki basamak tedavi olarak vinflunin verin.	Güçlü

GC= Gemsitabin+sisplatin; FGFR=fibroblast growth factor receptors; HD-MVAC= High-dose intensity (yüksek doz yoğunluklu) methotrexate, vinblastine, adriamycin plus sisplatin; PD-L1= programmed death ligand 1; PCG= paklitaksel, sisplatin, gemsitabin.

8. TAKİP

Cerrahi sonrası takiplerde nüks ve ölüm riski değişmektedir [296]. Radikal nefroüreterektomi sonrası sorunsuz takip ve sağkalım ihtimali arasında direkt bir ilişki bulunmaktadır [137]. Metakron mesane tümörlerinin (ihtimal zaman ile artar [297]) lokal nükslerinin ve uzak metastazların tespiti için sıkı bir takip şarttır.

Sürveyans rejimleri sistoskopi ve idrar sitolojisine dayalıdır [15, 297]. Mesane nüksü uzak bir nüks olarak kabul edilmez. Böbrek koruyucu cerrahi yapıldığında, ipsilateral ÜÜT; hastalık nüksü [195, 298, 299] ve 5 yıldan sonra RNÜ'ya ilerleme riskinin yüksek olması nedeniyle dikkatli ve uzun süreli takip gerektirir [300]. Endoürolojik gelişmelere rağmen, böbrek koruyucu tedavi sonrası takip zor ve sıktır ve tekrarlanan endoskopik işlemler gereklidir. Böbrek koruyucu cerrahi sonrası ve mesane kanserinde olduğu gibi, primer endoskopik tedaviden sonra 6-8 hafta içinde erken tekrarlanan (second look) üreteroskopi önerilmiştir, ancak henüz rutin uygulama değildir [2, 196]. Kısım 8.1'de ÜÜST takibi için kanıt ve tavsiyeler özetlenmiştir.

8.1 ÜÜST hastalarının takibi için kanıt ve rehberler

Kanıtların Özeti	KD
Radikal nefroüreterektomiye göre, böbrek koruyucu tedavi alan hastalarda takip daha sık ve sıkıdır.	3

Öneriler	Güç derecesi
Radikal nefroüreterektomi sonrası	
Düşük riskli tümörler	
3. ay sistoskopi yapın, eğer negatifse 9. ay yapın. Daha sonra yıllık olacak şekilde 5 yıl boyunca yapın.	Zayıf
Yüksek riskli tümörler	
3. ay sistoskopi ve üriner sitoloji yapın. Eğer negatifse bunları 2 yıl boyunca 3 ayda bir tekrarlayın. Daha sonrasında 5 yıl boyunca 6 ayda bir, sonrasında ise yıllık yapın.	Zayıf
İki yıl boyunca 6 ayda bir BT ürografi ve göğüs BT yapın.	Zayıf
Böbrek koruyucu tedavi sonrası	
Düşük riskli tümörler	
3. ve 6. ayda sistoskopi ve BT ürografi yapın. Sonrasında 5 yıl boyunca yıllık yapın.	Zayıf
3. ay üreteroskopi (URS) yapın.	Zayıf
Yüksek riskli tümörler	
3. ve 6. ayda sistoskopi, üriner sitoloji, BT ürografi ve göğüs BT yap. Sonrasında yıllık yapın.	Zayıf
3. ve 6. ayda URS ve *in situ* sitoloji yapın.	Zayıf

9. KAYNAKLAR

1. Babjuk, M., *et al*., EAU Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (T1, T1 and CIS), in EAU Guidelines, Edn. presented at the 37th EAU Annual Congress Amsterdam. 2022, EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/
2. Witjes, J.A., *et al*., EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer in EAU Guidelines, Edn. presented at the 37th EAU Annual Congress Amsterdam. 2022, EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. https://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/
3. Gakis, G., *et al*., EAU Guidelines on Primary Urethral Carcinoma, in EAU Guidelines, Edn. presented at the 37th EAU Annual Congress Amsterdam. 2022, EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. https://uroweb.org/guideline/primary-urethral-carcinoma/

4. Rouprêt, M., *et al*. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: 2020 Update. Eur Urol, 2021. 79: 62.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32593530/
5. Phillips B, *et al*. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence, 1998. Updated by Jeremy Howick March 2009.
https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/
6. Guyatt, G.H., *et al*. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ, 2008. 336: 924.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18436948/
7. Guyatt, G.H., *et al*. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? BMJ, 2008. 336: 995.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18456631/
8. Guyatt, G.H., *et al*. Going from evidence to recommendations. BMJ, 2008. 336: 1049.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18467413/
9. Siegel, R.L., *et al*. Cancer Statistics, 2021. CA Cancer J Clin, 2021. 71: 7.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33433946/
10. Soria, F., *et al*. Epidemiology, diagnosis, preoperative evaluation and prognostic assessment of upper-tract urothelial carcinoma (UTUC). World J Urol, 2017. 35: 379.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27604375/
11. Almås, B., *et al*. Higher than expected and significantly increasing incidence of upper tract urothelial carcinoma. A population based study. World J Urol, 2021. 39: 3385.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33420812/
12. Green, D.A., *et al*. Urothelial carcinoma of the bladder and the upper tract: disparate twins. J Urol, 2013. 189: 1214.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23023150/
13. Cosentino, M., *et al*. Upper urinary tract urothelial cell carcinoma: location as a predictive factor for concomitant bladder carcinoma. World J Urol, 2013. 31: 141.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22552732/
14. Singla, N., *et al*. A Multi-Institutional Comparison of Clinicopathological Characteristics and Oncologic Outcomes of Upper Tract Urothelial Carcinoma in China and the United States. J Urol, 2017. 197: 1208.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27887951/
15. Xylinas, E., *et al*. Multifocal Carcinoma *In Situ* of the Upper Tract Is Associated With High Risk of Bladder Cancer Recurrence. Eur Urol, 2012. 61: 1069.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22402109/
16. Li, W.M., *et al*. Oncologic outcomes following three different approaches to the distal ureter and bladder cuff in nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma. Eur Urol, 2010. 57: 963.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20079965/
17. Miller, E.B., *et al*. Upper tract transitional cell carcinoma following treatment of superficial bladder cancer with BCG. Urology, 1993. 42: 26.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8328123/
18. Herr, H.W. Extravesical tumor relapse in patients with superficial bladder tumors. J Clin Oncol, 1998. 16: 1099.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9508196/
19. Nishiyama, N., *et al*. Upper tract urothelial carcinoma following intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy for nonmuscle-invasive bladder cancer: Results from a multi-institutional retrospective study. Urol Oncol, 2018. 36: 306.e9.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29550096/
20. Sanderson, K.M., *et al*. Upper urinary tract tumour after radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: an update on the risk factors, surveillance regimens and treatments. BJU Int, 2007. 100: 11.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17428248/
21. Ayyathurai, R., *et al*. Monitoring of the upper urinary tract in patients with bladder cancer. Indian J Urol, 2011. 27: 238.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21814316/
22. Margulis, V., *et al*. Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. Cancer, 2009. 115: 1224.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19156917/

23. Aziz, A., *et al*. Stage Migration for Upper Tract Urothelial Cell Carcinoma. Clin Genitourin Cancer, 2021. 19: e184.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33153919/
24. Browne, B.M., *et al*. An Analysis of Staging and Treatment Trends for Upper Tract Urothelial Carcinoma in the National Cancer Database. Clin Genitourin Cancer, 2018. 16: e743.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29506950/
25. Shariat, S.F., *et al*. Gender differences in radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. World J Urol, 2011. 29: 481.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20886219/
26. Audenet, F., *et al*. Clonal Relatedness and Mutational Differences between Upper Tract and Bladder Urothelial Carcinoma. Clin Cancer Res, 2019. 25: 967.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30352907/
27. Umar, A., *et al*. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. J Natl Cancer Inst, 2004. 96: 261.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14970275/
28. Therkildsen, C., *et al*. Molecular subtype classification of urothelial carcinoma in Lynch syndrome. Mol Oncol, 2018. 12: 1286.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29791078/
29. Roupret, M., *et al*. Upper urinary tract urothelial cell carcinomas and other urological malignancies involved in the hereditary nonpolyposis colorectal cancer (lynch syndrome) tumor spectrum. Eur Urol, 2008. 54: 1226.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18715695/
30. Acher, P., *et al*. Towards a rational strategy for the surveillance of patients with Lynch syndrome (hereditary non-polyposis colon cancer) for upper tract transitional cell carcinoma. BJU Int, 2010. 106: 300.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20553255/
31. Ju, J.Y., *et al*. Universal Lynch Syndrome Screening Should be Performed in All Upper Tract Urothelial Carcinomas. Am J Surg Pathol, 2018. 42: 1549.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30148743/
32. Metcalfe, M.J., *et al*. Universal Point of Care Testing for Lynch Syndrome in Patients with Upper Tract Urothelial Carcinoma. J Urol, 2018. 199: 60.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28797715/
33. Pradere, B., *et al*. Lynch syndrome in upper tract urothelial carcinoma: significance, screening, and surveillance. Curr Opin Urol, 2017. 27: 48.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27533503/
34. Audenet, F., *et al*. A proportion of hereditary upper urinary tract urothelial carcinomas are misclassified as sporadic according to a multi-institutional database analysis: proposal of patient-specific risk identification tool. BJU Int, 2012. 110: E583.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22703159/
35. Gayhart, M.G., *et al*. Universal Mismatch Repair Protein Screening in Upper Tract Urothelial Carcinoma. Am J Clin Pathol, 2020. 154: 792.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32789450/
36. Schneider, B., *et al*. Loss of Mismatch-repair Protein Expression and Microsatellite Instability in Upper Tract Urothelial Carcinoma and Clinicopathologic Implications. Clin Genitourin Cancer, 2020. 18: e563.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32340874/
37. Ito, T., *et al*. Prevalence of Lynch syndrome among patients with upper urinary tract carcinoma in a Japanese hospital-based population. Jpn J Clin Oncol, 2020. 50: 80.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31665498/
38. Colin, P., *et al*. Environmental factors involved in carcinogenesis of urothelial cell carcinomas of the upper urinary tract. BJU Int, 2009. 104: 1436.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19689473/
39. Dickman K.G., *et al*. Epidemiology and Risk Factors for Upper Urinary Urothelial Cancers, In: Upper Tract Urothelial Carcinoma. 2015, Springer: New York, NY, USA.
40. McLaughlin, J.K., *et al*. Cigarette smoking and cancers of the renal pelvis and ureter. Cancer Res, 1992. 52: 254.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1728398/
41. Crivelli, J.J., *et al*. Effect of smoking on outcomes of urothelial carcinoma: a systematic review of the literature. Eur Urol, 2014. 65: 742.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23810104/

42. Martin, C., *et al*. Familial Cancer Clustering in Urothelial Cancer: A Population-Based Case-Control Study. J Natl Cancer Inst, 2018. 110: 527.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29228305/
43. Chen C-H., *et al*. Arsenics and urothelial carcinoma. In: Health Hazards of Environmental Arsenic Poisoning from Epidemic to Pandemic, Chen C.J., Editor. 2011, World Scientific: Taipei.
https://tmu.pure.elsevier.com/en/publications/health-hazards-of-environmental-arsenic-poisoning-from-epidemic-t
44. López, J.F., *et al*. Arsenic exposure is associated with significant upper tract urothelial carcinoma health care needs and elevated mortality rates. Urol Oncol, 2020. 38: 638.e7.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32088105/
45. Grollman, A.P. Aristolochic acid nephropathy: Harbinger of a global iatrogenic disease. Environ Mol Mutagen, 2013. 54: 1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23238808/
46. Aristolochic acids. Rep Carcinog, 2011. 12: 45.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21822318/
47. Cosyns, J.P. Aristolochic acid and 'Chinese herbs nephropathy': a review of the evidence to date. Drug Saf, 2003. 26: 33.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12495362/
48. Rosenquist, T.A., *et al*. Mutational signature of aristolochic acid: Clue to the recognition of a global disease. DNA Repair (Amst), 2016. 44: 205.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27237586/
49. Jelakovic, B., *et al*. Aristolactam-DNA adducts are a biomarker of environmental exposure to aristolochic acid. Kidney Int, 2012. 81: 559.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22071594/
50. Chen, C.H., *et al*. Aristolochic acid-associated urothelial cancer in Taiwan. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012. 109: 8241.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22493262/
51. Nortier, J.L., *et al*. Urothelial carcinoma associated with the use of a Chinese herb (Aristolochia fangchi). N Engl J Med, 2000. 342: 1686.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10841870/
52. Sidorenko, V.S., *et al*. Bioactivation of the human carcinogen aristolochic acid. Carcinogenesis, 2014. 35: 1814.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24743514/
53. Hoang, M.L., *et al*. Mutational signature of aristolochic acid exposure as revealed by whole-exome sequencing. Sci Transl Med, 2013. 5: 197ra102.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23926200/
54. Huang, C.C., *et al*. Gender Is a Significant Prognostic Factor for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Large Hospital-Based Cancer Registry Study in an Endemic Area. Front Oncol, 2019. 9: 157.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30949449/
55. Xiong, G., *et al*. Aristolochic acid containing herbs induce gender-related oncological differences in upper tract urothelial carcinoma patients. Cancer Manag Res, 2018. 10: 6627.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30584358/
56. Chen, C.H., *et al*. Additive Effects of Arsenic and Aristolochic Acid in Chemical Carcinogenesis of Upper Urinary Tract Urothelium. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2021. 30: 317.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33277322/
57. Zaitsu, M., *et al*. Alcohol consumption and risk of upper-tract urothelial cancer. Cancer Epidemiol, 2017. 48: 36.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28364670/
58. Roupret, M., *et al*. Genetic variability in 8q24 confers susceptibility to urothelial carcinoma of the upper urinary tract and is linked with patterns of disease aggressiveness at diagnosis. J Urol, 2012. 187: 424.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22177160/
59. Kiss, B., *et al*. Stenting Prior to Cystectomy is an Independent Risk Factor for Upper Urinary Tract Recurrence. J Urol, 2017. 198: 1263.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28603003/
60. Sountoulides, P., *et al*. Does Ureteral Stenting Increase the Risk of Metachronous Upper Tract Urothelial Carcinoma in Patients with Bladder Tumors? A Systematic Review and Meta-analysis. J Urol, 2021. 205: 956.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33284711/

61. Sakano, S., *et al*. Impact of variant histology on disease aggressiveness and outcome after nephroureterectomy in Japanese patients with upper tract urothelial carcinoma. Int J Clin Oncol, 2015. 20: 362.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24964974/
62. Ouzzane, A., *et al*. Small cell carcinoma of the upper urinary tract (UUT-SCC): report of a rare entity and systematic review of the literature. Cancer Treat Rev, 2011. 37: 366.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21257269/
63. Rink, M., *et al*. Impact of histological variants on clinical outcomes of patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. J Urol, 2012. 188: 398.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22698626/
64. Mori, K., *et al*. Prognostic Value of Variant Histology in Upper Tract Urothelial Carcinoma Treated with Nephroureterectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Urol, 2020. 203: 1075.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31479406/
65. Perez-Montiel, D., *et al*. High-grade urothelial carcinoma of the renal pelvis: clinicopathologic study of 108 cases with emphasis on unusual morphologic variants. Mod Pathol, 2006. 19: 494.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16474378/
66. Desai, F.S., *et al*. Retrospective Evaluation of Risk Factors and Immunohistochemical Findings for Pre-Neoplastic and Neoplastic lesions of Upper Urinary Tract in Patients with Chronic Nephrolithiasis. Asian Pac J Cancer Prev, 2015. 16: 8293.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26745075/
67. Zamboni, S., *et al*. Incidence and survival outcomes in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma diagnosed with variant histology and treated with nephroureterectomy. BJU Int, 2019. 124: 738.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30908835/
68. Kim, J.K., *et al*. Variant histology as a significant predictor of survival after radical nephroureterectomy in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. Urol Oncol, 2017. 35: 458 e9.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28347659/
69. Albadine, R., *et al*. PAX8 (+)/p63 (-) immunostaining pattern in renal collecting duct carcinoma (CDC): a useful immunoprofile in the differential diagnosis of CDC versus urothelial carcinoma of upper urinary tract. Am J Surg Pathol, 2010. 34: 965.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20463571/
70. Soukup, V., *et al*. Prognostic Performance and Reproducibility of the 1973 and 2004/2016 World Health Organization Grading Classification Systems in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A European Association of Urology Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel Systematic Review. Eur Urol, 2017. 72: 801.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28457661/
71. Subiela, J.D., *et al*. Diagnostic accuracy of ureteroscopic biopsy in predicting stage and grade at final pathology in upper tract urothelial carcinoma: Systematic review and meta-analysis. Eur J Surg Oncol, 2020. 46: 1989.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32674841/
72. Brierley, J.D., *et al*. TNM Classification of Malignant Tumours. 8th ed. 2016.
https://www.uicc.org/resources/tnm-classification-malignant-tumours-8th-edition
73. Moch H, H.P., *et al*. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Fourth edition. 2016, Lyon.
https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-The-Urinary-System-And-Male-Genital-Organs-2016
74. Sauter, G., *et al*. Tumours of the urinary system: non-invasive urothelial neoplasias, In: WHO classification of classification of tumours of the urinary system and male genital organs. 2004, IARC Press: Lyon.
https://isbndata.org/978-92-832-2415-0/pathology-and-genetics-of-tumours-of-the-urinary-systemand-male-genital-organs-iarc-who-classification-of-tumours
75. Fujii, Y., *et al*. Molecular classification and diagnostics of upper urinary tract urothelial carcinoma. Cancer Cell, 2021. 39: 793.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34129823/
76. Inman, B.A., *et al*. Carcinoma of the upper urinary tract: predictors of survival and competing causes of mortality. Cancer, 2009. 115: 2853.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19434668/
77. Cowan, N.C. CT urography for hematuria. Nat Rev Urol, 2012. 9: 218.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22410682/

78. Baard, J., *et al*. Contemporary patterns of presentation, diagnostics and management of upper tract urothelial cancer in 101 centres: the Clinical Research Office of the Endourological Society Global upper tract urothelial carcinoma registry. Curr Opin Urol, 2021. 31: 354.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34009177/
79. Cowan, N.C., *et al*. Multidetector computed tomography urography for diagnosing upper urinary tract urothelial tumour. BJU Int, 2007. 99: 1363.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17428251/
80. Janisch, F., *et al*. Diagnostic performance of multidetector computed tomographic (MDCTU) in upper tract urothelial carcinoma (UTUC): a systematic review and meta-analysis. World J Urol, 2020. 38: 1165.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31321509/
81. Verhoest, G., *et al*. Predictive factors of recurrence and survival of upper tract urothelial carcinomas. World J Urol, 2011. 29: 495.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC3526475/
82. Millán-Rodríguez, F., *et al*. Conventional CT signs in staging transitional cell tumors of the upper urinary tract. Eur Urol, 1999. 35: 318.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10087395/
83. Takahashi, N., *et al*. Gadolinium enhanced magnetic resonance urography for upper urinary tract malignancy. J Urol, 2010. 183: 1330.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20171676/
84. Razavi, S.A., *et al*. Comparative effectiveness of imaging modalities for the diagnosis of upper and lower urinary tract malignancy: a critically appraised topic. Acad Radiol, 2012. 19: 1134.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22717592/
85. Witjes, J.A., *et al*. Hexaminolevulinate-guided fluorescence cystoscopy in the diagnosis and follow-up of patients with non-muscle-invasive bladder cancer: review of the evidence and recommendations. Eur Urol, 2010. 57: 607.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20116164/
86. Rosenthal DL, W.E., *et al*. The Paris System for Reporting Urinary Cytology. 2016, Switzerland.
https://www.springer.com/gp/book/9783319228631
87. Messer, J., *et al*. Urinary cytology has a poor performance for predicting invasive or high-grade upper-tract urothelial carcinoma. BJU Int, 2011. 108: 701.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21320275/
88. Malm, C., *et al*. Diagnostic accuracy of upper tract urothelial carcinoma: how samples are collected matters. Scand J Urol, 2017. 51: 137.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28385123/
89. Messer, J.C., *et al*. Multi-institutional validation of the ability of preoperative hydronephrosis to predict advanced pathologic tumor stage in upper-tract urothelial carcinoma. Urol Oncol, 2013. 31: 904.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21906967/
90. Wang, L.J., *et al*. Diagnostic accuracy of transitional cell carcinoma on multidetector computerized tomography urography in patients with gross hematuria. J Urol, 2009. 181: 524.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19100576/
91. Lee, K.S., *et al*. MR urography versus retrograde pyelography/ureteroscopy for the exclusion of upper urinary tract malignancy. Clin Radiol, 2010. 65: 185.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20152273/
92. McHale, T., *et al*. Comparison of urinary cytology and fluorescence *in situ* hybridization in the detection of urothelial neoplasia: An analysis of discordant results. Diagn Cytopathol, 2019. 47: 282.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30417563/
93. Jin, H., *et al*. A comprehensive comparison of fluorescence *in situ* hybridization and cytology for the detection of upper urinary tract urothelial carcinoma: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore), 2018. 97: e13859.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30593189/
94. Rojas, C.P., *et al*. Low biopsy volume in ureteroscopy does not affect tumor biopsy grading in upper tract urothelial carcinoma. Urol Oncol, 2013. 31: 1696.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22819696/
95. Smith, A.K., *et al*. Inadequacy of biopsy for diagnosis of upper tract urothelial carcinoma: implications for conservative management. Urology, 2011. 78: 82.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21550642/
96. Ishikawa, S., *et al*. Impact of diagnostic ureteroscopy on intravesical recurrence and survival in patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract. J Urol, 2010. 184: 883.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20643446/

97. Clements, T., *et al*. High-grade ureteroscopic biopsy is associated with advanced pathology of upper-tract urothelial carcinoma tumors at definitive surgical resection. J Endourol, 2012. 26: 398. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22192113/
98. Brien, J.C., *et al*. Preoperative hydronephrosis, ureteroscopic biopsy grade and urinary cytology can improve prediction of advanced upper tract urothelial carcinoma. J Urol, 2010. 184: 69. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20478585/
99. Sharma, V., *et al*. The Impact of Upper Tract Urothelial Carcinoma Diagnostic Modality on Intravesical Recurrence after Radical Nephroureterectomy: A Single Institution Series and Updated Meta-Analysis. J Urol, 2021. 206: 558. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33908802/
100. Bus, M.T., *et al*. Optical diagnostics for upper urinary tract urothelial cancer: technology, thresholds, and clinical applications. J Endourol, 2015. 29: 113. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25178057/
101. Knoedler, J.J., *et al*. Advances in the management of upper tract urothelial carcinoma: improved endoscopic management through better diagnostics. Ther Adv Urol, 2018. 10: 421. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30574202/
102. Breda, A., *et al*. Correlation Between Confocal Laser Endomicroscopy (Cellvizio((R))) and Histological Grading of Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Step Forward for a Better Selection of Patients Suitable for Conservative Management. Eur Urol Focus, 2018. 4: 954. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28753800/
103. Bus, M.T., *et al*. Optical Coherence Tomography as a Tool for In Vivo Staging and Grading of Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: A Study of Diagnostic Accuracy. J Urol, 2016. 196: 1749. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27475968/
104. Collà Ruvolo, C., *et al*. Tumor Size Predicts Muscle-invasive and Non-organ-confined Disease in Upper Tract Urothelial Carcinoma at Radical Nephroureterectomy. Eur Urol Focus, 2021. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33737024/
105. Voskuilen, C.S., *et al*. Diagnostic Value of (18)F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography with Computed Tomography for Lymph Node Staging in Patients with Upper Tract Urothelial Carcinoma. Eur Urol Oncol, 2020. 3: 73. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31591037/
106. Kim, H.S., *et al*. Association between demographic factors and prognosis in urothelial carcinoma of the upper urinary tract: a systematic review and meta-analysis. Oncotarget, 2017. 8: 7464. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27448978/
107. Collà Ruvolo, C., *et al*. Incidence and Survival Rates of Contemporary Patients with Invasive Upper Tract Urothelial Carcinoma. Eur Urol Oncol, 2020. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33293235/
108. Mori, K., *et al*. Differential Effect of Sex on Outcomes after Radical Surgery for Upper Tract and Bladder Urothelial Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Urol, 2020. 204: 58. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31995432/
109. Matsumoto, K., *et al*. Racial differences in the outcome of patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract: an international study. BJU Int, 2011. 108: E304. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21507184/
110. Simsir, A., *et al*. Prognostic factors for upper urinary tract urothelial carcinomas: stage, grade, and smoking status. Int Urol Nephrol, 2011. 43: 1039. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21547471/
111. Rink, M., *et al*. Impact of smoking on oncologic outcomes of upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy. Eur Urol, 2013. 63: 1082. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22743166/
112. Xylinas, E., *et al*. Impact of smoking status and cumulative exposure on intravesical recurrence of upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy. BJU Int, 2014. 114: 56. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24053463/
113. Shigeta, K., *et al*. A Novel Risk-based Approach Simulating Oncological Surveillance After Radical Nephroureterectomy in Patients with Upper Tract Urothelial Carcinoma. Eur Urol Oncol, 2020. 3: 756. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31395480/
114. Sundi, D., *et al*. Upper tract urothelial carcinoma: impact of time to surgery. Urol Oncol, 2012. 30: 266. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20869888/
115. Gadzinski, A.J., *et al*. Long-term outcomes of immediate versus delayed nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. J Endourol, 2012. 26: 566. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21879886/

116. Lee, J.N., *et al*. Impact of surgical wait time on oncologic outcomes in upper urinary tract urothelial carcinoma. J Surg Oncol, 2014. 110: 468.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25059848/
117. Waldert, M., *et al*. A delay in radical nephroureterectomy can lead to upstaging. BJU Int, 2010. 105: 812.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19732052/
118. Xia, L., *et al*. Impact of surgical waiting time on survival in patients with upper tract urothelial carcinoma: A national cancer database study. Urol Oncol, 2018. 36: 10 e15.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29031419/
119. Kluth, L.A., *et al*. Predictors of survival in patients with disease recurrence after radical nephroureterectomy. BJU Int, 2014. 113: 911.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24053651/
120. Aziz, A., *et al*. Comparative analysis of comorbidity and performance indices for prediction of oncological outcomes in patients with upper tract urothelial carcinoma who were treated with radical nephroureterectomy. Urol Oncol, 2014. 32: 1141.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24856977/
121. Chromecki, T.F., *et al*. Chronological age is not an independent predictor of clinical outcomes after radical nephroureterectomy. World J Urol, 2011. 29: 473.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21499902/
122. Tanaka, N., *et al*. Patient characteristics and outcomes in metastatic upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy: the experience of Japanese multi-institutions. BJU Int, 2013. 112: E28.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23795795/
123. Berod, A.A., *et al*. The role of American Society of Anesthesiologists scores in predicting urothelial carcinoma of the upper urinary tract outcome after radical nephroureterectomy: results from a national multi-institutional collaborative study. BJU Int, 2012. 110: E1035.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22568669/
124. Carrion, A., *et al*. Intraoperative prognostic factors and atypical patterns of recurrence in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma treated with laparoscopic radical nephroureterectomy. Scand J Urol, 2016. 50: 305.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26926709/
125. Ehdaie, B., *et al*. Obesity adversely impacts disease specific outcomes in patients with upper tract urothelial carcinoma. J Urol, 2011. 186: 66.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21571333/
126. Yeh, H.C., *et al*. Interethnic differences in the impact of body mass index on upper tract urothelial carcinoma following radical nephroureterectomy. World J Urol, 2021. 39: 491.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32318857/
127. Dalpiaz, O., *et al*. Validation of the pretreatment derived neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in a European cohort of patients with upper tract urothelial carcinoma. Br J Cancer, 2014. 110: 2531.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24691424/
128. Vartolomei, M.D., *et al*. Is neutrophil-to-lymphocytes ratio a clinical relevant preoperative biomarker in upper tract urothelial carcinoma? A meta-analysis of 4385 patients. World J Urol, 2018. 36: 1019.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29468284/
129. Mori, K., *et al*. Prognostic value of preoperative blood-based biomarkers in upper tract urothelial carcinoma treated with nephroureterectomy: A systematic review and meta-analysis. Urol Oncol, 2020. 38: 315.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32088103/
130. Zheng, Y., *et al*. Combination of Systemic Inflammation Response Index and Platelet-to-Lymphocyte Ratio as a Novel Prognostic Marker of Upper Tract Urothelial Carcinoma After Radical Nephroureterectomy. Front Oncol, 2019. 9: 914.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31620369/
131. Liu, J., *et al*. The prognostic significance of preoperative serum albumin in urothelial carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Biosci Rep, 2018. 38.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29685957/
132. Soria, F., *et al*. Prognostic value of the systemic inflammation modified Glasgow prognostic score in patients with upper tract urothelial carcinoma (UTUC) treated with radical nephroureterectomy: Results from a large multicenter international collaboration. Urol Oncol, 2020. 38: 602.e11.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32037197/

133. Mori, K., *et al*. Prognostic role of preoperative De Ritis ratio in upper tract urothelial carcinoma treated with nephroureterectomy. Urol Oncol, 2020. 38: 601.e17.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32127252/
134. Xu, H., *et al*. Pretreatment elevated fibrinogen level predicts worse oncologic outcomes in upper tract urothelial carcinoma. Asian J Androl, 2020. 22: 177.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31169138/
135. Mbeutcha, A., *et al*. Prognostic factors and predictive tools for upper tract urothelial carcinoma: a systematic review. World J Urol, 2017. 35: 337.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27101100/
136. van Doeveren, T., *et al*. Rising incidence rates and unaltered survival rates for primary upper urinary tract urothelial carcinoma: a Dutch population-based study from 1993 to 2017. BJU Int, 2021. 128: 343.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33690922/
137. Rosiello, G., *et al*. Contemporary conditional cancer-specific survival after radical nephroureterectomy in patients with nonmetastatic urothelial carcinoma of upper urinary tract. J Surg Oncol, 2020. 121: 1154.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32107785/
138. Yafi, F.A., *et al*. Impact of tumour location versus multifocality in patients with upper tract urothelial carcinoma treated with nephroureterectomy and bladder cuff excision: a homogeneous series without perioperative chemotherapy. BJU Int, 2012. 110: E7.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22177329/
139. Ouzzane, A., *et al*. Ureteral and multifocal tumours have worse prognosis than renal pelvic tumours in urothelial carcinoma of the upper urinary tract treated by nephroureterectomy. Eur Urol, 2011. 60: 1258.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21665356/
140. Lughezzani, G., *et al*. Prognostic factors in upper urinary tract urothelial carcinomas: a comprehensive review of the current literature. Eur Urol, 2012. 62: 100.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22381168/
141. Kaczmarek, K., *et al*. Survival differences of patients with ureteral versus pelvicalyceal tumours: a systematic review and meta-analysis. Arch Med Sci, 2021. 17: 603.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34025829/
142. Chromecki, T.F., *et al*. The impact of tumor multifocality on outcomes in patients treated with radical nephroureterectomy. Eur Urol, 2012. 61: 245.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21975249/
143. Williams, A.K., *et al*. Multifocality rather than tumor location is a prognostic factor in upper tract urothelial carcinoma. Urol Oncol, 2013. 31: 1161.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23415596/
144. Hurel, S., *et al*. Influence of preoperative factors on the oncologic outcome for upper urinary tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy. World J Urol, 2015. 33: 335.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24810657/
145. Lwin, A.A., *et al*. Urothelial Carcinoma of the Renal Pelvis and Ureter: Does Location Make a Difference? Clin Genitourin Cancer, 2020. 18: 45.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31786118/
146. Ito, Y., *et al*. Preoperative hydronephrosis grade independently predicts worse pathological outcomes in patients undergoing nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. J Urol, 2011. 185: 1621.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21419429/
147. Foerster, B., *et al*. The Performance of Tumor Size as Risk Stratification Parameter in Upper Tract Urothelial Carcinoma (UTUC). Clin Genitourin Cancer, 2021. 19: 272.e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33046411/
148. Yu, J., *et al*. Impact of squamous differentiation on intravesical recurrence and prognosis of patients with upper tract urothelial carcinoma. Ann Transl Med, 2019. 7: 377.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31555691/
149. Pelcovits, A., *et al*. Outcomes of upper tract urothelial carcinoma with isolated lymph node involvement following surgical resection: implications for multi-modal management. World J Urol, 2020. 38: 1243.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31388818/
150. Fajkovic, H., *et al*. Prognostic value of extranodal extension and other lymph node parameters in patients with upper tract urothelial carcinoma. J Urol, 2012. 187: 845.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22248522/

151. Roscigno, M., *et al*. Lymphadenectomy at the time of nephroureterectomy for upper tract urothelial cancer. Eur Urol, 2011. 60: 776.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21798659/
152. Raza, S.J., *et al*. Lymph node density for stratification of survival outcomes with node positive upper tract urothelial carcinoma. Can J Urol, 2019. 26: 9852.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31469641/
153. Roupret, M., *et al*. Prediction of cancer specific survival after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: development of an optimized postoperative nomogram using decision curve analysis. J Urol, 2013. 189: 1662.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23103802/
154. Lughezzani, G., *et al*. A critical appraisal of the value of lymph node dissection at nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. Urology, 2010. 75: 118.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19864000/
155. Nazzani, S., *et al*. Rates of lymph node invasion and their impact on cancer specific mortality in upper urinary tract urothelial carcinoma. Eur J Surg Oncol, 2019. 45: 1238.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30563773/
156. Kikuchi, E., *et al*. Lymphovascular invasion predicts clinical outcomes in patients with node-negative upper tract urothelial carcinoma. J Clin Oncol, 2009. 27: 612.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19075275/
157. Novara, G., *et al*. Prognostic role of lymphovascular invasion in patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract: an international validation study. Eur Urol, 2010. 57: 1064.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20071073/
158. Liu, W., *et al*. Prognostic Value of Lymphovascular Invasion in Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma after Radical Nephroureterectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Dis Markers, 2019. 2019: 7386140.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31565103/
159. Godfrey, M.S., *et al*. Prognostic indicators for upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy: the impact of lymphovascular invasion. BJU Int, 2012. 110: 798.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22313599/
160. Samaratunga, H., *et al*. Data Set for the Reporting of Carcinoma of the Renal Pelvis and Ureter-Nephroureterectomy and Ureterectomy Specimens: Recommendations From the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). Am J Surg Pathol, 2019. 43: e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31192862/
161. Colin, P., *et al*. Influence of positive surgical margin status after radical nephroureterectomy on upper urinary tract urothelial carcinoma survival. Ann Surg Oncol, 2012. 19: 3613.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22843187/
162. Zigeuner, R., *et al*. Tumour necrosis is an indicator of aggressive biology in patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract. Eur Urol, 2010. 57: 575.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19959276/
163. Seitz, C., *et al*. Association of tumor necrosis with pathological features and clinical outcome in 754 patients undergoing radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: an international validation study. J Urol, 2010. 184: 1895.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20846680/
164. Martini, A., *et al*. Pathological downstaging as a novel endpoint for the development of neoadjuvant chemotherapy for upper tract urothelial carcinoma. BJU Int, 2019.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30801918/
165. Singla, N., *et al*. Pathologic stage as a surrogate for oncologic outcomes after receipt of neoadjuvant chemotherapy for high-grade upper tract urothelial carcinoma. Urol Oncol, 2020. 38: 933.e7.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32430254/
166. Remzi, M., *et al*. Tumour architecture is an independent predictor of outcomes after nephroureterectomy: a multi-institutional analysis of 1363 patients. BJU Int, 2009. 103: 307.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18990163/
167. Fritsche, H.M., *et al*. Macroscopic sessile tumor architecture is a pathologic feature of biologically aggressive upper tract urothelial carcinoma. Urol Oncol, 2012. 30: 666.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20933445/
168. Liu, H.Y., *et al*. The Prognostic Impact of Tumor Architecture for Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: A Propensity Score-Weighted Analysis. Front Oncol, 2021. 11: 613696.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33718167/

169. Gao, X., *et al*. Concomitant carcinoma *in situ* as a prognostic factor in the upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy: A systematic review and meta-analysis. Urol Oncol, 2020. 38: 574.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32273049/
170. Redrow, G.P., *et al*. Upper Urinary Tract Carcinoma *In Situ*: Current Knowledge, Future Direction. J Urol, 2017. 197: 287.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27664578/
171. Roscigno, M., *et al*. International validation of the prognostic value of subclassification for AJCC stage pT3 upper tract urothelial carcinoma of the renal pelvis. BJU Int, 2012. 110: 674.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22348322/
172. Scarpini, S., *et al*. Impact of the expression of Aurora-A, p53, and MIB-1 on the prognosis of urothelial carcinomas of the upper urinary tract. Urol Oncol, 2012. 30: 182.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20189840/
173. Roupret, M., *et al*. A new proposal to risk stratify urothelial carcinomas of the upper urinary tract (UTUCs) in a predefinitive treatment setting: low-risk versus high-risk UTUCs. Eur Urol, 2014. 66: 181.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24361259/
174. Seisen, T., *et al*. Risk-adapted strategy for the kidney-sparing management of upper tract tumours. Nat Rev Urol, 2015. 12: 155.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25708579/
175. Foerster, B., *et al*. Pretreatment Risk Stratification for Endoscopic Kidney-sparing Surgery in Upper Tract Urothelial Carcinoma: An International Collaborative Study. Eur Urol, 2021. 80: 507.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34023164/
176. Katayama, S., *et al*. Accuracy and Clinical Utility of a Tumor Grade- and Stage-based Predictive Model in Localized Upper Tract Urothelial Carcinoma. Eur Urol Focus, 2021.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34053904/
177. Marcq, G., *et al*. Novel Classification for Upper Tract Urothelial Carcinoma to Better Risk-stratify Patients Eligible for Kidney-sparing Strategies: An International Collaborative Study. Eur Urol Focus, 2021.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33773965/
178. Favaretto, R.L., *et al*. Combining imaging and ureteroscopy variables in a preoperative multivariable model for prediction of muscle-invasive and non-organ confined disease in patients with upper tract urothelial carcinoma. BJU Int, 2012. 109: 77.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21631698/
179. Petros, F.G., *et al*. Preoperative multiplex nomogram for prediction of high-risk nonorgan-confined upper-tract urothelial carcinoma. Urol Oncol, 2019. 37: 292 e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30584035/
180. Yoshida, T., *et al*. Development and external validation of a preoperative nomogram for predicting pathological locally advanced disease of clinically localized upper urinary tract carcinoma. Cancer Med, 2020. 9: 3733.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32253820/
181. Margulis, V., *et al*. Preoperative multivariable prognostic model for prediction of nonorgan confined urothelial carcinoma of the upper urinary tract. J Urol, 2010. 184: 453.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20620397/
182. Cha, E.K., *et al*. Predicting clinical outcomes after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. Eur Urol, 2012. 61: 818.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22284969/
183. Yates, D.R., *et al*. Cancer-specific survival after radical nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma: proposal and multi-institutional validation of a post-operative nomogram. Br J Cancer, 2012. 106: 1083.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22374463/
184. Seisen, T., *et al*. Postoperative nomogram to predict cancer-specific survival after radical nephroureterectomy in patients with localised and/or locally advanced upper tract urothelial carcinoma without metastasis. BJU Int, 2014. 114: 733.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24447471/
185. Ku, J.H., *et al*. External validation of an online nomogram in patients undergoing radical nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma. Br J Cancer, 2013. 109: 1130.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23949152/
186. Krabbe, L.M., *et al*. Postoperative Nomogram for Relapse-Free Survival in Patients with High Grade Upper Tract Urothelial Carcinoma. J Urol, 2017. 197: 580.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27670916/

187. Zhang, G.L., *et al*. A Model for the Prediction of Survival in Patients With Upper Tract Urothelial Carcinoma After Surgery. Dose Response, 2019. 17: 1559325819882872.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31662711/
188. Seisen, T., *et al*. A Systematic Review and Meta-analysis of Clinicopathologic Factors Linked to Intravesical Recurrence After Radical Nephroureterectomy to Treat Upper Tract Urothelial Carcinoma. Eur Urol, 2015. 67: 1122.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25488681/
189. Zhang, X., *et al*. Development and Validation of a Model for Predicting Intravesical Recurrence in Organ-confined Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma Patients after Radical Nephroureterectomy: a Retrospective Study in One Center with Long-term Follow-up. Pathol Oncol Res, 2020. 26: 1741.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31643022/
190. Marchioni, M., *et al*. Impact of diagnostic ureteroscopy on intravesical recurrence in patients undergoing radical nephroureterectomy for upper tract urothelial cancer: a systematic review and meta-analysis. BJU Int, 2017. 120: 313.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28621055/
191. Guo, R.Q., *et al*. Impact of ureteroscopy before radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinomas on oncological outcomes: a meta-analysis. BJU Int, 2018. 121: 184.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29032580/
192. Seisen, T., *et al*. Oncologic Outcomes of Kidney-sparing Surgery Versus Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Systematic Review by the EAU Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel. Eur Urol. 70: 1052.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27477528/
193. Cutress, M.L., *et al*. Long-term endoscopic management of upper tract urothelial carcinoma: 20-year single-centre experience. BJU Int, 2012. 110: 1608.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22564677/
194. Cutress, M.L., *et al*. Ureteroscopic and percutaneous management of upper tract urothelial carcinoma (UTUC): systematic review. BJU Int, 2012. 110: 614.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22471401/
195. Cornu, J.N., *et al*. Oncologic control obtained after exclusive flexible ureteroscopic management of upper urinary tract urothelial cell carcinoma. World J Urol, 2010. 28: 151.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20044752/
196. Villa, L., *et al*. Early repeated ureteroscopy within 6-8 weeks after a primary endoscopic treatment in patients with upper tract urothelial cell carcinoma: preliminary findings. World J Urol, 2016. 34: 1201.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26699629/
197. Vemana, G., *et al*. Survival Comparison Between Endoscopic and Surgical Management for Patients With Upper Tract Urothelial Cancer: A Matched Propensity Score Analysis Using Surveillance, Epidemiology and End Results-Medicare Data. Urology, 2016. 95: 115.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27233931/
198. Roupret, M., *et al*. Upper urinary tract transitional cell carcinoma: recurrence rate after percutaneous endoscopic resection. Eur Urol, 2007. 51: 709.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16911852/
199. Jeldres, C., *et al*. Segmental ureterectomy can safely be performed in patients with transitional cell carcinoma of the ureter. J Urol, 2010. 183: 1324.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20171666/
200. Colin, P., *et al*. Comparison of oncological outcomes after segmental ureterectomy or radical nephroureterectomy in urothelial carcinomas of the upper urinary tract: results from a large French multicentre study. BJU Int, 2012. 110: 1134.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22394612/
201. Lughezzani, G., *et al*. Nephroureterectomy and segmental ureterectomy in the treatment of invasive upper tract urothelial carcinoma: A population-based study of 2299 patients. Euro J Cancer. 45: 3291.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19615885/
202. Ou, Y.C., *et al*. Long-term outcomes of total ureterectomy with ileal-ureteral substitution treatment for ureteral cancer: a single-center experience. BMC Urol, 2018. 18: 73.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30170590/
203. Giannarini, G., *et al*. Antegrade perfusion with bacillus Calmette-Guerin in patients with non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the upper urinary tract: who may benefit? Eur Urol, 2011. 60: 955.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21807456/

204. Irie, A., *et al*. Intravesical instillation of bacille Calmette-Guerin for carcinoma *in situ* of the urothelium involving the upper urinary tract using vesicoureteral reflux created by a double-pigtail catheter. Urology, 2002. 59: 53.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11796281/
205. Horiguchi, H., *et al*. Impact of bacillus Calmette-Guerin therapy of upper urinary tract carcinoma *in situ*: comparison of oncological outcomes with radical nephroureterectomy. Med Oncol, 2018. 35: 41.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29480348/
206. Tomisaki, I., *et al*. Efficacy and Tolerability of Bacillus Calmette-Guerin Therapy as the First-Line Therapy for Upper Urinary Tract Carcinoma *In Situ*. Cancer Invest, 2018. 36: 152.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29393701/
207. Yossepowitch, O., *et al*. Assessment of vesicoureteral reflux in patients with self-retaining ureteral stents: implications for upper urinary tract instillation. J Urol, 2005. 173: 890.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15711312/
208. Foerster, B., *et al*. Endocavitary treatment for upper tract urothelial carcinoma: A meta-analysis of the current literature. Urol Oncol, 2019. 37: 430.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30846387/
209. Gallioli, A., *et al*. Adjuvant Single-Dose Upper Urinary Tract Instillation of Mitomycin C After Therapeutic Ureteroscopy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Single-Centre Prospective Non-Randomized Trial. J Endourol, 2020. 34: 573.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32164441/
210. Kleinmann, N., *et al*. Primary chemoablation of low-grade upper tract urothelial carcinoma using UGN-101, a mitomycin-containing reverse thermal gel (OLYMPUS): an open-label, single-arm, phase 3 trial. Lancet Oncol, 2020. 21: 776.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32631491/
211. Roupret, M., *et al*. Oncological risk of laparoscopic surgery in urothelial carcinomas. World J Urol, 2009. 27: 81.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19020880/
212. Ong, A.M., *et al*. Trocar site recurrence after laparoscopic nephroureterectomy. J Urol, 2003. 170: 1301.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14501747/
213. Peyronnet, B., *et al*. Oncological Outcomes of Laparoscopic Nephroureterectomy Versus Open Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: An European Association of Urology Guidelines Systematic Review. Eur Urol Focus, 2019. 5: 205.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29154042/
214. Simone, G., *et al*. Laparoscopic versus open nephroureterectomy: perioperative and oncologic outcomes from a randomised prospective study. Eur Urol, 2009. 56: 520.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19560259/
215. Favaretto, R.L., *et al*. Comparison between laparoscopic and open radical nephroureterectomy in a contemporary group of patients: are recurrence and disease-specific survival associated with surgical technique? Eur Urol, 2010. 58: 645.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20724065/
216. Walton, T.J., *et al*. Oncological outcomes after laparoscopic and open radical nephroureterectomy: results from an international cohort. BJU Int, 2011. 108: 406.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21078048/
217. Ni, S., *et al*. Laparoscopic versus open nephroureterectomy for the treatment of upper urinary tract urothelial carcinoma: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. Eur Urol, 2012. 61: 1142.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22349569/
218. Ariane, M.M., *et al*. Assessment of oncologic control obtained after open versus laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinomas (UUT-UCs): results from a large French multicenter collaborative study. Ann Surg Oncol, 2012. 19: 301.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21691878/
219. Adibi, M., *et al*. Oncological outcomes after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: comparison over the three decades. Int J Urol, 2012. 19: 1060.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22882743/
220. Sui, W., *et al*. The Impact of Hospital Volume on Short-term and Long-term Outcomes for Patients Undergoing Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma. Urology, 2021. 147: 135.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32891638/
221. Clements, M.B., *et al*. Robotic-Assisted Surgery for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Comparative Survival Analysis. Ann Surg Oncol, 2018. 25: 2550.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29948423/

222. Rodriguez, J.F., *et al*. Utilization and Outcomes of Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma by Surgical Approach. J Endourol, 2017. 31: 661.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28537436/
223. Aboumohamed, A.A., *et al*. Oncologic Outcomes Following Robot-Assisted Laparoscopic Nephroureterectomy with Bladder Cuff Excision for Upper Tract Urothelial Carcinoma. J Urol, 2015. 194: 1561.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26192256/
224. Xylinas, E., *et al*. Impact of Distal Ureter Management on Oncologic Outcomes Following Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma. Eur Urol, 2014. 65: 210.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22579047/
225. Xylinas, E., *et al*. Prediction of Intravesical Recurrence After Radical Nephroureterectomy: Development of a Clinical Decision-making Tool. Eur Urol, 2014. 65: 650.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24070577/
226. Phe, V., *et al*. Does the surgical technique for management of the distal ureter influence the outcome after nephroureterectomy? BJU Int, 2011. 108: 130.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21070580/
227. Kondo, T., *et al*. Template-based lymphadenectomy in urothelial carcinoma of the upper urinary tract: impact on patient survival. Int J Urol, 2010. 17: 848.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20812922/
228. Dominguez-Escrig, J.L., *et al*. Potential Benefit of Lymph Node Dissection During Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Systematic Review by the European Association of Urology Guidelines Panel on Non-muscle-invasive Bladder Cancer. Eur Urol Focus, 2019. 5: 224.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29158169/
229. Dong, F., *et al*. Lymph node dissection could bring survival benefits to patients diagnosed with clinically node-negative upper urinary tract urothelial cancer: a population-based, propensity score-matched study. Int J Clin Oncol, 2019. 24: 296.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30334174/
230. Lenis, A.T., *et al*. Role of surgical approach on lymph node dissection yield and survival in patients with upper tract urothelial carcinoma. Urol Oncol, 2018. 36: 9 e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29066013/
231. Moschini, M., *et al*. Trends of lymphadenectomy in upper tract urothelial carcinoma (UTUC) patients treated with radical nephroureterectomy. World J Urol, 2017. 35: 1541.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28247066/
232. Zareba, P., *et al*. Association between lymph node yield and survival among patients undergoing radical nephroureterectomy for urothelial carcinoma of the upper tract. Cancer, 2017. 123: 1741.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28152158/
233. Xylinas, E., *et al*. External validation of the pathological nodal staging score in upper tract urothelial carcinoma: A population-based study. Urol Oncol, 2017. 35: 33 e21.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27816402/
234. Xylinas, E., *et al*. Prediction of true nodal status in patients with pathological lymph node negative upper tract urothelial carcinoma at radical nephroureterectomy. J Urol, 2013. 189: 468.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23253960/
235. Matin, S.F., *et al*. Patterns of Lymphatic Metastases in Upper Tract Urothelial Carcinoma and Proposed Dissection Templates. J Urol, 2015. 194: 1567.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26094807/
236. Kondo, T., *et al*. Template-based lymphadenectomy in urothelial carcinoma of the renal pelvis: a prospective study. Int J Urol, 2014. 21: 453.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24754341/
237. Matin, S.F., *et al*. Incidence of downstaging and complete remission after neoadjuvant chemotherapy for high-risk upper tract transitional cell carcinoma. Cancer, 2010. 116: 3127.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20564621/
238. Liao, R.S., *et al*. Comparison of Pathological Stage in Patients Treated with and without Neoadjuvant Chemotherapy for High Risk Upper Tract Urothelial Carcinoma. J Urol, 2018. 200: 68.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29307680/
239. Meng, X., *et al*. High Response Rates to Neoadjuvant Chemotherapy in High-Grade Upper Tract Urothelial Carcinoma. Urology, 2019. 129: 146.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30930207/

240. Almassi, N., *et al*. Impact of Neoadjuvant Chemotherapy on Pathologic Response in Patients With Upper Tract Urothelial Carcinoma Undergoing Extirpative Surgery. Clin Genitourin Cancer, 2018. 16: e1237.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30217764/
241. Margulis, V., *et al*. Phase II Trial of Neoadjuvant Systemic Chemotherapy Followed by Extirpative Surgery in Patients with High Grade Upper Tract Urothelial Carcinoma. J Urol, 2020. 203: 690.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31702432/
242. Leow, J.J., *et al*. Neoadjuvant and Adjuvant Chemotherapy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A 2020 Systematic Review and Meta-analysis, and Future Perspectives on Systemic Therapy. Eur Urol, 2021. 79: 635.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32798146/
243. Kubota, Y., *et al*. Oncological outcomes of neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced upper tract urothelial carcinoma: a multicenter study. Oncotarget, 2017. 8: 101500.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29254181/
244. Hosogoe, S., *et al*. Platinum-based Neoadjuvant Chemotherapy Improves Oncological Outcomes in Patients with Locally Advanced Upper Tract Urothelial Carcinoma. Eur Urol Focus, 2018. 4: 946.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28753881/
245. Porten, S., *et al*. Neoadjuvant chemotherapy improves survival of patients with upper tract urothelial carcinoma. Cancer, 2014. 120: 1794.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24633966/
246. Birtle, A., *et al*. Adjuvant chemotherapy in upper tract urothelial carcinoma (the POUT trial): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet, 2020. 395: 1268.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32145825/
247. Kaag, M.G., *et al*. Changes in renal function following nephroureterectomy may affect the use of perioperative chemotherapy. Eur Urol, 2010. 58: 581.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20619530/
248. Lane, B.R., *et al*. Chronic kidney disease after nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma and implications for the administration of perioperative chemotherapy. Cancer, 2010. 116: 2967.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20564402/
249. Tully, K.H., *et al*. Differences in survival and impact of adjuvant chemotherapy in patients with variant histology of tumors of the renal pelvis. World J Urol, 2020. 38: 2227.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31748954/
250. Bajorin, D.F., *et al*. Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. N Engl J Med, 2021. 384: 2102.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34077643/
251. Hahn, A.W., *et al*. Effect of Adjuvant Radiotherapy on Survival in Patients with Locoregional Urothelial Malignancies of the Upper Urinary Tract. Anticancer Res, 2016. 36: 4051.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27466512/
252. Huang, Y.C., *et al*. Adjuvant radiotherapy for locally advanced upper tract urothelial carcinoma. Sci Rep, 2016. 6: 38175.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27910890/
253. Czito, B., *et al*. Adjuvant radiotherapy with and without concurrent chemotherapy for locally advanced transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter. J Urol, 2004. 172: 1271.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15371822/
254. Iwata, T., *et al*. The role of adjuvant radiotherapy after surgery for upper and lower urinary tract urothelial carcinoma: A systematic review. Urol Oncol, 2019. 37: 659.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31255542/
255. O'Brien, T., *et al*. Prevention of bladder tumours after nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma: a prospective, multicentre, randomised clinical trial of a single postoperative intravesical dose of mitomycin C (the ODMIT-C Trial). Eur Urol, 2011. 60: 703.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21684068/
256. Ito, A., *et al*. Prospective randomized phase II trial of a single early intravesical instillation of pirarubicin (THP) in the prevention of bladder recurrence after nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma: the THP Monotherapy Study Group Trial. J Clin Oncol, 2013. 31: 1422.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23460707/
257. Hwang, E.C., *et al*. Single-dose intravesical chemotherapy after nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. Cochrane Database Syst Rev, 2019. 5: Cd013160.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31102534/

258. Fang, D., *et al*. Prophylactic intravesical chemotherapy to prevent bladder tumors after nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinomas: a systematic review and meta-analysis. Urol Int, 2013. 91: 291.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23948770/
259. Harraz, A.M., *et al*. Single Versus Maintenance Intravesical Chemotherapy for the Prevention of Bladder Recurrence after Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Randomized Clinical Trial. Clin Genitourin Cancer, 2019. 17: e1108.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31594736/
260. Yamamoto, S., *et al*. Intravesical irrigation might prevent bladder recurrence in patients undergoing radical nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma. Int J Urol, 2019. 26: 791.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31081198/
261. Dong, F., *et al*. How do organ-specific metastases affect prognosis and surgical treatment for patients with metastatic upper tract urothelial carcinoma: first evidence from population based data. Clin Exp Metastasis, 2017. 34: 467.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29500709/
262. Seisen, T., *et al*. Efficacy of Systemic Chemotherapy Plus Radical Nephroureterectomy for Metastatic Upper Tract Urothelial Carcinoma. Eur Urol, 2017. 71: 714.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27912971/
263. Moschini, M., *et al*. Efficacy of Surgery in the Primary Tumor Site for Metastatic Urothelial Cancer: Analysis of an International, Multicenter, Multidisciplinary Database. Eur Urol Oncol, 2020. 3: 94.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31307962/
264. Nazzani, S., *et al*. Survival Effect of Nephroureterectomy in Metastatic Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma. Clin Genitourin Cancer, 2019. 17: e602.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31005472/
265. Siefker-Radtke, A.O., *et al*. Is there a role for surgery in the management of metastatic urothelial cancer? The M. D. Anderson experience. J Urol, 2004. 171: 145.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14665863/
266. Abe, T., *et al*. Impact of multimodal treatment on survival in patients with metastatic urothelial cancer. Eur Urol, 2007. 52: 1106.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17367917/
267. Lehmann, J., *et al*. Surgery for metastatic urothelial carcinoma with curative intent: the German experience (AUO AB 30/05). Eur Urol, 2009. 55: 1293.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19058907/
268. Faltas, B.M., *et al*. Metastasectomy in older adults with urothelial carcinoma: Population-based analysis of use and outcomes. Urol Oncol, 2018. 36: 9 e11.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28988653/
269. Lemke, E., *et al*. The Role of Metastasectomy in Urothelial Carcinoma: Where Are We in 2020? Clin Genitourin Cancer, 2020. 18: e478.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32085986/
270. Moschini, M., *et al*. Impact of Primary Tumor Location on Survival from the European Organization for the Research and Treatment of Cancer Advanced Urothelial Cancer Studies. J Urol, 2018. 199: 1149.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29158104/
271. Gust, K.M., *et al*. Update on systemic treatment of upper tract urothelial carcinoma: a narrative review of the literature. Transl Androl Urol, 2021. 10: 4051.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34804847/
272. Powles, T., *et al*. Pembrolizumab alone or combined with chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy for advanced urothelial carcinoma (KEYNOTE-361): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol, 2021. 22: 931.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34051178/
273. De Santis, M., *et al*. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. J Clin Oncol, 2012. 30: 191.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22162575/
274. Powles, T., *et al*. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. N Engl J Med, 2020. 383: 1218.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32945632/
275. Powles, T., *et al*. Maintenance avelumab + best supportive care (BSC) versus BSC alone after platinum-based first-line (1L) chemotherapy in advanced urothelial carcinoma (UC): JAVELIN Bladder 100 phase III interim analysis. J Clin Oncol, 2020. 38: LBA1.
https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.18_suppl.LBA1

276. Galsky, M.D., *et al*. Randomized Double-Blind Phase II Study of Maintenance Pembrolizumab Versus Placebo After First-Line Chemotherapy in Patients With Metastatic Urothelial Cancer. J Clin Oncol, 2020. 38: 1797.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32271672/
277. Galsky, M.D., *et al*. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet, 2020. 395: 1547.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32416780/
278. Powles, T., *et al*. Durvalumab alone and durvalumab plus tremelimumab versus chemotherapy in previously untreated patients with unresectable, locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (DANUBE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol, 2020. 21: 1574.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32971005/
279. European Medicines Agency. Tecentriq - atezolizumab. 2017 [access date March 2022].
https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecentriq
280. European Medicines Agency. Keytruda - pembrolizumab. 2015 [access date March 2022].
https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda
281. Vuky, J., *et al*. Long-Term Outcomes in KEYNOTE-052: Phase II Study Investigating First-Line Pembrolizumab in Cisplatin-Ineligible Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer. J Clin Oncol, 2020. 38: 2658.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32552471/
282. Balar, A.V., *et al*. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet, 2017. 389: 67.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27939400/
283. Bellmunt, J., *et al*. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. N Engl J Med, 2017. 376: 1015.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28212060/
284. Powles, T., *et al*. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet, 2018. 391: 748.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29268948/
285. Apolo, A.B., *et al*. Cabozantinib in patients with platinum-refractory metastatic urothelial carcinoma: an open-label, single-centre, phase 2 trial. Lancet Oncol, 2020. 21: 1099.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32645282/
286. Sharma, P., *et al*. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol, 2017. 18: 312.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28131785/
287. Patel, M.R., *et al*. Avelumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum failure (JAVELIN Solid Tumor): pooled results from two expansion cohorts of an open-label, phase 1 trial. Lancet Oncol, 2018. 19: 51.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29217288/
288. Apolo, A.B., *et al*. Avelumab, an Anti-Programmed Death-Ligand 1 Antibody, In Patients With Refractory Metastatic Urothelial Carcinoma: Results From a Multicenter, Phase Ib Study. J Clin Oncol, 2017. 35: 2117.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28375787/
289. Powles, T., *et al*. Efficacy and Safety of Durvalumab in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: Updated Results From a Phase 1/2 Open-label Study. JAMA Oncol, 2017. 3: e172411.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28817753/
290. Sharma, P., *et al*. Nivolumab Alone and With Ipilimumab in Previously Treated Metastatic Urothelial Carcinoma: CheckMate 032 Nivolumab 1 mg/kg Plus Ipilimumab 3 mg/kg Expansion Cohort Results. J Clin Oncol, 2019. 37: 1608.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31100038/
291. Siefker-Radtke, A., *et al*. Immunotherapy in metastatic urothelial carcinoma: focus on immune checkpoint inhibition. Nat Rev Urol, 2018. 15: 112.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29205200/
292. Loriot, Y., *et al*. Erdafitinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. N Engl J Med, 2019. 381: 338.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31340094/
293. Yu, E.Y., *et al*. Enfortumab vedotin after PD-1 or PD-L1 inhibitors in cisplatin-ineligible patients with advanced urothelial carcinoma (EV-201): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol, 2021. 22: 872.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33991512/

294. Tagawa, S.T., *et al*. TROPHY-U-01: A Phase II Open-Label Study of Sacituzumab Govitecan in Patients With Metastatic Urothelial Carcinoma Progressing After Platinum-Based Chemotherapy and Checkpoint Inhibitors. J Clin Oncol, 2021. 39: 2474.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33929895/
295. Drakaki, A., *et al*. Docetaxel with or without Ramucirumab after Platinum-Based Chemotherapy and Checkpoint Inhibitors in Advanced Urothelial Carcinoma: A Pre-Specified Subgroup Analysis from the Phase 3 RANGE Trial. Bladder Cancer, 2020. 6: 43.
https://content.iospress.com/articles/bladder-cancer/blc190252
296. Ploussard, G., *et al*. Conditional survival after radical nephroureterectomy for upper tract carcinoma. Eur Urol, 2015. 67: 803.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25145551/
297. Shigeta, K., *et al*. The Conditional Survival with Time of Intravesical Recurrence of Upper Tract Urothelial Carcinoma. J Urol, 2017. 198: 1278.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28634017/
298. Mandalapu, R.S., *et al*. Update of the ICUD-SIU consultation on upper tract urothelial carcinoma 2016: treatment of low-risk upper tract urothelial carcinoma. World J Urol, 2017. 35: 355.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27233780/
299. Bagley, D.H., *et al*. Ureteroscopic laser treatment of upper urinary tract neoplasms. World J Urol, 2010. 28: 143.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20229233/
300. Mohapatra, A., *et al*. Importance of long-term follow-up after endoscopic management for upper tract urothelial carcinoma and factors leading to surgical management. Int Urol Nephrol, 2020. 52: 1465.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32157621/

10. ÇIKAR ÇATIŞMASI

Kasa invaziv Olmayan Mesane Kanseri Yönergeleri çalışma panelinin tüm üyeleri potansiyel bir çıkar çatışması olarak algılanabilecek, sahip oldukları tüm ilişkilere ilişkin açıklama sağlamıştır. Bu bilgi Avrupa Üroloji Cemiyeti websitesinde mevcuttur: http://uroweb.org/guideline/upper-urinary-tract-urothelial-cell-carcinoma/.
Bu kılavuz belge Avrupa Üroloji Cemiyeti'nin mali desteğiyle geliştirilmiştir. Hiçbir dış finansman ve destek kaynağı dahil edilmemiştir. EAU kar amacı gütmeyen bir kuruluştur ve finansman idari yardım ve seyahat ve toplantı masrafları ile sınırlıdır. Hiçbir ücret veya başka geri ödemeleri sağlanmamıştır.

11. ALINTILAMA BILGISI

EAU Kılavuzlarına atıf yapılacak format, makalenin yayınlandığı derginin stil kılavuzuna bağlı olarak değişecektir. Buna göre, yazar sayısı veya örneğin yayıncının dahil edilip edilmeyeceği, yer, veya bir ISBN numarası değişebilir.
Tüm rehberlerin derlemeleri şu şekilde alıntılanmalıdır: EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam, 2022. ISBN 978-94-92671-16-5.
Eğer yayımcı ve yer gerekliyse şunlar eklenmelidir: EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/
Ayrı rehberler için alıntılamalar şu şekilde yapılandırılmalıdır: Katkıda bulunanların isimleri. Kaynağın başlığı. Yayın tipi. ISBN. Yayımcı ve yayımcının yeri, yıl.

Avrupa Üroloji Derneği (EAU)

Benign Prostat Obstrüksiyonu (BPO) Dahil Nörojenik Olmayan Erkek Alt İdrar Yolu Semptomlarının (AÜSS) Yönetimi

S. Gravas (Chair), J.N. Cornu, M. Gacci, C. Gratzke, T.R.W. Herrmann, C. Mamoulakis, M. Rieken, M.J. Speakman, K.A.O. Tikkinen
Guidelines Associates: M. Karavitakis, I. Kyriazis, S. Malde, V. Sakalis
Guidelines Office: N. Schouten, E.J. Smith

Çeviri: Op. Dr. Halil DEMİRÇAKAN
Dr. Abdullah Harun KINIK

© European Association of Urology 2022

European Association of Urology

İÇİNDEKİLER SAYFA

1. GİRİŞ 5
   1.1 Amaç ve hedefler 5
   1.2 Panel bileşimi 5
   1.3 Mevcut yayınlar 5
   1.4 Yayın geçmişi 5

2. METODLAR 5
   2.1 Giriş 5
   2.2 Değerlendirme 6
   2.3 Kılavuzlarda geçerli olan hastalar 6

3. EPİDEMİYOLOJİ, ETİYOLOJİ VE PATOFİZYOLOJİ 6

4. TANISAL DEĞERLENDİRME 8
   4.1 Tıbbi Geçmiş 8
   4.2 Semptom Skorlama Anketleri 8
      4.2.1 Uluslararası Prostat Semptom Skoru (IPSS) 8
      4.2.2 İnkontinans Anketi üzerine Uluslararası Konsültasyon (ICIQ-MLUTS) 8
      4.2.3 Danimarka Prostat Semptom Skoru (DAN-PSS) 8
   4.3 Frekans hacim çizelgeleri ve mesane günlükleri 9
   4.4 Fizik muayene ve dijital rektal muayene 9
      4.4.1 Dijital-rektal muayene ve prostat büyüklüğü değerlendirmesi 9
   4.5 İdrar Tahlili 9
   4.6 Prostat-spesifik antijen 10
      4.6.1 Prostat-spesifik antijen ve prostat hacminin tahmini 10
      4.6.2 Prostat-spesifik antijen ve prostat kanseri olasılığı 10
      4.6.3 Prostat-spesifik antijen ve BPO ile ilişkili sonuçların tahmini 10
   4.7 Böbrek fonksiyonu ölçümü 11
   4.8 Postmiksiyonel rezidüel idrar 11
   4.9 Üroflowmetri 11
   4.10 Görüntüleme 12
      4.10.1 Üst üriner sistem 12
      4.10.2 Prostat 12
         4.10.2.1 Prostat boyutu ve şekli 12
      4.10.3 Voiding sistoüretrografi 12
   4.11 Üretrosistoskopi 12
   4.12 Ürodinami 13
      4.12.1 Mesane çıkım obstrüksiyonunun teşhisi 13
      4.12.2 Videoürodinami 13
   4.13 AÜSS'li erkeklerde mesane çıkım obstrüksiyonu tanısında invaziv olmayan testler 14
      4.13.1 Prostat konfigürasyonu/intravezikal prostat protrüzyonu 14
      4.13.2 Mesane/detrüsör duvar kalınlığı ve ultrasonla tahmin edilen mesane ağırlığı 14
      4.13.3 İnvaziv olmayan basınç-akım çalışmaları 14
      4.13.4 AÜSS'li erkeklerde mesane çıkım obstrüksiyonu tanısında non-invaziv testlerin basınç-akım çalışmaları ile karşılaştırıldığında tanısal performansı 15
   4.14 Yeni değerlendirme yöntemleri 15
      4.14.1 Görsel prostat semptom skoru 15
      4.14.2 Mikro-RNA 15

5. HASTALIK YÖNETİMİ 17
   5.1 Konservatif tedavi 17
      5.1.1 Aktif izlem 17
      5.1.2 Davranış ve diyet değişiklikleri 17
      5.1.3 Pratik öneriler 17
   5.2 Farmakolojik tedavi 18
      5.2.1 α1-Adrenoseptör antagonistleri (α1-blokerler) 18
      5.2.2 5α-redüktaz inhibitörleri 19
      5.2.3 Muskarinik reseptör antagonistleri 20

5.2.4 Beta-3 agonisti 21
5.2.5 Fosfodiesteraz 5 inhibitörleri 23
5.2.6 Bitki özleri - fitoterapi 24
5.2.7 Kombinasyon tedavileri 26
5.2.7.1 α1-blokerler + 5α-redüktaz inhibitörleri 26
5.2.7.2 α1-blokerler + muskarinik reseptör antagonistleri 27
5.2.7.3 α1-blokerler + Beta-3 agonisti 29
5.3 Cerrahi tedavi 30
5.3.1 Prostat rezeksiyonu 30
5.3.1.1 Prostatın monopolar ve bipolar transüretral rezeksiyonu 30
5.3.1.2 Holmium lazer prostat rezeksiyonu 32
5.3.1.3 Thulium:itriyum-alüminyum-garnet lazer (Tm:YAG) prostat vaporezeksiyonu 32
5.3.1.4 Prostatın transüretral insizyonu 33
5.3.2 Prostat enükleasyonu 34
5.3.2.1 Açık prostatektomi 34
5.3.2.2 Prostatın Bipolar transüretral enükleasyonu 34
5.3.2.3 Prostatın Holmium lazer enükleasyonu 35
5.3.2.4 Thulium:itriyum-alüminyum-garnet lazer (Tm:YAG) prostat enükleasyonu 37
5.3.2.5 Prostatın diyot lazer enükleasyonu 38
5.3.2.6 Araştırılmakta olan enükleasyon teknikleri 39
5.3.2.6.1 Minimal invaziv basit prostatektomi 39
5.3.2.6.2 532 nm ('Greenlight') prostatın lazer enükleasyonu 40
5.3.3 Prostatın Vaporizasyonu 40
5.3.3.1 Prostatın Bipolar transüretral vaporizasyonu 40
5.3.3.2 532 nm ('Greenlight') prostatın lazerle vaporizasyonu 41
5.3.3.3 Araştırılmakta olan buharlaştırma teknikleri 43
5.3.3.3.1 Prostatın diyot lazerle vaporizasyonu 43
5.3.4 Alternatif ablatif teknikler 43
5.3.4.1 Aquablation – görüntü kılavuzlu robotik su jeti ablasyonu: AquaBeam 43
5.3.4.2 Prostatik arter embolizasyonu 45
5.3.4.3 Araştırılmakta olan alternatif ablatif teknikler 46
5.3.4.3.1 Konvektif su buharı enerjisi (WAVE) ablasyonu: Rezum sistemi 46
5.3.5 Ablatif olmayan teknikler 47
5.3.5.1 Prostatik üretral kaldırma 47
5.3.5.2 Prostat içi enjeksiyonlar 48
5.3.5.3 Araştırılmakta olan ablatif olmayan teknikler 49
5.3.5.3.1 (i)TIND 49
5.4 Hasta seçimi 50
5.5 Alt üriner sistem semptomları olan erkeklerde Noktüri Yönetimi 52
5.5.1 Teşhis değerlendirmesi 53
5.5.2 Tıbbi durumlar ve uyku bozuklukları Ortak Bakım Yolu 53
5.5.3 Noktüri Tedavisi 55
5.5.3.1 Antidiüretik tedavi 55
5.5.3.2 AÜSD tedavisi için ilaçlar 56
5.5.3.3 Diğer ilaçlar 56
5.6 Erkek üriner inkontinans yönetimi 57
5.6.1 Epidemiyoloji ve Patofizyoloji 57
5.6.2 Tanısal Değerlendirme 58
5.6.3 Konservatif tedavi 59
5.6.3.1 Basit klinik müdahaleler 59
5.6.3.1.1 Yaşam tarzı müdahaleleri 59
5.6.3.1.2 Komorbiditelerin tedavisi 59
5.6.3.1.3 Kabızlık 60
5.6.3.1.4 Tutma 60
5.6.3.2 Davranışsal ve Fizik Tedaviler 60
5.6.3.2.1 İstemli veya zamanlı işeme 60
5.6.3.2.2 Mesane egzersizi 60

5.6.3.2.3 Pelvik taban kas egzersizi 61
5.6.3.2.4 Elektriksel stimülasyon 61
5.6.3.2.5 Posterior tibial sinir stimülasyonu 61
5.6.4 Farmakolojik yönetim 62
5.6.4.1 Urge inkontinans için ilaçlar 62
5.6.4.2 Stres üriner inkontinans için ilaçlar 62
5.6.5 Stres üriner inkontinans için cerrahi tedavi 63
5.6.5.1 Erkeklerde hacim artırıcı maddeler 63
5.6.5.2 Erkek askılar (Slings) 63
5.6.5.2.1 Ayarlanamayan askılar 63
5.6.5.2.2 Erkeklerde ayarlanabilir askılar 64
5.6.5.2.3 Otolog askılar 65
5.6.5.3 Erkeklerde kompresyon cihazları 65
5.6.5.3.1 Artifisyal üriner sfinkter 65
5.6.5.3.2 Çevresel olmayan sıkıştırma cihazı (ProACT®) 66
5.6.6 Urge inkontinans için cerrahi tedavi 67
5.6.6.1 Botulinum Toksin A'nın mesane duvarı enjeksiyonu 67
5.6.6.2 Sakral sinir uyarımı (nöromodülasyon) 68
5.6.6.3 Sistoplasti/idrar diversiyonu 68

6. TAKİP 69
6.1 Aktif izlem (davranışsal) 69
6.2 Tıbbi tedavi 69
6.3 Cerrahi tedavi 70

7. REFERANSLAR 70

8. ÇIKAR ÇATIŞMASI 110

9. KAYNAK BİLGİLERİ 111

1. GİRİŞ

1.1 Amaç ve hedefler

Alt üriner sistem semptomları (AÜSS), yetişkin erkeklerde yaşam kalitesi (YK) üzerinde önemli bir etkisi olan yaygın bir şikayettir ve önemli bir ekonomik yüke sahiptir. Bu Kılavuz, çeşitli nörojenik olmayan benign AÜSS formları olan 40 yaş ve üzeri erkeklerin değerlendirilmesi ve tedavisi hakkında pratik kanıta dayalı rehberlik sunmaktadır. AÜS'nin fonksiyonel bir birim olarak anlaşılması ve ilişkili semptomların multifaktöriyel etiyolojisi, AÜSS'nin eskiden Benign Prostat Hiperplazisi (BPH) üzerine yapılan vurgudan ziyade ana odağı oluşturduğu anlamına gelir. Benign Prostat Hiperplazisi (BPH) terimi artık uygunsuz olarak kabul edilmektedir çünkü benign prostat obstrüksiyonu (BPO) ancak erkeklerde AÜSS bariz bir sebebi ise tedavi edilir. Klinik kılavuzların uzmanlara en iyi kanıtı sunduğu vurgulanmalıdır. Bununla birlikte, aşağıdaki kılavuz tavsiyeleri mutlaka en iyi sonucu vermeyebilir. Kılavuzlar, bireysel hastalar için tedavi kararları verirken asla klinik uzmanlığın yerini alamaz. Bunun yerine kararlara odaklanmaya, kişisel değerleri ve tercihleri/hastaların bireysel koşullarını da hesaba katmaya yardımcı olur. Yönergeler zorunlu değildir ve yasal bir tedavi standardı olma iddiasında değildir.

1.2 Panel bileşimi

EAU Nörojenik Olmayan Erkek AÜSS Yönergeleri Paneli, ürolojik ve klinik epidemiyolojik geçmişe sahip uluslararası bir uzman grubundan oluşur. Bu belgenin hazırlanmasında yer alan tüm uzmanlar, şu adreste görüntülenebilecek potansiyel çıkar çatışması beyanlarını sunmuştur: http://uroweb.org/guideline/treatment-of-non-neurogenic-male-luts/.

1.3 Mevcut Yayınlar

Hızlı bir başvuru belgesi olan Cep Kılavuzu, basılı olarak, iOS ve Android cihazlar için bir uygulama olarak mevcuttur. Bunlar, kılavuzun tam metin versiyonlarına başvuru gerektirebilecek kısaltılmış versiyonlarıdır. Tüm belgelere EAU web sitesi Uroweb üzerinden erişilebilir: http://www.uroweb.org/guideline/treatment-of-non-neurogenic-male-luts/.

1.4 Yayın Geçmişi

Nörojenik Olmayan Erkek AÜSS Kılavuzu ilk olarak 2000 yılında yayınlanmıştır. EAU Kılavuzları için standart prosedür, gelecekteki güncellemelere rehberlik etmek için bu alanda yeni yayınlanan literatürün yıllık bir değerlendirmesini içerir. 2022 Erkek AÜSS Kılavuzunun tüm bölümleri tamamen güncellenmiştir.

2. METODLAR

2.1 Giriş

2022 Nörojenik Olmayan Erkek AÜSS'nın Yönetimi Kılavuzu için, yeni ve ilişkili kanıtları belirlenmiş, derlenmiş ve literatürün planlı değerlendirilmesi sonucu ortaya çıkartılmıştır. Nörojenik Olmayan Erkek AÜSS Kılavuzunun tüm bölümlerini kapsayan geniş ve kapsamlı bir literatür taraması yapıldı. Araştırma, yüksek düzeyde kanıtı temsil eden çalışmalarla, yani İngilizce yayınlanan meta-analizli sistematik incelemeler, Randomize Kontrollü klinik araştırmalar ve prospektif randomize olmayan karşılaştırmalı çalışmalarla sınırlıydı. Aranan veritabanları, 1 Mayıs 2019 ile 1 Mayıs 2021 arasındaki zaman dilimini kapsayan Medline, EMBASE ve Cochrane Kütüphanelerini içeriyordu. Toplam 2.853 benzersiz kayıt belirlendi, alındı ve uygunluk açısından tarandı.

Ayrıca Kılavuz'a yeni bir bölüm olan 5.6 Erkek üriner inkontinansın yönetimi eklenmiştir. Bu konu ilk olarak, şu anda durdurulan EAU Yetişkinlerde İdrar Kaçırma Kılavuzunda [1] ele alınmıştır. Genel Kılavuz İlkelerinde olduğu gibi, bu bölüm için de yüksek düzeyde kanıtları sunan ve İngilizce yayınlanan çalışmalarla sınırlı, geniş ve kapsamlı bir literatür taraması yapılmıştır. Aranan veritabanları arasında Medline, EMBASE ve Cochrane Kitaplıkları yer alıyor ve EAU İdrar Kaçırma Kılavuzu'nun önceki güncelleme sınırı olan Mayıs 2017 ve 24 Haziran 2021 arasındaki zaman dilimini kapsıyordu. Toplam 1.054 benzersiz kayıt belirlendi, alındı ve uygunluk açısından tarandı. Ayrıntılı arama stratejileri çevrimiçi olarak mevcuttur: http://www.uroweb.org/guideline/treat-of-non-neurogenic-male-luts/supplementary-material.

Kılavuzlardaki her bir tavsiye için, modifiye GRADE metodolojisi olan bir çevrimiçi güç derecelendirme formu vardır [2, 3]. Her bir güç derecelendirme formu, aşağıda belirtilen bir dizi temel unsuru ele alır:

1. tavsiye için mevcut olan kanıtların genel kalitesi, bu metinde kullanılan referanslar, Oxford Kanıta Dayalı Tıp Kanıt Düzeyleri Merkezi'nden değiştirilmiş bir sınıflandırma sistemine göre derecelendirilir [4];
2. etkinin büyüklüğü (bireysel veya birleşik etkiler);
3. sonuçların kesinliği (kesinlik, tutarlılık, heterojenlik ve diğer istatistiksel veya çalışmayla ilgili faktörler);
4. istenen ve istenmeyen sonuçlar arasındaki denge;
5. hasta değerlerinin ve tercihlerinin müdahale üzerindeki etkisi;
6. hasta değerlerinin ve tercihlerinin kesinliği.

Bu temel unsurlar, panellerin her bir tavsiyenin güç derecesini tanımlamak için kullandığı temellerdir. Her bir tavsiyenin gücü, "güçlü" veya "zayıf" sözcükleri ile temsil edilir [5]. Her önerinin gücü, alternatif yönetim stratejilerinin arzu edilen ve istenmeyen sonuçları, kanıtların kalitesi (tahminlerin kesinliği dahil) ve hasta değerleri ve tercihlerinin doğası ve değişkenliği arasındaki denge ile belirlenir.

Ek bilgiler bu baskının genel Metodoloji bölümünde ve EAU web sitesinde çevrimiçi olarak bulunabilir; http://www.uroweb.org/guideline/. EAU Kılavuzlarını destekleyen derneklerin bir listesi de yukarıdaki adresten çevrimiçi olarak görüntülenebilir.

2.2 Değerlendirme

Non-Nörojenik Erkek AÜSS Kılavuzları 2016'da yayınlanmadan önce hakem tarafından gözden geçirilmiştir. Erkeklerde üriner inkontinansın yönetimine ilişkin yeni eklenen bölüm, 2022'de yayınlanmadan önce hakem tarafından gözden geçirilmiştir.

2.3 Kılavuzların geçerli olduğu hastalar

Öneriler; BPO, detrüsör aşırı aktivitesi (DAA)/aşırı aktif mesane (AAM) veya gece poliüri gibi çeşitli nörojenik olmayan ve malign olmayan durumlarda AÜSS için profesyonel yardım arayan 40 yaş ve üstü erkekler için geçerlidir. AÜS hastalığı ile ilgili diğer ilişkili faktörleri olan erkekler (örnek: eşlik eden nörolojik hastalıklar, genç yaş, önceki AÜS hastalığı veya ameliyat) genellikle bu kılavuzca kapsanmamaktadır ve daha kapsamlı bir inceleme gerektirir, ancak bu kılavuzda belirtilen birkaç testi içerebilir. Aşağıdaki bölümler. Nöro-Üroloji, Ürolojik Enfeksiyonlar, Ürolitiyazis veya AÜS'nin malign hastalıklarına ilişkin EAU Kılavuzları, diğer EAU Kılavuz Panelleri tarafından geliştirilmiştir ve çevrimiçi olarak mevcuttur: www.uroweb.org/guidelines/.

3. EPİDEMİYOLOJİ, ETİYOLOJİ VE PATOFİZYOLOJİ

Alt üriner sistem semptomları depolama, işeme ve işeme sonrası semptomlar olarak ayrılabilir [6], bunlar yaygın semptomlardır, rahatsızlığa neden olur ve yaşam kalitesini bozarlar. [7-10]. AÜSS ve özellikle depolama semptomları hakkında artan farkındalık, yaşam kalitesini artırabilecek yönetim seçeneklerini tartışmayı zorunlu kılar [11]. Alt üriner sistem semptomları, yaşlanma ile güçlü bir şekilde ilişkilidir [7, 8], bu nedenle ilişkili maliyetler ve yükün gelecekteki demografik değişikliklerle artması muhtemeldir [8, 12]. Alt üriner sistem semptomları aynı zamanda bir dizi değiştirilebilir risk faktörü ile ilişkilidir ve bu durum, önleme için potansiyel hedefler olduğunu düşündürür (örneğin metabolik sendrom) [13]. Ek olarak, orta-şiddetli AÜSS'si olan erkeklerde majör kardiyak olay riskinde artış olabilir [14].

Yaşlı erkeklerin çoğunda en az bir AÜSS vardır [8]; bununla birlikte semptomlar genellikle hafiftir veya çok rahatsız edici değildir [10, 11, 15]. Alt üriner sistem semptomları dinamik olarak ilerleyebilir: bazı kişiler için AÜSS devam eder ve uzun zaman periyotları boyunca ilerler, diğerleri için ise geriler [8]. Alt üriner sistem semptomları geleneksel olarak mesane çıkım obstrüksiyonu (MÇO) ile ilişkilendirilmiştir, en sık histolojik olarak BPH'nin benign prostat büyümesi yoluyla BPO'na ilerlediği durum görülür [6, 9]. Bununla birlikte, artan sayıda çalışma AÜSS'nin sıklıkla prostatla ilişkisiz olduğunu göstermiştir [8, 16]. Mesane disfonksiyonu ayrıca detrusor aşırı aktivitesi/ detrusor aktivite yetersizliği / mesane aktivite yetersizliği ve ayrıca üriner sistem ve çevresindeki dokuların diğer yapısal veya fonksiyonel anormallikleri AÜSS'ye neden olabilir [16]. Prostat iltihabının da BPH patogenezinde ve ilerlemesinde rol oynadığı görülmektedir [17, 18]. Ek olarak, ürolojik olmayan birçok durum da üriner semptomlara, özellikle noktüriye sebep olur [8].

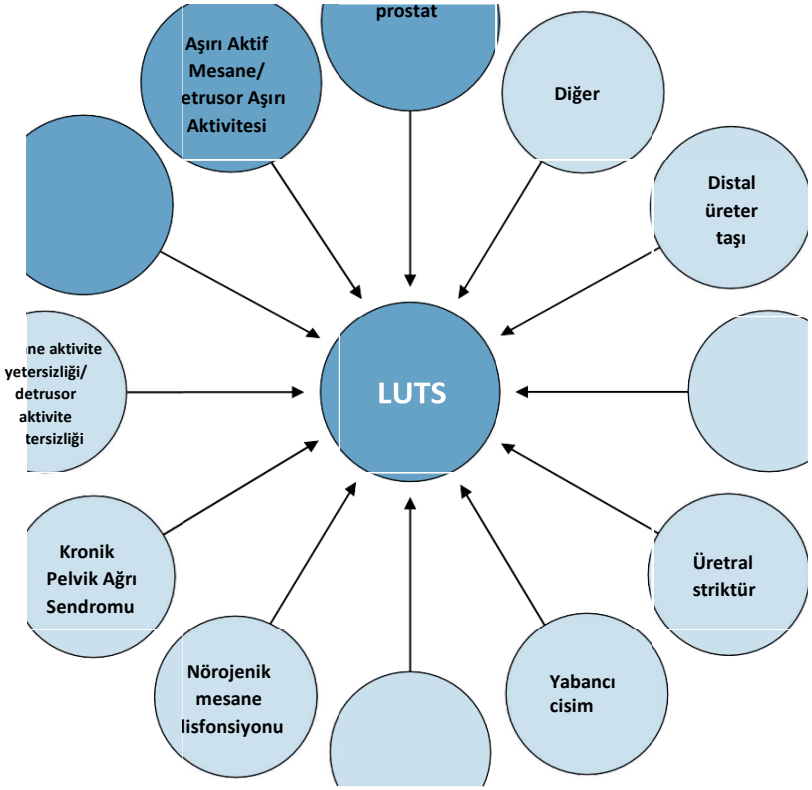
Erkek AÜSS ile ilgili en yaygın durumların tanımları aşağıda sunulmuştur:

- Akut idrar retansiyonu, hastanın hiç idrarını yapamadığı zaman ağrılı, palpe edilebilen veya perküsyon veren mesane olarak tanımlanır [6].
- Kronik idrar retansiyonu, hasta idrar yaptıktan sonra bile palpe edilebilen veya perküsyon veren ağrısız mesane olarak tanımlanır. Bu tür hastaların inkontinansı olabilir [6].
- Mesane çıkım obstrüksiyonu, işeme sırasında obstrüksiyon için kullanılan genel bir terimdir ve artan detrusor basıncı ve azalan idrar akış hızı ile karakterize edilir. Genellikle akış hızı ve detrusor basıncının senkron değerleri incelenerek teşhis edilir [6].
- Benign prostat obstrüksiyonu mesane çıkım obstrüksiyonunun bir çeşididir ve çıkış obstrüksiyonu nedeninin benign prostat büyümesi olduğu bilindiğinde teşhis edilebilir [6]. Kılavuzlarda BPO veya MÇO terimi, orijinal çalışmalar tarafından bildirildiği şekilde kullanılmaktadır.
- Benign prostat hiperplazisi, hastalığı tanımlayan tipik histolojik patern için kullanılan (ve hala hakkı saklı tutulan) bir terimdir.
- Detrüsör aşırı aktivitesi, dolum fazı sırasında spontan veya provoke olabilen istemsiz detrusor kasılmaları ile karakterize edilen ürodinamik bir gözlemdir [6]. Detrüsör aşırı aktivitesi kanıtlanmış bir enfeksiyon veya başka bir belirgin patoloji yoksa genellikle, urge tipi idrar kaçırması olan veya olmayan, idrar sıkışması ile karakterize edilen, genellikle gündüz idrara çıkma sıklığında artış ve noktüri ile karakterize AAM sendromu ile ilişkilidir [19].
- İşeme sırasındaki detrüsör yetersiz aktivitesi, azalmış idrar akış hızına yol açan azalmış detrüsör işeme basıncı ile karakterizedir. Detrüsör yetersiz aktivitesi, BPO'nun neden olduğu belirtilere benzer işeme semptomları ile karakterize AAM sendromuna neden olur [20].

Şekil 1, AÜSS'nin potansiyel nedenlerini göstermektedir. AÜSS'den şikayet eden herhangi bir erkekte, bu faktörlerin birden fazlasının görülmesi yaygın bir durumdur.

Şekil 1, AÜSS'nin potansiyel nedenlerini göstermektedir. AÜSS'den şikayet eden herhangi bir erkekte, bu faktörlerin birden fazlasının görülmesi yaygın bir durumdur.

Şekil 1: Erkeklerde AÜSS Nedenleri



4. TANISAL DEĞERLENDİRME

Testler; teşhis, izleme, hastalığın ilerleme riskinin değerlendirilmesi, tedavi planlaması ve tedavi sonuçlarının öngörülmesi için faydalıdır. AÜSS'li hastaların klinik değerlendirmesinin iki ana amacı vardır:

- Erkek AÜSS'nin kökeni çok faktörlü olduğundan ayrıcı tanıları belirlemek için (AÜSS sebep olan farklı faktörlerin yönetimine ilişkin ilgili EAU Kılavuzları izlenmelidir)
- Uygun bakımı sağlamak için AÜSS'li erkeklerin klinik profilini (hastalığın ilerleme riski dahil) tanımlamak.

4.1 Tıbbi Geçmiş

Hastanın geçmişini değerlendirmenin önemi iyi bilinmektedir [21-23]. Tıbbi öykü, tıbbi ve nörolojik hastalıklar da dahil olmak üzere olası nedenleri ve ilgili komorbiditeleri tanımlamayı amaçlar. Ayrıca mevcut ilaçlar, yaşam tarzı alışkanlıkları, duygusal ve psikolojik faktörler gözden geçirilmelidir. Panel, AÜSS'yi ve tedavi yöntemlerini hastanın bakış açısından tartışma ihtiyacının farkındadır. Bu, hastaya AÜSS ile prostat kanseri (PCa) arasında kesin bir bağlantı olmadığı konusunda güvence vermeyi içerir [24, 25].

Ürolojik/cerrahi öykünün bir parçası olarak, AÜSS'yi nesnelleştirmek ve ölçmek için hasta tarafından doldurulmuş, doğrulanmış bir semptom anketi (bkz. bölüm 4.2) baz alınmalıdır. Mesane günlükleri veya frekans hacim çizelgeleri, noktüri ve/veya depolama semptomları olan hastaları değerlendirirken özellikle faydalıdır (bkz. bölüm 4.3). Cinsel işlev de, tercihen Uluslararası Erektil İşlev İndeksi (IIEF) [26] gibi onaylanmış semptom anketleriyle değerlendirilmelidir.

Kanıt Özeti	KD
Tıbbi geçmiş, hastanın tıbbi değerlendirmesinin ayrılmaz bir parçasıdır.	4
Tıbbi öykü, AÜSS'nin olası nedenlerini ve ayrıca ilgili komorbiditeleri belirlemeyi ve hastanın mevcut ilaçları ve yaşam tarzı alışkanlıklarını gözden geçirmeyi amaçlar.	4

Öneri	Güç Derecesi
AÜSS'si olan bir erkekten kapsamlı bir anamnez al	Güçlü

4.2 Semptom Skorlama Anketleri

Erkek AÜSS için yayınlanmış tüm kılavuzlar, doğrulanmış semptom skoru anketlerinin kullanılmasını önermektedir [21, 23]. Semptom değişikliklerine duyarlı olan ve tedaviyi izlemek için kullanılabilen birçok anket geliştirilmiştir [27-33]. Semptom skorları AÜSS'yi ölçmede ve hangi tip semptomların baskın olduğunu belirlemede yardımcı olur; ancak bunlar hastalığa, cinsiyete veya yaşa özgü değildir. AÜSS'li erkeklerde mesane çıkım obstrüksiyonu tanısı için ürodinamik çalışmalarla (referans standart) karşılaştırıldığında bireysel semptom ve anketlerin tanısal doğruluğunu değerlendiren bir çalışma, mesane çıkım obstrüksiyonu tanısı için bireysel semptomların ve anketlerin birbirleriyle anlamlı bir şekilde ilişkili olmadığını bulmuştur [34] .

4.2.1 Uluslararası Prostat Semptom Skoru (IPSS)

IPSS, yedi semptom sorusu ve bir yaşam kalitesi sorusundan oluşan sekiz maddelik bir ankettir [28]. IPSS skoru "asemptomatik" (0 puan), "hafif semptomatik" (1-7 puan), "orta derecede semptomatik" (8-19 puan) ve "ciddi semptomatik" (20-35 puan) olarak kategorize edilir. Kısıtlamalar, idrar kaçırma, işeme sonrası semptomların değerlendirilememesi ve her bir ayrı semptomun neden olduğu rahatsızlığı içerir.

4.2.2 İnkontinans Anketi üzerine Uluslararası Konsültasyon (ICIQ-MLUTS)

ICIQ-MLUTS, Uluslararası Kontinans Derneği (ICS) erkek anketinden oluşturulmuştur. İnkontinans soruları ve her bir semptom için rahatsızlık içeren, yaygın olarak kullanılan, doğrulanmış ve hasta tarafından doldurulan bir ankettir [29]. Noktüri ve aşırı aktif mesane için alt ölçekleri olan on üç madde içerir ve on yedi dilde mevcuttur.

4.2.3 Danimarka Prostat Semptom Skoru (DAN-PSS)

DAN-PSS [32] esas olarak Danimarka ve Finlandiya'da kullanılan bir semptom skorudur. DAN-PSS ayrıca inkontinans hakkında sorular içerir ve her bir AÜSS'nin rahatsızlığını ölçer.

Kanıt Özeti	KD
Semptom anketleri semptom değişikliklerine duyarlıdır.	3
Semptom skorları AÜSS'yi ölçebilir ve hangi tip semptomların baskın olduğunu belirleyebilir; ancak bunlar hastalığa, cinsiyete veya yaşa özgü değildir.	3

Öneri	Güç Derecesi
Erkek AÜSS'nin değerlendirilmesi sırasında ve tedavi sırasında ve/veya sonrasında yeniden değerlendirme için rahatsızlık ve yaşam kalitesi değerlendirmesini içeren doğrulanmış bir semptom skoru anketi kullanın.	Güçlü

4.3 Frekans hacim çizelgeleri (FVC) ve mesane günlükleri

Hasta tarafından her bir işemenin hacminin ve süresinin kaydedilmesi FVC olarak adlandırılır. Sıvı alımı, ped kullanımı, kayıt sırasındaki aktiviteler veya semptom şiddeti ve mesane duyusunu derecelendiren ek bilgilerin dahil edilmesi mesane günlüğü olarak adlandırılır [6]. Frekans hacim çizelgeleri ve mesane günlüğünden türetilebilen parametreler arasında gündüz ve gece işeme sıklığı, toplam işeme hacmi, gece boyunca üretilen idrar kısmı (gece poliüri indeksi) ve herbir işeme hacmi yer alır.

Ortalama 24 saatlik idrar üretimi önemli farklılıklara bağımlıdır. Benzer şekilde, nispeten elimizde az veri olmasına rağmen, koşullara bağlı etki ve bireyler arası varyasyon, frekans hacim çizelgeleri parametrelerinin dalgalanmasına neden olur [35, 36]. Frekans hacim çizelgeleri /mesane günlüğü, altta yatan mekanizma(lar)ın kategorizasyonunu desteklediği için, noktüri ile özellikle ilgilidir [37-39]. Frekans hacim çizelgelerinin kullanımı bir "mesane eğitimi etkisine" neden olabilir ve gece idrara çıkma sıklığını etkileyebilir [40].

FVC/mesane günlüğünün süresinin örnekleme hatalarından kaçınmak için yeterince uzun, ancak uyumsuzluktan kaçınmak için yeterince kısa olması gerekir [41]. Mevcut literatürün bir sistematik derlemesine göre önerilen frekans hacim çizelgeleri üç veya daha fazla gün devam etmelidir [42]. ICIQ-Mesane günlüğü tam doğrulamadan geçen tek günlüktür [43].

Kanıt Özeti	KD
Frekans hacim çizelgeleri ve mesane günlükleri, idrar fonksiyonunun gerçek zamanlı dokümantasyonunu sağlar ve hatırlama yanılgısını azaltır.	3
Üç ve yedi günlük Frekans hacim çizelgeleri, AÜSS'li hastalarda üriner semptomların güvenilir bir şekilde ölçülmesini sağlar.	2b

Öneriler	Güç Derecesi
Belirgin bir depolama bileşeni veya noktüri ile alakalı erkek AÜSS'yi değerlendirmek için mesane günlüğü kullanın.	Güçlü
Hastaya en az üç gün süreyle mesane günlüğünü doldurmasını söyleyin.	Güçlü

4.4 Fizik muayene ve dijital rektal muayene

Fizik muayene özellikle suprapubik bölge, dış genital bölge, perine ve alt ekstremitelere odaklanarak yapılmalıdır. Üretral akıntı, mea darlığı, fimozis ve penis kanseri dışlanmalıdır.

4.4.1 Dijital-rektal muayene ve prostat büyüklüğü değerlendirmesi

Dijital-rektal muayene (DRM), prostat hacmini değerlendirmenin en basit yoludur, ancak prostat hacmi ile korelasyonu zayıftır. DRM için kalite kontrol prosedürleri tanımlanmıştır [44]. Transrektal ultrason (TRUS), prostat hacmini belirlemede DRM'den daha isabetlidir. Prostat hacminin, DRM ile olduğundan daha az tahmin edilmesi, özellikle TRUS ile ölçümde hacim > 30 mL üstünde olduğu durumlarda artar [45]. Ürologların prostat hacmini daha doğru tahmin etmelerine yardımcı olmak için bir görsel yardım modeli geliştirilmiştir [46]. Bir çalışma, DRM'nin > veya < 50 mL prostat hacimleri arasında ayrım yapmak için yeterli olduğu sonucuna varmıştır [47].

Kanıt Özeti	KD
Fizik muayene, hastanın tıbbi değerlendirmesinin ayrılmaz bir parçasıdır.	4
Prostat hacmini değerlendirmek için dijital-rektal muayene kullanılabilir; ancak, gerçek prostat hacmiyle korelasyon zayıftır.	3

Öneri	Güç Derecesi
Erkek AÜSS değerlendirmesinde dijital rektal muayeneyi içerecek şekilde fizik muayene yapın.	Güçlü

4.5 İdrar Tahlili

AÜSS ile başvuran herhangi bir hastanın ilk değerlendirmesine idrar yolu enfeksiyonları (İYE), mikrohematüri ve diyabetes mellitus gibi durumları tanımlamak için idrar tahlili (dipstik veya sediment) dahil edilmelidir. Anormal bulgular tespit edilirse, diğer EAU Kılavuzlarına, örneğin idrar yolu kanserleri ve ürolojik enfeksiyonlara ilişkin kılavuzlara göre başka testler önerilir [48-51].

AÜSS'li hastaların birincil yönetiminde çoğu kılavuzda idrar tahlili önerilmektedir [52, 53]. Sınırlı kanıt olsa da, genel fikir birliği faydaların maliyetlerden daha ağır bastığı yönündedir [54]. Akut sıklık ve dizüri

olmaksızın AÜSS'li erkeklerde İYE tanısı için üriner dipstick/mikroskopinin değeri ise sorgulanan bir konudur [55].

Kanıt Özeti	KD
İdrar tahlili (dipstik veya sediment), daha fazla değerlendirme gerektiren bir İYE, proteinüri, hematüri veya glikozüri gösterebilir.	3
İdrar tahlilinin faydası maliyetinden daha ağır basmaktadır.	4

Öneri	Güç Derecesi
İdrar analizini (dipstik veya sediment) AÜSS'li erkeklerin değerlendirilmesinde kullanın.	Güçlü

4.6 Prostat-spesifik antijen

4.6.1 Prostat-spesifik antijen ve prostat hacminin tahmini

AÜSS olan ve BPO'su olduğu tahmin edilen erkeklerde plasebo kontrollü çalışmaların birleştirilmiş analizi, prostat spesifik antijenin (PSA) çeşitli prostat hacim eşikleri (30 mL, 40 mL ve 50 mL) için, 0.76-0.78 arası eğri altındaki alanlar (EAA) ile prostat hacmini değerlendirmede iyi bir tahmin değerine sahip olduğunu göstermiştir. %65-70 arasında bir duyarlılık ile %70'lik bir özgüllük elde etmek için, sırasıyla 50'li, 60'lı ve 70'li yaşlarda prostat bezleri 40 mL'yi geçen BPH'li erkekleri tespit için yaşa özgü kriterler PSA değerleri > 1,6 ng/mL, > 2,0 ng/mL ve > 2,3 ng'dir [56].

Hollanda'da toplum temelli geniş bir çalışmada PSA ve prostat hacmi arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur [57]. 1.5 ng/mL'lik bir PSA eşik değeri, %78'lik bir pozitif prediktif değer (PPD) ile > 30 mL'lik bir prostat hacmini en iyi şekilde tahmin edebilir. Prostat hacminin tahmini, toplam ve serbest PSA'ya da dayanabilir. Her iki PSA formu da vakaların > %90'ında TRUS prostat hacmini (± %20) öngörmektedir [58, 59].

4.6.2 *Prostat-spesifik antijen ve prostat kanseri olasılığı*

PSA'nın prostat kanseri tanısındaki rolü, EAU Prostat Kanseri Kılavuzunda sunulmaktadır [60]. AÜSS'li erkeklerde prostat kanserini teşhis etmek için serum PSA testinin kullanılmasının potansiyel yararları ve zararları hasta ile tartışılmalıdır.

4.6.3 *Prostat-spesifik antijen ve BPO ile ilişkili sonuçların tahmini*

Serum PSA, prostat büyümesinin prostat hacmine göre daha güçlü bir göstergesidir [61]. Ek olarak, PLESS çalışması, PSA'nın semptomlar, hayat kalitesi/rahatsızlık ve maksimum akış hızındaki (Qmax) değişiklikleri de öngördüğünü göstermiştir [62]. Konservatif tedavi ile takip edilen erkeklerle ilgili uzun süreli bir çalışmada, PSA'nın klinik ilerlemenin hakkında önemli bir öngörü belirteci olduğu görüldü [63, 64]. Büyük çift kör çalışmaların plasebo kollarında, başlangıç serum PSA'sı, akut üriner retansiyon ve BPO ile ilişkili cerrahi riskini öngördü [65,66]. Eşdeğer bir bağlantı Olmsted County Study tarafından da doğrulandı. Başlangıç PSA değeri > 1.4 ng/mL olan erkeklerde tedavi riski daha yüksekti [67]. BPO'lu hastalar daha yüksek PSA düzeyine ve daha büyük prostat hacimlerine sahip olduğu görünmektedir. BPO'nun saptanması için PSA'nın pozitif prediktif değerinin yakın zamanda %68 olduğu gösterilmiştir [68]. Ayrıca, epidemiyolojik bir çalışmada, yüksek serbest PSA düzeyleri, toplam PSA düzeylerinden bağımsız olarak klinik BPH'yi öngörebilir [69].

Kanıt Özeti	KD
Prostat spesifik antijen (PSA), prostat hacmini değerlendirmek için iyi bir tahmin değerine sahiptir ve prostat büyümesinin güçlü şekilde öngörür.	1b
Başlangıç PSA değeri akut üriner retansiyonu ve BPO'ya bağlı cerrahi riskini tahmin edebilir.	1b

Öneriler	Güç Derecesi
Prostat kanserini tespit etmek hasta yönetiminizi değiştirecekse Prostat spesifik antijeni (PSA) ölçün.	Güçlü
Tedaviye ve/veya karar verme sürecine yardımcı oluyorsa PSA'yı ölçün	Güçlü

4.7 Böbrek fonksiyonu ölçümü

Böbrek fonksiyonu, serum kreatinin veya tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) ile değerlendirilebilir. Hidronefroz, böbrek yetmezliği veya idrar retansiyonu, BPO belirti veya semptomları olan hastalarda daha yaygındır [70]. Bu komplikasyonlardan BPO sorumlu olabilse de, mekanizma hakkında kesin bir kanıt yoktur [71].

Bir çalışma AÜSS'li erkeklerin %11'inde böbrek yetmezliği olduğunu bildirdi [70]. Ne semptom skoru ne de yaşam kalitesi, serum kreatinin seviyesi ile ilişkili değildi. Diabetes mellitus veya hipertansiyon, yüksek kreatinin konsantrasyonunun en olası nedenleriydi. Comiter ve ark., [72] nörojenik olmayan işeme disfonksiyonunun

yüksek kreatinin seviyeleri için bir risk faktörü olmadığını bildirmiştir. Koch ve ark., [73], yalnızca yüksek kreatinin düzeyine sahip olanların böbreğin araştırma amaçlı ultrasonuna (US) ihtiyaç duyduğu sonucuna varmıştır.

Olmsted County Çalışmasında toplum içinde yaşayan erkeklerde BPO (prostat hacmi değil) ve kronik böbrek hastalığının (KBH) belirti ve semptomları arasında kesitsel bir ilişki vardı [74]. AÜSS ile başvuran ardışık 2741 hastada Qmax'ta azalma, hipertansiyon ve/veya diyabet öyküsü KBH ile ilişkilendirilmiştir [75]. Başka bir çalışma, orta-şiddetli AÜSS'li orta yaşlı erkeklerde Qmax ve eGFR arasında bir korelasyon olduğunu göstermiştir [76]. Böbrek yetmezliği olan hastalar, ameliyat sonrası komplikasyon gelişme riski altındadır [77].

Kanıt Özeti	**KD**
AÜSS ile başvuran hastalarda azalmış Qmax ve hipertansiyon ve/veya diyabet öyküsü KBH ile ilişkilidir.	3
Böbrek yetmezliği olan hastalarda ameliyat sonrası komplikasyon gelişme riski yüksektir.	3

Öneri	**Güç Derecesi**
Öykü ve klinik muayeneye dayanarak veya hidronefroz varlığında veya erkek AÜSS için cerrahi tedavi düşünüldüğünde böbrek yetmezliğinden şüpheleniliyorsa böbrek fonksiyonunu değerlendirin.	Güçlü

4.8 Postmiksiyonel rezidüel idrar

Postmiksiyonel rezidüel (PMR) idrar, transabdominal US, mesane görüntülemesi veya kateterizasyon ile değerlendirilebilir. Yüksek PMR hacimleri obstrüksiyonun ve/veya kötü detrusor fonksiyonunun/detrusör aktivite yetersizliğinin bir sonucu olabileceğinden, postmiksiyonel rezidü mutlaka mesane çıkım obtrüksiyonu ile ilişkili değildir [78, 79]. 50 mL'lik bir PMR eşiği kullanıldığında, PMR ölçümünün tanısal doğruluğu, mesane çıkım obstrüksiyonu tahmini için %63'lük bir pozitif prediktif değerine ve %52'lik bir negatif prediktif değere sahiptir [80]. Büyük miktarda PMR, tedaviye ve özellikle dikkatli izleme zayıf bir yanıt gösterebilmesine rağmen, aktif izlem veya tıbbi tedavi için bir kontrendikasyon değildir. Hem MTOPS hem de ALTESS çalışmalarında, yüksek bir başlangıç PMR, semptom progresyonu riskinin artmasıyla ilişkilendirildi [65,66].

Zaman içinde PMR'deki değişikliklerin izlenmesi, akut üriner retansiyon riski taşıyan hastaların belirlenmesine olanak sağlayabilir [81]. Bu, antimuskarinik ilaç kullanan hastaların tedavisi için özellikle önemlidir. Buna karşılık, bazal PMR'nin α1-bloker veya aktif izlem hastalarında BPO ile ilişkili invazif tedavi riski için çok az prognostik değeri vardır [82]. Ancak, büyük test-tekrar test değişkenliği ve sonuç çalışmalarının eksikliği nedeniyle, tedavi kararı için henüz bir PMR eşiği belirlenmemiştir; bu bir araştırma önceliğidir.

Kanıt Özeti	**KD**
50 mL'lik bir PMR eşiği kullanan PMR ölçümünün tanısal doğruluğu, mesane çıkım obstrüksiyonu tahmini için %63'lük bir bir pozitif prediktif değerine ve %52'lik bir negatif prediktif değere sahiptir.	3
Zaman içinde PMR'deki değişikliklerin izlenmesi, akut üriner retansiyon riski altındaki hastaların tanımlanmasına izin verebilir.	3

Öneri	**Güç Derecesi**
AÜSS'si olan erkeklerin incelenmesinde PMR ölç.	Zayıf

4.9 Üroflowmetri

İdrar akış hızı değerlendirmesi, yaygın olarak kullanılan bir non-invaziv ürodinamik testtir. Anahtar parametreler Qmax ve akış modelidir. Üroflowmetri parametreleri tercihen işeme hacmi > 150 mL ile değerlendirilmelidir. Qmax hasta içi varyasyona eğilimli olduğundan [83, 84], özellikle boşaltılan hacim < 150 mL ise veya Qmax veya akış paterni anormal ise, üroflowmetri ölçümlerini tekrarlamak yararlıdır.

Mesane çıkım obstrüksiyonunu saptamak için üroflowmetrinin tanısal doğruluğu önemli ölçüde değişir ve eşik değerlerinden büyük ölçüde etkilenir. 10 mL/s'lik bir Qmax eşiği, mesane çıkım obstrüksiyonu için %70 özgüllüğe, %70'lik bir pozitif prediktif değerine ve %47'lik bir duyarlılığa sahiptir. 15 mL/s'lik bir Qmax eşik değeri kullanılarak özgüllük %38, pozitif prediktif değeri %67 ve duyarlılık %82 idi [85]. Qmax > 15 mL/s ise, fizyolojik telafi edici süreçler, Mesane çıkım obstrüksiyonunun dışlanamayacağı anlamına gelir. Düşük Qmax, mesane çıkım obstrüksiyonu [86], detrüsör yetersiz aktivitesi veya yetersiz doldurulmuş mesanenin [87] bir sonucu olarak ortaya çıkabilir. Bu nedenle, altta yatan mekanizmalar arasında ayrım yapamadığı için tanı testi olarak sınırlıdır. Özgüllük, tekrarlanan üroflowmetriler sonucu ile iyileştirilebilir. Üroflowmetri, tedavi sonuçlarını izlemek [88] ve semptomları objektif bulgularla ilişkilendirmek için kullanılabilir.

Kanıt Özeti	**KD**
Mesane çıkım obstrüksiyonunu saptamak için üroflowmetrinin tanısal doğruluğu önemli ölçüde değişir ve eşik değerlerinden büyük ölçüde etkilenir. Özgüllük, tekrarlanan akış hızı testi ile iyileştirilebilir.	2b

Öneriler	Güç Derecesi
Erkek AÜSS'nin ilk değerlendirmesinde üroflowmetri ölçün.	Zayıf
Tıbbi veya invaziv tedaviden önce üroflowmetri gerçekleştirin.	Güçlü

4.10 Görüntüleme

4.10.1 Üst üriner sistem

AÜSS'li erkekler, genel popülasyonla karşılaştırıldığında, üst sistem malignitesi veya diğer anormallikler açısından yüksek risk altında değildir [73, 89-91]. Çeşitli argümanlar, intravenöz ürografi yerine renal ultrason (US) kullanımını desteklemektedir. Ultrason, renal kitlelerin daha iyi karakterizasyonuna, karaciğer ve retroperitonun incelenmesine ve mesane, PMR ve prostatın aynı anda değerlendirilmesine, daha düşük bir maliyet, radyasyon dozu olmaması ve daha az yan etki ile birlikte izin verir [89]. Ultrason, fazla PMR kalan, hematüri veya ürolitiyazis öyküsü olan erkeklerin değerlendirilmesi için kullanılabilir.

Kanıt Özeti	KD
AÜSS'li erkekler, genel popülasyonla karşılaştırıldığında, üst sistem malignitesi veya diğer anormallikler açısından yüksek risk altında değildir.	3
Ultrason, fazla PMR kalan, hematüri veya ürolitiyazis öyküsü olan erkeklerin değerlendirilmesi için kullanılabilir.	4

Öneri	Güç Derecesi
AÜSS'li erkeklerde üst üriner sistem ultrasonu yapın.	Zayıf

4.10.2 Prostat

Prostat görüntülemesi transabdominal USG, TRUS, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ile yapılabilir. Ancak günlük pratikte prostat görüntülemesi transabdominal (suprapubik) USG veya TRUS ile yapılır [89].

4.10.2.1 Prostat boyutu ve şekli

Prostat boyutunun değerlendirilmesi, girişimsel tedavi, yani açık prostatektomi (AP), enükleasyon teknikleri, transüretral rezeksiyon, prostatın transüretral insizyonu (TUIP) veya minimal invaziv tedavilerin seçimi için önemlidir. 5α-redüktaz inhibitörleri (5-ARI'ler) ile tedavi öncesi ölçüm de önemlidir. Prostat hacmi, semptom progresyonunu ve komplikasyon riskini öngörür [91].

Transrektal US, transabdominal hacim ölçümünden üstündür [92, 93]. Median lob varlığı, minimal invaziv yaklaşım planlanan hastalarda tedavi seçimine rehberlik edebilir, çünkü medial lob varlığı bazı minimal invaziv tedaviler için bir kontrendikasyon olabilir (bkz. bölüm 5.3).

Kanıt Özeti	KD
Prostat boyutunun TRUS veya transabdominal US ile değerlendirilmesi, girişimsel tedavinin seçimi için ve 5-ARI'lerle tedaviden önce önemlidir.	3

Öneriler	Güç Derecesi
Uygun ilacın seçimine yardımcı oluyorsa, erkek AÜSS için tıbbi tedaviyi düşünürken prostat görüntülemesi yapın.	Zayıf
Cerrahi tedavi düşünürken prostat görüntülemesi yapın.	Güçlü

4.10.3 Voiding sistoüretrografi

AÜSS'li erkeklerin rutin tanısal voiding sistoüretrografi (VCUG) önerilmemektedir, ancak vezikoüreteral reflü, mesane divertikülü veya üretral patolojilerin saptanmasında faydalı olabilir. Retrograd üretrografi, şüpheli üretral darlıkların değerlendirilmesi için ek olarak yararlı olabilir.

4.11 Üretrosistoskopi

AÜSS ile başvuran mikroskobik veya makroskopik hematüri, üretra darlığı veya mesane kanseri öyküsü olan hastalara tanısal değerlendirme sırasında üretrosistoskopi yapılmalıdır. Prostatik median lobun üretrosistoskopi ile değerlendirilmesi, median lob varlığının kontrendikasyon olduğu girişimsel tedaviler düşünüldüğünde yapılmalıdır.

Prospektif bir çalışma, üroflowmetri ve üretrosistoskopi kullanarak AÜSS'li 122 hastayı değerlendirdi [94]. Sistoskopide mesane trabekülasyonu olmayan 60 hastanın %25'inde, hafif trabekülasyonu olan 73 hastanın %21'inde ve sistoskopide belirgin trabekülasyonu olan 40 hastanın %12'sinde ameliyat öncesi Qmax normaldi. Divertikül ile başvuran 21 hastanın hepsinde düşük Qmax vardı.

Başka bir çalışma, 53-83 yaşları arasındaki 39 semptomatik erkekte mesane trabekülasyonunun derecesi (I'den IV'e derecelendirilmiş) ile ameliyat öncesi Qmax değeri arasında anlamlı bir ilişki olmadığını göstermiştir [95]. Bu konuda yayınlanan en büyük çalışma AÜSS'li 492 yaşlı erkekte üretroskopik bulguların ürodinamik çalışmalarla ilişkisini incelemiştir [96]. Yazarlar, sistoskopik görünüm (mesane trabekülasyonu ve üretral oklüzyon derecesi) ile ürodinamik indeksler, detrüsor aşırı aktivitesi (DAA) ve düşük kompliyans arasında bir ilişki olduğunu belirtmişlerdir. Bununla birlikte, normal sistoskopik bulguları olan hastaların %15'inde mesane çıkım obstrüksiyonu mevcutken, ciddi trabekülasyon varlığında bile hastaların %8'inde obstrüksiyon olmadığı belirtilmelidir [96].

Kanıt Özeti	**KD**
AÜSS ile başvuran mikroskobik veya makroskopik hematüri, üretra darlığı veya mesane kanseri öyküsü olan hastalara tanısal değerlendirme sırasında üretrosistoskopi yapılmalıdır.	3
Çalışmaların hiçbiri üretrosistoskopik ve ürodinamik bulgular arasında güçlü bir ilişki belirlemedi.	3

Öneri	**Güç Derecesi**
Bulgular tedaviyi değiştirecekse, AÜSS'li erkeklerde minimal invaziv/cerrahi tedavilerden önce üretrosistoskopi yapın.	Zayıf

4.12 Ürodinami

Erkek AÜSS'de kullanılan en yaygın invaziv ürodinamik teknikler, dolum sistometrisi ve basınç akış çalışmalarıdır. Ürodinaminin temel amacı, AÜSS'nin işlevsel mekanizmalarını keşfetmek, olumsuz sonuçlar için risk faktörlerini belirlemek ve ortak karar verme için bilgi sağlamaktır. Çoğu şart ve koşul (ör. Detrüsör aşırı aktivitesi, düşük kompliyans, mesane çıkım obstrüksiyonu/BPO, detrüsör yetersiz aktivitesi) ürodinamik inceleme ile tanımlanır.

4.12.1 Mesane çıkım obstrüksiyonunun teşhisi

Basınç akış çalışmaları, işeme sırasında artan detrusor basıncı ve azalan idrar akış hızı ile karakterize olan mesane çıkım obstrüksiyonunun şiddetini teşhis etmek ve tanımlamak için kullanılır. Mesane çıkım obstrüksiyonu/BPO, azalmış idrar akış hızı ile birlikte işeme sırasında azalmış detrusor basıncı sergileyen detrüsör yetersiz aktivitesinden ayırt edilmelidir [6].

Ürodinamik testler aynı zamanda DAA'sini de tanımlayabilir. Çalışmalar, mesane çıkım obstrüksiyonu ve detrüsör aşırı aktivitesi arasında bir ilişki tanımlamıştır [97, 98]. BPO'ya dayandırılan AÜSS'li erkeklerde detrüsör aşırı aktivitesi, %61 oranında mevcuttu ve bağımsız olarak mesane çıkım obstrüksiyonu derecesi ve yaşlanma ile ilişkiliydi [97].

AÜSS'li erkeklerde detrüsör yetersiz aktivitesi prevalansı %11-40'tır [99, 100]. Detrusor kontraktilitesi uzun vadeli olarak mesane çıkım obstrüksiyonunda azalmaz ve mesane çıkım obstrüksiyonunun cerrahi olarak rahatlatılması kontraktiliteyi iyileştirmez [101, 102]. Bir randomize kontrüllü çalışma, ürodinaminin üriner semptomları artırmadan ameliyatı azaltıp azaltamayacağını araştırdı. UPSTREAM çalışması, İngiltere'deki 26 hastanede, ameliyatın bir seçenek olduğu rahatsız edici AÜSS'si olan erkeklerde yapılan bir eşdeğerlikli randomize kontrüllü çalışmaydı. 820 erkekten 153/408'i (%38) ürodinami çalışma kolunda, 138/384'ü (%36) rutin bakım kolunda ameliyat edildi. Her iki kolda benzer ilişkili olaylar ve on bir ilişkisiz ölümle birlikte toplam 428 olumsuz gelişme kaydedildi. Ürodinamik çalışma grubu, IPSS için rutin bakım grubundan daha aşağı değildi, ancak ürodinamik çalışmalar cerrahi oranlarını düşürmedi. Yazarlar, komplike olmayan AÜSS'nin değerlendirilmesinde ürodinamik çalışmanın rutin kullanımının sınırlı bir rolü olduğu ve seçici olarak kullanılması gerektiği sonucuna varmışlardır [103]. Ürodinamik inceleme yapılırsa, sıkı bir kalite kontrolü zorunludur [104].

Testin invaziv doğası nedeniyle, ürodinamik inceleme genellikle yalnızca konservatif tedavi başarısız olursa sunulur. Kılavuzlar Paneli yaşa, diğer tanı testlerinden elde edilen bulgulara ve önceki tedavilere dayalı olarak basınç akım çalışması için spesifik endikasyonları belirlemeye çalıştı. Panel, > 80 yaş ve < 50 yaş erkekler için basınç akım çalışması için farklı zorunluluk dereceleri belirtmiştir, bu da kanıt eksikliğini yansıtmaktadır. Ek olarak, Panel, Qmax < 10 mL/s ile mesane çıkım obstrüksiyonunun muhtemel olduğunu kabul etmesine rağmen, rahatsız edici derecede işeme AÜSS'si olan ve Qmax > 10 mL/s olan erkeklerde cerrahi düşünüldüğünde basınç akım çalışmasının uygulanması gerekip gerekmediği konusunda bir fikir birliği yoktu. Basınç akım çalışması mutlaka yapılmasına gerekli değildir.

Daha önce radikal pelvik cerrahi geçirmiş olanlar da dahil olmak üzere nörolojik hastalığı olan hastalar, EAU Nöro-Üroloji Kılavuzlarına göre değerlendirilmelidir [105].

4.12.2 Videoürodinami

Videoürodinami ek anatomik ve fonksiyonel bilgiler sağlar ve klinisyen hastanın AÜSS'sinin patofizyolojik mekanizmasını anlamak için bunun gerekli olduğunu düşünürse önerilebilir.

Kanıt Özeti	**KD**
Ürodinami, prostat ameliyatı öncesi tüm hastalara uygulanacak rutin bir test değildir.	3

Öneriler	Güç Derecesi
Basınç-akım çalışmasını yalnızca belirli endikasyonlar için bireysel hastalarda, invaziv tedaviden önce veya AÜSS'nin altta yatan patofizyolojisinin daha fazla değerlendirilmesinin gerekli olduğu durumlarda gerçekleştirin.	Zayıf
AÜSS için daha önce başarısız (invaziv) tedavi görmüş erkeklerde basınç-akım çalışması yapın.	Zayıf
> 150 mL idrar yapamayan invaziv tedaviyi düşünen erkeklerde basınç-akım çalışması yapın.	Zayıf
Rahatsız edici düzeyde işeme AÜSS'si olan ve Qmax > 10 mL/s olan erkeklerde ameliyat düşünüldüğünde basınç-akım çalışması yapın.	Zayıf
Rahatsız edici düzeyde işeme AÜSS'si olan ve PMR'si > 300 mL olan erkeklerde invazif tedavi düşünüldüğünde basınç-akım çalışması yapın.	Zayıf
Rahatsız edici düzeyde işeme AÜSS'si olan ve > 80 yaş erkeklerde invazif tedavi düşünüldüğünde basınç-akım çalışması yapın.	Zayıf
Rahatsız edici düzeyde işeme AÜSS'si olan ve <50 yaş erkeklerde invazif tedavi düşünüldüğünde basınç-akım çalışması yapın.	Zayıf

4.13 AÜSS'li erkeklerde mesane çıkım obstrüksiyonu tanısında non-invaziv testler

4.13.1 Prostat konfigürasyonu/intravezikal prostat protrüzyonu

Prostat konfigürasyonu, varsayılan daire alanı oranı [106] kavramı kullanılarak TRUS ile değerlendirilebilir. Varsayılan daire alanı oranı, prostatın transvers US görüntüsünün dairesel bir şekle ne kadar yaklaştığını değerlendirir. Prostat daha dairesel hale geldikçe oran bire doğru eğilim gösterir. Varsayılan daire alanı oranı > 0.8 olduğunda BPO teşhisi için, bu oranının duyarlılığı %77, özgüllük %75 olmuştur [106].

İntravezikal prostat protrüzyonunun ultrason ölçümü, mesane hacmi 150-250 mL olan suprapubik olarak yerleştirilmiş bir USG kullanarak orta sagital düzlemde prostat medyan lobunun ucu ile mesane boynu arasındaki mesafeyi değerlendirir; I. derece protrüzyon 0-4.9 mm, II. derece 5-10 mm ve III. derece > 10 mm'dir.

İntravezikal prostat protrüzyonu, ürodinamik testte BPO (varlığı ve şiddeti) ile %94 pozitif prediktivite değeri ve %79 negatif prediktivite değeri ile iyi korelasyon gösterir [107]. İntravezikal prostat protrüzyonu prostat hacmi, detrüsör aşırı aktivitesi, mesane kompliyansı, maksimum üriner akışta detrusor basıncı, mesane çıkım obstrüksiyonu indeksi ve PMR ile korelasyon gösterebilir ve ayrıca Qmax ile negatif korelasyon gösterebilir [108]. Ayrıca, intravezikal prostat protrüzyonu akut üriner retansiyonundan sonra katater çekilip spontan miksiyon gözlenmesinin sonucunu da başarılı bir şekilde öngördüğü görülmektedir [109, 110]. Ancak, gözlemci içi veya gözlemciler arası değişkenlik ve öğrenme eğrisi ile ilgili hiçbir bilgi henüz mevcut değildir. Bu nedenle, intravezikal prostat protrüzyonu, AÜSS'li erkeklerde BPO'yu tahmin etmek için uygun bir seçenek olsa da, erkek AÜSS'nin değerlendirilmesinde basınç akım çalışmasına non-invaziv bir alternatif olarak intravezikal prostat protrüzyonunun rolü halen değerlendirilmektedir.

4.13.2 Mesane/detrüsör duvar kalınlığı ve ultrasonla tahmin edilen mesane ağırlığı

Mesane duvar kalınlığı (MDK) değerlendirmesi için mukoza ile adventisya arasındaki mesafe ölçülür. detrüsör duvar kalınlığı (DDK) değerlendirmesi için gereken tek ölçüm, mukoza ve adventisya arasına sıkıştırılmış detrüsördür [111].

Mesane duvar kalınlığı ve basınç-akım çalışması parametreleri arasında bir korelasyon bildirilmiştir. 150 mL mesane dolumu ile ön mesane duvarında 5 mm'lik bir eşik değeri, mesane çıkım obstrüksiyonu olan ve olmayan hastaları ayırt etmede en iyisidir [112]. Mesane doluluğu > 250 mL olan ön mesane duvarındaki detrüsör duvar kalınlığı (mesane çıkım obstrüksiyonlu için eşik değeri > 2 mm), pozitif prediktif değeri %94 ve özgüllüğü %95 olup, ve basınç-akım çalışması ile %89 uyum sağlar [73]. AÜSS'li hastalarda detrüsör duvar kalınlığı için 2.0 ,2.5 veya 2.9 mm'lik eşik değerleri mesane çıkım obstrüksiyonlu hastaların sırasıyla %81, %89 ve %100'ünü tanımlayabilmektedir [113].

Tüm çalışmalar, mesane duvar kalınlığı veya detrüsör duvar kalınlığı ölçümlerinin mesane çıkım obstrüksiyonunu saptamak için üroflowmetri, PMR, prostat hacmi veya belirti şiddeti ölçümlerinin Qmax veya Qort'sından daha yüksek tanısal doğruluğa sahip olduğunu bulmuştur. Bir çalışmada, normal ürodinamisi, mesane çıkım obstrüksiyonu veya detrüsör aşırı aktivitesi olan hastalar arasında mesane duvar kalınlığında herhangi bir fark gözlenmedi. Bununla birlikte, çalışma mesane duvar kalınlığını ölçmek için belirli bir mesane dolum hacmini kullanmamıştır [114]. Yöntemin dezavantajları arasında standardizasyon olmaması ve hangi ölçümün (mesane duvar kalınlığı/detrüsör duvar kalınlığı) tercih edildiğini gösteren kanıt olmaması yer alır [115]. Bu nedenle, AÜSS'li erkeklerin tanısal incelemesi için mesane duvar kalınlığı/detrüsör duvar kalınlığı ölçümü önerilmez.

Ultrasonla tahmin edilen mesane ağırlığı, 35 g'lık bir cut-off değerinde %86'lık bir tanısal doğrulukla mesane çıkım obstrüksiyonunu tanımlayabilir [116, 117]. Şiddetli AÜSS ve yüksek Ultrasonla tahmin edilen mesane ağırlığı olması (> 35 g), α-bloker kullanan erkeklerde prostat/BPH cerrahisi için risk faktörleridir [118].

4.13.3 İnvazif olmayan basınç-akım çalışmaları

İzovolümetrik mesane basıncını tahmin etmek için akışın kesildiği penil kelepçe yöntemi, testin tekrarlanabilirliği [119] ve gözlemciler arası anlaşma [120] ile umut verici veriler göstermektedir. Ayrıca bir nomogram da türetilmiştir [121], akışın kesilmediği bir yöntem ise araştırılmaktadır [122].

Harici kondom yöntemiyle [123] oluşturulan veriler, hastaların büyük bir kısmında [124] invazif basınç-akım çalışmaları ile koreledir. Direnç indeksi [125] ve prostatik üretral açı [126] da önerilmiştir, ancak halen deneyseldir.

4.13.4 ***AÜSS'li erkeklerde mesane çıkım obstrüksiyonu tanısında non-invaziv testlerin basınç-akım çalışmaları ile karşılaştırıldığında tanısal performansı***

AÜSS'li erkeklerde mesane çıkım obstrüksiyonu tanısında non-invaziv testlerin tanısal performansı ile basınç-akım çalışmasının karşılaştırılması bir sistematik derlemede incelenmiştir [127]. Bu derlemeye toplam 42 çalışma dahil edilmiştir. Çoğunluğu prospektif kohort çalışmalarıydı ve aşağıdaki invaziv olmayan testlerin tanısal doğruluğu değerlendirildi: penil kelepçe testi; üroflowmetri; mesane duvar kalınlığı/detrüsör duvar kalınlığı; mesane ağırlığı; harici kondom kateter yöntemi; Intravezikal prostatik protrüzyon; Doppler USG; prostat hacmi/boyu; ve yakın kızılötesi spektroskopi. Genel olarak, çalışmaların çoğunluğunun bias riski düşük olmasına rağmen, bu non-invaziv testlerin tanısal doğruluğuna ilişkin veriler, mesane çıkım obstrüksiyonunu tanımlamak için kullanılan eşik değerleri, mesane çıkım obstrüksiyonunun farklı ürodinamik tanımları açısından çalışmaların heterojenliği ve her test için az sayıda çalışma nedeniyle sınırlıdır. Non-invaziv testlerin özgüllüğü, duyarlılığı, pozitif prediktivite değeri ve negatif prediktivite değeri oldukça değişken olduğu bulundu. Bu nedenle, birkaç test mesane çıkım obstrüksiyonunun invaziv olmayan teşhisine ilişkin umut verici sonuçlar gösterse de, invaziv ürodinami hala tercih edilen modalitedir.

Kanıt Özeti	**KD**
İnvaziv olmayan testlerin tanısal doğruluğuna ilişkin veriler, çalışmaların heterojenliği ve her test için az sayıda çalışma ile sınırlıdır.	1a
İnvaziv olmayan testlerin özgüllüğü, duyarlılığı, pozitif prediktivite ve negatif prediktivite değeri oldukça değişkendi	1a

Öneri	**Güç Derecesi**
Erkeklerde mesane çıkım obstrüksiyonunu teşhis etmek için basınç-akım çalışmalarına alternatif olarak non-invaziv testler önermeyin.	Güçlü

4.14 Yeni değerlendirme yöntemleri

4.14.1 ***Görsel prostat semptom skoru***

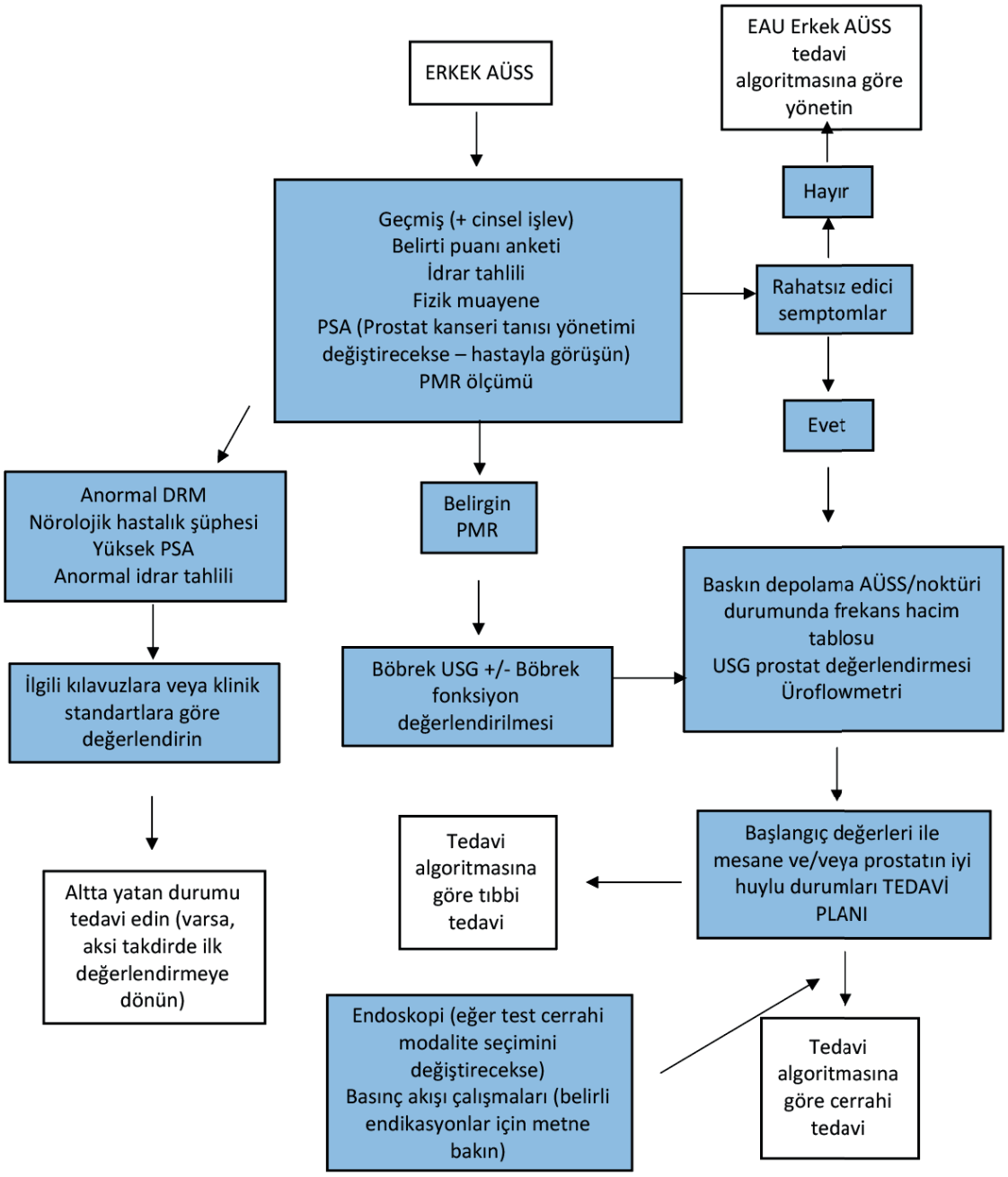
Yeni bir görsel prostat semptom skoru (VPSS), IPSS'ye karşı prospektif olarak test edilmiştir ve IPSS skoru ile pozitif korelasyon göstermiştir [128, 129]. Bu görsel puan, okuryazarlığı sınırlı olan erkeklerde bir seçenek olarak kullanılabilir.

4.14.2 ***Mikro-RNA***

MiR-221 kullanımının, BPH'nin erken tanı ve tedavisinde bir biyobelirteç ve yeni bir hedef olarak kullanılma potansiyeline sahip olduğu gösterilmiştir [130].

Şekil 2: 40 yaş ve üzeri erkeklerde AÜSS değerlendirme algoritması

Okuyucuların, her bir testin mevcut konumunu ayrıntılı olarak vurgulayan tam metni okumaları şiddetle tavsiye edilir.



DRM = dijital-rektal muayene; FVC = frekans hacim çizelgeleri; AÜSS = Alt üriner system semptomlaro; PCa = prostate kanseri; PSA = prostat specifik antijen; PMR = post-miksiyonel rezidü; USG = ultrasound.

5. HASTALIK YÖNETİMİ

5.1 Konservatif tedavi

5.1.1 Dikkatli Gözlem

AÜSS'li birçok erkek, semptomlarından ilaç tedavisine veya cerrahi müdahaleye ihtiyaç duyacak kadar rahatsız değildir. AÜSS'li tüm erkekler, semptomların şiddetini belirlemek ve komplike olmayan (çoğunlukla) ve komplike AÜSS'li erkekler arasında ayrım yapmak için herhangi bir tedavi başlamadan önce değerlendirilmelidir. Dikkatli gözlem, rahatsız edici olmayan AÜSS'si olan birçok erkek için uygun bir seçenektir, çünkü çok azı akut üriner retansiyona ve komplikasyonlara uğrar (örn. böbrek yetmezliği ve taş), çoğu ise uzun yıllar stabil kalır. Bir çalışmada, hafif AÜSS'si olan Dikkatli gözlem yapılan erkeklerin yaklaşık %85'i bir yılda stabil seyretti [134].

Orta derecede AÜSS'si olan erkeklerde prostatın transüretral rezeksiyonunu (TURP) ve Dikkatli gözlemi karşılaştıran bir çalışma, özellikle yüksek düzeyde şikayeti olan cerrahi grubun mesane fonksiyonunun (akış hızları ve PMR hacimleri) iyileştirdiğini; Dikkatli gözlem hastalarının %36'sı beş yıl içinde cerrahiye geçtiğini ve Dikkatli gözlem grubunda %64'ü iyi durumda kaldığını göstermiştir [135, 136]. Şikayetlerinin artması ve PMR hacimleri, dikkatli gözlem başarısızlığının en güçlü öngörücüleridir. Hafif-orta derecede komplike olmayan AÜSS'si olan ve semptomlarından çok rahatsız olmayan erkekler dikkatli gözlem için uygundur.

5.1.2 Davranış ve diyet değişiklikleri

Bu tür bir yönetimin aşağıdaki bileşenleri içermesi alışılagelmiştir:

- eğitim (hastanın durumu hakkında);
- güvence (kanserin üriner semptomların bir nedeni olmadığı);
- periyodik izleme;
- yaşam tarzı değişiklikleri [133, 134, 137, 138] örneğin:
  - uygunsuz durumlarda (örneğin gece veya dışarı çıkarken) idrar sıklığını azaltmayı amaçlayan belirli zamanlarda sıvı alımının azaltılması;
  - diüretik ve tahriş edici etkiye sahip olabilen kafein veya alkol alımından kaçınma/ölçülü olma, dolayısıyla sıvı çıkışını, sıklığı, aciliyet ve noktüriyi azaltma;
  - rahat ve ikili işeme tekniklerinin kullanımı;
  - post-miksiyonel damlamayı önlemek için üretral sıvazlama
  - aşırı aktif mesane semptomlarını kontrol etmeye yardımcı olmak için, penisi sıkma, nefes egzersizleri, perineal basınç ve zihni mesaneden ve tuvaletten uzaklaştırmak için zihinsel hileler gibi oyalama teknikleri;
  - erkekleri mesane kapasitelerini ve idrarlar arasındaki süreyi artırmak için sıkıştıklarında tutmaya teşvik eden mesane eğitimi;
  - ilaçları gözden geçirmek ve uygulama zamanını optimize etmek veya ilaçları daha az üriner etkisi olan ilaçlarla değiştirmek (bu öneriler özellikle diüretikler için geçerlidir);
  - beceri, hareketlilik veya zihinsel durumda bozulma olduğunda gerekli yardımı sağlamak;
  - kabızlık tedavisi

Dikkatli gözlemin bir parçası olarak kendi kendine tedavinin hem semptomları hem de ilerlemeyi azalttığına dair kanıtlar mevcuttur [137, 138]. Standart bakıma ek olarak üç kendi kendine bakım yönetimi seansına randomize seçilen erkekler, bir yıla kadar yalnızca standart bakım ile tedavi edilen erkeklere göre daha iyi semptom iyileşmesi ve yaşam kalitesine sahipti [137]. Bir sistematik derleme ve meta-analiz, öz-yönetim müdahalesinin, olağan bakıma kıyasla altı ayda IPSS açısından semptom şiddetini önemli ölçüde azalttığına dair makul kesinlikte tahminlerde bulmuştur [139]. Kendi kendine yönetim ile IPSS puanındaki azalma, altı ile on iki haftada ilaç tedavisi ile elde edilene benzerdi. Kendi kendine yönetim, ilaç tedavisine eklendiğinde altı haftada ufak da olsa ek bir fayda sağladı [139].

5.1.3 Pratik hususlar

Öz bakım yönetiminin bileşenleri bireysel olarak incelenmemiştir. Yaşam tarzı değişikliklerinin yukarıdaki bileşenleri, resmi konsensüs metodolojisinden türetilmiştir [140]. Bu alanda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Kanıt Özeti	**KD**
Dikkatli gözlem, idrar zorluğundan daha az rahatsız olan veya tedaviyi ertelemek isteyen erkekler için genellikle güvenli bir alternatiftir. Beş yıllık bir süre boyunca tedavi başarısızlığı oranı %21 idi; Hastaların %79'u klinik olarak stabildi.	1b
Ek bir çalışma, hastaların% 81'inin ortalama on yedi aylık bir takipten sonra dikkatli gözlemde klinik olarak stabil olduğunu bildirdi.	2

Standart bakıma ek olarak üç kendi kendine yönetim seansına randomize edilen erkekler, bir yıla kadar tek başına standart bakım ile tedavi edilen erkeklere göre daha iyi semptom iyileşmesi ve yaşam kalitesine sahipti. Dikkatli gözlemin bir parçası olarak öz bakım yönetimi hem semptomları hem de ilerlemeyi azaltır.	1b
Kendi kendine yönetim, olağan bakıma kıyasla altı ayda semptom şiddetinde klinik olarak anlamlı bir azalma sağladı. Ayrıca ilaç tedavisine kendi kendine yönetimi eklemenin küçük ama önemli bir ek faydası da vardı.	1b

Öneriler	Güç Derecesi
Hafif/orta dereceli semptomları olan, semptomlarından az düzeyde rahatsız olan erkeklere dikkatli gözlemi önerin.	Güçlü
Erkeklere, tedaviden önce veya tedaviyle birlikte AÜSS yaşam tarzı tavsiyesi ve kişisel bakım bilgileri sunun.	Güçlü

5.2 Farmakolojik tedavi

5.2.1 α1-Adrenoseptör antagonistleri (α1-blokerler)

Etki mekanizması: α1-blokerler, endojen olarak salınan noradrenalinin prostattaki düz kas hücreleri üzerindeki etkisini inhibe etmeyi ve böylece prostat tonusunu ve mesane çıkım obstrüksiyonunu azaltmayı amaçlar [141]. Bununla birlikte, α1-blokerlerin ürodinamik olarak belirlenen mesane çıkış direnci üzerinde çok az etkisi vardır [142] ve AÜSS'nin tedaviyle ilişkili iyileşmesi, obstrüksiyonla zayıf bir şekilde ilişkilidir [143]. Bu nedenle, diğer etki mekanizmaları da ilgili olabilir.

Prostatın dışında yer alan α1-adrenoseptörler (örn. mesane ve/veya omurilik) ve α1-adrenoseptör alt tipleri (α1B- veya α1D-adrenoseptörler) etkilerin aracıları olarak rol oynayabilir. Kan damarlarındaki, prostat dışı diğer düz kas hücrelerindeki ve merkezi sinir sistemindeki alfa 1-adrenoseptörler advers olaylara aracılık edebilir.

Günümüzde mevcut α1-blokerler şunlardır: alfuzosin hidroklorür (alfuzosin); doksazosin mesilat (doksazosin); silodosin; tamsulosin hidroklorür (tamsulosin); terazosin hidroklorür (terazosin); ve naftopidil. Alfa 1-blokerler farklı formülasyonlarda bulunur. Farklı formülasyonlar farklı farmakokinetik ve tolere edilebilirlik profilleri ile sonuçlansa da, farklı formülasyonlar arasındaki klinik etkinlik üzerinde genel fark ihmal edilebilir düzeydedir.

Etkinlik: α1-blokerler arasındaki dolaylı karşılaştırmalar ve sınırlı doğrudan karşılaştırmalar, tüm α1-blokerlerin uygun dozlarda benzer etkinliğe sahip olduğunu göstermektedir [144]. Klinik etkilerin tam olarak gelişmesi birkaç hafta alır, ancak plaseboya göre önemli etkinlik saatler ile günler içinde ortaya çıkabilir [143].

Kontrollü çalışmalar, α1-blokerlerin IPSS'yi tipik olarak yaklaşık %30-40 oranında azalttığını ve Qmax'ı yaklaşık %20-25 oranında artırdığını göstermektedir. Bununla birlikte, karşılık gelen plasebo kollarında da önemli iyileşmeler meydana geldi [63, 145]. Açık etiketli çalışmalarda, %50'ye varan bir IPSS iyileşmesi ve %40'a varan Qmax artışı belgelenmiştir [63, 145]. Yakın tarihli bir sistematik derleme ve meta-analiz, Qmax'taki küçük gelişmeler basınç- akım çalışmasında mesane çıkım obstrüksiyonu indeksindeki ilgili gelişmelere karşılık geldiğinden, Qmax varyasyonunun α1-blokerlerin BPO üzerindeki gerçek etkisini düşük gösterdiğini ileri sürmüştür [146].

Alfa 1-blokerler hem depolama hem de boşaltım AÜSS'yi azaltabilir. Takip süreleri bir yıldan kısa olan çalışmalarda prostat boyutu α1-bloker etkinliğini etkilemez, ancak daha uzun süreli çalışmalarda α1-blokerler daha küçük prostatlı (<40 mL) hastalarda daha etkili görünmektedir [65, 147-150]. α1-blokerlerin etkinliği yaş grupları arasında benzerdir [145]. 8 mg silodosin ile yapılan faz III ve IV denemelerinin birleştirilmiş analizi, toplam, depolama, işeme ve yaşam kalitesi IPSS skorlarındaki iyileşmelerin şiddetli ve şiddetli olmayan AÜSS kohortları için benzer olduğunu göstermiştir [151]. Ek olarak, α1-blokerler uzun süreli çalışmalarda ne prostat boyutunu küçültür ne de akut üriner retansiyonu önler [148-150]; bununla birlikte, son kanıtlar α1-blokerlerin (alfuzosin ve tamsulosin) kullanımının akut üriner retansiyonun çözülmesini kolaylaştırabileceği düşündürmektedir [152]. Bununla birlikte, α1-bloker tedavisi sırasında IPSS azalması ve Qmax iyileşmesinin en az dört yıl boyunca korunduğu görülmektedir.

Tolere edilebilirlik ve güvenlik: Belirli formülasyonların doku dağılımı, alt tip seçiciliği ve farmakokinetik profilleri, spesifik ilaçların tolere edilebilirlik profiline katkıda bulunabilir. α1-blokerlerin en sık görülen yan etkileri asteni, baş dönmesi ve (ortostatik) hipotansiyondur. Vazodilatör etkiler en çok doksazosin ve terazosin ile belirgindir, alfuzosin ve tamsulosin ile daha az görülür [153]. Kardiyovasküler komorbiditesi ve/veya vazoaktif birlikte ilaç tedavisi gören hastalar, α1-blokerin neden olduğu vazodilatasyona duyarlı olabilir [154]. Buna karşılık, α1A seçici bloker silodosin ile hipotansiyon sıklığı plasebo ile karşılaştırılabilir [155]. α1-blokerlerle tedavi edilen > 66 yaşındaki erkeklerin geniş bir retrospektif kohort analizinde, düşme (olasılık oranı [OR] 1.14) ve bir kırık gelişme (OR 1.16) riskleri, büyük olasılıkla indüklenmiş hipotansiyonun bir sonucu olarak artmıştır [156].

2005 yılında, katarakt cerrahisini etkileyen intraoperatif floppy iris sendromu (IFIS) olarak adlandırılan bir olumsuz oküler olay rapor edilmiştir [157]. Alfuzosin, doksazosin, tamsulosin veya terazosin maruziyetinden sonra IFIS üzerine bir meta-analiz, tüm α1-blokerler için artan bir risk gösterdi [158]. Ancak, IFIS için

OR, tamsulosin için çok daha yüksekti. Planlanmış katarakt cerrahisinden önce α1-bloker tedavisine başlamamak akıllıca görünmektedir ve göz doktoruna α1-bloker kullanımı hakkında bilgi verilmelidir.

Bir sistematik derleme, α1-blokerlerin libidoyu olumsuz etkilemediği, erektil fonksiyon üzerinde küçük bir faydalı etkiye sahip olduğu, ancak anormal boşalmaya neden olabileceği sonucuna varmıştır [159]. Başlangıçta anormal boşalmanın retrograd olduğu düşünülüyordu, ancak daha yeni veriler bunun boşalma sırasında seminal sıvının azalması veya yokluğundan kaynaklandığını ve genç yaşın belirgin bir risk faktörü olduğunu gösteriyor. Yakın tarihli bir meta-analizde ejakülasyon disfonksiyonu (EjD), α1-blokerlerle plaseboya göre anlamlı derecede daha yaygındı (OR: 5.88). Özellikle EjD, tamsulosin veya silodosin ile (OR: 8.57 ve 32.5) plaseboya göre anlamlı ölçüde daha sık ilişkiliyken, hem doksazosin hem de terazosin (OR: 0.80 ve 1.78) düşük EjD riski ile ilişkilendirilmiştir [160]. Metaregresyonda, EjD'nin ortaya çıkması, üriner semptomların ve akış hızının iyileşmesi ile bağımsız olarak ilişkiliydi, bu da, EjD insidansının ne kadar yüksekse α1-blokerin de o kadar etkili olduğunu olduğunu düşündürür.

Pratik hususlar: α1-blokerler, hızlı etki başlamaları, iyi etkinlikleri ve düşük oran ve yan etki şiddeti nedeniyle genellikle erkek AÜSS için birinci basamak ilaç tedavisi olarak kabul edilir. Ancak α1-blokerler idrar retansiyonu oluşumunu veya ameliyat ihtiyacını engellemez. Göz doktorları katarakt ameliyatı öncesinde α1-bloker kullanımı konusunda bilgilendirilmelidir. Seçici olmayan α1-blokerlerle tedavi edilen yaşlı hastalar, ortostatik hipotansiyon riski hakkında bilgilendirilmelidir. Seçici α1-blokerlerle tedavi edilen cinsel açıdan aktif hastalara EjD riski konusunda danışılmalıdır.

Kanıt Özeti	**KD**
Alfa 1-blokerler, plaseboya kıyasla idrar semptomlarını (IPSS) azaltmada ve en yüksek idrar akış hızını (Qmax) artırmada etkilidir.	1a
Alfuzosin, terazosin ve doksazosin, plasebo ile karşılaştırıldığında, vasküler olayların gelişme riskinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış göstermiştir.	1a
Alfuzosin, doksazosin, tamsulosin veya terazosin maruziyeti, artan IFIS riski ile ilişkilendirilmiştir.	1a
Ejakülatör disfonksiyon, özellikle tamsulosin ve silodosin gibi daha seçici α1-blokerlerde olmak üzere, α1-blokerlerde plaseboya göre önemli ölçüde daha yaygındır.	1a

Öneri	**Güç Derecesi**
Orta-şiddetli AÜSS'si olan erkeklere α1-blokerler önerin.	Güçlü

*5.2.2 **5α-redüktaz inhibitörleri***

Etki mekanizması: Prostat üzerindeki androjen etkilerine, iki izoformu olan 5α-redüktaz enzimi [161] tarafından testosterondan dönüştürülen dihidrotestosteron (DHT) aracılık eder:

- 5α-redüktaz tip 1: deride ve karaciğerde baskın ekspresyon ve aktivite.
- 5α-redüktaz tip 2: prostatta baskın ekspresyon ve aktivite.

Klinik kullanım için iki 5-ARI mevcuttur: dutasterid ve finasterid. Finasterid sadece 5α-redüktaz tip 2'yi inhibe ederken, dutasterid her iki 5α-redüktaz tipini de (dual 5-ARI) inhibe eder. 5-ARI'ler, prostat epitel hücrelerinin apoptozunu indükler [162] ve altı ile on iki aylık tedaviden sonra prostat boyutunda yaklaşık %18-28'lik bir azalmaya ve dolaşımdaki PSA düzeylerinde yaklaşık %50'lik bir azalmaya yol açar [163]. Ortalama prostat hacmi ve PSA azalması, uzun süreli tedaviden sonra daha da belirgin olabilir. Sürekli tedavi, serum DHT konsantrasyonunu finasterid ile yaklaşık %70 ve dutasterid ile %95 azaltır. Bununla birlikte, prostat DHT konsantrasyonu, her iki 5-ARI tarafından benzer bir düzeye (% 85-90) düşürülür.

Etkinlik: Plaseboya göre klinik etkiler, en az altı aylık tedaviden sonra görülür. İki ile dört yıllık tedaviden sonra 5-ARI'ler, prostat büyümesine bağlı AÜSS'li hastalarda IPSS'yi yaklaşık %15-30 oranında iyileştirir, prostat hacmini %18-28 oranında azaltır ve Qmax'ı 1.5-2.0 mL/s artırır [65, 149] , 150, 164-170]. Dolaylı bir karşılaştırma ve bir doğrudan karşılaştırmalı çalışma (on iki aylık süre), dutasterid ve finasteridin AÜSS tedavisinde eşit derecede etkili olduğunu göstermiştir [163, 171]. Semptom azalması, başlangıçtaki prostat boyutuna bağlıdır.

Finasterid, prostatı <40 mL olan hastalarda plasebodan daha etkili olmayabilir [172]. Bununla birlikte dutasterid, IPSS'yi, prostat hacmini ve akut üriner retansiyon riskini azaltabilir ve prostat hacmi 30 ile 40 mL arasında olan hastalarda bile Qmax'ı artırabilir [173, 174]. Prostat hacmi > 30 mL olan ve hastalık progresyonu için artmış riske sahip semptomatik erkeklerde dutasterid ile yapılan uzun süreli bir deneme, dutasterid'in AÜSS'yi en az α1-bloker tamsulosin kadar azalttığını göstermiştir [149, 170, 175]. Bazal prostat hacmi (veya serum PSA düzeyi) ne kadar büyükse, tamsulosin ile karşılaştırıldığında dutasteridin semptomatik yararı o kadar hızlı ve belirgindir.

5α-redüktaz inhibitörleri (α1-blokerler değil), uzun vadeli (> 1 yıl) akut üriner retansiyon riskini veya cerrahi ihtiyacını azaltır [65, 168, 176]. PLESS çalışmasında, finasterid, plaseboya kıyasla akut üriner retansiyonun göreceli riskini 4 yılda %57 ve ameliyat ihtiyacını %55 (mutlak risk azalması sırasıyla %4 ve %7) azaltmıştır [168]. MTOPS çalışmasında finasterid, yine dört yılda göreceli akut üriner retansiyon riskini %68 ve ameliyat ihtiyacını %64 (mutlak risk azalması sırasıyla %2 ve %3) azalttı [65]. İki yıllık takip verileriyle birlikte üç randomize kontrollü çalışmanın birleştirilmiş analizi, orta derecede semptomatik AÜSS'li hastalarda finasterid tedavisinin göreceli akut üriner retansiyon riskini %57 ve cerrahi müdahaleleri %34 (her ikisi için mutlak risk azalması %2) azalttığını bildirmiştir [177]. Dutasterid ayrıca akut üriner retansiyon ve BPO ile ilgili cerrahi riskleri azaltmada etkinlik göstermiştir. Açık etiketli denemeler, ürodinamik parametrelerde ilgili değişiklikleri göstermiştir [178, 179]. Ayrıca finasterid, muhtemelen prostat vaskülarizasyonu üzerindeki etkilerinden dolayı transüretral prostat cerrahisi sırasında kan kaybını azaltabilir [180, 181].

Tolere edilebilirlik ve güvenlik: En yaygın yan etkiler libido azalması, erektil disfonksiyon (ED) ve daha az sıklıkla retrograd ejakülasyon, ejakülasyon yetmezliği veya azalmış semen hacmi gibi ejakülasyon bozukluklarıdır [65, 150, 163, 182]. Hastaların %1-2'sinde jinekomasti (meme veya meme ucu hassasiyeti ile) gelişir. İki çalışma, herhangi bir nedensel ilişki kanıtlanmamasına rağmen, 5-ARI'lerle tedavinin yüksek dereceli kanserlerin daha yüksek insidansı ile ilişkili olduğunu öne sürmüştür [183, 184]. 5-ARI'lerin, özellikle dutasterid'in potansiyel kardiyovasküler yan etkileri hakkında uzun süredir devam eden bir tartışma vardır [185]. Tayvan ve Ontario'daki nüfus temelli araştırmalar, 5-ARI'lerin kullanımı ile artmış kardiyovasküler yan etkiler arasında bir ilişki bulmadı [185, 186]. Britanya-Tayvan popülasyonuna dayalı bir kohort çalışmasında, 5-ARI'li erkeklerde tip II diyabet riski tamsulosin alan erkeklere göre daha yüksekti, ancak dutasterid ve finasterid arasında farklılık yoktu [187].

Pratik hususlar: Orta-şiddetli AÜSS ve büyümüş prostatı (> 40 mL) ve/veya yüksek PSA konsantrasyonu (> 1.4-1.6 ng/mL) olan erkeklerde 5-ARI'lerle tedavi düşünülmelidir. Akut üriner retansiyon riskini ve ameliyat ihtiyacını önleyebilirler. Yavaş etki başlangıcı nedeniyle kısa süreli kullanım için uygun değildirler. PSA üzerindeki etkilerinin prostat kanseri taraması ile ilgili olarak düşünülmesi gerekir.

Kanıt Özeti	**KD**
İki ile dört yıllık tedaviden sonra, 5-ARI'ler, prostat büyümesi nedeniyle AÜSS'li hastalarda IPSS'yi yaklaşık %15-30, prostat hacmini %18-28 azaltır ve Qmax'ı 1.5-2.0 mL/s artırır.	1b
5α-redüktaz inhibitörleri, akut üriner retansiyon ve cerrahi gereklilik açısından hastalığın ilerlemesini önleyebilir. 5-ARI'lerin yavaş etki başlangıcı nedeniyle, sadece uzun süreli tedavi (yıllar) için uygundurlar.	1a
5-ARI'lerin en alakalı yan etkileri cinsel işlevle ilgilidir, libido azalması, ED ve daha az sıklıkla, retrograd ejakülasyon, ejakülasyon yetmezliği veya azalmış semen hacmi gibi boşalma bozukluklarını içerir.	1b

Öneriler	**Güç Derecesi**
Orta-şiddetli AÜSS'si olan ve hastalık progresyonu riskinde artış (örn., prostat hacmi > 40 mL) olan erkeklerde 5α-redüktaz inhibitörleri (5-ARI) kullanın.	Güçlü
Hastalara 5-ARI'lerin yavaş etki başlangıcı hakkında bilgi verin.	Güçlü

5.2.3 Muskarinik reseptör antagonistleri

Etki mekanizması: Detrüsör, ana nörotransmitteri asetilkolin olan ve düz kas hücreleri üzerindeki muskarinik reseptörleri (M-kolinoreseptörler) uyaran parasempatik sinirler tarafından innerve edilir. Muskarinik reseptörler, mesane ürotelyal hücreleri ve tükürük bezlerinin epitel hücreleri gibi diğer hücre tiplerinde de mevcuttur. Detrüsörde M2 ve M3'ün baskın olduğu beş muskarinik reseptör alt tipi (M1-M5) tanımlanmıştır. M2 alt tip sayısı daha çoktur, ancak M3 alt tipi mesane kasılmalarında fonksiyonel olarak daha önemlidir [188, 189]. Antimuskarinik etkiler ayrıca mesane ürotelyumu veya merkezi sinir sistemi gibi diğer hücre tipleri yoluyla da indüklenebilir veya modüle edilebilir [190, 191].

Aşağıdaki muskarinik reseptör antagonistleri, aşırı aktif mesane/depolama semptomlarının tedavisi için ruhsatlandırılmıştır: darifenasin hidrobromür (darifenasin); fesoterodin fumarat (fesoterodin); oksibutinin hidroklorür (oksibutinin); propiverin hidroklorür (propiverin); solifenasin süksinat (solifenasin); tolterodin tartarat (tolterodin); ve trospiyum klorür. Oksibutinin transdermal preparatları formüle edilmiş ve klinik deneylerde değerlendirilmiştir [192, 193].

Etkinlik: Antimuskarinikler, erkeklerde AÜSS'ye prostatın neden olduğuna inanıldığından, geçmişte esas olarak kadınlarda test edildi, bu nedenle prostata özgü ilaçlarla birlikte tedavi edilmelidir. Ancak bu varsayım için bilimsel bir veri yoktur [194]. AAM hastalarının açık etiketli bir çalışmasının alt analizi, aciliyet, sıklık veya

urge inkontinans üzerinde cinsiyetin değil, yaşın bir etkisi olduğunu göstermiştir [195]. Erkek hastaların bir alt analizini içeren bir havuzlanmış analizde, fesoterodin 8 mg, şiddetli urge epizodlarının/24 saatin iyileştirilmesi ve on ikinci haftada AAM-q Semptom Rahatsızlığı skorunda için 4 mg tolterodin uzatılmış salıverme (ER) formuna göre daha üstündü, üriner retansiyon oranı %2 civarındaydı [196].

Mesane çıkım obstrüksiyonu yokluğunda AAM'li erkeklerde tek ajan olarak antimuskariniklerin etkinliği test edilmiştir [197-202]. Çoğu deneme sadece on iki hafta sürdü. Kadınlarda ve erkeklerde AAM'nin tedavisine ilişkin büyük randomize kontrollü çalışmaların dört post hoc analizi, yalnızca erkeklere odaklanarak yapılmıştır [194, 198, 203]. Tolterodin, urge inkontinansı, gündüz veya 24 saatlik sıklıkta ve aciliyete bağlı işemeyi önemli ölçüde azaltabilirken, aynı zamanda hastanın tedavi yararı algısını iyileştirebilir [204]. Solifenasin, hastanın mesane durumu skorlarını, ortalama AAM anket skorlarını ve mesane problemlerinin genel algısını önemli ölçüde iyileştirdi. Fesoterodin, işeme sıklığını, aciliyet olaylarını ve urge inkontinans olaylarını iyileştirdi. Tolterodin ile yapılan açık etiketli çalışmalarda, gündüz sıklığı, noktüri, urge inkontinans ve IPSS, on iki ile 25 hafta sonra başlangıç değerlerine kıyasla önemli ölçüde azaldı [199, 202]. TIMES randomize kontrollü çalışma, tolterodin ER monoterapisinin, on iki haftada, plaseboya kıyasla 24 saatte urge inkontinans epizodlarını önemli ölçüde iyileştirdiğini bildirdi. Tolterodin ER, plaseboya kıyasla aciliyeti, IPSS toplamını veya yaşam kalitesi skorunu önemli ölçüde iyileştirmedi [201].

Başka bir analiz, PSA seviyeleri < 1.3 ng/mL olan erkeklerin (daha küçük prostatlar) antimuskariniklerden daha fazla fayda görebileceğini göstermiştir [205]. Diğer iki çalışmada, AAM ve eşlik eden BPO'su olan hastalarda antimuskariniklerin olumlu etkisi bulunmuştur [202, 206]. Küçük bir randomize kontrollü çalışmada propiverin sıklığı ve aciliyet epizodlarını iyileştirmiştir [206].

Tolere edilebilirlik ve güvenlik: Antimuskarinik ilaç denemeleri genellikle plaseboya benzer şekilde yaklaşık %3-10 oranında geri çekilme gösterir. İlaçla ilgili advers olaylar arasında ağız kuruluğu (%16'ya kadar), kabızlık (%4'e kadar), işeme güçlükleri (%2'ye kadar), nazofarenjit (%3'e kadar) ve baş dönmesi (%5'e kadar) yer alır.

Mesane çıkım obstrüksiyonu olmayan erkeklerde artan PMR minimaldir ve plaseboya benzer. Bununla birlikte, fesoterodin 8 mg, plasebodan (-0,6 mL) veya fesoterodin 4 mg'dan (+9,6 mL) [199] daha yüksek PMR'ler (+20.2 mL) göstermiştir. Mesane çıkım obstrüksiyonu olmayan erkeklerde idrar retansiyonu insidansı, tolterodin için plaseboya benzerdi (%0-1.3'e karşı %0-1.4). Fesoterodin 8 mg ile %5,3'ünde semptomlar vardı, bu da plasebo veya 4 mg fesoterodin'den (her ikisi de %0.8) daha yüksekti. Bu semptomlar tedavinin ilk iki haftasında ortaya çıktı ve esas olarak 66 yaş ve üzeri erkekleri etkiledi.

Teorik olarak antimuskarinikler mesane gücünü azaltabilir ve dolayısıyla PMR veya idrar retansiyonu ile ilişkili olabilir. Hafif ile orta şiddette mesane çıkım obstrüksiyonlu erkekler üzerinde yapılan on iki haftalık bir güvenlik çalışması, tolterodinin PMR'yi (49 mL'ye karşı 16 mL) artırdığını, ancak akut üriner retansiyonu (her iki kolda %3) artırmadığını gösterdi [207]. Ürodinamik etkiler, ilk detrüsör kontraksiyonunda daha büyük mesane hacimlerini, daha yüksek maksimum sistometrik kapasiteyi ve azalmış mesane kontraktilite indeksini içermiştir, Qmax değişmemiştir. Bu deneme, mesane çıkım obstrüksiyonlu erkeklerde antimuskariniklerle kısa süreli tedavinin güvenli olduğunu göstermiştir [194].

Pratik hususlar: Hiçbir antimuskarinik yaşlı erkeklerde test edilmemiştir ve AÜSS'li her yaştaki erkeklerde muskarinik reseptör antagonistlerinin etkinliğine ilişkin uzun süreli çalışmalar henüz mevcut değildir. Ek olarak, çalışmalara yalnızca başlangıçta düşük PMR hacimleri olan hastalar dahil edildi. Bu nedenle bu ilaçlar dikkatle reçete edilmelidir ve IPSS ve PMR'nin düzenli olarak yeniden değerlendirilmesi tavsiye edilir. Tedaviye başladıktan sonra işeme AÜSS veya idrar akışında kötüleşme görülürse erkeklere ilacı kesmeleri tavsiye edilmelidir.

Kanıt Özeti	**KD**
Antimuskarinik monoterapi, aciliyeti, urge inkontinansı ve artan gündüz sıklığını önemli ölçüde iyileştirebilir.	2
Antimuskarinik monoterapi, tedaviden sonra artan PMR ile ilişkilendirilebilir, ancak başlangıçta PVR hacmi < 150 mL olan erkeklerde akut retansiyon nadir görülen bir olaydır.	2

Öneriler	**Güç Derecesi**
Esas olarak mesane depolama semptomları olan orta-şiddetli AÜSS'li erkeklerde muskarinik reseptör antagonistleri kullanın.	Güçlü
İşeme sonrası rezidüel hacmi > 150 mL olan erkeklerde antimuskarinik aşırı aktif mesane ilaçları kullanmayın.	Zayıf

5.2.4 ***Beta-3 agonist***

Etki mekanizması: Beta-3 adrenoseptörleri, detrüsörün düz kas hücrelerinde eksprese edilen baskın beta reseptörleridir ve bunların uyarılmasının detrüsör gevşemesini indüklediği düşünülmektedir. Beta-3 agonistlerinin etki şekli tam olarak açıklanmamıştır [208].

Etkinlik: Mirabegron 50 mg, AAM'li erişkinlerde kullanım onayı olan, klinik olarak mevcut ilk beta-3 agonistidir. Mirabegron, Avrupa, Avustralya, Kuzey Amerika ve Japonya'da yürütülen randomize kontrollü çalışmalarda kapsamlı bir değerlendirmeden geçmiştir [209-213]. Mirabegron, işeme sıklığı, urge ve urge inkontinans dahil olmak üzere AAM semptomlarının tedavisinde ve ayrıca hastanın tedavi yararını algılamasında önemli etkinlik göstermiştir. Bu çalışmalarda ağırlıklı olarak kadın popülasyonu vardı. 10.248 hastayı (%27 erkek) içeren sekiz randomize kontrollü çalışmanın meta-analizi, mirabegron tedavisinin hem plasebo hem de tolterodin ile karşılaştırıldığında, sıklığı, urge şikayetlerini ve urge inkontinans oranlarının azalmasına ve ayrıca işeme hacminde iyileşmeye ve noktüride istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşmeye yol açtığını bulmuştur [214].

Mirabegron, AAM'li erkek hastalarda, ürodinami tarafından doğrulanan BPO ile ilişkili olan veya olmayan AÜSS bağlamında değerlendirilmiştir [215]. Günde 25 mg Mirabegron memnuniyetin artmasına ve yaşam kalitesinin iyileşmesine neden oldu, ancak doğrulanmış anketlerle (IPSS ve OAB-SS) değerlendirilen semptomlar, yalnızca obstrüksiyonu olmayan hastalarda düzeldi. Ek tedavi olarak Mirabegron, antimuskarinik tedaviye rağmen inkontinansı olan AAM hastalarında [216], yine ağırlıklı olarak kadın çalışma popülasyonunda incelenmiştir. Erkek deneklerin daha yüksek oranda olduğu bir Asya çalışması (yaklaşık üçte biri), işeme sıklığını azaltmada plaseboya göre üstünlük bildirmiş, ancak sonuçları cinsiyetler için ayrı olarak bildirmemiştir [217].

Yaklaşık %30'u erkek olan 1000'den fazla hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, mirabegron 25/50 mg ve solifenasin 5/10 mg kombinasyon tedavisi, hasta sonuçlarında ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesinde, solifenasin 5 mg ve plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı iyileşmelerle ilişkilendirilmiştir; ancak erkek ve kadınlarda etkileri ayrı olarak raporlanmadı [218]. Hastaların %28'inin erkek olduğu başka bir çalışmada, mirabegron, hastaların inkontinanslı olup olmadığına dair durumlarını ve yaşam kalitesini algılamalarını önemli ölçüde iyileştirdi [219]. Küçük bir erkek denek miktaryla yapılan bir faz IV çalışması, bir Japon popülasyonunda solifenasine rağmen ısrarcı urge şikayetleri olan kişilerde mirabegron eklendiğini bildirdi [220].

Tolere edilebilirlik ve güvenlik: Mirabegron gruplarında tedaviye bağlı en yaygın yan etkiler hipertansiyon, İYE, baş ağrısı ve nazofarenjit idi [209-212]. Mirabegron, şiddetli kontrol edilemeyen hipertansiyonu olan hastalarda (sistolik kan basıncı > 180 mmHg veya diyastolik kan basıncı > 110 mmHg veya her ikisi) kontrendikedir. Tedaviye başlamadan önce kan basıncı ölçülmeli ve tedavi sırasında düzenli olarak izlenmelidir. %25'i erkek olan 13.396 hastayı içeren on üç klinik çalışmanın bir kombinasyonu, AAM tedavilerinin (antikolinerjikler veya mirabegron), plaseboya kıyasla hipertansiyon veya kardiyovasküler olay riskinde artış ile ilişkili olmadığını göstermiştir [221]. Mirabegron gruplarında ağız kuruluğu ve kabızlığı olan hastaların oranı, diğer AAM ajanlarının veya aktif kontrol tolterodinin ranomize kontrollü çalışmalarda bildirilenden belirgin şekilde daha düşüktü [209]. Kombine mesane çıkım obstüksiyonu ve AAM'li erkeklerde ürodinamik parametrelerin değerlendirilmesi, mirabegronun, Qmax, maksimum akışta detrusor basıncı ve mesane kontraktilite indeksi açısından plaseboya kıyasla işeme ürodinamik parametrelerini olumsuz etkilemediği sonucuna varılmıştır [222]. Mirabegron ile PMR'deki ortalama değişiklik azdır [222].

Küçük bir prospektif çalışma (çoğunlukla erkeklere odaklanmıştır), mirabegron 25 mg'ın çoklu komorbiditeleri olan 80 yaş ve üzeri hastalarda güvenli olduğunu göstermiştir [223]. Her biri on iki haftadan ve bir yıllık bir denemeden oluşan üç çalışmanın toplu analizi, 65 yaş üstü hastalarda mirabegron için antimuskariniklere göre daha olumlu bir tolere edilebilirlik profili göstermiştir [224]. PILLAR faz IV çalışması ayrıca 65 yaş üstü 888 hastadan oluşan büyük bir popülasyonda (erkeklerin yaklaşık %30'u), mirabegron 50 mg'ın güvenli ve etkili olduğunu göstermiştir [225]. 3.527 hastanın (%23 erkek) yer aldığı on sekiz haftalık bir çalışmada, yan etki insidansı kombinasyon (solifenasin 5 mg artı mirabegron 25 mg) grubunda (%40) tek başına mirabegron 25 mg grubuna (%32) göre daha yüksekti. İdrar retansiyonu olarak kaydedilen olaylar düşüktü (< %1), ancak monoterapi ve plasebo grupları ile karşılaştırıldığında kombine grupta biraz daha sık rapor edildi. PMR hacmi, 5 mg solifenasin ve mirabegron monoterapisi ve plasebo gruplarına kıyasla kombine grupta hafifçe arttı. Solifenasin 5 mg artı mirabegron 25 mg ve solifenasin 5 mg artı mirabegron 50 mg ile kombine tedavi, genellikle additif bir etki ile tutarlı olarak etkinlikte iyileşmeler sağlamıştır [226].

%30'u erkek olan 21.996 hastada devamlılık ve bağlılığın retrospektif analizinde, mirabegron için medyan bırakma süresi (169 gün), tolterodin (56 gün) ve diğer antimuskariniklere (30-78 gün) kıyasla önemli ölçüde daha uzundu. Erkekler ve kadınlar arasında istatistiksel bir fark yoktu [227].

Vibegronu plasebo ve tolterodin ile karşılaştıran faz III EMPOWUR çalışması, günde bir kez 75 mg vibegron'un işemelerde, aciliyet epizodlarında ve urge inkontinansta istatistiksel olarak anlamlı azalmalar sağladığını göstermiştir [228]. Tedavi, olumlu bir güvenlik profili ile iyi tolere edildi. Ancak, çalışma popülasyonunun çoğunluğu (%85) kadındı ve vibegron Avrupa'da henüz lisanslı değil.

Pratik hususlar: AÜSS'li her yaştaki erkekte mirabegronun etkinliği ve güvenliğine ilişkin uzun süreli çalışmalar henüz mevcut değildir. AAM hastalarında antimuskariniklerle kombinasyon halinde mirabegron üzerine mevcut çalışmalar, ağırlıklı olarak kadın çalışma popülasyonuna sahipken, daha ileri çalışmalar halen beklemededir.

Kanıt Özeti	KD
Mirabegron, idrar sıklığı, aciliyet ve urge inkontinansı içeren depolama AÜSS'sini iyileştirir.	2
Mirabegron reçete edilen hastalar, antimuskariniklerden reçete edilenlerde daha uzun süre tedavide kaldı.	3

Öneri	Güç Derecesi
Orta-şiddetli AÜSS'si olan ve esas olarak mesane depolama semptomları olan erkeklerde beta-3 agonistleri kullanın.	Zayıf

5.2.5 Fosfodiesteraz 5 inhibitörleri

Etki mekanizması: Fosfodiesteraz 5 inhibitörleri (PDE5İ'ler) hücre içi siklik guanozin monofosfatı arttırır, böylece detrüsör, prostat ve üretranın düz kas tonusunu azaltır. Nitrik oksit ve PDE5İ'ler ayrıca omurilikteki refleks yollarını ve üretra, prostat veya mesanedeki nörotransmisyonu değiştirebilir [229]. Ayrıca, PDE5İ'lerle kronik tedavide, alt üriner sistemde kan perfüzyonunu ve oksijenasyonu arttırdığı düşünülmektedir [230]. Fosfodiesteraz 5 inhibitörleri prostat ve mesanedeki kronik inflamasyonu da azaltabilir [231]. AÜSS üzerindeki PDE-5İ'lerin kesin mekanizması belirsizliğini koruyor.

AÜSS'li erkeklerde çeşitli seçici oral PDE5İ'lerin klinik denemeleri yapılmış olmasına rağmen, erkek AÜSS tedavisi için yalnızca günde bir kez 5 mg tadalafil ruhsatlandırılmıştır.

Etkinlik: Randomize kontrollü çalışmalar, PDE5İ'lerin IPSS'yi, depolamayı ve AÜSS'yi boşaltmayı azalttığını ve yaşam kalitesini iyileştirdiğini göstermiştir. Bununla birlikte, çoğu denemede Qmax, plasebodan önemli ölçüde farklı değildi [232]. Bir Cochrane incelemesi, AÜSS'li erkeklerde plasebo ve diğer standart bakım ilaçları (α1-blokerler ve 5-ARI'ler) ile karşılaştırıldığında PDE5İ'lerin etkilerini inceleyen toplam on altı randomize kontrollü çalışmayı içeriyordu [233]. Güncellenmiş meta-analizde, PDE5İ'ler, IPSS'de plaseboya kıyasla küçük bir azalmaya (ortalama fark (MD) 1,89 daha düşük; %95 GA: 2,27 daha düşük ile 1,50 daha düşük; n = 4293) yol açmıştır [233]. IPSS'de PDE5İ'ler ve α1 blokerler arasında fark yoktu [234]. Çoğu kanıt, on iki haftaya kadar olan kısa süreli tedaviyle sınırlıydı. Diğer meta-analizlerde, PDE5İ'lerin IPSS ve IIEF puanını iyileştirdiği, ancak Qmax'ı iyileştirmediği bulundu [235, 236]. Bir meta-regresyon, düşük vücut kitle indeksi ve daha şiddetli AÜSS'si olan genç erkeklerin PDE5İ'lerle tedaviden en çok yarar sağladığını öne sürdü [235].

Günde bir kez tadalafil 5 mg ile plasebo arasında yapılan dört kör çalışmadan toplanan verilerin post hoc analizinde, tadalafil grubunda %60'a karşılık plasebo grubunda %44'te IPSS skorunda minimum %25'lik bir iyileşme bulundu [237]. Maksimum deneme süresi 52 haftaydı [238]. Dört randomize kontrollü çalışmadan toplanan verilerin bir alt grup analizi, başlangıç şiddeti, yaş, önceki α-bloker veya PDE5İ kullanımı, toplam testosteron düzeyi veya öngörülen prostat hacminden bağımsız olarak AÜSS'de önemli bir azalma olduğunu göstermiştir [239]. Dört randomize kontrollü çalışmadan toplanan verilerin post hoc analizinde, tadalafilin, birden fazla antihipertansif ilaç alan hastalar dışında, kardiyovasküler risk faktörleri/komorbiditeleri olan erkeklerde de etkili olduğu gösterilmiştir. 45 yaşın üzerindeki cinsel açıdan aktif erkekler arasında tadalafil, hem AÜSS/BPH'yi hem de ED'yi iyileştirdi [239].

Dört plasebo kontrollü klinik çalışmadan elde edilen entegre bir veri analizi, toplam IPSS iyileşmesinin büyük ölçüde IIEF-EF iyileştirmesi yoluyla doğrudan (%92.5) ve dolaylı (%7.5) tedavi etkilerine atfedildiğini göstermiştir [240]. Başka bir analiz, PMR üzerinde herhangi bir etki olmaksızın Qmax'ta küçük ama anlamlı bir artış gösterdi [241]. Randomize kontrollü çalışmaların entegre bir analizi, tadalafilin 75 yaş üstü erkeklerde (çalışmalar arasında değişen etki büyüklüğü ile) on iki haftada IPSS iyileştirmesi için plasebodan üstün olmadığını, ancak 75 yaş altındaki erkekler için üstün olduğunu göstermiştir [242]. 71 hastayı kapsayan açık etiketli bir ürodinamik çalışma, hem işeme hem de depolama semptomlarında önemli iyileşmeler gösterdi ve 38 hastanın on beşinde (%38) mesane çıkım obstrüksiyonu indeksinde (61.3 ile 47.1) ve detrüsör aşırı aktivitesi çözünürlüğünde iyileşmelerle doğrulandı. Akış hızı 7,1'den 9,1 mL/s'ye ve ortalama IPSS 18,2'den 13,4'e [249] anlamlı şekilde yükseldi.

Çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü bir randomize kontrollü çalışma, mesane çıkım obstrüksiyonu olan veya olmayan AÜSS'li erkeklerde on iki hafta boyunca günde bir kez 20 mg tadalafil ile plaseboyu karşılaştırdı. Maksimum üriner akış hızında detrüsör basıncı, Qmax, maksimum detrüsör basıncı, mesane çıkım obstrüksiyonu veya mesane kapasitesi dahil olmak üzere ürodinamik ölçümler, tadalafil ve plasebo arasında istatistiksel olarak anlamlı veya klinik olarak advers olay farklılıkları olmaksızın büyük ölçüde değişmeden kalmıştır [243].

PDE5İ'ler ve α-blokerlerin bir kombinasyonu da değerlendirilmiştir. Beş randomize kontrollü çalışmanın meta analizi (tadalafil 20 mg, ikisi sildenafil 25 mg ve biri vardenafil 20 mg ile iki çalışma), (+1,5 mL/s) tek başına α-blokerlerle karşılaştırıldığında kombinasyon tedavisinin IPSS skorunu (-1.8), IIEF skorunu (+3.6) ve Qmax'ı önemli ölçüde iyileştirdiğini göstermiştir [235]. Hem sistematik derleme hem de Cochrane incelemesi benzer bulgular buldu [233, 244]. 5 mg finasterid ile kombine 5 mg tadalafilin etkileri, 26 haftalık plasebo kontrollü bir randomize kontrollü çalışmada değerlendirilmiştir. Tadalafil ve finasterid kombinasyonu, dördüncü, on iki ve 26. haftalarda üriner semptomlarda erken dönemde önemli bir iyileşme ve ayrıca depolama ve işeme semptomlarında ve yaşam kalitesinde önemli bir iyileşme sağlamıştır. Kombinasyon tedavisi iyi tolere edildi ve erektil fonksiyonu iyileştirdi [245]. Bununla birlikte, AÜSS yönetimi bağlamında yalnızca tadalafil 5 mg ruhsatlandırılmıştır, ancak PDE5İ'ler ve diğer AÜSS ilaçlarının kombinasyonlarına ilişkin veriler yeni oluşmaktadır.

Tolere edilebilirlik ve güvenlik: AÜSS'li erkeklerde tüm PDE5İ'lerin plaseboya karşı etkisini karşılaştıran randomize kontrollü çalışmalarda bildirilen yan etkiler, kızarma, gastroözofageal reflü, baş ağrısı, dispepsi, sırt ağrısı ve burun tıkanıklığını içerir [235].

Tadalafil, nitratlar veya riociguat gibi guanilat siklaz uyarıcıları kullanan hastalarda ve cinsel aktivitenin tavsiye edilmediği kalp hastalığı olan erkeklerde kontrendikedir [246]. Tadalafil ayrıca son 90 gün içinde miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda, - Stabil olmayan angina veya cinsel ilişki sırasında ortaya çıkan anjinası olan hastalarda, - Son altı ay içinde New York Heart Association Sınıf 2 veya daha fazla kalp yetmezliği olan hastalarda, - Kontrol altına alınamayan aritmilerde, hipotansiyon (< 90/50 mm Hg) veya kontrolsüz hipertansiyon, - son altı ay içinde inme geçirmiş hastalar veya ani görme kaybı ile birlikte anteriyor iskemik optik nöropati biliniyorsa veya PDE5İ kullanımından sonra bildirilmişse kontrendikedir [246]. AÜSS için α-blokerler ile tedavi edilen erkeklerde ED tedavisi için mevcut tüm PDE5İ'lerin tolere edilebilirliği/güvenliği ile ilgili ayrıntılı bilgiler EAU Cinsel Sağlık ve Üreme Sağlığı Kılavuzunda [247] sağlanmaktadır.

Pratik hususlar: Bugüne kadar, sadece günde bir kez 5 mg tadalafil, ED'li veya ED'siz erkek AÜSS tedavisi için resmi olarak ruhsatlandırılmıştır. AÜSS'li erkeklerde tadalafil ile uzun süreli deneyim, bir yıllık takipli bir deneme ile sınırlıdır [238]; dolayısıyla bir yıldan daha uzun süre ile kullanım ile ilgili etkinlik veya tolere edilebilirlik ile ilgili sonuçları sınırlıdır. Prostat boyutunun küçültülmesi hakkında sınırlı bilgi vardır ve hastalığın ilerlemesi hakkında veri yoktur.

Kanıt Özeti	**KD**
Fosfodiesteraz 5 inhibitörleri, IPSS ve IIEF puanını önemli ölçüde iyileştirir, ancak Qmax'ı iyileştirmez.	1a

Öneri	**Güç Derecesi**
Erektil disfonksiyonu olan veya olmayan orta-şiddetli AÜSS'li erkeklerde fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri kullanın.	Güçlü

*5.2.6 **Bitki özleri – fitoterapi***

Potansiyel etki mekanizması: Bitkisel ilaç müstahzarları kökler, tohumlar, polen, ağaç kabuğu veya meyvelerden yapılır. Tek bitki preparatları (mono preparatlar) ve iki veya daha fazla bitkiyi bir hapta birleştiren preparatlar (kombinasyon preparatları) [248] vardır.

Olası ilgili bileşikler arasında fitosteroller, ß-sitosterol, yağ asitleri ve lektinler yer alır [248]. In vitro, bitki özleri, anti-inflamatuar, anti-androjenik ve östrojenik etkilere sahip olabilir; cinsel hormon bağlayıcı globulini azaltmak; aromataz, lipoksijenaz, prostat hücrelerinin büyüme faktörü ile uyarılan proliferasyonunu, α-adrenoseptörleri, 5 a-redüktaz, muskarinik kolinoseptörleri, dihidropiridin reseptörlerini ve vanilloid reseptörlerini inhibe eder; ve serbest radikalleri [248-250] nötralize eder. Bu bileşiklerin in vivo etkileri belirsizdir ve bitki ekstraktlarının kesin mekanizmaları belirsizliğini korumaktadır.

Etkinlik: Farklı şirketler tarafından üretilen aynı bitkinin özleri aynı biyolojik veya klinik etkilere sahip olmak zorunda değildir; bu nedenle, bir markanın etkileri diğerlerine tahmin edilemez [251]. Ek olarak, aynı üreticinin serileri farklı konsantrasyonlarda aktif bileşen içerebilir [252]. En son ekstraksiyon tekniklerinin ve bunların mevcut Serenoa repens bazlı ürünlerin bileşimi/biyolojik aktivitesi üzerindeki etkilerinin bir incelemesi, farklı klinik deneylerden elde edilen sonuçların aynı onaylanmış ekstraksiyon tekniğine ve/veya aktif bileşiklerin içeriğine göre kesinlikle karşılaştırılması gerektiğini göstermiştir [253], çünkü farklı müstahzarların farmakokinetik özellikleri önemli ölçüde değişebilir.

Heterojenlik ve sınırlı bir düzenleyici çerçeve, fitoterapötik ajanların mevcut durumunu karakterize eder. Avrupa İlaç Ajansı (EMA), Bitkisel Tıbbi Ürünler Komitesi'ni (HMPC) geliştirmiştir. Avrupa Birliği (AB) bitkisel monografları, tıbbi kullanıma yönelik bitkisel maddeler ve bunların müstahzarları hakkındaki güvenlik ve etkinlik verilerine ilişkin HMPC'nin bilimsel görüşünü içerir. HMPC, klinik olmayan ve klinik veriler de dahil olmak üzere mevcut tüm bilgileri değerlendirirken, aynı zamanda AB'de uzun süredir devam eden kullanım ve deneyimi belgeliyor. Avrupa Birliği monografları iki bölüme ayrılır: a) Yerleşik kullanım (pazarlama izni): Bir ilacın aktif bileşeni on yıldan fazla bir süredir kullanıldığında ve etkinliği ve güvenliği iyi tespit edildiğinde (ilgili literatürün gözden geçirilmesi dahil); ve b) Geleneksel kullanım (basitleştirilmiş kayıt): Bir pazarlama ruhsatı için gereklilikleri karşılamayan, ancak uzun süreli kullanım ve deneyime dayalı olarak yeterli güvenlik verisi ve makul etkinliği bulunan bitkisel tıbbi ürünler için.

HPMC, periyodik olarak tüm ilgili tarafları, monografların periyodik incelemeleri sırasında Komite'nin dikkate alması gereken herhangi bir bilimsel veri sunmaya davet eder. Tablo 1, bitkisel tıbbi ürünler için mevcut AB monografларını ve güncel güncelleme çağrılarını listeler.

Tablo 1: Bitkisel tıbbi ürünler için Avrupa Birliği monografları [254]

Bitkisel madde	HMPC değerlendirmesi	HMPC tarafından Terapötik Endikasyon	Monografi tarihi
Serenoa repens, fructus (saw palmetto, meyvesi) Ekstraksiyon çözücüsü: heksan [255]	İyi tanımlanmış kullanım	Semptomatik BPH tedavisi	14/01/2016 Ek 1/9/21**
Serenoa repens, fructus (saw palmetto, meyvesi) Ekstraksiyon çözücüsü: etanol [255]	Geleneksel kullanım	BPH ile ilgili AÜSS*	14/01/2016 Ek 1/9/21**
Cucurbita pepo L, meni (kabak çekirdeği) Monografta tanımlandığı gibi hazırlama [256]	Geleneksel kullanım	BPH ile ilgili veya bir AAM ile ilgili AÜSS*	25/03/2013 Arama sona erdi 30/4/21
Prunus africana (Kanca f.) Kalkm., korteks (pygeum africanum kabuğu) Monografta tanımlandığı gibi hazırlama [257]	Geleneksel kullanım	BPH ile ilgili AÜSS*	01/09/2017 Güncelleme çağrısı yok
Urtica dioica L., Urtica urens L., bunların melezleri veya karışımları, radix Monografta tanımlandığı gibi hazırlama [258]	Geleneksel kullanım	BPH ile ilgili AÜSS*	05/11/2012 Arama sona erdi 30/6/21
Epilobium angustifolium L. ve/veya Epilobium parviflorum Schreb., herba (Söğüt otu) Monografta tanımlandığı gibi hazırlama [259]	Geleneksel kullanım	BPH ile ilgili AÜSS*	13/01/2016 Güncelleme çağrısı yok

** Ciddi durumlar bir tıp doktoru tarafından dışlandıktan sonra.*
*** Ek, revizyona gerek olmadığı sonucuna varmıştır.*

Panel yorumu: HMPC tarafından köklü kullanım için yalnızca heksanla ekstrakte edilmiş Serenoa repens (HESr) tavsiye edilmiştir. Buna dayanarak, HESr için AB monografının arama bitiş tarihi ile Mayıs 2021 arasındaki zaman dilimini kapsayan ayrıntılı bir kapsam araştırması yapıldı.

5,222 erkek ve 4 ile 60 hafta arasında değişen takip süresi ile 30 randomize kontrollü çalışmanın geniş bir meta-analizi, AÜSS'nin hafifletilmesi için plaseboya kıyasla S. repens tedavisinin hiçbir yararı olmadığını göstermiştir [260]. S. repens'in IPSS iyileşmesi, Qmax veya prostat boyutunda küçülme açısından plasebo, finasterid veya tamsulosin'den üstün olmadığı sonucuna varıldı; bununla birlikte, finasterid veya tamsulosin ile karşılaştırıldığında IPSS veya Qmax'taki benzer iyileşme, tedavi eşdeğeri olarak yorumlanabilir. Önemli olarak, meta-analizde, özütün ana bileşeni olarak HESr'nin varlığına bakılmaksızın tüm farklı S. repens markaları dahil edilmiştir.

Başka bir sistematik derleme, HESr [261]'in etkinliği ve güvenliği üzerine on iki randomize kontrollü çalışmadan elde edilen verilere odaklandı. HESr'nin prostat büyümesi olan hastalarda noktüri ve Qmax'ın iyileştirilmesi açısından plaseboya üstün olduğu sonucuna varıldı. AÜSS'deki iyileşme, tamsulosin ve kısa süreli finasterid kullanımına benzerdi. Güncellenmiş bir sistematik derleme, on beş randomize kontrollü çalışmayı analiz etti ve ayrıca on iki gözlemsel çalışmayı içeriyordu. HESr'nin etkinliği üzerine önceki sistematik derlemenin sonuçlarını doğruladı [262]. Plasebo ile karşılaştırıldığında, HESr 0.64 (%95 GA: 0.98 - 0.31) daha az gece işeme ve Qmax'ta 2.75 mL/s'lik ek bir ortalama artış (%95 GA: 0.57 - 4.93) ile ilişkilendirildi, her ikisi de anlamlıydı. α-blokerlerle karşılaştırıldığında, HESr, IPSS'de benzer gelişmeler (WMD 0,57, %95 GA: 0,27 - 1,42) ve tamsulosin ile karşılaştırıldığında Qmax'ta karşılaştırılabilir bir artış (WMD 0,02; %95 GA: 0,71 - 0,66) gösterdi. IPSS kullanılarak değerlendirilen etkinlik, HESr ve 5-ARI'ler arasında altı aylık tedaviden sonra benzerdi. HESr için mevcut tüm yayınlanmış verilerin analizi, IPSS'de başlangıçtan 5,73 puanlık (%95 CI: 6,91 - 4,54) ortalama anlamlı bir gelişme gösterdi [262].

Bir ağ meta-analizi, AÜSS'li erkeklerde S. repens'in (HESr ve HESr olmayan) plasebo ve α1-blokerlere karşı klinik etkinliğini karşılaştırmaya çalıştı. İlginç bir şekilde, analize HESr ile ilgili sadece iki randomize kontrollü çalışma dahil edilmiştir. Kısa süreli takipte S. repens'in plasebo veya α1-blokerlere karşı klinik olarak anlamlı bir iyileşme sağlamadığı bulundu. Bununla birlikte, S. repens, uzun bir tedavi periyodundan sonra klinik bir fayda gösterdi ve HESr, IPSS açısından HESr olmayanlara göre daha büyük bir iyileşme gösterdi [263].

Güvenlik ve tolere edilebilirlik ile ilgili olarak, sistematik derlemelerden alınan veriler, HESr'nin en sık görülen yan etkileri (ortalama insidans %3.8) olan gastrointestinal rahatsızlıklar ile olumlu bir güvenlik profiline sahip olduğunu, HESr'nin cinsel işlev üzerinde çok sınırlı bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir.

Kesitsel bir çalışma, en az on iki ay (ortalama süre 13.5 ay) tedavi gören hastalarda silodosin ile silodosin monoterapisi kombinasyonunu karşılaştırmıştır [264]. Sadece silodosin ile tedavi edilen hastaların %30,1'ine kıyasla kombinasyon tedavisi hastalarının %69,9'unun önceden tanımlanmış klinik olarak anlamlı iyileşmeye (başlangıç IPSS'sinde üç birimden fazla iyileşme) ulaştığı bildirildi. Ayrıca, kombinasyon ve monoterapi gruplarındaki hastaların sırasıyla %68.8'inde ve %31.2'sinde IPSS'de %25'in üzerinde bir iyileşme bulundu. Bu veriler, bir α1-blokerin HESr ile kombinasyonunun, α1-bloker monoterapisine kıyasla AÜSS'de klinik olarak anlamlı iyileşmelerle sonuçlanabileceğini düşündürmektedir [264].

Pratik hususlar: Mevcut randomize kontrollü çalışmalar aynı son noktaları kullanmaz (örn. IPSS). Erkek AÜSS için diğer farmakoterapötik ajanlarla kombinasyon halinde HESr kullanımına ilişkin daha fazla çalışma beklemededir. HESr ile tedaviden en fazla fayda görecek hastaların alt popülasyonunun tanımlanmasına ihtiyaç vardır.

Kanıt Özeti	**KD**
Heksanla ekstrakte edilen Serenoa repens, Qmax'ı iyileştirir ve plaseboya kıyasla daha az gece işeme [0.64 (%95 GA: 0.98 ile 0.31)] ile sonuçlanır.	2
Hekzan özütlenmiş Serenoa repens'in cinsel işlev üzerinde çok sınırlı bir olumsuz etkisi vardır.	2

Öneriler	**Güç Derecesi**
Özellikle cinsel işlevle ilgili olası olumsuz olaylardan kaçınmak isteyen AÜSS'li erkeklere hekzan ekstrakte edilmiş Serenoa repens'i önerin.	Zayıf
Hastayı HESr'nin etkinliğinin sınırlı olabileceği konusunda bilgilendirin.	Güçlü

5.2.7 Kombinasyon tedavileri

5.2.7.1 α1-blokerler + 5α-redüktaz inhibitörleri

Etki mekanizması: Kombinasyon tedavisi, 5-ARI (Bölüm 5.2.2) ile birlikte bir α1-blokerden (Kısım 5.2.1) oluşur. α1-bloker saatler veya günler içinde klinik etkiler gösterirken 5-ARI'nin tam klinik etkinlik geliştirmesi için birkaç ay gerekir. Finasterid ile alfuzosin/ terazosin/ doksazosin kombinasyonu; terazosin veya dutasterid ile tamsulosin kombinasyonu klinik çalışmalarda test edilmiştir.

Etkinlik: Birkaç çalışma, tek başına bir α1-bloker, 5-ARI veya plaseboya karşı kombinasyon tedavisinin etkinliğini araştırmıştır. Altı ile on iki aylık takip süreleri olan ilk çalışmalar, α1-blokerin semptom azaltmada finasteridden üstün olduğunu, oysa her iki ajanın kombinasyon tedavisinin α1-bloker monoterapisinden üstün olmadığını göstermiştir [165, 166, 265]. Plasebo koluyla yapılan çalışmalarda, α1-bloker sürekli olarak plasebodan daha etkiliydi, ancak finasterid değildi. MTOPS çalışmasında bir yıldaki veriler benzer sonuçlar gösterdi [65].

MTOPS ve CombAT çalışmalarından elde edilen uzun vadeli veriler (dört yıl), kombinasyon tedavisinin semptomlar ve Qmax için monoterapiden ve akut üriner retansiyon riskini veya ameliyat ihtiyacını azaltmada tek başına α1-blokerden daha üstün olduğunu göstermiştir [65, 149, 150].

CombAT çalışması, kombinasyon tedavisinin semptomlar ve idrar akış hızı açısından dokuzuncu aydan itibaren monoterapiden ve akut üriner retansiyon için α1-blokerden ve sekiz aydan sonra cerrahi ihtiyaç açısından daha üstün olduğunu göstermiştir [150]. Bu nedenle, MTOPS'deki farklılıklar, farklı dahil etme ve hariç tutma kriterlerini ve temel hasta özelliklerini yansıtabilir.

Altı ile dokuz aylık kombinasyon tedavisinden sonra α1-blokerin kesilmesi, bir randomize kontrollü çalışmada ve açık etiketli çok merkezli bir çalışmada araştırıldı [266, 267]. İlk deneme, tamsulosin ile dutasterid kombinasyonunu ve altı ay sonra tamsulosinin kesilmesinin etkisini değerlendirdi [266], hastaların neredeyse dörtte üçü semptomlarda kötüleşme olmadığını bildirdi. Bununla birlikte, başlangıçta şiddetli semptomları (IPSS > 20) olan hastalar daha uzun kombinasyon tedavisinden fayda görebilir.

Daha yakın tarihli bir çalışma, finasterid monoterapisinin dokuz aylık kombinasyon tedavisinin kesilmesinden sonraki üç ve dokuz ayda semptomatik sonuçlarını değerlendirdi [267]. Kombinasyon tedavisinden sonra alt üriner sistem semptom iyileşmesi üç ayda (IPSS farkı 1.24) ve dokuz ayda (IPSS farkı 0.4) sürdürüldü. Çalışmaların kısıtlılıkları, çalışmaların kısa süreli olması ve kesildikten sonraki takip süresinin kısa olmasıdır.

Hem MTOPS hem de CombAT çalışmalarında, en az dört puanlık bir IPSS artışı, akut üriner retansiyon, İYE, inkontinans veya kreatinin değerinde > %50'lik bir artış ile tanımlanan klinik ilerlemeyi önlemede kombinasyon tedavisi monoterapiden üstündü. MTOPS çalışması, uzun vadeli klinik ilerleme riskinin (öncelikle artan IPSS nedeniyle) kombine tedaviyle plaseboya kıyasla %66 oranında ve finasterid veya doksazosin monoterapisinden (sırasıyla %34 ve %39) daha büyük ölçüde azaldığını bulmuştur. [65]. Ek olarak, finasterid (tek başına veya kombinasyon halinde), ancak tek başına doksazosin değil, dört yıllık çalışma boyunca hem akut üriner retansiyon risklerini hem de BPO ile ilişkili cerrahi ihtiyacını önemli ölçüde azalttı. CombAT çalışmasında, kombi-

nasyon tedavisi, dört yıl sonra tamsulosin ile karşılaştırıldığında, akut üriner retansiyonun nispi risklerini %68, BPO ile ilişkili cerrahiyi %71 ve semptom kötüleşmesini %41 oranında azaltmıştır [268]. Bir üriner retansiyon vakasını ve/veya cerrahi tedaviyi önlemek için on üç hastanın tamsulosin monoterapisine kıyasla dutasterid ve tamsulosin kombinasyon tedavisi ile dört yıl boyunca tedavi edilmesi gerekirken, mutlak risk azalması (risk farkı) %7.7 idi.

CONDUCT çalışması, toplam 742 hasta ile iki yıllık bir randomize kontrollü çalışmada, dutasterid ve tamsulosin'in sabit doz kombinasyonunun dikkatli izlem yaklaşımına potansiyel tamsulosin başlatılması (adım adım yaklaşımı) ile etkinlik ve güvenliğini karşılaştırdı. Her iki kolda da ayrıntılı yaşam tarzı tavsiyeleri verildi. Bu sabit doz kombinasyonu, hastalık progresyonu riski olan orta derecede AÜSS'si olan erkeklerde hızlı ve sürekli bir iyileşme ile sonuçlanmıştır, IPSS'deki fark 24 ayda aktif kolda 5.4 ve plasebo kolunda 3.6 olmuştur [269]. Ayrıca, tamsulosin artı dutasterid, klinik ilerlemenin nispi riskini (esas olarak semptomlarda kötüleşme ile karakterize edilir) dikkatli izlemile karşılaştırıldığında %43.1 oranında, %11,3'lük bir mutlak risk azalmasıyla (tedavi için gereken sayı [NNT] = 9) önemli ölçüde azalttı.

Temel değişkenlerin, dutasterid artı tamsulosin ile kombinasyon tedavisinden veya herhangi bir monoterapiden sonra IPSS'deki değişiklikler üzerindeki etkisi, CombAT çalışmasının dört yıllık sonuçlarına göre test edilmiştir. Kombinasyon tedavisi, 48 ayda analiz edilen tüm temel değişkenlerde tamsulosin üzerinde AÜSS'de tutarlı bir iyileşme sağladı [270].

5-ARI finasterid ve 5 mg tadalafil kombinasyonu finasterid monoterapisine karşı geniş ölçekli bir randomize kontrollü çalışmada test edilmiştir. Bu çalışma, bu yeni kombinasyon tedavisi kavramını desteklemektedir ve bölüm 5.2.5 [245]'te daha ayrıntılı olarak açıklanmıştır.

Tolere edilebilirlik ve güvenlik: Kombinasyon tedavisi ile her iki ilaç sınıfı için de advers olaylar bildirilmiştir [65, 149, 150]. Kombinasyon tedavisi sırasında gözlenen advers olaylar, α1-blokerler ve 5-ARI'ler için tipikti. Kombinasyon tedavisi için advers olayların sıklığı önemli ölçüde daha yüksekti. MTOPS çalışması, doksazosin ve finasterid arasındaki kombine tedavinin ilk yılında tedaviye bağlı advers olayların insidansının daha yüksek olduğunu göstermiştir [271]. AÜSS/BPH için medikal tedavilerin ejakülasyon fonksiyonu üzerindeki etkisini ölçen bir meta-analiz, α1-blokerler ve 5-ARI'ler ile kombinasyon tedavisinin, her bir monoterapiye kıyasla EjD riskinde üç kat artışla sonuçlandığını bildirmiştir [160].

Pratik hususlar: α1-blokerler veya 5-ARI monoterapisi ile karşılaştırıldığında, kombinasyon tedavisi AÜSS'de daha fazla iyileşme ve Qmax'ta artış sağlar ve hastalığın ilerlemesini önlemede üstündür. Bununla birlikte, kombinasyon tedavisi aynı zamanda daha yüksek oranda yan etki ile ilişkilidir. Kombinasyon tedavisi bu nedenle öncelikle orta-şiddetli AÜSS'si olan ve hastalık progresyonu riski altında olan (daha yüksek prostat hacmi, daha yüksek PSA konsantrasyonu, ileri yaş, daha yüksek PMR, daha düşük Qmax, vb.) erkeklerde reçete edilmelidir. Kombinasyon tedavisi sadece uzun süreli tedavi (12 aydan fazla) amaçlandığında kullanılmalı ve hastalar bu konuda bilgilendirilmelidir. Orta derecede AÜSS'si olan erkeklerde α1-blokerin altı ay sonra kesilmesi düşünülebilir.

Kanıt Özeti	**KD**
MTOPS ve CombAT çalışmalarından elde edilen uzun vadeli veriler (dört yıl), kombinasyon tedavisinin semptomlar ve Qmax için monoterapiden ve akur üriner retansiyon riskini veya ameliyat ihtiyacını azaltmada tek başına α1-blokerden daha üstün olduğunu göstermiştir.	1b
MTOPS çalışması, uzun vadeli klinik ilerleme riskinin (öncelikle artan IPSS nedeniyle), plaseboya karşı kombine tedavi ile %66 oranında ve finasterid veya doksazosin monoterapisinden daha büyük ölçüde azaldığını bulmuştur.	1b
CombAT çalışması, kombinasyon tedavisinin, dört yıl sonra tamsulosin ile karşılaştırıldığında, akut üriner retansiyon nispi risklerini %68, BPH ile ilişkili cerrahiyi %71 ve semptom kötüleşmesini %41 azalttığını bulmuştur.	1b
Her iki ilaç sınıfının yan etkileri, α1-blokerler ve 5-ARI'lerin kullanıldığı kombine tedavide de görülür.	1b

Öneri	**Güç Derecesi**
Orta-şiddetli AÜSS'si olan ve hastalık progresyonu riskinde artış (örn. prostat hacmi > 40 mL) olan erkeklere α1-bloker ve 5α-redüktaz inhibitörü ile kombinasyon tedavisi önerin.	Güçlü

5.2.7.2 α1-blokerler + muskarinik reseptör antagonistleri

Etki mekanizması: Kombinasyon tedavisi, hem a1-adrenoseptörlerini hem de muskarinik reseptörleri antagonize etmeyi amaçlayan bir antimuskarinik ile birlikte bir α1-blokerden oluşur. Olası kombinasyonların tümü bugüne kadar klinik deneylerde test edilmemiştir.

Etkinlik: Birkaç randomize kontrollü ve prospektif çalışma, dört ile on iki hafta süreyle AAM ve varsayılan BPO'lu erkeklerde, ya başlangıç tedavisi olarak ya da bir α1-bloker kullanırken devam eden depolama semptomları için ardışık tedavi olarak başlanan, kombinasyon tedavisini araştırdı [193, 204, 268 , 272-279]. Kombinasyon tedavisi, tek başına α1-blokerler veya plasebo ile karşılaştırıldığında urge, urge inkontinans, işeme sıklığı, noktüri veya IPSS'yi azaltmada daha etkilidir ve yaşam kalitesini iyileştirdi [204, 279]. Bir sistematik derleme, tolterodin ve bir α1-blokerin kombinasyon tedavisinin, monoterapiden hem gece işeme sıklığı ve hem de 24 saatlik aciliyet epizodları açısından önemli ölçüde daha etkili olduğunu gösterdi [204].

Bir denemede antimuskariniklerle ve antimuskarinikler olmadan α1-bloker naftopidil (çoğu Avrupa ülkesinde kayıtlı değil) kullanıldı [280]. İşeme ve depo AÜSS'si olan erkeklerin yüksek bir bölümünün, α1-bloker monoterapisinden sonra, özellikle de daha uzun süreli semptomları olanlarda ve depo semptomları ve prostat hacmi küçük olan erkeklerde, antikolinerjikler eklenmesi gerekir [281].

Semptom iyileşmesi, kombinasyon tedavisi ile PSA konsantrasyonundan bağımsız olarak daha yüksektir, oysa tek başına tolterodin, esas olarak serum PSA'sı < 1.3 ng/mL olan erkeklerde semptomları iyileştirmiştir [205].

α1-bloker tedavisi sırasında kalıcı AÜSS, ek bir antimuskarinik kullanımıyla azaltılabilir, [268, 272, 278, 282, 283]. Erkeklerde antimuskariniklerin etkinliği ve güvenliğine ilişkin iki sistematik derleme, kombinasyon tedavisinin önemli fayda sağladığını öne sürdü [284, 285]. BPH/AAM'li 3.548 hastayla yapılan on altı çalışmanın meta-analizinde, bir α1-bloker ile başlangıç kombinasyon tedavisi, antikolinerjik ilaçla birlikte depolama semptomlarını ve yaşam kalitesini α1-bloker monoterapisine kıyasla işeme fonksiyonunda önemli bir bozulmaya neden olmadan iyileştirmiştir [286]. İki grup arasında toplam IPSS ve Qmax açısından fark yoktu.

Tedavinin etkinliği, esas olarak orta-şiddetli depolama AÜSS'u olan erkeklerde belirgindir [287]. Bir yıla kadar tedavi gören hastalarda, düşük akut üriner retansiyon insidansı ile semptomatik yanıtın korunduğunu gösteren uzun süreli kombinasyon tedavisi kullanımı bildirilmiştir [288]. Orta ile şiddetli depolama semptomları, işeme semptomları ve PMR < 150 mL olan erkeklerde, kombinasyon tedavisi kullanılarak semptomlardaki azalma, plasebo ve α1-bloker monoterapisine kıyasla sağlıkla ilgili yaşam kalitesinde hastayla ilgili iyileşmelerle ilişkilidir [289].

6 mg solifenasin ve 0.4 mg tamsulosin içeren sabit doz kombinasyon tabletinin alımı, monoterapiye yeterince yanıt vermeyen AÜSS/BPH hastalarının > %80'inde OAB-q(AAM anketi) semptom rahatsızlığını iyileştirdi ve yüksek bir tedavi kalıcılığı (40 ile 52. haftalarda %77) oluşturdu, ayrıca düşük akut üriner retansiyon riskini azalttı [290]. Erkeklerde AAM semptomları için kombine davranışsal stratejilerin ve ilaç tedavisinin etkinliğini değerlendiren bir randomize kontrollü çalışmada, kombine davranışsal ve ilaç tedavisi AAM semptomlarında tek başına ilaç tedavisine göre daha fazla iyileşme sağladı, ancak tek başına davranışsal tedavi sağlamadı [291].

Tolere edilebilirlik ve güvenlik: α1-blokerler ve antimuskariniklerin kullanıldığı kombine tedavide her iki ilaç sınıfının da advers olayları görülür. En sık görülen yan etki ağız kuruluğudur. Bazı yan etkiler (örneğin ağız kuruluğu veya boşalma bozukluğu), insidansı ayrı ayrı kullanılan ilaçlarla toplayarak basitçe açıklanamayacak şekilde artmış insidans gösterebilir. Artmış PMR görülebilir, ancak genellikle klinik olarak anlamlı değildir ve akut üriner retansiyon riski bir yıllık tedaviye kadar düşüktür [201, 284, 292]. AAM semptomları olan erkeklerde bir α1-bloker ile birlikte kullanılan antimuskarinikler Qmax'ta belirgin bir bozulmaya neden olmaz [279, 293].

Yakın tarihli bir randomize kontrollü çalışma, plaseboya kıyasla AÜSS ve mesane çıkım obstrüksiyonlu erkeklerde tamsulosin ile solifenasin (6 mg veya 9 mg) için maksimum detrüsör basıncı ve Qmaks açısından güvenilirliği araştırdı [294]. Kombinasyon tedavisi, birincil ürodinamik değişkenler için plasebodan aşağı değildi; Plaseboya kıyasla Qmax arttı [294].

Pratik hususlar: Bir α1-bloker ve antimuskarinik kullanıldığında, etkililiğin ve yaşam kalitesinin altında muhtemelen sınıf etkileri yatmaktadır. Ağırlıklı olarak depolama semptomu uç noktalarını kullanan denemeler kısa süreliydi ve sadece başlangıçta düşük PMR hacmine sahip erkekleri içeriyordu. Bu nedenle, kombinasyon tedavisi sırasında PMR'nin ölçülmesi önerilir.

Kanıt Özeti	**KD**
α1-blokerler ve antimuskariniklerle kombinasyon tedavisi, AÜSS ile ilişkili yaşam kalitesi bozukluğunu iyileştirmede etkilidir.	2
α1-blokerler ve antimuskariniklerle kombinasyon tedavisi, tek başına α1-blokerler veya plasebo ile karşılaştırıldığında aciliyet, urge inkontinans, işeme sıklığı, noktüri veya IPSS'yi azaltmada daha etkilidir.	2
Her iki ilaç sınıfının yan etkileri, α1-blokerler ve antimuskariniklerin kullanıldığı kombine tedavide görülür.	1
PMR idrar hacmi < 150 mL olduğu bilinen erkeklerde α1-blokerler ve antimuskarinikler kullanıldığında düşük bir akut üriner retansiyon riski vardır.	2

Öneriler	Güç Derecesi
Orta-şiddetli AÜSS'si olan hastalarda, her iki ilaçla monoterapi ile depolama semptomlarının giderilmesi yetersizse, bir α1-bloker ile bir muskarinik reseptör antagonistinin kombinasyon tedavisini kullanın.	Güçlü
İşeme sonrası rezidüel hacmi > 150 mL olan erkeklerde kombinasyon tedavisi reçete etmeyin.	Zayıf

5.2.7.3 α1-blokerler + Beta-3 agonisti

Etki mekanizması: Kombinasyon tedavisi, devam eden AAM semptomları olan α1-bloker kullanan erkeklerde ek tedavi olarak bir beta-3 agonisti (Bölüm 5.2.4) ile birlikte bir α1-blokerden (Kısım 5.2.1) oluşur.

Etkinlik: MATCH çalışması, 544 hastada tamsulosin ve plaseboya kıyasla, 0.2 mg tamsulosine 50 mg mirabegron eklenmesinin etkisini araştırdı [295]. Mirabegron lehine günlük 0,52 işemelik istatistiksel olarak anlamlı bir fark görüldü. Toplam IPSS puanı da iyileşti, ancak gruplar arasında anlamlı değildi. Başka bir randomize kontrollü çalışmada, BPO'lu erkeklerde günde 0.2 mg tamsulosin ile tedaviden sonra devam eden AAM semptomları için mirabegron ile ek tedaviyi değerlendirdi [296]. Kombinasyon tedavisi, tamsulosin ile monoterapiye kıyasla AAM semptom skorunda, aciliyette, gündüz sıklığında, IPSS'nin depolama alt skorunda ve yaşam kalitesin indeksinde daha fazla iyileşme ile ilişkilendirildi [297].

PLUS faz IV çalışması [296], standart dozda 0.4 mg tamsulosin ile tedavi edilen bir erkek popülasyonunda mirabegron ve plaseboyu karşılaştırdı. Tek başına 0.4 mg tamsulosin ile dört haftalık alıştırma döneminden sonra, 715 hasta plasebo ve mirabegron 25 mg arasında randomize edildi ve bir ay sonra 50 mg'a yükseltildi. Deney kolunda ortalama işeme sayısı önemli ölçüde azalırken, etki büyüklüğü düşük olarak kabul edildi (günlük ortalama ayarlanmış fark 0.39 işeme). Ortalama işeme hacmi ve aciliyet epizodları için benzer sonuçlar görüldü, ancak toplam IPSS, IPSS alt skorları ve OAB-q semptom skoru gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi.

Kalıcı AAM semptomları olan AÜSS hastalarında mirabegron 50 mg veya fesoterodin 4 mg ek tedavisinin silodosine etkinliğini karşılaştıran bir randomize kontrollü çalışma, üç ayda fesoterodin ek tedavisinin AAM'de mirabegron ek tedavisine göre semptom skoru, aciliyet skoru ve IPSS-yaşam kalitesi skoru üzerinde anlamlı derecede daha çok iyileşme gösterdiğini bildirmiştir. [218]. Fesoterodin, detrüsör aşırı aktivitesini hafifletmede de üstündü.

Tolere edilebilirlik ve güvenlik: MATCH çalışmasında ana yan etkiler önceki çalışmalarla uyumluydu ve çalışılan popülasyonlarda kardiyovasküler olaylar yaygın değildi [295]. PLUS faz IV çalışması da önceki çalışmalarda görülenlere benzer yan etkiler bildirmiştir (hipertansiyon, baş ağrısı ve nazofarenjit en sık görülenlerdir) [296]. Kaydedilen altı retansiyon epizodu (%1.7) vardı ve genel olarak Qmax ve PMR'de klinik olarak anlamlı spesifik bir değişiklik görülmedi. Açık etiketli, randomize, 2 kollu, 2 sıralı bir çalışma, tamsulosin veya mirabegron monoterapisi altındaki hastalara mirabegron veya tamsulosin eklenmesinin kardiyovasküler güvenlik veya güvenlik profillerinde klinik olarak anlamlı değişikliklere neden olmadığını bildirmiştir [298].

Solifenasin ve mirabegron, karşılaştırılabilir etkinlik gösteren ancak mirabegron için daha iyi bir güvenlik profili gösteren başka bir randomize kontrollü çalışmada karşılaştırılmıştır [299].

Pratik hususlar: α1-bloker tedavisi altında semptomları devam eden hastalarda mirabegron ile ek tedavi sadece kısa süreli klinik çalışmalarda değerlendirilmiştir. Plaseboya kıyasla idrar sıklığında düşük etki büyüklüğü ile kısa vadeli fayda belirsizliğini koruyor ve daha uzun takipli daha fazla çalışmaya ihtiyaç var.

Kanıt Özeti	KD
α1-blokerler ve mirabegron ile kombinasyon tedavisi, tek başına α1-blokerlerle karşılaştırıldığında, günlük işeme sayısında ve aciliyet epizodlarında hafif bir azalma ile sonuçlanır.	1b
Her iki ilaç sınıfının yan etkileri, α1-blokerler ve mirabegron kullanılarak yapılan kombine tedavide görülür.	1b

Öneri	Güç Derecesi
α1-bloker monoterapisi ile tedaviden sonra kalıcı depolama AÜSS'si olan hastalarda mirabegron ile bir α1-blokerin kombinasyon tedavisini kullanın.	Zayıf

Not: Her bir hasta için en uygun tedaviyi seçmek için tüm hastalara farmakolojik tedaviye bağlı advers olaylar hakkında bilgi verilmelidir.

5.3 Cerrahi tedavi

Cerrahi tedavi, AÜSS/BPO yönetiminin temel taşlarından biridir. Etkinliğinin yanı sıra her yerde bulunabilmesine bağlı olarak M-TURP, AÜSS/BPO'nun cerrahi tedavisi için uzun süredir referans teknik olarak kabul edilmektedir. Ancak son yıllarda M-TURP'a güvenli ve etkili bir alternatif sağlamak amacıyla çeşitli teknikler geliştirilmiştir. Daha önce kılavuzların cerrahi bölümü cerrahi yaklaşımdan ziyade teknolojiye dayanıyordu. Klinik sonuçlar kullanılan teknolojiden ziyade öncelikle cerrahi yaklaşıma bağlı olduğundan cerrahi tedavi ile ilgili bölüm yeniden yapılandırılmıştır ve şimdi aşağıdaki beş bölüme ayrılmıştır:

1. Rezeksiyon;
2. Enükleasyon;
3. Vaporizasyon;
4. Alternatif ablatif teknikler; ve
5. Ablatif olmayan teknikler

Ek olarak, çalışmaların çoğu, mevcut Kılavuzlarda da yansıtılan prostat boyutu ile sınırlıdır. RKÇ'lerin yalnızca küçük bir kısmı prostatı > 80 mL olan hastalarda gerçekleştirilmiştir; bu nedenle, daha büyük prostatlar için yüksek düzeyde kanıt sınırlıdır.

Panel konsensusuna göre, cerrahi tedavilere gönderilen hastaların kısa, orta ve uzun vadeli takibini tanımlayan zaman çerçeveleri sırasıyla 12, 36 ve >36 aydır. Bir tekniğin dayanıklılığı, takip sırasında yeniden ameliyat oranı, hastaların ilaç tedavisini bırakma durumu ve ameliyattan sonra oluşan AÜSS için yeni ilaç başlatılmasına bağlıdır. Bununla birlikte, tekniklerin çoğu için sadece yeniden ameliyat oranı bildirilmektedir ve klinisyenler hastaları RKÇ'lerin uzun vadeli cerrahi sonuçlarının genellikle eksik olduğu konusunda bilgilendirmelidir. Bazı hastalar cinsel işleve, amelyatın maksimum etkinliğinden daha çok değer verir. Bu nedenle bazı hastalar kesin tedavi olmayacağını bilmelerine rağmen bilinçli olarak alternatif ablatif veya ablatif olmayan bir teknik seçmeleri şaşırtıcı değildir. Buna karşılık, birçok ürolog, BPO semptomlarının daha az fayda görmesi nedeniyle bu prosedürler hakkında eleştiricidir.

Yeni cihazlara veya müdahalelere ilişkin öneriler, yalnızca minimum düzeyde kanıtla desteklendiğinde kılavuzlara dahil edilecektir. Bunu açıklığa kavuşturmak için kurul, kanıtın kesinliği (CoE) konusundaki görüşlerini yayınladı [300]. Özetle, bir cihaz veya teknoloji yalnızca, yeterli takip ve ilk pivot çalışmaların tekrarlanabilirliğini ve genelleştirilebilirliğini doğrulamak için ikincil çalışmalarla birlikte hem etkililik hem de güvenliliğe bakan RCT'ler tarafından desteklendiğinde dahil edilir [300]. Aksi takdirde, cihaz üreticileri tarafından tek bir önemli çalışmanın aşırı kullanılması tehlikesi vardır. İhtiyaç duyulan çalışmalar, fayda ve zararların hem tekrarlanabilirliğini hem de genelleştirilebilirliğini doğrulamak için geniş kapsamlı dahil etme ve hariç tutma kriterlerine sahip kohort çalışmalarının yanı sıra kavramın kanıtını, etkinlik ve güvenliliğe ilişkin RCT'leri içerir [300]. Panel, tüm RKÇ'lerin kalitesini değerlendirir ve gerekli standardı karşılamıyorlarsa, müdahale hakkında hiçbir tavsiyede bulunmamaya devam edecektir, yani bir RKÇ kılavuzlara dahil edilmesini garanti etmez.

Ek olarak, kılavuz, araştırılmakta olan teknikleri içermeye devam etmektedir. Bunlar, ilk çalışmalarda umut verici sonuçlar gösteren cihazlar veya teknolojilerdir; ancak, panelin bu cihazları veya teknolojileri önerilen alternatifler olarak görmesine olanak tanıyan bir CoE sağlamak için yukarıda belirtilen kriterleri henüz karşılamamaktadırlar. Gelişen kanıtları açıklamak için, araştırılmakta olan bazı teknikler için önerilerde bulunulmuştur; bununla birlikte, daha ileri çalışmalar önerilen CoE'yi sağlayana kadar bu teknikler araştırılmaya devam etmektedir.

*5.3.1 **Prostat rezeksiyonu***

5.3.1.1 Prostatın monopolar ve bipolar transüretral rezeksiyonu

Etki mekanizması: Transüretral prostat rezeksiyonu (TURP) iki teknik kullanılarak gerçekleştirilir: monopolar TURP (M-TURP) ve bipolar TURP (B-TURP). Prostatın monopolar transüretral rezeksiyonu, dokuyu transizyonel zondan uzaklaştırır. Bipolar TURP, normal salin içinde çalışmaya izin vererek M-TURP'nin önemli bir sınırlamasını ortadan kaldırır. Prostat dokusunun çıkarılması M-TURP ile aynıdır. M-TURP'un aksine, B-TURP sistemlerinde enerji, bir deri pedine ulaşmak için vücuttan geçmez. Bipolar devre lokal olarak tamamlanır; enerji, aktif (rezeksiyon loopu) ve rezektoskop ucunda ("gerçek" bipolar sistemler) veya kılıf ("yarı" bipolar sistemler) üzerinde bulunan pasif bir kutup arasında sınırlıdır. Mevcut çeşitli bipolar cihazlar, akım akışının sağlanma biçiminde farklılık gösterir [301, 302].

Etkinlik: Maksimum takip süresi beş yıl olan yirmi RKÇ'nin bir meta-analizinde, M-TURP önemli bir ortalama Qmax iyileşmesi (+162%), IPSS'de önemli bir azalma (-70%), QoL skoru (-69%) ve PVR (-77%) [303]. Monopolar-TURP, 8-22 yıllık takipli çalışmaların gösterdiği gibi kalıcı sonuçlar sağlar.BPO'da başka herhangi bir cerrahi tedavi için dayanıklılık hakkında benzer veri yoktur [304]. Ortalama on üç yıllık takip süresi olan bir çalışma, çoğu semptomda önemli ve sürekli bir azalma ve ürodinamik parametrelerde iyileşme bildirmiştir. Başarısızlıklar, BPO'nun yeniden gelişmesinden ziyade detrüsor yetersiz aktivitesi ile ilişkilendirildi [102]. İkinci

bir prostat ameliyatı, genellikle yeniden TURP olarak karşımıza çıkar ve yıllık yaklaşık %1-2 oranında rapor edilmiştir. 29 RKÇ'yi analiz eden bir sistematik derleme, ortalama on altı aylık bir takipten sonra %2.6'lık bir yeniden tedavi oranı bulmuştur [305]. Avusturya ülke çapında M-TURP'ye gönderilen toplam 41.059 erkekten oluşan iki kohort çalışmasından elde edilen veriler, yeniden tedavi oranlarının (yeniden TURP, üretrotomi ve mesane boynu insizyonu) son on yılda değişmediğini (%0.9, %3.7, %9.5 ve %12.7, sırasıyla üç ayda, bir yılda, beş yılda ve sekiz yılda) ve yeniden TURP insidansının sırasıyla %0.8, %2.4, %6.1 ve %8.3 olduğunu gösterdi. [306, 307].

Bipolar TURP, M-TURP'ye karşı en çok araştırılan alternatiftir. Bugüne kadar 59 RCT'nin birleştirilmiş sonuçları bildirilmiştir [308]. On iki ayın yanı sıra erken birleştirilmiş sonuçlar, kısa vadeli etkinlikte (IPSS, QoL skoru ve Qmax) klinik olarak anlamlı hiçbir farklılık olmadığı sonucuna varmıştır [308, 309]. Daha sonraki meta-analizler bu sonuçları destekledi, ancak çalışmaların kalitesi genellikle zayıftı [303, 310-313]. Bugüne kadar yayınlanan en büyük meta-analiz, M-TURP ile karşılaştırıldığında B-TURP'nin on iki ayda ürolojik semptomlar ve rahatsızlıkta (IPSS ve QoL skoru) çok az veya hiç fark yaratmadığını doğruladı [308]. Orta ile uzun vadeli takipli (60 aya kadar) RKÇ'lerden elde edilen veriler, etkinlik parametrelerinde hiçbir farklılık göstermedi [314-322]. B-TURP ile M-TURP'yi karşılaştıran RKÇ'lerin bir meta-analizi, 36 ayda IPSS ve Qmax açısından benzer etkinlik bildirdi [323].

Salin (TURis, Olympus Medical) sisteminde yarı-bipolar transüretral rezeksiyonun M-TURP'ye karşı değerlendirilmesi için bir meta-analiz yapıldı. On benzersiz RKÇ (1.870 hasta) dahil edildi ve TURis'in M-TURP'ye eşdeğer etkinliğe sahip olduğu sonucuna varıldı [324].

Tolere edilebilirlik ve güvenlik: M-TURP'nin perioperatif mortalite ve morbiditesi zamanla azalmıştır, ancak morbidite önemli düzeyde kalmaya devam etmektedir (sırasıyla %0.1 ve %11.1) [325]. M-TURP'ye gönderilen toplam 41.059 erkekten oluşan Avusturya ülke çapındaki bir çalışmadan elde edilen veriler, zaman içinde ölüm oranında %20'lik bir azalma olduğunu, 30 günde %0.1'e ve 90 günde %0.5'e düştüğünü gösterdi [306, 307].

TUR sendromu riski < %1,1'e düşmüştür [305, 326]. 10,654 M-TURP'den elde edilen veriler, %2,9'unda transfüzyon gerektiren kanama bildirdi [325]. Karşılaştırıcı olarak M-TURP kullanan bir RKÇ analizinde bildirilen kısa-orta vadeli komplikasyonlar şunlardır: transfüzyon gerektiren kanama %2 (%0-9), TUR sendromu %0.8 (%0-5), AUR %4,5 (%0-13,3), hematom %4,9 (%0-39) ve İYE %4,1 (%0-22) [303]. M-TURP'nin uzun vadeli komplikasyonları arasında üriner inkontinans (UI), üriner retansiyon ve İYE, mesane boynu kontraktürü (MBK), üretral darlık, retrograd ejakülasyon ve ED bulunur [305].

Erken birleştirilmiş sonuçlar, kısa vadeli üretral darlık/MBK oranlarında hiçbir fark olmadığı sonucuna varmıştır, ancak daha uygun bir perioperatif güvenlik profili (TUR sendromunun ortadan kaldırılması; daha düşük hematom/kan transfüzyon oranları; daha kısa irrigasyon, kateterizasyon ve muhtemelen hastanede kalış süreleri) nedeniyle B-TURP, M-TURP'ye tercih edilir [309]. Daha sonraki meta-analizler bu sonuçları destekledi [303, 310-313, 323]; bununla birlikte, araştırma kalitesi nispeten zayıftı ve sınırlı takip, üretra darlığı/MBK gibi geç komplikasyonların eksik raporlanmasına neden olabilir [309]. Bugüne kadar yayınlanan en büyük meta-analiz, M-TURP ile karşılaştırıldığında B-TURP'nin TUR sendromu ve kan transfüzyon olaylarını sırasıyla 1000 hasta başına 20 ve 28 kadar daha azalttığı sonucuna varmıştır [308]. Çalışma ayrıca, B-TURP'nin benzer bir UI riski taşıyabileceği ve M-TURP'ye kıyasla kısa vadede benzer re-TURP oranlarına neden olabileceği sonucuna varmıştır (sırasıyla 1000 katılımcı başına dört daha az olay ve bir yeniden TURP daha fazla) [308]. RCT tabanlı bir meta-analiz, TURis'in M-TURP'ye kıyasla TUR sendromu riskini ve kan transfüzyonu ihtiyacını azalttığını göstermiştir [313]. TURis'in iyileştirilmiş perioperatif güvenlik ile ilişkili olduğu, TUR sendromu riskini ortadan kaldırdığı, kan transfüzyonu/pıhtı retansiyonu ve hastanede kalış riskini azalttığı sonucuna varıldı. Üretra darlığı oranlarında anlamlı bir fark saptanmadı.

Orta ile uzun vadeli (60 aya kadar) takipli bireysel RKÇ'lerin büyük çoğunluğundan elde edilen veriler, yayınlanan tüm meta-analizler ile uyumlu olarak üretral darlık/MBK oranlarında M-TURP ve B-TURP arasında hiçbir fark göstermedi [314-322]. Ancak, iki ayrı RKÇ zıt sonuçlar göstermiştir [321, 327]. 36 aylık takipte prostat hacmi > 70 mL olan hastalarda "quasi(yarı)" bipolar sistem (TURis, Olympus Medical) ile gerçekleştirilen B-TURP kolunda belirgin olarak daha yüksek striktür (üretral darlık + MBK) oranı tespit edildi [321]]. Ek olarak, on iki aylık takipte 137 hastada "gerçek" bir bipolar sistem (Gyrus PK SuperPulse, Olympus Medical) ile yapılan B-TURP kolunda üretra darlığı değil ama anlamlı derecede yüksek MBK oranı saptandı [327] .

IIEF'nin (IIEF-ED) erektil fonksiyon alanını ve erkek cinsel sağlık anketinin (Ej-MSHQ) boşalma alanını kullanan randomize kontrollü çalışmalar, M-TURP ve B-TURP'nin erektil ve boşalma fonksiyonu üzerinde benzer bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir. [328, 329]. IIEF-15 ile ölçülen genel cinsel işlev üzerindeki etkilerin karşılaştırmalı değerlendirmeleri, on iki aylık takipte (ereksiyon, orgazm işlevi, cinsel istek, ilişki memnuniyeti, genel memnuniyet) B-TURP ve M-TURP arasında hiçbir fark göstermedi [329 , 330]. Ayrıca, bugüne kadar yayınlanan en büyük meta-analiz, IIEF-5 ile ölçülen erektil fonksiyonun B-TURP ve M-TURP'den sonraki on iki aylık takipte benzer olduğunu göstermiştir [308].

Karşılaştırmalı bir çalışma [331], ilacı kesmeden veya köprülemeden terapötik oral antikoagülasyon (fenprokumon) veya anti-trombosit ilaç tedavisi (asetilsalisilik asit veya klopidogrel) alan hastalarda B-TURP'nin güvenliğini değerlendirdi. Asetilsalisilik asit altındaki sonuçlar, ilaçsız kontrol grubuyla karşılaştırılabilirdi. Oral antikoagülasyon tedavisi altında kateterizasyon (ortalama 41 saate karşı 24 saat) ve hastanede kalış süresi daha uzundu (ortalama dört güne karşı üç gün), AUR oranı daha yüksekti (%18'e karşı %6), ancak kan transfüzyon oranları değişmedi. Anti-trombosit tedavi altında kan transfüzyonu (%19'a karşı %1) ve yeniden hastaneye yatış oranları (%19'a karşı %3) daha yüksekti.

Pratik hususlar: Monopolar-TURP, BPO'ya ikincil orta-şiddetli AÜSS için etkili bir tedavidir. Seçim öncelikle prostat hacmine dayalı olmalıdır (M-TURP için uygun 30-80 mL). Optimal eşik değeri üzerine hiçbir çalışma mevcut değildir, ancak komplikasyon oranları prostat boyutuyla birlikte artmaktadır [325]. M-TURP için üst sınır 80 mL olarak önerilmektedir (Panel konsensusuna göre bu sınırın cerrahın deneyimine, rezektoskop boyutu seçimine ve rezeksiyon hızına bağlı olduğu varsayılır). Cerrahi süre arttıkça, komplikasyon oranında önemli bir artış vardır ve işlem 90 dakikanın altında yapıldığında en güvenlidir [332].

BPO'ya ikincil orta-şiddetli AÜSS'si olan hastalarda B-TURP, M-TURP ile benzer etkinliğe sahiptir, ancak B-TURP'de perioperatif morbidite daha düşüktür. B-TURP ile iyileşme süresi, orta vadeli takipli bir dizi RKÇ'de belgelenmiştir. B-TURP için uzun vadeli sonuçlar (beş yıla kadar), güvenlik ve etkinliğin M-TURP ile karşılaştırılabilir olduğunu gösterdi [314-322]. B-TURP seçimi ekipmanın mevcudiyetine, cerrahın deneyimine ve hastanın tercihine dayanmalıdır.

Kanıt özeti	**KD**
Bipolar veya monopolar-TURP, prostat boyutları 30-80 mL olan ve BPO'ya ikincil rahatsız edici orta-şiddetli AÜSS'si olan erkekler için mevcut standart cerrahi prosedürdür.	1a
Bipolar-TURP, M-TURP ile karşılaştırılabilir kısa, orta ve uzun vadeli sonuçlar elde eder, ancak B-TURP daha uygun bir perioperatif güvenlik profiline sahiptir.	1a

Öneriler	**Öneri derecesi**
Prostat boyutu 30-80 mL olan erkeklerde orta-şiddetli AÜSS'yi cerrahi olarak tedavi etmek için prostatın bipolar veya monopolar transüretral rezeksiyonu önerin.	Güçlü

5.3.1.2 Holmium lazer prostat rezeksiyonu

Prostatın holmium lazer enükleasyonunun ortaya çıkmasıyla (bölüm 5.3.2.3) ve prostatın holmium lazer rezeksiyonu (HoLRP) ile ilgili hiçbir yayının 2004 yılından bu yana yayınlanmamış olması nedeniyle, prostatın HoLRP'si çağdaş tedavi algoritmalarında rol oynamamaktadır.

5.3.1.3 Thulium:itriyum-alüminyum-garnet lazer (Tm:YAG) prostatın vaporezeksiyonu

Etki mekanizması: Tm:YAG lazerde, sürekli dalga modunda 1.940 ile 2.013 nm arasında bir dalga boyu yayılır. Lazer öncelikle front-fire uygulamalarında kullanılır [333]. Vaporezeksiyon (ThuVARP) gibi farklı uygulamalar yayınlanmıştır [334].

Etkililik: Hem RCT'lerden hem de RCT olmayanlardan toplanan verileri içeren birkaç meta-analiz, ThuVARP'ı M-TURP'ye [335-337] ve B-TURP'ye karşı [338-340] değerlendirmiştir. En büyük meta-analizler dokuz RCT'yi ve yedi RCT dışı çalışmayı içermiştir ve on iki ayda ThuVARP ile M-TURP veya B-TURP arasında etkinlikte (IPSS, QoL skoru ve Qmax) klinik olarak anlamlı farklılıklar bildirmemiştir [339]. 410 erkekten oluşan çok merkezli bir RCT, ThuVARP ve TURP'nin IPSS açısından eşdeğer olduğunu fakat Qmax açısından olmadığını, TURP'nin on iki aylık takipte üstün olduğunu bildirdi [341]. TURP'nin Qmax açısından yararlı etkisi, <70 yaş erkeklerde ve idrar retansiyonundan ziyade AÜSS tanısı konanlarda güçlenmiştir. TURP kolundaki potansiyel noktüri azalmasına işaret eden bazı kanıtlar dışında, kollar arasında bireysel hasta tarafından bildirilen üriner semptomlarda hiçbir farklılık görülmedi. Uzun süreli takipli bir RKÇ'den elde edilen veriler, ThuVARP ve M-TURP arasında etkinlik ve yeniden ameliyat oranlarında hiçbir fark göstermedi (sırasıyla %2.1 ve %4.1) [342]. ThuVARP üzerine 2,216 hastayı içeren prospektif çok merkezli bir çalışma, sekiz yıllık takibin tamamı boyunca IPSS, QoL, Qmax ve PVR'de kalıcı postoperatif iyileşme gösterdi [343].

Tolere edilebilirlik ve güvenlik: Bir dizi meta-analizde, TURP'ye kıyasla ThuVARP için daha uzun operasyon süreleri, daha kısa kateterizasyon/hastanede yatış süreleri ve daha az kan kaybı olduğu gösterilmiş, transfüzyon oranlarında veya diğer herhangi bir kısa vadeli komplikasyon oranlarında önemli farklılıklar olmadığı bildirilmiştir [335- 340]. İki meta-analizde M-TURP'den sonra önemli ölçüde daha yüksek bir transfüzyon oranı bildirilmiştir [337, 339]. Bununla birlikte, genel RKÇ kalitesi nispeten düşüktü, bunun yanında sınırlı takip po-

tansiyel olarak üretra darlığı/MBK gibi geç komplikasyonların eksik bildirilmesinden sorumluydu [339]. 410 erkekten oluşan çok merkezli bir RKÇ, on iki ay boyunca takip edildi ve ThuVARP ve TURP'nin benzer operasyon, kateterizasyon ve hastanede kalış süreleri gösterdiğini ve cerrahi komplikasyonların sıklığı veya ciddiyeti veya kan transfüzyon oranı veya hemoglobin değişikliği açısından hiçbir fark olmadığını bildirdi [341, 344]. Üriner retansiyonu olan hastalar, AÜSS olan hastalarla benzer şekilde olumlu sonuçlara sahipti [341, 344]. Orta ile uzun vadeli (18 ile 48 ay) takipli üç RKÇ'den elde edilen veriler, ThuVARP ve TURP arasında geç komplikasyon oranlarında hiçbir fark göstermedi (Sırasıyla, MBK: %0.0-%2.1'e karşı %0.0-%4.1; darlık: 0.0 %-2.2'e karşı %0.0-%2.2) [342, 345, 346].

Kanıt özeti	**KD**
Tm:YAG lazer (ThuVARP) kullanılarak prostatın lazer vaporezeksiyonu, TURP ile benzer operasyon, kateterizasyon ve hastanede kalış sürelerine sahiptir. ThuVARP ve TURP, IPSS açısından eşdeğerdir ancak Qmax için TURP üstündür. TURP on iki aylık takipte de üstün kabul edilir. ThuVARP ve TURP benzer kısa vadeli güvenlik gösterir. TURP'ye kıyasla etkinlik ve güvenlik konusunda orta ve uzun vadeli sonuçlar çok sınırlıdır.	1b

Öneriler	**Öneri derecesi**
TURP'a alternatif olarak Tm:YAG lazer (ThuVARP) kullanarak prostatın lazer rezeksiyonu önerin.	Zayıf

5.3.1.4 Prostatın transüretral insizyonu

Etki mekanizması: Prostatın transüretral insizyonu (TUIP), doku çıkarılmadan mesane çıkışının kesilmesini içerir. Prostatın transüretral insizyonu geleneksel olarak monopolar elektrokoter kullanılarak Collins bıçağı ile yapılır; ancak holmiyum lazer gibi alternatif enerji kaynakları kullanılabilir [348]. Bu teknik, seçilmiş vakalarda, özellikle orta lobu olmayan <30 mL prostat boyutlarında M-TURP'nin yerini alabilir.

Etkinlik: On iki aylık bir takip ile <30 mL prostatlarda holmium lazer kullanan TUIP ile geleneksel TUIP'yi karşılaştıran bir RKÇ, benzer şekilde düşük yeniden ameliyat oranları ile her iki prosedürün de BPO'yu gidermede eşit derecede etkili olduğunu bulmuştur [348]. On RKÇ'nin bir meta-analizi, TUIP için benzer AÜSS iyileştirmeleri ve Qmax'ta daha düşük ancak anlamlı iyileşmeler bulmuştur [349]. Bu meta-analizde, prostat boyutunun üst sınırı, beşi <30 mL ve üçü <60 mL olan sekiz çalışma için bir giriş kriteri olarak rapor edilmiştir. Altı çalışmanın meta-analizi, yeniden operasyonun TUIP sonrası (%18.4) M-TURP'den (%7.2) daha yaygın olduğunu gösterdi [349].

Tolere edilebilirlik ve güvenlik: Geleneksel TUIP ile holmium lazer kullanan TUIP'i karşılaştıran bir RCT, her iki prosedüründe düşük komplikasyon oranlarıyla güvenli olduğunu bildirdi; bununla birlikte, ameliyat süresi ve retrograd ejakülasyon oranı, geleneksel TUIP kolunda önemli ölçüde daha düşüktü [348]. TUIP'den sonra hiçbir TUR sendromu vakası kaydedilmemiştir. TUIP sonrası kanama riski azdır [349].

Pratik hususlar: Prostatın transüretral insizyonu, BPO'ya ikincil orta-şiddetli AÜSS için etkili bir tedavidir. M-TURP ve TUIP arasındaki seçim öncelikle prostat hacmine (< 30 mL TUIP) dayanmalıdır [349].

Kanıt özeti	**KD**
Prostatın transüretral insizyonu, prostatı < 30 mL olan erkeklerde BPO'ya ikincil orta-şiddetli AÜSS tedavisinde M-TURP ile benzer etkinlik ve güvenlik gösterir.	1a
TUIP ve TURP arasındaki seçim öncelikle prostat hacmine dayalı olmalıdır (< 30 mL TUIP ve 30-80 mL TURP için uygundur).	1a
Hiçbir TUR sendromu vakası kaydedilmemiştir, transfüzyon gerektiren kanama riski ihmal edilebilir düzeydedir ve TUIP sonrası retrograd ejakülasyon oranı önemli ölçüde düşüktür, ancak M-TURP ile karşılaştırıldığında yeniden ameliyat oranı daha yüksektir.	4

Öneriler	**Öneri derecesi**
Orta lobu olmayan prostat boyutu < 30 mL olan erkeklerde orta-şiddetli AÜSS'yi cerrahi olarak tedavi etmek için prostatın transüretral insizyonu önerin.	Güçlü

5.3.2 **Prostat enükleasyonu**

5.3.2.1 *Açık prostatektomi(AP)*

Etki mekanizması: AP, BPO'ya ikincil orta-şiddetli AÜSS için en eski cerrahi tedavidir. Obstrüktif adenomlar, mesane içinden (Freyer prosedürü) veya ön prostatik kapsülden (Millin prosedürü) yaklaşılarak işaret parmağı kullanılarak enükle edilir. Büyük ölçüde büyümüş prostatlar için kullanılır (> 80-100 mL).

Etkinlik: AP AÜSS'yi %63-86 (12.5-23.3 IPSS puanı), QoL skorunu %60-87 iyileştirir, ortalama Qmax'ı %375 (+16.5-20,2 mL/s) artırır ve PVR'yi %86-%98 oranında azaltır. Etkinlik altı yıla kadar korunur [350-355]. AP'ye gönderilen 1.286 erkek üzerinde ülke çapında yapılan bir Avusturya çalışmasından elde edilen veriler, birincil AP sonrası endoürolojik yeniden müdahale oranlarının üç ayda, bir yılda, beş yılda ve sekiz yılda sırasıyla %0.9, %3.0, %6.0 ve %8.8 olduğunu göstermiştir. Yeniden TURP insidansı sırasıyla %0.5, %1.8, %3.7 ve %4.3 idi [9]. İki meta-analiz [356, 357] büyük prostatlı hastaların tedavisinde iki transüretral enükleasyon tekniğine yani bipolar transüretral prostat enükleasyonu (B-TUEP) ve holmiyum lazer enükleasyonu prostat (HoLEP)e karşı transvezikal bir yaklaşımla gerçekleştirilen AP'nin genel etkinliğini değerlendirdi, Daha büyük çalışma 758 hastayı içeren dokuz RKÇ'yi içeriyordu [357]. Beş RKÇ, AP'yi B-TUEP [355, 358-361] ile karşılaştırdı ve dört RKÇ, AP'yi HoLEP [350, 351, 362, 363] ile karşılaştırdı. Üç, altı, on iki ve 24 aylık takiplerde Qmax [357]'de önemli farklılıklar yoktu. İşeme sonrası rezidü, PSA, IPSS ve QoL skoru bir, üç, altı ve on iki aylık takipte anlamlı fark göstermedi [357]. Randomize kontrollü çalışmalar, AP'nin büyük prostatlarda işemeyi iyileştirmede HoLEP kadar etkili olduğunu [350, 351] ve beş yıl sonra Qmax, IPSS skoru ve yeniden ameliyat oranlarında benzer iyileşme olduğunu göstermektedir [350].

Tolerabilite ve güvenlik: AP mortalitesi son yirmi yılda önemli ölçüde azaldı (< %0.25) [354]. AP'ye gönderilen 1.286 erkek üzerinde ülke çapında yapılan bir Avusturya çalışmasından elde edilen veriler, 30 günde %0.2 ve 90 günde %0.4'lük ölüm oranları gösterdi [307]. Tahmini transfüzyon oranı yaklaşık %7-14'tür [350, 353, 354, 356]. Uzun vadeli komplikasyonlar arasında geçici UI (%10'a kadar), MBK ve üretra darlığı (yaklaşık %6) bulunur [350-352, 356, 364].

İki meta-analiz, B-TUEP ve HoLEP'e karşı transvezikal bir yaklaşımla gerçekleştirilen AP'nin genel güvenliğini değerlendirdi [356, 357]. Operasyon süresi AP ve B-TUEP arasında önemli ölçüde farklılık göstermedi ancak AP için HoLEP'e kıyasla önemli ölçüde daha kısaydı. Kateterizasyon ve hastanede kalış süresi, daha fazla kan transfüzyonu ile ilişkili olan AP için önemli ölçüde daha uzundu. Diğer komplikasyonlar açısından anlamlı fark yoktu. IIEF-5'te üç, altı, on iki ve 24 aylık takipte anlamlı bir fark yoktu.

Pratik hususlar: AP en invaziv cerrahi yöntemdir, ancak AÜSS/BPO tedavisi için etkili ve kalıcı bir prosedürdür. Holmium lazer veya bipolar sistem içeren endoürolojik bir silahın yokluğunda ve uygun hasta onayı ile AP, prostatı > 80 mL olan erkekler için makul bir cerrahi tedavi seçeneğidir.

Kanıt özeti	**KD**
AP, AÜSS/BPO tedavisi için etkili ve kalıcı bir prosedürdür, ancak en invaziv cerrahi yöntemdir.	1b
AP, büyük prostatlı hastalarda BPO'ya sekonder orta-şiddetli AÜSS tedavisinde B-TUEP ve HoLEP ile benzer kısa ve orta vadeli etkinlik göstermektedir.	1a
AP, B-TUEP ve HoLEP ile karşılaştırıldığında daha az elverişli bir perioperatif güvenlik profiline sahiptir.	1a
AP'nin uzun vadeli fonksiyonel sonuçları HoLEP ile karşılaştırılabilir.	1b

Öneriler	**Öneri derecesi**
Prostat boyutu > 80 mL olan erkeklerde orta-şiddetli AÜSS'yi tedavi etmek için prostatın bipolar transüretral enükleasyonunun olmadığı durumlarda açık prostatektomi ve prostatın holmium lazer enükleasyonunu önerin.	Güçlü

5.3.2.2 *Bipolar transüretral prostat enükleasyonu*

Etki mekanizması: Bipolar teknoloji prensipleri takip edilerek obstrüktif adenom transüretral yaklaşımla endoskopik olarak enükle edilir. B-TUEP plazmakinetik B-TURP'den evrilmiştir ve ilk olarak Gyrus ACMI tarafından piyasaya sunulmuştur. Bu tekniğe ayrıca plazmakinetik prostat enükleasyonu (PKEP) adı da verilir, yüksek frekanslı bir bipolar jeneratör kullanılır ve ayrılabilen bir çok parçası vardır. Bipolar sistemde enükleasyon için kullanılan ve sistoskopa yerleştirilen aksipolar bir elektrod veya rezektoskopucu/rezeksiyon loopu ile

enerji iletimi sağlanır [365, 366, 367]. Daha yakın zamanda yeni bir B-TUEP şekli tanımlanmıştır, buna Bipolar Plazma Prostat Enükleasyonu (BPEP) adı verilmektedir, B-TURP'den köken alır (TURis, Olympus Medical), ve bu teknolojide bipolar yüksek frekanslı jeneratör ile, mantar veya butona benzer vapoelektrodlar [361, 368] ve Plasmasect enükleasyon elektrodu [369] gibi bir takım doku ayırabilen parçalar kullanılmaktadır. Bipolar transüretral prostat enükleasyonu, enükle edilen adenomun morselasyonu veya rezeksiyonu ile bitirilir [361, 365, 366-368, 370-372].

Etkinlik: Ortalama prostat hacmi <80 mL olan 204 hastada PKEP ile M-TURP'yi değerlendiren bir RKÇ, 36 aylık takipte ürodinamik olarak kanıtlanmış de-obstrüksiyon ile PKEP lehine IPSS, QoL skoru ve Qmax'ta anlamlı bir iyileşme bildirdi [367]. RCT, PKEP'in orta vadeli klinik etkinliğinin M-TURP ile karşılaştırılabilir olduğu sonucuna varmıştır [367]. Prostat hacmi > 80 mL olan hastalarda PKEP ile B-TURP'yi değerlendiren bir RKÇ, altı aylık takipte IPSS, QoL skoru ve Qmax'ta klinik olarak anlamlı farklılıklar bildirmedi [373]. Prostat hacmi > 80 mL olan hastalarda BPEP ile B-TURP'yi değerlendiren başka bir RCT, 24 aylık takipte IPSS, QoL skoru, Qmax ve PVR'de klinik olarak anlamlı farklılıklar olmadığını bildirdi [374]. İki meta-analiz, B-TUEP (PKEP veya BPEP) ve B-TURP için IPSS, QoL skoru ve Qmax açısından on iki ayda benzer etkinlik bildirdi [375, 376]. B-TUEP ile B-TURP'yi değerlendiren başka bir meta-analiz, IPSS ve Qmax açısından 36 ayda benzer etkinlik bildirdi [323]. İki RCT, 36 ayda PKEP'e karşı B-TURP'nin orta vadeli etkinliğini değerlendirdi [366, 371] ve bir RCT, 60 ayda uzun vadeli etkinliği değerlendirdi [372]. Büyük prostatlı hastalarda 36, 48 ve 60. aylarda PKEP için etkinlik anlamlı olarak daha iyiydi [366, 372]. B-TUEP ile AP arasındaki etkililik ve çeşitli lazer enükleasyonu biçimlerine ilişkin karşılaştırmalı veriler, sırasıyla bölüm 5.3.2.1 – 5.3.2.5'te sunulmaktadır.

Tolerabilite ve güvenlik: Prostat hacmi <80 mL olan hastalarda ve 36 aylık takipte PKEP ile M-TURP'yi değerlendiren bir RKÇ, hemoglobin düşüşü, irrigasyon, kateterizasyon ve hastanede kalış süresi açısından PKEP'in M-TURP'den üstün olduğunu bildirmiştir. [367]. Ameliyat süresi, kan transfüzyon oranları, cinsel işlev veya bildirilen diğer herhangi bir komplikasyon (TUR sendromu, pıhtı retansiyonu, inkontinans, retrograd ejakülasyon, üretral darlık/MBK) açısından kollar arasında anlamlı bir farklılık bildirilmemiştir [367]. Prostat hacmi > 80 mL hastaların altı aylık takiplerinde PKEP ile B-TURP'yi değerlendiren bir RKÇ, operasyon, irrigasyon, kateterizasyon, hastanede kalış süresi ve hemoglobin düşüşü açısından PKEP'in B-TURP'den üstün olduğunu bildirdi [373]. Kan transfüzyonu, MBK ve retrograd ejakülasyon oranlarında PKEP lehine önemli farklılıklar rapor edildi, ancak üretral darlık ve ED oranlarında hiçbir fark bildirilmedi [373]. Prostat hacmi > 80 mL olan hastalarda BPEP'i B-TURP'ye karşı değerlendiren başka bir RKÇ, BPEP'in daha uzun ameliyat süresine sahip olduğunu ancak daha kısa irrigasyon, kateterizasyon, hastanede kalış süresi ve daha düşük hemoglobin düşüşü olduğunu ve kan transfüzyonu, üretral darlık ve UI oranlarında 24 aylık takipte fark olmadığını bildirdi [374]. PKEP ile TURP'yi değerlendiren bir meta-analiz, orta dönem IIEF-5 puanlarının karşılaştırılabilir olduğunu bildirdi [377]. Başka bir meta-analiz, M-TURP ile karşılaştırıldığında B-TUEP ile daha az kanama bildirdi, ancak kateter çıkarıldıktan sonra benzer UI oranları ve AUR görüldü [323]. B-TUEP ile B-TURP'yi değerlendiren iki meta-analizde, benzer operasyon, kateterizasyon ve hastaneye yatış süreleri rapor edilmiştir; daha düşük akut idrar tutma oranları; önemli ölçüde azalmış hemoglobin düşüşü ve kan transfüzyon oranları yanında erektil fonksiyonda; ve 24 aylık takipte B-TUEP için üretra darlığı/MBK oranları dahil olmak üzere bildirilen diğer tüm komplikasyon oranlarında fark bildirilmemiştir [375, 376]. 60 aylık takipte üretra darlığı/MBK oranlarında hiçbir fark bildirilmemiştir [372]. B-TUEP ve AP için etkililik ve çeşitli lazer enükleasyonu biçimlerine ilişkin karşılaştırmalı veriler, sırasıyla bölüm 5.3.2.1 – 5.3.2.5'te sunulmaktadır.

Kanıt özeti	**KD**
Prostatın bipolar transüretral (plazmakinetik) enükleasyonu, TURP'ye kıyasla olumlu orta ile uzun vadeli etkinlik gösterir.	1b
Prostatın bipolar transüretral (plazmakinetik) enükleasyonu, uygun bir perioperatif güvenlik profiline sahiptir ve TURP'ye kıyasla benzer orta ve uzun vadeli güvenlik gösterir.	1b

Öneriler	**Öneri derecesi**
Orta-şiddetli AÜSS'si olan erkeklerde prostatın transüretral rezeksiyonuna alternatif olarak bipolar transüretral (plazmakinetik) prostat enükleasyonunu önerin.	Zayıf

5.3.2.3 Prostatın Holmium lazer enükleasyonu

Etki mekanizması: Holmiyum:itriyum-alüminyum garnet (Ho:YAG) lazer (dalga boyu 2,140 nm), su ve su içeren dokular tarafından emilen darbeli katı hal (pulsed solid-state laser) lazeridir. Doku pıhtılaşması ve nekrozu, yeterli hemostaz sağlamak için yeterli olan 3-4 mm ile sınırlıdır [378].

Etkililik: Bir başlangıç meta-analizi, HoLEP ve M-TURP [379] arasında kısa vadeli etkinlik (Qmax) ve yeniden müdahale oranlarında (%4.3'e karşı %8.8) önemli farklılıklar olmadığını bildirdi; bununla birlikte, sonraki meta-analizler HoLEP için olumlu kısa vadeli etkinlik (Qmax ve IPSS) bildirdi [303, 336, 375, 380]. Başka bir meta-analiz, IPSS ve Qmax [323] açısından 24 ayda benzer etkinlik bildirdi. HoLEP ve B-TURP'yi değerlendiren üç meta-analiz, kısa vadeli etkinlikte (IPSS, QoL skoru ve Qmax) anlamlı bir farklılık göstermedi [323, 375, 381]. Ortalama prostat hacmi <80 mL olan az sayıda hastada HoLEP ile M-TURP'yi karşılaştıran bir RKÇ ve yedi yıllık takip, fonksiyonel uzun vadeli sonuçların karşılaştırılabilir olduğunu bulmuştur [382]. Prostat hacmi <80 mL olan hastalarda HoLEP ile B-TURP'yi karşılaştıran bir RKÇ, 24 ayda IPSS, QoL skoru ve Qmax'ta anlamlı bir fark olmadığını bildirdi [383]. IPSS ve Qmax'ta uzun süreli (72 ay) iyileşme HoLEP için daha iyiydi, ancak kollar arasında klinik olarak anlamlı farklar yoktu [384]. Prostat hacmi > 80 mL olan hastalarda HoLEP ile B-TURP'yi karşılaştıran başka bir RKÇ, 36 ayda IPSS, QoL skoru ve Qmax'ta anlamlı bir fark olmadığını bildirdi; ancak α-blokerlere yeniden başlama oranı ve yeniden operasyon oranı[385] ile genel yeniden tedavi oranı HoLEP'i takiben önemli ölçüde daha düşüktü. HoLEP ve AP için karşılaştırmalı etkinlik verileri bölüm 5.3.2.1'de sunulmuştur. Ortalama prostat hacmi < 80 mL olan hastalarda PKEP'e karşı HoLEP'yi değerlendiren küçük bir RKÇ, on iki aylık takipte IPSS ve Qmax'ta benzer iyileşmeler ve benzer yeniden ameliyat oranları bildirmiştir [365]. HoLEP ile bipolar EEP'yi karşılaştıran bir RCT, bir, üç ve on iki aylık takipte IPSS, QoL skoru, PVR ve Qmax'ta anlamlı bir fark olmadığını bildirdi [386].

Tolere edilebilirlik ve güvenlik: Prostatın 2.869 lazer enükleasyonunun ve 37.577 TURP prosedürünün perioperatif sonuçlarına ilişkin geniş bir ulusal veri tabanından elde edilen veriler, prostatın lazer enükleasyonunun daha uzun operasyon süreleri, daha kısa hastanede kalış süreleri, benzer komplikasyon oranları (kan transfüzyonu ve ve yeniden operasyonlar dahil) ile ilişkili olduğunu, ancak daha düşük enfeksiyöz komplikasyon oranları olduğunu göstermektedir.[387] Birkaç meta-analiz, HoLEP'in daha uzun operasyon sürelerine, daha kısa kateterizasyon ve hastaneye yatış sürelerine, daha az kan kaybına, daha az kan transfüzyonuna sahip olduğunu, ancak üretral darlıklarda (%2,6'ya karşı %4,4) ve stres üriner inkontinans (SUI) (%1,5) açısından M-TURP ile karşılaştırıldığında önemli farklılıklar olmadığını buldu. [336, 375, 379, 380, 388] Başka bir meta-analiz, HoLEP'in daha kısa kateterizasyon süreleri, daha düşük hemoglobin düşüşü, daha az kan transfüzyonu, üretral darlıklar ve İYE'lere sahip olduğunu, ancak M-TURP'ye kıyasla kateter çıkarıldıktan sonra hematom oranlarında ve AUR'de anlamlı fark olmadığını bildirdi [323]. Üç meta-analiz, HoLEP'e karşı B-TURP'yi değerlendirdi [375, 381, 389]. Biri, HoLEP için daha uzun ameliyat süreleri bildirdi, ancak hastanede kalış süresi veya komplikasyon oranlarında anlamlı bir farklılık olmadığını [375], diğeri ise ameliyat ve kateterizasyon sürelerinde veya kısa vadeli komplikasyon oranlarında anlamlı bir farklılık olmadığını bildirdi [381]. Bir SR, HoLEP'in kateter çıkarıldıktan sonra daha düşük AUR oranlarına sahip olduğunu ancak benzer hemoglobin düşüşü, İYE, üretral darlık ve UI oranlarına sahip olduğunu bildirdi [323]. Prostat hacmi <80 mL olan hastalarda HoLEP ile B-TURP'yi karşılaştıran bir RCT, 24 ayda kan transfüzyon oranlarında veya diğer komplikasyon oranlarında anlamlı bir farklılık olmaksızın, daha uzun operasyon süresi, daha kısa kateterizasyon ve hastanede kalış süreleri ve HoLEP için daha düşük kanama riski rapor etmiştir [383]. Prostat hacmi > 80 mL olan hastalarda HoLEP ile B-TURP'yi karşılaştıran başka bir RKÇ, daha kısa operasyon, kateterizasyon ve hastaneye yatış süreleri ve HoLEP için daha düşük kan transfüzyon oranları bildirdi, ancak 36 ayda UI ve IIEF-5 skoru dahil komplikasyon oranlarında fark göstermemiştir [385] . HoLEP ve AP'nin güvenliğine ilişkin karşılaştırmalı veriler bölüm 5.3.2.1'de sunulmuştur. Ortalama prostat hacmi < 80 mL olan hastalarda HoLEP ile PKEP'yi değerlendiren küçük bir RKÇ, HoLEP için önemli ölçüde daha kısa operasyon süreleri bildirdi, ancak on iki aylık takipte benzer kateterizasyon ve hastaneye yatış süreleri ve komplikasyon oranları bildirildi [365]. HoLEP ile bipolar B-TUEP'yi karşılaştıran bir RCT, HoLEP için daha kısa operasyon ve hastanede yatış süreleri ve daha erken kateter çıkarıldığını göstermiştir [386].

Bir RCT HoLEP'de bir darbe modülasyonunun (virtual basket), geleneksel HoLEP'e kıyasla önemli ölçüde daha az hemoglobin düşüşü ve daha kısa operasyon süreleri gösterdi [390].

Prostatın holmium lazer enükleasyonu, antikoagülan ve/veya antiplatelet ilaçlar kullanan hastalarda güvenli bir şekilde gerçekleştirilmiştir [391, 392]. Ancak, mevcut sınırlamalar şunları içerir: RKÇ eksikliği; kısa ve orta vadeli komplikasyonlar ve köprüleme tedavisi hakkında sınırlı veri; veri sunumu antiplatelet ve antikoagülan tedavinin ayrı yorumlanmasına izin vermez.

Erektil fonksiyon ve retrograd ejakülasyon üzerindeki etki, HoLEP ve TURP arasında karşılaştırılabilir [393, 394]. Erektil fonksiyon her iki grupta da başlangıca göre azalmamış; cinsel olarak aktif hastaların dörtte üçünde HoLEP'den sonra retrograd boşalma olmuştur. Veriler, boşalma ve orgazm algısının HoLEP'den sonra en çok etkilenen iki alan olduğunu göstermiştir [395]. HoLEP ile ejakülasyon fonksiyonunu sürdürme girişimlerinin hastaların %46,2'sine kadar başarılı olduğu bildirilmiştir [396].

HoLEP'e karşı TURP'yi değerlendiren yedi RKÇ'nin bir meta-analizi, kısa ve orta vadeli IIEF-5 puanlarının karşılaştırılabilir olduğunu, uzun vadeli puanların ise HoLEP için anlamlı derecede daha iyi olduğunu bildirdi [397]. Diğer iki meta-analiz, orta vadeli retrograd ejakülasyon oranlarında hiçbir fark tespit etmedi [398].

HoLEP ile B-TUEP'i karşılaştıran bir RCT, HoLEP için daha kısa operasyon ve hastanede yatış süreleri ve daha erken kateter çıkarıldığını bildirmiştir [386].

Pratik hususlar: Prostatın Holmium lazer enükleasyonu, deneyim ve ilgili endoskopik beceriler gerektirir. Cerrahın deneyimi, komplikasyonların genel oluşumunu etkileyen en önemli faktördür [399, 400]. Mentörlük programlarının hem kurumsal hem de kişisel öğrenme eğrisi perspektifinden cerrahi performansı iyileştirmesi önerilir [401-403].

Kanıt özeti	**KD**
Ho:YAG lazer (HoLEP) kullanılarak prostatın lazer enükleasyonu, TURP ile karşılaştırıldığında benzer orta ve uzun vadeli etkinlik gösterir.	1b
Ho:YAG lazer (HoLEP) kullanılarak prostatın lazer enükleasyonu, TURP ile karşılaştırıldığında benzer kısa vadeli güvenlik gösterir.	1a
Ho:YAG lazer (HoLEP) kullanılarak prostatın lazer enükleasyonu, TURP ile karşılaştırıldığında daha uzun operasyon süreleri, ancak daha uygun bir perioperatif profil gösterir.	1a

Öneriler	**Öneri derecesi**
Orta-şiddetli AÜSS'si olan erkeklere prostatın transüretral rezeksiyonu veya açık prostatektomiye alternatif olarak Ho:YAG lazer (HoLEP) kullanarak prostatın lazer enükleasyonunu önerin.	Güçlü

5.3.2.4 Thulium:itriyum-alüminyum-garnet lazer (Tm:YAG) prostat enükleasyonu

Etki mekanizması: Tm:YAG lazer bölüm 5.3.1.3'te açıklanmıştır. Tm:YAG lazer kullanılarak yapılan enükleasyon, ThuVEP (vapoenükleasyon yani eksizyon tekniği) ve ThuLEP (künt enükleasyon) içerir.

Etkinlik: ThuLEP ile M-TURP ve B-TURP'yi değerlendiren iki meta-analiz, kısa dönem etkinlikte (Qmax, IPSS ve QoL skoru) klinik olarak anlamlı farklılıklar bildirmemiştir [323, 375]. ThuLEP ile B-TURP'yi karşılaştıran beş yıllık takipli bir RKÇ, Qmax, IPSS, PVR ve QoL açısından iki prosedür arasında hiçbir fark bulamamıştır [404]. ThuLEP ile HoLEP'i değerlendiren bir meta-analiz [405], on sekiz ayda benzer sonuçlar gösteren bir RKÇ'ye göre 12 ayda IPSS, QoL skoru ve Qmax'ta klinik olarak anlamlı farklılıklar göstermemiştir [406]. Ayrıca, ThuLEP ve PKEP, 12 aylık takip sonuçları içeren bir RKÇ'da karşılaştırılmış ve çalışma sonuçlarına göre etkinlik açısından herhangi bir fark bulunmamıştır [407]. ThuVEP'in tedavi sonrasında IPSS, Qmax ve PVR'de anlamlı düzelme sağladığını gösteren çok sayıda prospektif vaka çalışması vardır [408-411]. Medyan takibi 36,5 aylık olan bir kohort çalışması, %86,5'lik bir PSA düşüşü ile birlikte Qmax (19,1'e karşı 7,75 mL/s), PVR (31.9'a 150 mL), IPSS (4,5'e 24) ve QoL skorlarında (1'e karşı 5) iyileşme bildirmiştir [412].

Tolere edilebilirlik ve güvenlik: ThuLEP'e karşı M-TURP ve B-TURP'yi değerlendiren iki meta-analiz, ThuLEP için M-TURP'ye kıyasla daha uzun operasyon süresi ve daha kısa kateterizasyon süresi ve B-TURP'ye kıyasla ThuLEP için daha kısa hastanede kalış süresi bildirmiştir [323, 375]. M-TURP ile karşılaştırıldığında daha düşük kan transfüzyon oranları, B-TURP ile karşılaştırıldığında daha düşük hematoglob ve ThuLEP için de diğer komplikasyon oranlarında fark bildirilmemiştir [323, 375]. ThuLEP ile B-TURP'yi karşılaştıran bir RKÇ, IIEF-5 skorunda 12 ayda ThuLEP lehine anlamlı bir fark olduğunu bildirmiştir [413]. ThuLEP'e karşı HoLEP'yi değerlendiren bir meta-analiz, ThuLEP için önemli oranda daha düşük hemoglobin düşüşü göstermiştir [405]. Geçici UI, HoLEP'te daha sıktır. Intraoperatif olarak ThuLEP, HoLEP'e kıyasla daha kısa operasyon süresine sahiptir [375] ve çok merkezli bir RKÇ, ThuLEP için HoLEP'e kıyasla daha düşük hemoglobin kaybı göstermiştir [390].

ThuLEP ile HoLEP'i değerlendiren bir başka meta-analiz [414], enükleasyon süresinin ThuLEP'te daha kısa olduğunu göstermiştir, ancak operasyon, kateterizasyon ve hastanede yatış süreleri ve kısa vadeli komplikasyon oranlarında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu sonuçlar, 18. ayda üretral ve mesane boynu darlığı olmadığını da gösteren başka RKÇ'nin sonuçları ile de uyumludur [406]. ThuLEP ve PKEP, 12 aylık takip süresi olan bir RKÇ'de karşılaştırılmıştır [407]. Komplikasyon oranlarında anlamlı bir fark saptanmamasına rağmen ThuLEP için hemoglobin seviyesi düşüşü ve kateterizasyon süresi önemli ölçüde daha düşük olarak bildirilmiştir.

Karşılaştırmalı çalışmalarda ThuVEP, intraoperatif komplikasyonlar açısından da daha güvenilirdir. Hatta büyük prostatı [408] ve antikoagülasyon veya kanama bozuklukları [409, 410] olan hasta serilerinde de yüksek intraoperatif güvenlik [415] göstermektedir. ThuVEP için yapılmış bir kohort çalışmasında, iki hastada İYE görülmüş, birer hastada üretra darlığı ve MBK gelişmiş ve bir hasta nüks eden prostat adenomu nedeniyle tedavi edilmiştir [412]. ThuVEP sonrası post-operatif komplikasyonları değerlendiren bir çalışma, vakaların %31'inde yan etki rapor etmiş ve bu komplikasyonların %6,6'sının Clavien derece 2'den daha yüksek olduğunu bildirmiştir [416]. ThuVEP için yapılmış 48 aylık takipli bir vaka kontrol çalışması, işemede meydana gelen iyileşmenin uzun vadeli olduğunu ve vakaların sadece %2,4'ünde yeniden ameliyat gereksinimi olduğunu bildirmiştir [410]. İki çalışma, ThuVEP'in cinsel işlev üzerindeki etkisini değerlendirmiş ve ameliyat sonrası retrograd ejakülasyon prevalansının arttığını fakat erektil işlev üzerinde hiçbir etki göstermediğini saptamıştır [417, 418].

Pratik düşünceler: ThuLEP, TURP, bipolar enükleasyon ve HoLEP ile karşılaştırıldığında benzer etkinlik ve güvenlik sunuyor gibi görünmekteyken, ThuVEP için olan sonuçlar RKÇ'ler tarafından desteklenmemektedir. Sınırlı sayıda RKÇ olduğundan bu teknikler için devam edecek araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Kanıt özeti	**LE**
Tm:YAG lazer kullanılarak prostat enükleasyonu, sırasıyla kısa, orta ve uzun vadede M-TURP/ bipolar transüretral (plazmakinetik) enükleasyon, HoLEP ve B-TURP ile karşılaştırıldığında benzer etkinlik gösterir.	1b
Tm:YAG lazer (ThuLEP) kullanılarak prostat enükleasyonu, sırasıyla kısa ve orta vadede TURP/ bipolar transüretral (plazmakinetik) enükleasyon ve HoLEP ile karşılaştırıldığında benzer güvenlik gösterir.	1b
Tm:YAG lazer (ThuVEP) kullanılarak prostatın vapoenükleasyonu, büyük prostatı olan ve antikoagülan veya antiplatelet tedavi gören hastalarda güvenli görünmektedir.	2b

Öneriler	**Öneri derecesi**
Prostatın transüretral rezeksiyonu, holmiyum lazer enükleasyonu veya bipolar transüretral (plazmakinetik) enükleasyona alternatif olarak orta-şiddetli AÜSS'si olan erkeklere Tm:YAG lazeri (ThuLEP, ThuVEP) kullanarak prostat enükleasyonunu önerin.	Zayıf
Antikoagülan veya antiplatelet tedavi alan hastalara prostatın Tm:YAG lazer enükleasyonunu önerin.	Zayıf

5.3.2.5 Prostatın diyot lazer enükleasyonu (DiLEP)

Etki mekanizması: Prostat cerrahisi için 940, 980, 1.318 ve 1.470 nm dalga boyuna sahip diyot lazerler (kullanılan yarı iletkene bağlı olarak) vaporizasyon ve enükleasyon için pazarlanmaktadır. Klinik çalışmalarda sadece birkaçı değerlendirilmiştir [385].

Etkinlik: Ortalama prostat hacmi <80 mL olan hastalarda 1.318 nm DiLEP ile B-TURP'yi karşılaştıran küçük bir RKÇ, altı aylık takipte IPSS, QoL skoru, Qmax ve PVR'de anlamlı fark olmadığını bildirdi [419]. Ortalama prostat hacmi <80 mL olan 157 hastada 1.470 nm DiLEP ile B-TURP'yi karşılaştıran başka bir RKÇ da on iki aylık takipte IPSS, QoL skoru, Qmax ve PVR'de anlamlı bir farklılık olmadığını bildirdi [420]. Ek olarak, ortalama prostat hacmi < 80 mL [421, 422] ve > 80 mL [423] olan hastalarda 980 nm DiLEP ile PKEP'yi karşılaştıran üç RKÇ, on iki aylık takipte IPSS, QoL skoru, Qmax ve PVR'de anlamlı bir fark olmadığını bildirdi. DilEP (980 nm) ile HoLEP arasında yapılan bir RKÇ, üç, altı ve on iki aylık takipte Qmax, PVR, IPSS ve QoL'de anlamlı bir fark tespit etmemiştir [424].

Tolere edilebilirlik ve güvenlik: Ortalama prostat hacmi < 80 mL olan hastalarda ve altı aylık takipte 1.318 nm DiLEP ile B-TURP'yi karşılaştıran küçük bir RKÇ, DiLEP için önemli ölçüde daha uzun bir operasyon süresi, ancak daha az kan kaybı yanısıra daha kısa kateterizasyon ve hastanede kalış süreleri bildirdi (kan transfüzyon oranlarında farklılıklar olmaksızın) [419]. İki kol arasında komplikasyon oranlarında fark bildirilmemiştir [419]. Prostat hacmi < 80 mL olan 157 hastada ve on iki aylık takipte 1.470 nm DiLEP ile B-TURP'yi karşılaştıran başka bir RKÇ, DiLEP için iki kol arasında komplikasyon oranlarında fark olmaksızın,daha az kan kaybıyla (kan transfüzyon oranlarında farklılıklar olmaksızın) önemli ölçüde daha kısa operasyon, kateterizasyon ve hastanede yatış süreleri bildirdi[420]. Prostat hacmi <80 mL [421, 422] ve > 80 mL [423] olan hastalarda 980 nm DiLEP ile PKEP'yi karşılaştıran üç RKÇ ve on iki aylık takip, çelişkili perioperatif sonuçlar bildirdi: operasyon süresi (kollar arasında fark yok [421]], DiLEP [422] için önemli ölçüde daha kısa veya DiLEP için önemli ölçüde daha uzun [423]); kateterizasyon süresi (iki kol arasında fark yok [421], DiLEP için önemli ölçüde daha kısa [422, 423]); hastanede kalış süresi (kollar arasında fark yok [421, 422], DiLEP için önemli ölçüde daha kısa [423]); kan kaybı (kollar arasında hemoglobin düşüşünde fark yok [421], DiLEP için önemli ölçüde düşük hemoglobin düşüşübildirdi [422, 423]). Tüm araştırmalar, kan transfüzyon oranları ve komplikasyon oranlarında hiçbir farklılık olmadığını bildirdi [421-423]. On iki aylık takip ile DiLEP (980 nm) ile HoLEP'in bir RKÇ'si, operasyon ve hastanede kalış süreleri, rezeke edilen doku ağırlığı ve kateter süresi de dahil olmak üzere peri-operatif sonuçlarda anlamlı bir fark göstermedi ve DiLEP grubu ayrıca daha düşük hemoglobin düşüşü gösterdi [424] .

Pratik hususlar: Diod lazer enükleasyonu, B-TURP veya bipolar transüretral (plazmakinetik) enükleasyon ile karşılaştırıldığında benzer etkinlik ve güvenlik sunuyor gibi görünmektedir. Sınırlı sayıda, çoğunlukla düşük kaliteli RKÇ'lere ve yeniden tedavi oranıyla ilgili tartışmalı verilere dayanarak, DiLEP sonuçları daha yüksek kaliteli RKÇ'lerde değerlendirilmelidir.

Kanıt özeti	LE
1.318 nm veya 1.470 lazer kullanılarak prostatın lazer enükleasyonu, B-TURP ile karşılaştırılabilir kısa vadeli etkinlik ve güvenlik gösterdi. Kan kaybı, kateterizasyon süresi ve hastanede kalış süresi gibi perioperatif parametreler diyot enükleasyonundan yanadır.	1b
980 nm lazer kullanılarak prostatın lazer enükleasyonu, bipolar transüretral (plazmakinetik) enükleasyonla karşılaştırılabilir kısa vadeli etkinlik ve güvenlik gösterdi.	1b

Öneriler	Öneri derecesi
Prostatın bipolar transüretral (plazmakinetik) enükleasyon veya bipolar transüretral rezeksiyonu ile karşılaştırılabilir bir alternatif olarak orta-şiddetli AÜSS'si olan erkeklere 120-W 980 nm, 1.318 nm veya 1.470 nm diyot lazer enükleasyonunu önerin.	Zayıf

5.3.2.6 İncelenmekte olan enükleasyon teknikleri

5.3.2.6.1 Minimal invaziv basit prostatektomi

Etki mekanizması: Minimal invaziv basit prostatektomi (MISP) terimi, laparoskopik basit prostatektomiyi (LSP) ve robot yardımlı basit prostatektomiyi (RASP) içerir. LSP için teknik ilk olarak 2002'de [425], ilk RASP ise 2008'de rapor edildi [426]. Hem LSP hem de RASP, OP'nin transkapsüler (Millin) veya transvezikal (Freyer) tekniklerine dayalı olarak farklı kişiselleştirilmiş teknikler kullanılarak gerçekleştirilir.

Etkinlik: Bir SR ve meta-analiz, 764 hastayı içeren 27 gözlemsel çalışmada, Qmax'taki ortalama artışın 14.3 mL/s olduğunu ve IPSS'deki ortalama iyileşmenin 17.2 olduğunu gösterdi [427]. Qmax ve IPSS'de [427] iyileştirmelerde hiçbir fark yoktu. MISP ile OP'yi karşılaştıran bir meta-analiz, iki teknik arasında fonksiyonel ve semptom parametreleri açısından anlamlı bir fark olmadığını bildirdi [428]. Medyan takip süresi 26 ay olan çok merkezli bir RCT, LSP, RASP ve HoLEP arasında anlamlı derecede farklı fonksiyonel veya perioperatif sonuçlar göstermedi [429].RASP üzerine yakın zamanda yapılmış iki retrospektif seri, bu bulguları doğrulayan meta-analize dahil edilmemiştir [430, 431]. En büyük retrospektif seri, 487 RASP (%36,6) ve 843 LSP (%63,4) vakası dahil olmak üzere 1330 ardışık vaka bildirmektedir. Yazarlar, seçilen merkezlerde her iki tekniğin de güvenli ve etkili bir şekilde yapılabileceğini onaylamaktadır [430].

Tolere edilebilirlik ve güvenlik: En büyük seride, ameliyat sonrası komplikasyon oranı %10,6 (LSP için %7.1 ve RASP için %16.6), komplikasyonların çoğu düşük derecelidir. RASP serilerinde en sık görülen komplikasyonlar irrigasyon gerektiren hematüri, İYE ve AUR; LSP serisinde en sık görülen komplikasyonlar İYE, ileus ve AUR idi. Büyük hacimli prostatlar için robotik ve OP'nin en yakın tarihli, en büyük karşılaştırmalı analizinde, beş ortak değişkenle bir eğilim skoru eşleştirme analizi yapıldı. OP ile karşılaştırıldığında robotik, ortalama hastanede kalış süresinin önemli ölçüde daha kısa olduğunu, ancak ortalama ameliyat süresinin daha uzun olduğunu gösterdi. Robotik yaklaşım ayrıca daha düşük bir tahmini kan kaybı ile ilişkilendirildi. Maksimal akış hızı, IPSS, QoL, PVR ve ameliyat sonrası PSA seviyelerindeki iyileşmeler, her iki grup için ameliyat öncesi ve sonrası benzerdi. Gruplar arasında komplikasyon açısından fark yoktu [432]. LSP, RASP ve HoLEP'i karşılaştıran çok merkezli bir RKÇ'de LSP, RASP ve HoLEP'den anlamlı ölçüde daha uzun kateterizasyon süreleri gösterirken, RASP ve LSP daha uzun hastanede kalış süreleri ve daha düşük de novo mesane depolama semptomları oranları gösterdi [429]. MISP ile OP'yi karşılaştıran bir meta-analiz, MISP için daha kısa hastanede kalış süresi, irrigasyon süresinin yanı sıra kan kaybı ve transfüzyon oranları gösterdi [428]. Bir SR ve meta-analiz, ortalama operasyon süresinin 141 dakika olduğunu ve ortalama intraoperatif kan kaybının 284 mL olduğunu bildirdi. Yüz dört hastada (%13.6) cerrahi komplikasyon gelişti. OP ile karşılaştırmalı çalışmalarda, hastanede kalış süresi, kateter kullanım süresi ve tahmini kan kaybı MISP grubunda anlamlı olarak daha düşükken, operasyon süresi daha uzundu. Her iki prosedür arasında perioperatif komplikasyonlar açısından fark yoktu [427].

Pratik hususlar: Minimal invaziv basit prostatektomi, Qmax ve IPSS'de benzer iyileştirmeler sağlayarak etkinlik ve güvenlik açısından OP ile karşılaştırılabilir görünmektedir [427]. Bununla birlikte, çoğu çalışma retrospektif niteliktedir. MISP ve hem OP hem de endoskopik yöntemlerin etkinlik, güvenlik ve hastanede kalış sürelerini karşılaştırmak için yüksek kaliteli çalışmalara ihtiyaç vardır. MISP'nin uzun vadeli sonuçları, öğrenme eğrisi ve maliyeti de değerlendirilmelidir.

Kanıt özeti	LE
Minimal invaziv basit prostatektomi, prostat boyutu > 80 mL olan ve cerrahi tedaviye ihtiyaç duyan erkeklerde uygulanabilir; ancak, RCT'lere ihtiyaç vardır.	2a

5.3.2.6.2 532 nm ('Greenlight') prostatın lazer enükleasyonu

Etki mekanizması: Potasyum-Titanil-Fosfat (KTP) ve lityum triborat (LBO) lazerler 532 nm dalga boyunda çalışır. Lazer enerjisi hemoglobin tarafından emilir, ancak su tarafından emilmez. Buharlaşma, prostat dokusunun hemen çıkarılmasına yol açar.Yalnızca maksimum güç çıkışında değil, aynı zamanda fiber tasarımında ve her birinin ilişkili enerji doku etkileşiminde de farklılık gösteren üç "Yeşil Işık" lazeri mevcuttur.Bugün standart Greenlight cihazı 180 W XPS lazerdir, ancak kanıtların çoğu eski 80 W KTP veya 120 W HPS (LBO) lazer sistemleriyle yayınlanmıştır.

KTP/LBO lazer tabanlı enükleasyon tekniği için iki yaklaşım mevcuttur [433]. GreenLEP, ThuLEP [434] için tarif edildiği gibi, kılıf ve insizyon için lazer enerjisi ile adenomun künt diseksiyonu prensibini izleyen anatomik bir enükleasyon tekniğidir. Toplu olarak GreenLEP hazırlığı aynı yaklaşımla popüler hale getirilmiştir. En yaygın olarak uygulanan GreenLEP tekniğinin doku morselasyonu ile bir varyasyonu, apikal olarak çekirdeklenmiş dokunun in-situ vaporizasyonudur, aynı zamanda anatomik vaporizasyon-insizyon tekniği olarak da adlandırılır [434, 435]. Bugüne kadar, KTP/LBO lazer kullanılarak enükleasyonu değerlendiren hiçbir RKÇ yürütülmemiştir [436].

*5.3.3 **Prostatın vaporizasyonu***

5.3.3.1 Prostatın Bipolar transüretral vaporizasyonu

Etki mekanizması: Bipolar transüretral prostat vaporizasyonu (B-TUVP) 1990'ların sonlarında tanıtıldı ("PK" B-TUVP). Teknik, PK B-TURP'den türetilmiştir ve prostat dokusunu buharlaştırabilen bir plazma etkisi yaratmak için bir bipolar elektrot ve yüksek frekanslı bir jeneratör kullanmıştır [437]. Minimal doğrudan doku teması (yakın temas; havada asılı kalma tekniği) ve ısı üretimi ile bipolar elektrot, sabit bir plazma alanı (yüksek oranda iyonize partiküllerden oluşan ince tabaka; plazma koronası) oluşturarak doku üzerinde kaymasına ve sınırlı bir prostat tabakasını buharlaştırmasına izin verir, hücreler altta yatan dokuyu etkilemeden hemostaz sağlarken TURP benzeri bir boşluk bırakır [438]. B-TUVP ve(monopolar TUVP) arasındaki belirgin bir fark, B-TUVP'nin daha ince (< 2 mm) pıhtılaşma bölgeleri göstermesidir [439], öncekiler tarafından oluşturulanların orantısız kapsamına kıyasla (10 mm'ye kadar) [440], potansiyel olarak çoğunlukla tahriş edici yan etkiler ve SUI ile sonuçlanır [439,441,442].

Etkinlik: Bipolar-TUVP, prostat boyutu <80 mL olan toplam 1.244 erkek dahil olmak üzere on üç RKÇ'de orta-şiddetli AÜSS tedavisinde bir TURP alternatifi olarak değerlendirilmiştir [317, 443-454]. Erken RCT'ler PK B-TUVP sistemini [443-447] değerlendirdi; bununla birlikte, son on yılda, yalnızca "mantar veya düğme benzeri" elektrotlu (Olympus, Medical) "plazma" B-TUVP sistemi değerlendirilmiştir [317, 448- 454]. Sonuçlar üç meta-analizde [303, 455, 456] bir araya getirilmiş ve iki SR'de [303, 457] değerlendirilmiştir. Çoğu RKÇ'de takip süresi on iki aydır [443-446, 448-450, 452, 454]. En uzun takip süresi küçük bir RKÇ'de (n = 40) 36 ay ve sonraki bir RKÇ'de (n = 340) on sekiz aydır; sırasıyla PK [447] ve plazma B-TUVP [317] değerlendirilir.

Erken birleştirilmiş sonuçlar, PK B-TUVP ve TURP [303] arasında kısa vadeli etkinlikte (IPSS, QoL skoru, Qmax ve PVR) önemli bir fark olmadığı sonucuna varmıştır. Bununla birlikte, ilkinin umut verici başlangıçetkililik profili, orta vadede daha düşük klinik sonuçlar (IPSS ve Qmax) nedeniyle tehlikeye girebilir. Kesin sonuçlara varmak için daha uzun takipli daha büyük RKÇ'ler gereklidir [303, 447]. PK ve plazma B-TUVP'yi TURP ile karşılaştıran yedi RKÇ'den oluşan bir SR, B-TUVP ve TURP'nin fonksiyonel sonuçlarının farklı olmadığı sonucuna varmıştır [457]. Dahil edilen RKÇ'lerin kalitesiz olduğu ve çoğu verinin tek bir kurumdan elde edildiği gerçeği vurgulandı [457]. Her iki B-TUVP tekniğini TURP ile karşılaştıran sekiz RKÇ'nin benzer bir SR'si şu sonuca varmıştır: bir meta-analiz için uygun yeterli tutarlı veri yoktur; ana fonksiyonel sonuçların çelişkili olduğu; ve RKÇ'lerin heterojenliği, standartlaştırılmamış teknikler ve metodolojik sınırlamalar, kesin sonuçlara izin vermemektedir [303]. B-TUVP ile TURP'yi karşılaştıran bir meta-analiz, IPSS ve Qmax [323] açısından on iki aylık takipte benzer etkinlik bildirdi. Plazma B-TUVP'ye karşı TURP'yi spesifik olarak değerlendiren altı RKÇ'nin bir meta-analizi, her iki tekniğin de AÜSS'de benzer bir iyileşme ile sonuçlandığı sonucuna varmıştır [456]

Tolere edilebilirlik ve güvenlik: Erken birleştirilmiş sonuçlar, PK B-TUVP ve TURP arasında intraoperatif ve kısa süreli komplikasyonlar açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı sonucuna varmıştır, ancak B-TUVP'den sonra perioperatif komplikasyonlar önemli ölçüde daha azdır [303]. Ancak, havuzlanmış spesifik komplikasyon oranlarını karşılaştıran istatistiksel bir analizin sonuçları bu meta-analizde doğrudan rapor edilmemiştir [303]. Orta vadeli güvenlik sonuçlarının (üretral darlık, ED ve retrograd ejakülasyon) de benzer olduğu bildirilmiştir [447], ancak kesin sonuçlara varmak için daha uzun takipli daha büyük RCT'ler gereklidir [303, 447]. PK ve plazma B-TUVP ile TURP'yi karşılaştıran yedi RKÇ'den oluşan bir SR, çoğu RKÇ'nin B-TUVP için daha iyi bir hemostatik etkinlik önerdiği ve bunun daha kısa kateterizasyon (42,5'e karşı 77,5 saat) ve hastanede kalış sürelerinin (3,1'e 4,4 gün) ile sonuçlandığı sonucuna varmıştır [457]. Her iki B-TUVP tekniğini TURP ile karşılaştıran sekiz RKÇ'nin benzer bir SR'si, bir meta-analiz için uygun yeterli tutarlı verinin bulunmadığı ve RKÇ'lerin heterojenliğinin, standartlaştırılmamış tekniklerin ve metodolojik sınırlamaların kesin sonuçlara izin vermediği sonucuna varmıştır [303]. Bir meta-analiz, B-TUVP'nin sırasıyla M-TURP ve B-TURP'ye kıyasla daha kısa ve benzer kateterizasyon süresine sahip olduğunu bildirmiştir; her iki TURP tekniğine kıyasla daha dü-

şük hemoglobin düşüşü; M-TURP ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha az hematoglob/kan trasfüzyonu ve her iki TURP tekniğine kıyasla diğer komplikasyon oranlarında fark yok olmadığını bildirdi [323]. Plazma B-TUVP'ye karşı TURP'yi spesifik olarak değerlendiren altı RKÇ'nin meta-analizi, genel komplikasyon ve transfüzyon oranlarında teknikler arasında anlamlı bir fark olmadığı sonucuna varmıştır [456]. Ancak majör komplikasyon oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Clavien 3, 4); üretral darlık, yeniden operasyon gerektiren şiddetli kanama ve UI dahil) ve kateterizasyon süresinde plazma B-TUVP lehine sonuçlar alındı.

Pratik düşünceler: Bipolar-TUVP ve TURP benzer kısa vadeli etkinliğe sahiptir. Plazmakinetik B-TUVP, uygun bir perioperatif profile, benzer orta vadeli güvenliğe, ancak TURP'ye kıyasla daha düşük orta vadeli etkinliğe sahiptir. Plazma B-TUVP, TURP'ye kıyasla daha düşük kısa vadeli majör morbiditeye sahiptir. TURP'ye kıyasla B-TUVP'yi değerlendirmek için daha yüksek kaliteli, çok merkezli RKÇ'ler ve daha uzun takip süreleri olan randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kanıt özeti	**LE**
Bipolar-TUVP ve TURP benzer kısa vadeli etkinliğe sahiptir.	1a
Plazmakinetik B-TUVP, uygun bir perioperatif profile, benzer orta vadeli güvenliğe, ancak TURP'ye kıyasla daha düşük orta vadeli etkinliğe sahiptir.	1a
Plazma B-TUVP, TURP'ye kıyasla daha düşük kısa vadeli majör morbidite oranına sahiptir.	1a

Öneriler	**Öneri derecesi**
Prostat hacmi 30-80 mL olan erkeklerde orta-şiddetli AÜSS'yi cerrahi olarak tedavi etmek için prostatın transüretral rezeksiyonuna bir alternatif olarak prostatın bipolar transüretral vaporizasyonunu önerin	Zayıf

5.3.3.2 Prostatın 532 nm ('Greenlight') lazerle vaporizasyonu

Etki mekanizması: Potasyum-Titanil-Fosfat (KTP) ve lityum triborat (LBO) lazerler bölüm 5.3.2.6.2'de açıklanmıştır.

Etkinlik: 80-W ve 120-W lazerler kullanılarak prostatın fotoselektif vaporizasyonunu (PVP) TURP ile karşılaştıran mevcut dokuz RKÇ'nin meta-analizi 2012'de yapıldı [458]. 80-W PVP ve TURP arasında Qmax ve IPSS'de hiçbir fark bulunmadı, ancak yalnızca üç RKÇ meta-analize dahil edilmek üzere on iki aylık yeterli veri sağladı [459-461]. 120-W lazer kullanan 559 hastayı içeren dört RKÇ'nin 2016'daki bir başka meta-analizi, TURP ile karşılaştırıldığında altı, on iki ve 24 aylık takipte fonksiyonel ve semptomatik parametrelerde anlamlı bir fark göstermedi [462] . İki RKÇ'nin meta-analizi, 36 aylık takipte M-TURP ile karşılaştırıldığında 120-W PVP'nin benzer etkinliğini bildirdi [323].

180 W lazer için mevcut tek RKÇ, IPSS, Qmax, PVR hacmi, prostat hacmi azalması, PSA azalması ve QoL anketleri açısından TURP'den aşağı olmadığını bildirdi. Etkinlik sonuçları, 24 aylık takipte istikrarlı sonuçlarla TURP'ye benzerdi [463].

120-W HPS lazeri TURP ile karşılaştıran en uzun RKÇ 36 aylık bir takibe sahipti ve IPSS, Qmax ve PVR'de karşılaştırılabilir bir iyileşme gösterdi [464]. IPSS, QoL, Qmax veya ürodinamik parametrelerde karşılaştırılabilir iyileşmeler, maksimum 24 aylık takip ile iki RKÇ'den bildirilmiştir [460, 465]. M-TURP'yi 80-W KTP veya 120-W HPS sistemi ile karşılaştıran on bir RKÇ'nin bir SR ve meta-analizi, IPSS ve Qmax iyileştirmesi açısından anlamlı bir fark bulmadı [466].

Prostatları > 60 mL olan hastalarda, HoLEP ile PVP'yi karşılaştıran bir RKÇ, karşılaştırılabilir semptom iyileşmesi gösterdi, ancak kısa süreli takipte HoLEP'den sonra önemli ölçüde daha yüksek akış hızları ve daha düşük PVR hacmi; ek olarak, PVP, TURP'ye [467] %22'lik bir dönüşüm oranı gösterdi.

Bir RCT, B-TUVP ile PVP'yi 180-W XPS Lazer ile karşılaştırdı. 24 aylık takipte IPSS ve Qmax'ta karşılaştırılabilir iyileşme bildirilmiştir [468].

Tolere edilebilirlik ve güvenlik: 80-W ve 120-W lazerleri TURP ile karşılaştıran RKÇ'lerin bir meta-analizi, önemli ölçüde daha uzun bir operasyon süresi, ancak PVP'den sonra daha kısa kateterizasyon süresi ve hastanede kalış süresi gösterdi [303]. PVP ile kan transfüzyonları ve hematoglob daha azdı. Ameliyat sonrası idrar retansiyonu, İYE, mea darlığı, üretra darlığı veya mesane boynu darlığında hiçbir fark kaydedilmedi [303]. 120 W lazerle yapılan denemeleri içeren bir meta-analizde, PVP grubundaki hastalar, TURP'ye kıyasla önemli ölçüde daha düşük transfüzyon oranları, daha kısa kateterizasyon süresi ve daha kısa hastanede kalış süresi gösterdi. Yeniden ameliyat oranları ve ameliyat süresi TURP lehineydi. Üretra darlığı, BNC, inkontinans insidansı ve İYE tedavisi için anlamlı farklılıklar gösterilmemiştir [462]. M-TURP'yi 80-W KTP veya 120-W HPS sistemiyle karşılaştıran on bir RKÇ'nin bir SR ve meta-analizi, PVP'nin transfüzyon oranı, hematoglob,kateterizasyon ve hastanede kalış süresi açısından M-TURP'den üstün olduğunu bulmuştur. Bir meta-analiz, PVP'nin kateteri-

zasyon açısından hem M-TURP/B-TURP'den hem de M-TURP'den üstün olduğunu, ancak transfüzyon oranı ve hematoglob açısından B-TURP'den üstün olmadığını doğrulamıştır [323].

180-W Greenlight lazer prostatektomi, perioperatif komplikasyonlar açısından TURP'den daha düşük değildir. 24 aylık takip sırasında yeniden ameliyatsız sağkalım, TURP kolu ile 180 W XPS lazer kolu arasında karşılaştırılabilirdi [463]. 120-W HPS lazeri TURP ile karşılaştıran bir RKÇ'de, 36 aylık takip ile, PVP'den sonra yeniden ameliyat oranı anlamlı olarak daha yüksekti (%11'e karşı %1.8; p = 0.04) [464].

Çoğunlukla vaka serilerine dayanarak, 80-,120- ve 180-W Greenlight lazer antikoagülasyon tedavisi gören yüksek riskli hastalarda güvenli görünmektedir [469-472]; bununla birlikte, antikoagülasyon tedavisi gören hastalar ya mevcut RKÇ'lerden dışlanmış ya da çok küçük bir örneklemi temsil etmiştir. Bir çalışmada, antikoagülan hastaların mesane irrigasyonu oranları (%17.2), antikoagülan kullanmayanlara (%5.4) kıyasla anlamlı derecede daha yüksekti [472]. Buna karşılık, 180 W LBO lazere odaklanan başka bir retrospektif çalışma, antikoagülan alan ve almayan hastalar arasında anlamlı bir fark bulmadı [473]. 80-W KTP PVP ve 120-W LBO HPS ile tedavi edilen karma bir hasta kohortunun retrospektif bir çalışması, ortalama 33 aylık takip sırasında hastalarda gecikmiş gross hematürinin (%33.8) yaygın olduğunu ortaya koydu [474]. Antikoagülasyon tedavisi kesintiye uğramadan 180-W PVP uygulanan hastalardan oluşan bir veri tabanının retrospektif bir incelemesinde, yüksek dereceli Clavien Dindo olaylarının önemli bir oluşumu ile birlikte perioperatif advers olayların %30,5 oranı vardı [475].

Çeşitli prospektif kısa süreli randomize olmayan çalışmalarda idrar retansiyonu, bozulmuş detrüsör kontraktilitesi, yaşlı hastalar veya prostatları > 80 mL olan hastalarda güvenlik gösterilmiştir. > 100 mL prostatları içeren hiçbir RKÇ bildirilmemiştir; bu nedenle, farklı boyutlardaki prostat hacimleri arasında yeniden tedavi oranlarının karşılaştırılması mümkün değildir [476-478].

Üç "Greenlight" lazeri TURP ile toplu olarak karşılaştıran beş RKÇ'nin bir meta-analizi, retrograd ejakülasyon oranlarında hiçbir fark tespit etmemiştir [398]. On iki aylık takipli bir RKÇ, 80-W lazerle PVP'yi takiben %49.9'luk bir retrograd ejakülasyon oranı bildirdi ve TURP için %56,7'lik bir oran bildirdi, çalışmanın her iki kolunda da erektil fonksiyon üzerinde herhangi bir etki yoktu [479]. Ek çalışmalar ayrıca erektil fonksiyon için OP/ TURP ve Greenlight PVP arasında fark olmadığını bildirmiştir [480,481]. Bununla birlikte, IIEF-5 skorları, preoperatif IIEF-5'i on dokuzdan büyük olan hastalarda altı, on iki ve 24. ayda önemli ölçüde azalmıştır [482].

180-W XPS Lazer ile B-TUVP ve PVP'yi karşılaştıran bir RKÇ'de peri- ve post-operatif komplikasyonlar açısından anlamlı bir fark bildirilmemiştir. 24 aylık takip sırasında hastaların sırasıyla %9.8'inde (B-TUVP) ve %1.7'sinde (PVP) rekürren adenom için tekrar TURP gerekmiştir [468].

Pratik hususlar: 180-W XPS, PVP için mevcut jeneratör standardını temsil eder; bununla birlikte, özellikle büyük prostatlar için (> 100 mL) destekleyici yayınların sayısı ve kalitesi düşüktür ve uzun süreli takip yoktur.

Kanıt özeti	**LE**
80-W KTP ve 120-W LBO lazer (PVP) kullanılarak prostatın lazer vaporizasyonu, TURP ile karşılaştırıldığında hemostatik özellikler açısından daha yüksek intraoperatif güvenlik göstermiştir. Kateterizasyon süresi ve hastanede kalış süresi gibi perioperatif parametreler PVP lehine iken, ameliyat süresi ve tekrar ameliyat olma riski TURP lehinedir. 80 W KTP lazer için kısa vadeli sonuçlar ve 120 W LBO lazer için orta vadeli sonuçlar TURP ile karşılaştırılabilirdi.	1a
180 W LBO lazer (PVP) kullanılarak prostatın lazer vaporizasyonu, TURP ile karşılaştırıldığında hemostatik özellikler açısından daha yüksek intraoperatif güvenlik göstermiştir. Kateterizasyon süresi ve hastanede kalış süresi gibi perioperatif parametreler PVP lehine, ameliyat süresi TURP lehine idi. Kısa ve orta vadeli sonuçlar TURP ile karşılaştırılabilir.	1b
80-W KTP ve 120-W LBO lazerler kullanılarak prostatın lazerle buharlaştırılması, antiplatelet veya antikoagülan tedavi alan hastaların tedavisi için güvenli görünmektedir.	2
180 W LBO lazer kullanılarak prostatın lazerle buharlaştırılması, antitrombosit veya antikoagülan tedavi alan hastaların tedavisi için güvenli görünmektedir; ancak, eldeki kanıt düzeyi düşüktür.	3

Öneriler	**Öneri derecesi**
Transüretral prostat rezeksiyonuna (TURP) alternatif olarak prostat hacmi 30-80 mL olan orta-şiddetli AÜSS'li erkeklere prostatın 80-W 532-nm Potasyum-Titanil-Fosfat (KTP) lazer vaporizasyonunu önerin.	Güçlü
TURP'ye alternatif olarak prostat hacmi 30-80 mL olan orta-şiddetli AÜSS'li erkeklere prostatın 120-W 532-nm Lityum Borat (LBO) lazer vaporizasyonunu önerin.	Güçlü
TURP'ye alternatif olarak prostat hacmi 30-80 mL olan orta-şiddetli AÜSS'li erkeklere prostatın 180-W 532-nm LBO lazer vaporizasyonunu önerin.	Güçlü

Prostat hacmi < 80 mL olan antiplatelet veya antikoagülan tedavi alan hastaların tedavisi için 80-W KTP, 120- veya 180-W LBO lazerler kullanarak prostatın lazer vaporizasyonunu önerin.	Zayıf

5.3.3.3 Araştırılmakta olan vaporizasyon teknikleri

5.3.3.3.1 Prostatın diyot lazer vaporizasyonu

Etki mekanizması: Prostat cerrahisi için, vaporizasyon için 980 nm dalga boyuna sahip diyot lazerler pazarlanmaktadır; bununla birlikte, klinik çalışmalarda sadece birkaçı değerlendirilmiştir [333].

Etkinlik: 120-W 980 nm diyot lazer vaporizasyonuna karşı M-TURP için iki RCT mevcuttur [483, 484]. 24 aylık takipli ilk RKÇ, bir ve altı ayda eşit semptomatik ve klinik parametreler bildirdi. Bununla birlikte, on iki ve 24. ayda sonuçlar önemli ölçüde TURP lehineydi, diyot lazer grubunda tekrar TURP daha sıktı [483]. İkinci RCT, üç aylık takipte her iki müdahale için de belirsiz sonuçlar bildirdi [484].

Tolerabilite ve güvenlik: 980 nm diyot lazer vaporizasyonu üzerine yayınlanmış çalışmalar, hastaların sırasıyla %24 ve %52'sinde antikoagülanlar veya trombosit agregasyon inhibitörleri alınmasına rağmen yüksek hemostatik potansiyele işaret etmektedir [485, 486]. Bir dizi çalışmada, yüksek oranda ameliyat sonrası dizüri bildirilmiştir [483, 485-487]. Diyot lazer vaporizasyonu ile M-TURP'yi karşılaştıran bir meta-analiz, diyot lazer vaporizasyonu için daha kısa kateterizasyon süresi ve daha düşük transfüzyon oranları bildirdi [323]. Peri-operatif ve post-operatif komplikasyonları yansıtan bir RCT'de, hematoglob, kateter çıkarıldıktan sonra AUR, UUI ve İYE için anlamlı farklılıklar gösterilmemiştir [483]. Ayrıca, geç komplikasyonlar için yeniden ameliyat oranı, üretra darlığı, mesane boynu sklerozu, de novo cinsel işlev bozukluğu ve ortalama dizüri süresi açısından anlamlı farklılıklar gösterilememiştir [483].

Fiber modifikasyonları cerrahi süreyi potansiyel olarak azaltabilir [488]. Diyot vaporizasyonuna ilişkin ilk yayınlar, yüksek yeniden işlem oranları (%8-33) ve kalıcı SUI (%9.1) bildirmiştir [483, 485-487].

Pratik hususlar: Diyot lazer vaporizasyonu, kısa süreli takip sırasında klinik ve semptomatik parametrelerde benzer gelişmelere yol açar ve iyi hemostatik özellikler sağlar. Esas olarak düşük kaliteli RKÇ'lerin sınırlı sayıda ve yeniden tedavi oranıyla ilgili tartışmalı verilere dayanarak, diyot lazer vaporizasyon sonuçları daha yüksek kaliteli RKÇ'lerde değerlendirilmelidir.

Kanıt özeti	**LE**
120-W 980 nm diyot lazer kullanılarak prostatın lazer vaporizasyonu, TURP ile karşılaştırıldığında hemostatik özellikler açısından yüksek intraoperatif güvenlik göstermiştir. Kateterizasyon süresi ve hastanede kalış süresi gibi perioperatif parametreler diyot lazerler lehineydi. Kanıtlar, mevcut çalışmaların sayısı ve kalitesi ile sınırlıdır.	1b
Bir dizi çalışmada, 120-W 980 nm diyot lazer kullanılarak prostatın lazer vaporizasyonu ile şiddetli depolama semptomları ve persistan inkontinans gibi ciddi postoperatif komplikasyonlar meydana geldi.	3
120-W 980 nm diyot lazer kullanılarak lazer vaporizasyon, antikoagülan tedavi alan hastalarda hemostaz açısından güvenli görünmektedir.	3

5.3.4 ***Alternatif ablatif teknikler***

5.3.4.1 Aquablation – görüntü kılavuzlu robotik su jeti ablasyonu: AquaBeam

Etki mekanizması: AquaBeam, kan damarları ve cerrahi kapsül gibi kolajen yapıları korurken prostat parankimi ablate etmek için hidro-diseksiyon ilkesini kullanır. Hedeflenen yüksek hızlı salin akışı, gerçek zamanlı transrektal ultrason rehberliği altında termal enerji üretimi olmadan prostat dokusunu keser; bu nedenle, gerçekten robotik bir işlemdir. Ablasyon tamamlandıktan sonra, hafif traksiyon veya diatermi veya gerekirse düşük güçlü lazer üzerinde bir Foley balon kateter ile hemostaz gerçekleştirilir [489].

Etkinlik: Çift kör, çok merkezli, ileriye dönük bir RCT'de 181 hasta TURP veya Aquablation'a [490, 491] randomize edilmiştir. Ortalama toplam ameliyat süresi Aquablation ve TURP için benzerdi (33'e karşılık 36 dakika), ancak rezeksiyon süresi Aquablasyon için (4'e karşı 27 dakika) önemli ölçüde daha düşüktü. Altı ayda Aquablation ve TURP ile tedavi edilen hastalarda büyük IPSS iyileşmeleri görüldü (sırasıyla -16.9 ve -15.1). Daha büyük prostatlar (50-80 mL) daha belirgin bir fayda gösterdi. Bir yıllık takipte, her iki grup için IPSS skorunda ortalama %67 azalma ile ortalama IPSS azalması 15.1 olmuştur. Hastaların yüzde doksan üçü ve %86,7'si, başlangıca göre sırasıyla en az beş puanlık iyileşmeye sahipti. Gruplar arasında IPSS, QoL, Qmax iyileştirmesi

ve PVR azalmasında anlamlı bir fark rapor edilmedi. Bir TURP deneği (%1.5) ve üç Aquablation deneği (%2.6), çalışma prosedürünün bir yılı içinde yeniden TURP'ye tabi tutulmuştur [492].

İki yılda, her iki grupta da IPSS ve akış hızındaki gelişmeler korunmuştur [493]. Aquablasyon için on iki ay sonra cerrahi yeniden tedavi oranları %1.7 TURP için %0 idi. Üç yıl boyunca, ortalama IPSS iyileştirmeleri Aquablasyon ve TURP gruplarında sırasıyla 14.4 ve 13.9 puandı. Benzer şekilde, Qmax'taki üç yıllık iyileştirmeler 11.6 ve 8.2 cc/sn idi. Aquablasyon veya TURP için yirmi aydan fazla sürede BPH için tekrar cerrahi tedavi gerekliliği olmadı [494]. Üç yıl boyunca, cerrahi yeniden tedaviler sırasıyla %4.3 ve %1.5 idi. RCT'lerin bir sınırlaması, bunların genellenebilir olup olmadığıdır; bununla birlikte, bir kohort çalışması, ardışık ilk 118 hastada benzer sonuçlar bildirmiştir [495].

WATER çalışmasının bir alt grup analizi [490], daha büyük ve daha karmaşık prostatları olan erkeklerde, Aquablasyonun hem üstün semptom iyileşmesi hem de daha az postoperatif anejakülasyon ile daha iyi bir güvenlik profili ile ilişkili olduğunu bildirmiştir [496].

80-150 mL arasında prostat hacmine sahip 101 erkekten (WATER II) oluşan bir kohort çalışmasında, ortalama IPSS başlangıçta 23,2'den altı ayda 5,9'a iyileşmiştir. IPSS, QoL, Qmax'taki iyileşme ve PVR'deki azalma da altı ayda önemliydi [497]. On iki ayda, başlangıçta PVR > 100 olanlarda Qmax (12.5 cc/sn artış) ve PVR'de (171 cc düşüş) önemli gelişmeler görüldü. Hiçbir hastaya BPH semptomları için tekrar prosedür uygulanmadı [498]. WATER (RCT: prostatlar 30-80 cc) ve WATER II (kohort çalışması; > 80 cc) arasında iki yılda yapılan bir karşılaştırmada, hem IPSS hem de akış oranlarındaki gelişmeler bildirilmiştir. İki yılda, cerrahi yeniden tedavi oranı WATER'da %4 ve WATER II'de %2 idi [499].

Aquablation ile TURP'yi karşılaştıran başka bir RCT, altı aylık takipte 66 hasta üzerinde ürodinamik çalışmalar yaptı ve her iki grupta da pdetQmax'ta (sırasıyla 35 ve 34 cm H20'lik azalmalar) önemli değişiklikler ve BOO indeksinde büyük iyileşmeler bildirdi [500].

Tolere edilebilirlik ve güvenlik: Bir RCT, Aquablation grubundaki erkeklerin tedaviden sonraki üç ayda TURP'ye kıyasla (%26'ya karşı %42) kalıcı Clavien-Dindo derece 1 veya 2 veya daha yüksek advers olay yaşadığını göstermiştir. Cinsel açıdan aktif erkekler arasında, TURP'ye kıyasla Aquablation ile tedavi edilenlerde anejekülasyon oranı daha düşüktü (sırasıyla %10'a karşı %36). Altı ay sonra prosedürle ilgili herhangi bir yan etki görülmedi [492]. Antegrad ejakülasyonun korunması, WATER I'in daha küçük prostatlarında %90'a kıyasla WATER II'de %81 ile biraz daha düşüktü [501].

Prostat hacmi 80-150 mL arasında olan hastalarda, sekizi (%7,9) taburculuktan önce, altısı (%5,9) taburcu olduktan sonraki bir ay içinde olmak üzere on dört hastada (%13,9) kanama ile ilgili olaylar gözlendi. Sekiz hastada (%7.9) kan transfüzyonu, üç hastada (%3.0) fulgurasyon için ameliyathaneye dönüş ve iki hastada (%2.0) hem transfüzyon hem de fulgurasyon gerekti [497]. WATER II'de on iki ayda %2'lik bir inkontinans oranı vardı ve on hastada ameliyat sonrası transfüzyon, beşinde fulgurasyon gerekti [498].

Aquablasyon ile tedavi edilen 446 hastayı içeren yedi hasta grubundan oluşan bir SR'de, önemli bir hemoglobin düşüşü (2.06 g/dL) olmasına rağmen, artan transfüzyon oranlarına dönüşmedi. Aquablation, genel olarak daha düşük advers olay oranlarına ulaşır. WATER RCT'nin ilk üç ayında Clavien Dindo 2-5 olayları aquablasyon için %19 ve TURP (NS) için %29 olarak gerçekleşti. Üç ve on iki ay arasında sırasıyla %5,3 ve %10,7 oranında meydana geldiler ve bir ve iki yıllık takipler arasında yine istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu [502].

Pratik hususlar: Orta vadeli takip sırasında, aquablasyon, AÜSS ve 30-80 mL arasında prostat hacmi olan hastalarda TURP'ye kıyasla daha düşük olmayan fonksiyonel sonuçlar sağlar. Aquablasyonun klinik değerini değerlendirmek için daha uzun süreli takip gereklidir.

Kanıt özeti	**LE**
Aquablation hem objektif hem de sübjektif olarak TURP kadar etkili görünmektedir; bununla birlikte, tedavi sonrası hemostaz sağlamanın en iyi yöntemleri hakkında hala bazı endişeler vardır.	1b

Öneriler	**Öneri derecesi**
TURP'ye alternatif olarak orta-şiddetli AÜSS ve prostat hacmi 30-80 mL olan hastalara Aquablasyon önerin.	Zayıf
Inform patients about the risk of bleeding and the lack of long-term follow-up data.	Güçlü

5.3.4.2 Prostatik arter embolizasyonu

Etki mekanizması: Prostatik arter embolizasyonu (PAE), femoral veya radyal arterlerden erişim ile lokal anestezi altında bir günlük prosedür olarak yapılabilir. Dijital ekstraksiyon anjiyografisi arteriyel anatomiyi gösterir ve tedavi edilen prostat damarlarında stazı sağlamak için uygun prostat arteriyel damarlar seçici olarak embolize edilir. PAE için farklı teknikler kullanılmıştır. Ateroskleroz, arteriyel yapıların aşırı tortuoze olması, ters kollaterallerin varlığı teknik yaklaşımın önündeki anatomik engellerdir. Konik ışınlı bilgisayarlı tomografi ve kontrastlı MR anjiyografi, özellikle zorlu anatomik konfigürasyonları olan hastalarda prostatik arterleri tanımlamaya ve hedef dışı embolizasyonu önlemeye yardımcı olabilir [503, 504].

Etkinlik: Medikal tedaviye dirençli şiddetli AÜSS'li 80 hastada altı aylık randomize, tek kör, sham (yalancı) kontrollü bir çalışmada PAE'nin sham bir prosedüre kıyasla üstün etkinliği bulundu. IPSS'deki düşüş altı ayda anlamlıydı, sham grubunda 5.03 +/- 8.13 ve PAE grubunda 17.1 +/- 7.25 [505].

PAE'nin TURP ile doğrudan karşılaştırılması için yürütülen daha önceki iki RKÇ'de [506, 507], her iki çalışmada da başlangıç değerlerine kıyasla her iki prosedür için önemli tedavi sonuçları gözlemlendi, ancak TURP, Qmax ve PVR gibi ürodinamik parametreler dikkate alındığında daha üstündü. IPSS ve QoL ile belirlenen AÜSS iyileşmesi, TURP'den sonra biraz daha belirgindi ve TURP'den sonra prostat hacmindeki azalma, PAE'den önemli ölçüde daha etkiliydi.

99 hastada PAE ile TURP'yi karşılaştıran bir RKÇ, IPSS'de başlangıçtan on iki haftaya kadar PAE'den sonra -9.23 puan ve TURP'den sonra -10.77 puanlık bir ortalama düşüş gösterdi. On iki haftada, PAE, TURP'den Qmax (5.19 mL/s'ye karşı 15.34 mL/s), PVR (-86.36 mL'ye karşı -199.98 mL), prostat hacmi(-12.17 mL'ye karşı -30.27 mL'ye karşı) ve basınç akışı çalışmalarına göre önemli de-obstrüktif etkinlikte daha az etkiliydi (%56'ya karşı %93 daha az obstrüktif kategoriye kayma) [503].

Altı ayda takip edilen M-TURP, B-TURP ve PAE'nin üç eşit koluna randomize edilen 60 hastadan oluşan bir RKÇ, IPSS skorunda ve Qmax'taki iyileşmenin, ancak PVR'de değil, M TURP ve B-TURP için PAE ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha iyi olduğu sonucuna varmıştır. [508]. Bu RCT'nin iki yıllık takibi, IPSS iyileşmesinde (PAE için 9.21 puan ve TURP için 12.09 puan) anlamlı bir fark göstermedi, ancak TURP, akış hızı, prostat hacmi ve PVR iyileşmesi için daha üstündü. Başlangıçta PAE olan hastaların yüzde 21'ine iki yıl içinde TURP uygulandı. PAE için daha az komplikasyon vardı [509].

Yukarıda bahsedilen üç RCT ve iki RCT olmayan karşılaştırmalı çalışmayı (n = 708 hasta) içeren bir SR ve meta-analiz, TURP'nin PAE ile karşılaştırıldığında IPSS ve IPSS-QoL için sırasıyla 3.80 ve 0.73 puan, ameliyat sonrası anlamlı derecede daha yüksek bir fark elde ettiğini gösterdi, [510]. Değerlendirilen fonksiyonel sonuçların tümü TURP'den sonra anlamlı derecede üstündü: Qmax için 3,62 mL/s, prostat hacmi için 11,51 mL, PVR için 11,86 mL ve PSA için 1,02 ng/mL [510]. Dört RKÇ'nin meta-analizi, TURP'nin Qmax'ta önemli ölçüde daha yüksek gelişmelerle ilişkili olduğu sonucuna varmıştır [511]. IPSS, QoL skoru ve PVR'deki ortalama farklılıklar, TURP ve PAE arasında önemli ölçüde farklı değildi [511]

598 hastayla yapılan altı çalışmayı içeren yakın tarihli bir SR ve Meta-analiz, TURP'nin PAE'ye kıyasla Qmax, prostat hacmi ve PSA'da önemli ölçüde daha fazla iyileşme ile sonuçlandığını göstermiştir [511]. Ancak, IPSS iyileştirme, IPSS QoL, IIEF ve PVR'de PAE ve TURP arasında anlamlı bir fark yoktu. PAE, önemli ölçüde daha az advers olay (%39.0'a karşı %77.7) ve daha kısa hastanede kalış süreleri (ortalama fark = -1.94 gün), ancak daha uzun prosedür süreleri (ortalama fark = 51.43 dakika) ile ilişkilendirildi [511].

On RKÇ'nin (bire karşı sham (yalancı), beşe karşı TURP ve dört PAE tekniğindeki varyasyonları araştıran) başka bir SR ve meta-analizi, en objektif sonuçlar için PAE'ye göre TURPnin üstün olsa da, hasta tarafından bildirilen sonuç ölçümlerini (PROM'lar) iyileştirmede PAE'nin TURP'den aşağı olmadığını doğruladı. [512].

Üç yıllık bir süre boyunca 75 PAE hastasının tek merkezli retrospektif analizinde, PAE'nin indeks olmayan üriner retansiyonu (%87 katetersiz) veya gros hematürisi (çözülmüş) olan hastalar için güvenli, etkili ve dayanıklı bir tedavi seçeneği olduğu gösterildi. %87.5) [513].

Tolere edilebilirlik ve güvenlik: Karşılaştırmalı çalışmaların bir SR'sinde PAE, TURP/OP'den önemli ölçüde daha fazla advers olayla sonuçlandı (%41.6'ya karşı %30.4). İşlemlerden sonra AUR sıklığı PAE grubunda anlamlı olarak daha yüksekti (%9,4'e karşı %2,0) [514].

Ancak başka bir RCT, PAE'den sonra TURP'ye göre önemli ölçüde daha az advers olay meydana geldiğini bildirdi (36'ya karşı 70 olay). İkincil sonuçlar için, PAE kan kaybı açısından olumlu sonuçlar gösterdi [503]. Altı ayda takip edilen M TURP, B-TURP ve PAE'nin üç eşit koluna randomize edilen 60 hastadan oluşan bir RKÇ, PAE için ameliyat süresinin anlamlı olarak daha uzun olduğu sonucuna varmıştır (PAE için 89 dakika, M-TURP için 59 dakika ve 68 dakika). ve B-TURP) [508]. TURP ve PAE kollarında sırasıyla üçüncü ve beşinci günde kateter çıkarıldı. Kollar arasında önemli bir hemoglobin düşüşü (kan nakline gerek yok) saptanmadı. Bir hastada M-TURP kolunda TUR sendromu gelişti; PAE grubundan iki hasta kateter çıkarıldıktan sonra AUR geliştirdi ve PAE grubundan dört hasta postembolizasyon sendromu geliştirdi [508].

PAE ve TURP'yi karşılaştıran dört çalışmanın (506 hasta) takip eden bir SR ve meta-analizi, TURP ve PAE arasında ameliyat sonrası komplikasyon oranında anlamlı bir fark bulmadı [515]. 708 hastadan oluşan bir SR, yerleşik cerrahi prosedürlerden daha az yan etki bildirdi [510]. Dört RKÇ'nin bir meta-analizi, PAE'nin önemli ölçüde daha kısa hastanede kalış süresi, daha uzun prosedür süresi, daha az toplam yan etki, ancak benzer ciddi yan etki oranları ile ilişkili olduğu sonucuna varmıştır [511]. IIEF-5 skorundaki ortalama farklar, TURP ve PAE arasında önemli ölçüde farklı değildi [511]. İki RKÇ'nin başka bir meta analizi, retrograd ejakülasyon oranlarında hiçbir fark tespit etmemiştir [398]. IIEF-5 ile ölçülen ameliyat sonrası erektil fonksiyon, 2.56 puanlık ortalama değişim farkıyla PAE lehineydi. Güncellenmiş başka bir meta-analizde PAE, TURP'den daha düşük cinsel işlev bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir (OR 0.24) [516].

Daha önceki çalışmalarda bildirilen hedef dışı embolizasyonla ilgili endişeler halen mevcuttur [517]; bununla birlikte, daha yeni çalışmalar daha az olay bildirmektedir [510, 518].

PAE sırasında radyasyon maruziyetini yirmi kat maruziyet aralığıyla bildiren 22 çalışmanın bir SR'si, 66 yaşındaki bir hasta için kansere bağlı ölüm medyan riskinin %0.117 olduğunu ve bunun da 5.4 günlük azalan yaşam beklentisine eşdeğer olduğunu tahmin ediyor.. Bu nedenle radyasyona maruz kalma, PAE için düşünülen hastalar için danışmanlığın bir parçası olmalıdır. Bu veriler, uygun protokolleri kullanan bazı merkezlerde önemli radyasyon azaltma potansiyeli olduğunu göstermektedir [519].

İkincil sonuçlar için, TURP için işlem süresi daha kısaydı, ancak PAE hastalarında mesane kateteri kalış süresi ve hastanede kalış süresi anlamlı olarak daha kısaydı [462].

Pratik hususlar: Ürolog ve radyologlardan oluşan multidisipliner bir ekip yaklaşımı zorunludur ve hasta seçimi ürologlar ve girişimsel radyologlar tarafından yapılmalıdır. AÜSS'li hastaların invaziv tekniklere uygunluğunun araştırılması sadece ürologlar tarafından yapılmalıdır. Bu teknik olarak zorlu prosedürdür, yalnızca PAE'de özel mentorluk eğitimi ve uzmanlığı olan bir girişimsel radyolog tarafından yapılmalıdır [520]. RCT'lerin post hoc analizinde daha büyük prostatların PAE ile daha üstün bir sonuç elde etme şansının daha yüksek olduğunu düşündüren veriler vardır, ancak PAE için en uygun hastaları netleştirmek için daha büyük denemelere ihtiyaç vardır [497, 521].

Orta ve uzun vadeli takip ile daha fazla veriye hala ihtiyaç vardır ve diğer minimal invaziv tekniklerle karşılaştırma değerli olacaktır. Bununla birlikte, PAE'nin güvenlik ve etkinliğine ilişkin mevcut kanıtlar, onay ve denetim için uygun düzenlemelerin mevcut olması koşuluyla, orta-şiddetli AÜSS'si olan erkeklerde bu prosedürün kullanımını desteklemek için yeterli görünmektedir; bu nedenle, bir tavsiye verilmiştir, ancak PAE halen araştırılmaktadır.

5.3.4.3 Araştırılma aşamasındaki Alternatif ablatif teknikler

5.3.4.3.1 Konvektif su buharı enerjisi (WAVE) ablasyonu: Rezum sistemi

Etki mekanizması: Rezum sistemi, su buharı şeklinde termal enerji oluşturmak için radyofrekans gücünü kullanır, bu da hücre teması üzerine buhar fazı sıvı faza geçtiğinde depolanan termal enerjiyi biriktirir. Buhar doku aralıkları boyunca dağılır ve depolanmış termal enerjiyi prostatik dokuya bırakarak hücre nekrozunu etkiler. Prosedür ofis tabanlı bir ortamda gerçekleştirilebilir. Genellikle, her lateral lob için bir ila üç enjeksiyon gerekir ve orta loba bir ila iki enjeksiyon yapılabilir.

Etkinlik: Çok merkezli bir RCT'de, 197 erkek kaydedildi ve su buharı enerji ablasyonu veya plasebo tedavi ile tedaviye 2:1 oranında randomize edildi [522]. Üç ayda, IPSS ve Qmax'taki bir değişiklikle ölçülen semptomların

hafiflemesi, plasebo koluna kıyasla önemli ölçüde iyileştirildi ve korundu, ancak yalnızca aktif tedavi kolu on iki aya kadar takip edildi. PVR üzerinde ilgili herhangi bir etki gözlemlenmemiştir. Yaşam kalitesi sonucu, on iki ayda %52'lik anlamlı bir tedavi yanıtı ile önemli ölçüde iyileştirildi. BPH etki indeksi (BPHII), OAB rahatsızlığı için Aşırı Aktif Mesane Anketi Kısa Formu ve erkek inkontinansı için QoL ve ICS Erkek Madde Kısa Form Anketi gibi daha ileri doğrulanmış nesnel sonuç ölçütleri, kalıcı etkinlik ile üç aylık takipte semptomlarda iyileşme olduğunu göstermiştir. Aynı çalışmanın Rezum kohort kolunda bildirilen iki yıllık sonuçlar ve yakın zamanda bildirilen dört yıllık sonuçlar, konvektif su buharı enerji ablasyonundan sonra pozitif klinik sonucun dayanıklılığını doğruladı [523, 524]. Dört yılda cerrahi yeniden tedavi oranı %4.4 idi [524]. Bir Cochrane incelemesi, konvektif radyofrekans su buharı termal tedavisini TURP [525] gibi diğer aktif tedavi formlarıyla karşılaştıran hiçbir çalışma bulamadı.

Tolere edilebilirlik ve güvenlik: Hafif ila orta düzeyde olduğu belgelenen ve hızla çözülen advers olaylarla güvenlik profili olumluydu. Konvektif su buharı termal tedavisinden sonra erektil ve boşalma fonksiyonunun korunması, IIEF ve Erkek Cinsel Sağlık Anketi-Boşalma Bozukluğu Anketi [522] gibi onaylanmış sonuç araçları kullanılarak gösterilmiştir.

Pratik düşünceler: Rezum kohort çalışmalarının iki SR'si vardır. Biri, Rezum'un BPH semptomlarında, belirlenmiş klinik olarak önemli fark eşiklerini aşan, cinsel işlevi koruyan ve dört yıl boyunca düşük cerrahi yeniden tedavi oranları ile ilişkili iyileşme sağladığı sonucuna varılmıştır. Bu nedenle, BPH'li erkeklerde AÜSS'yi tedavi etmek için ürolojik donanıma değerli bir katkısı olabileceğini düşündürmektedir [526]. Diğeri, bir Cochrane incelemesi, kanıtların kesinliğinin orta ile çok düşük arasında değiştiğini, kanıtların kesinliğinin düşüklüğünün çalışmaların sınırlanmasında en yaygın neden olduğunu bildirdi [525]. İlk umut verici klinik sonuçları doğrulamak ve su buharı enerji tedavisinin orta ve uzun vadeli etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmek için bir referans tekniğe karşı randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

5.3.5 ***Ablatif olmayan teknikler***

5.3.5.1 Prostatik üretral lift

Etki mekanizması: Prostatik üretral lift (PUL), lokal veya genel anestezi altında yeni bir minimal invaziv yaklaşımı temsil eder. Lateral loblar, sistoskopik kılavuzluk (Urolift®) altında verilen küçük kalıcı sütür bazlı implantlar tarafından sıkıştırılır ve bu da prostatik üretranın açılmasıyla sonuçlanır ve mesane boynundan verumontanuma uzanan prostatik fossa boyunca sürekli bir açıklık sağlanır.

Etkinlik: Genel olarak, PUL, IPSS'de (-39 ila -%52), Qmax'ta (+%32 ila +59%) ve QoL'de (-%48 ila -%53) [527-532] önemli bir gelişme sağlar. Prostatik üretral lift, tedavi edilen kohortun bir [529] üç [533] ve beş [534] yıllık takibi ile çok merkezli bir çalışmada başlangıçta sham'a karşı değerlendirildi. Birincil çıkarım, IPSS'de %50'lik bir azalma ile üç ayda sonuçlandı. Ek olarak, Qmax, üç ayda başlangıca kıyasla 8.1'den 12.4 mL/s'ye önemli ölçüde arttı ve bu sonuç on iki ayda doğrulandı. Her iki grup arasında Qmax için klinik yanıttaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Başlangıç veya plasebo ile karşılaştırıldığında PVR ile ilgili bir fayda gösterilmemiştir. Üç yılda, toplam IPSS, QoL, Qmax ve bireysel IPSS semptomları için başlangıçtan ortalama iyileşmeler önemliydi. De novo ejakülasyon veya erektil disfonksiyon olayı yoktu ve tüm cinsel işlev değerlendirmeleri, PUL'den sonra ortalama stabilite veya iyileşme gösterdi. IPSS, QoL, BPHII ve Qmax'taki iyileştirmeler, sırasıyla %36, %50, %52 ve %44'lük iyileştirme oranlarıyla beş yıl boyunca kalıcı olmuştur. Beş yılda yeniden tedavi oranı %13.6 idi. Olumsuz olaylar hafif ila orta şiddette ve geçiciydi. Cinsel işlev, de novo, erektil veya ejakülasyon disfonksiyonu olmadan beş yıl boyunca stabildi.

Üç Avrupa ülkesinde 80 hastadan oluşan başka bir RCT, PUL ile TURP'yi karşılaştırdı. On iki ayda, IPSS iyileştirmesi PUL için -11,4 ve TURP için -15,4 oldu. TURP hastalarında %40 olan ile retrograd ejakülasyon PUL hastaları arasında yoktu. Cerrahi iyileşme, onaylanmış bir cihaz kullanılarak ölçüldü ve PUL'den iyileşmenin ilk üç ila altı ayda daha hızlı ve daha kapsamlı olduğu doğrulandı [535]. Ancak TURP, PUL'a kıyasla on iki ay sonra Qmax'ta çok daha büyük gelişmeler sağladı. 24 ayda, her iki kolda IPSS, IPSS QoL, BPHII ve Qmax'ta önemli gelişmeler gözlendi. TURP kolundaki IPSS ve Qmax'taki değişiklik PUL kolundan daha üstündü [536]. QoL ve BPHII skorundaki iyileşmeler, çalışma kolları arasında istatistiksel olarak farklı değildi. Prostatik üretral lift, üstün iyileşme kalitesi ve boşalma fonksiyonunun korunması ile sonuçlandı. Boşalma fonksiyonu ve rahatsızlık skorları her iki tedavi kolunda da önemli ölçüde değişmedi.

Geriye dönük ve ileriye dönük çalışmaların bir meta-analizinde, havuzlanmış veriler IPSS, Qmax ve QoL dahil olmak üzere PUL'u takiben genel bir iyileşme gösterdi [532]. Cinsel işlev, on iki ayda tahmini küçük bir iyileşme ile korunmuştur.

Kuzey Amerika ve Avustralya'dan 1.413 ardışık hasta üzerinde yapılan retrospektif bir gözlemsel çalışma, hastaları hala işeyen (Grup A) ve retansiyonda olanlar (Grup B) olarak ayırdı. Grup A'dan elde edilen sonuçlar klinik çalışmalardan ve Grup B'deki 165 hastanın sonuçlarıyla karşılaştırılabilirdi, beş gün sonra %69'u, bir ay sonra %83'ü ve çalışma sonunda %89'u katetersizdi [537].

Sham RCT ve TURP'ye karşı RCT'nin bir Cochrane incelemesi, PUL'un hem kısa hem de uzun vadede ürolojik semptomları iyileştirmede TURP'den daha az etkili göründüğü, ancak QoL sonuçlarının benzer olabileceği sonucuna varmıştır. Erektil fonksiyon üzerindeki etki benzer görünmektedir ancak boşalma fonksiyonu PUL [538] ile daha iyi olabilir.

On bir çalışmanın (2016 hasta) cerrahi yeniden müdahalelerinin bir sistematik derlemesi, aralarında TURP/lazer (%51.0), tekrar PUL (%32.7) ve cihaz eksplantının (%19.6) en yaygın olduğu yıllık cerrahi tekrarlama oranını yılda %6 müdahale olarak ortaya çıkardı. (%95 GA: 3.0-8.9) [539].

Güvenlik: Bildirilen en yaygın komplikasyonlar ameliyat sonrası hematüri (%16-63), dizüri (%25-58), pelvik ağrı (%5-17.9), sıkışma (%7.1-10), geçici inkontinans (%3.6-16) ve İYE (%2.9) içermekteydi. -%11) [529, 532-534]. Semptomların çoğu hafif-orta şiddetteydi ve işlemden iki ila dört hafta sonra düzeldi.

Prostatik üretral liftin cinsel işlev üzerinde önemli bir etkisi yok gibi görünüyor. IIEF-5, Erkek Cinsel Sağlık Anketi-Boşalma Bozukluğu ve Erkek Cinsel Sağlık Anketi-Rahatsızlık ile ölçülen cinsel işlevin PUL geçiren hastalarda değerlendirilmesi, erektil ve boşalma işlevinin korunduğunu gösterdi [527-531]. Bir SR ve meta-analiz, 24 aylık takip süresi boyunca cinsel işlevin sabit kaldığını veya hafifçe iyileştiğini buldu [512].

Pratik düşünceler: Obstrükte/protrüde orta lobu olan hastaların tedavisine ilişkin yalnızca sınırlı veri vardır [540]. Standart teknikte bir varyasyonla etkili bir şekilde tedavi edilebilecekleri görülüyor, ancak daha fazla veriye ihtiyaç var [540]. Büyük prostat bezlerinde etkinliği henüz gösterilmemiştir. Etki süresini diğer tekniklere göre değerlendirmek için uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kanıt özeti	**LE**
Prostatik üretral lift, IPSS, Qmax ve QoL'yi iyileştirir; ancak bu gelişmeler 24 ayda TURP'den daha düşüktür.	1b
Prostatik üretral lift, düşük bir cinsel yan etki insidansına sahiptir.	1b
Hastalar, yeniden tedavi riski de dahil olmak üzere uzun vadeli etkilerin değerlendirilmediği konusunda bilgilendirilmelidir.	4

Öneriler	**Öneri derecesi**
Prostatları <70 mL ve orta lobu olmayan, boşalma fonksiyonunun korunmasını isteyen AÜSS'li erkeklere Prostatik üretral lift (Urolift®) önerin.	Güçlü

5.3.5.2 Prostat içi enjeksiyonlar

Etki mekanizması: AÜSS'yi iyileştirmek için çeşitli maddeler doğrudan prostata enjekte edilmiştir, bunlar arasında Botulinum toksin-A (BoNT-A), feksapotid triflutat (NX-1207) ve PRX302 bulunur. BoNT-A'nın birincil etki mekanizması, kolinerjik nöronlardan nörotransmitter salınımının inhibisyonu yoluyladır [541]. Enjektabl NX-1207 ve PRX302 için ayrıntılı etki mekanizmaları tam olarak anlaşılmamıştır, ancak deneysel veriler, her iki ilaçla prostatın apoptoza bağlı atrofisini düşündürmektedir [541].

Etkinlik: Klinik çalışmalardan elde edilen sonuçlar, BoNT-A için plasebodan üstün görünmeyen sadece mütevazı klinik faydalar göstermiştir [542, 543]. Bir SR ve meta-analiz, plaseboya kıyasla etkinlikte hiçbir farklılık göstermedi ve tıbbi uygulamada klinik yarar kanıtı olmadığı sonucuna vardı [544]. Faz II çalışmalarından elde edilen olumlu sonuçlar, PRX302 [545, 546] için Faz III denemelerinde doğrulanmamıştır. NX-1207, ortalama takip süresi 3.6 yıl olan toplam 995 hastayı içeren iki çok merkezli plasebo kontrollü çift kör randomize paralel grup çalışmasında değerlendirildi, tedavi kolunda IPSS değişikliği başlangıca göre anlamlı derecede yüksekti ve AUR oranı önemli ölçüde azaldı . Yazarlar, NX-1207'nin AÜSS için uzun süreli tedavi için etkili bir transrektal enjektabl olduğu ve tedavi edilen hastaların daha fazla müdahale ihtiyacını azalttığı sonucuna varmışlardır [547].

Güvenlik: Güvenlik değerlendirmelerini içeren çalışmalar, tüm enjekte edilebilir ilaçlar için yalnızca birkaç hafif ve kendi kendini sınırlayan advers olay bildirmiştir [541]. Bir SR ve meta-analiz, prosedürle ilgili advers olay-

ların düşük olay oranları gösterdi [544]. NX-1207'yi değerlendiren uzun süreli takipli iki çok merkezli, plasebo kontrollü, çift kör, randomize, paralel grup denemesi, çalışma kolları arasında hiçbir önemli güvenlik farkı saptamadı [547].

Pratik hususlar: PRX302 gibi bileşikler için deneysel kanıtlar klinik kullanıma geçişleri için umut verici olsa da, Faz II çalışmalarından elde edilen olumlu sonuçlar Faz III denemelerinde doğrulanmamıştır. Bununla birlikte, transperineal intraprostatik BoNT-A enjeksiyonu ile TURP'yi değerlendiren bir RCT, IPSS'nin tüm hastalarda önemli ölçüde azaldığı, kollar arasında anlamlı olmayan bir fark olduğu ve BoNT-A enjeksiyonunun on iki ayda TURP'ye kıyasla erektil fonksiyonu önemli ölçüde koruduğu sonucuna varmıştır [548]. Referans tekniklerine karşı daha yüksek kaliteli kanıtlara ihtiyaç vardır.

Kanıt özeti	**LE**
Klinik çalışmalardan elde edilen sonuçlar, BPO'ya bağlı AÜSS'nin yönetiminde plaseboya kıyasla BoNT-A için hiçbir klinik fayda göstermemiştir.	1a
Klinik çalışmalardan elde edilen sonuçlar, BPO'ya bağlı AÜSS'nin yönetiminde plaseboya kıyasla NX-1207 için klinik faydalar göstermiştir.	1b

Öneriler	**Öneri derecesi**
Erkek AÜSS'li hastalara intraprostatik Botulinum toksin-A enjeksiyon tedavisi önermeyin.	Güçlü

5.3.5.3 İncelenmekte olan ablatif olmayan teknikler

5.3.5.3.1 (i)TİND

Etki mekanizması: iTIND, mesane boynunu ve prostat üretrasını yeniden şekillendirmek için tasarlanmış bir cihazdır ve tümü nitinolden yapılmış üç uzun destek ve bir sabitleme broşüründen oluşur. Doğrudan görselleştirme altında iTIND, genişletilmiş konfigürasyonda prostat içine yerleştirilir. Amaçlanan etki modu, tıkayıcı dokuyu genişletilmiş cihaz tarafından sıkıştırarak, tanımlanan ilgi alanlarında iskemik nekroza yol açan radyal kuvvet uygulamaktır. iTIND beş gün boyunca yerinde bırakılır. Ortaya çıkan insizyonlar, Turner Warwick insizyonuna benzer olabilir. Ayaktan tedavi ortamında cihaz standart üretroskopi ile çıkarılır.

Etkinlik: İşlemin uygulanabilirliğini ve güvenliğini değerlendirmek için, üç yıllık takibi olan 32 hastada tek kollu, ileriye dönük bir çalışma yapılmıştır [549]. IPSS, QoL skoru ve Qmax'ta başlangıca göre değişiklik, her takip zaman noktasında anlamlıydı [550].

Prospektif çok merkezli bir çalışmada, 81 hasta kaydedildi ve ikinci nesil bir iTIND cihazı ile tedavi edildi. Bir ayda ortalama Qmax 7,3'ten 11,2 (5,7) ml/s'ye yükseldi ve on iki ayda 14.7 ml/s oldu. IPSS, bir ay sonra 22,5'ten 11,7'ye ve on iki ayda 8,8'e düştü. Buna paralel olarak, ortalama IPSS QoL puanı düşüşü, çalışmanın sonunda 1,6'ya ulaştı. On iki aylık süre içinde, iki hastaya medikal tedavi, iki hastaya TURP gerekti ve on hasta takipten çıktı [551].

Çok merkezli bir RCT'de, 175 erkek iTIND ve sham prosedürler arasında 2:1 oranında randomize edilmiştir. Hastalar ameliyat sonrası başlangıçta, 45 gün, üç ve on iki ayda değerlendirildi. Körlemenin kaldırılması üç ayda gerçekleşti. iTIND kolundaki hastaların toplam %78,6'sı buna karşılık kontrol kolundaki hastaların %60'ı üç ayda IPSS'de > 3 puanlık bir azalma gösterdi, On iki ayda, başlangıca kıyasla, iTIND grubu IPSS'de ortalama 9.25 düşüş, pik idrar akış hızında 3.52 mL/s artış ve QoL'de 1.9 puanlık bir azalma bildirdi. iTIND kolundaki hastaların %29'unda ve plasebo kolundaki hastaların %30'unda, başlangıç gruplarından üç aya kadar karşılaştırılabilir bir takip kaybı vardı [552].

Tolere edilebilirlik ve güvenlik: Cihazın tüm hastalar tarafından iyi tolere edildiği bildirilmiştir. Bir üriner retansiyon vakası (%3.1), cihazın yerinden çıkması nedeniyle bir geçici inkontinans vakası (%3.1) ve iki enfeksiyon vakası (%6.2) dahil olmak üzere dört erken komplikasyon (%12.5) kaydedildi. 36 aylık takip süresi boyunca başka komplikasyon kaydedilmedi.

İkinci nesil cihazı kullanan on iki aylık takip dönemini tamamlayan cinsel açıdan aktif 61 hastanın hiçbiri, başlangıca kıyasla cinsel veya boşalma bozukluğu bildirmedi[551].

Sham çalışmaya karşı RKÇ'de advers olaylar tipik olarak hafif ve geçiciydi, çoğu Clavien-Dindo derece 1 veya 2 idi ve iTIND kolunda %38.1 ve kontrol kolunda %17.5 idi. Yeni gelişen ejakülatuar veya erektil disfonksiyon oluşmadı [552].

Pratik hususlar: iTIND'i bir referans teknikle karşılaştıran randomize kontrollü çalışmalar devam etmektedir.

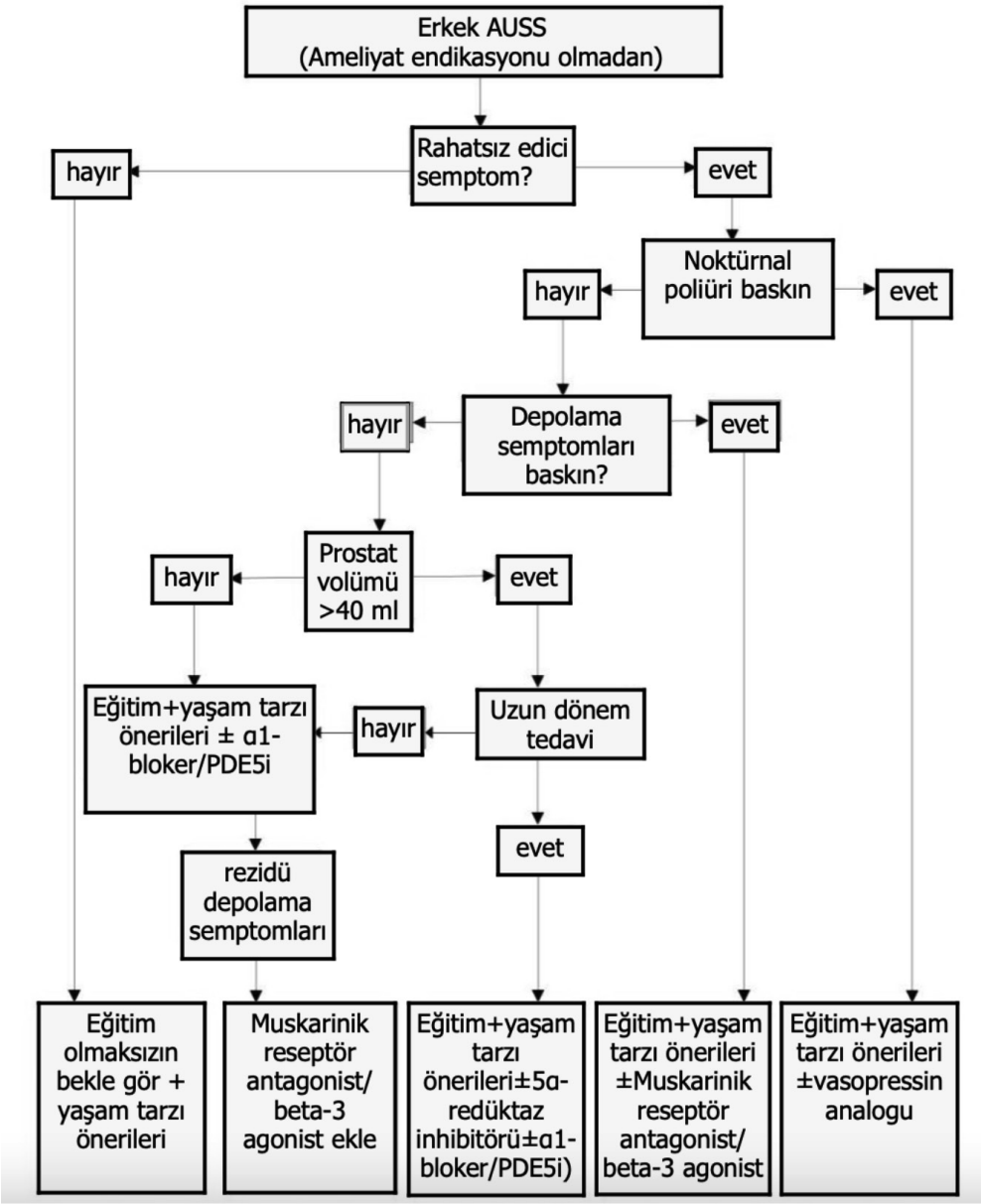
5.4 Hasta seçimi

Tedavi seçimi, değerlendirilen hastanın bulgularına, tedavinin bulguları değiştirebilme yeteneğine, her bir hastanın tedavi tercihlerine ve başlangıç hızı, etkinlik, yan etkiler, yaşam kalitesi ve yaşam kalitesi açısından karşılanacak beklentilere ve hastalık seyrine bağlıdır.

Medikal tedaviler olsun ya da olmasın, davranış değişiklikleri genellikle ilk tedavi seçeneğidir. Şekil 3, kanıta dayalı tıp ve hasta profillerine göre tedavi seçimini gösteren bir akış şeması sağlar. Hastalar tekrarlayan veya dirençli idrar retansiyonu, taşma inkontinansı, tekrarlayan İYE, mesane taşları veya divertikül, BPH/BPE'ye bağlı tedaviye dirençli makroskopik hematüri veya böbrek yetmezliği olmayan BPO'ya bağlı üst üriner sistem dilatasyonu yaşadığında cerrahi tedavi genellikle gereklidir. (mutlak operasyon endikasyonları).

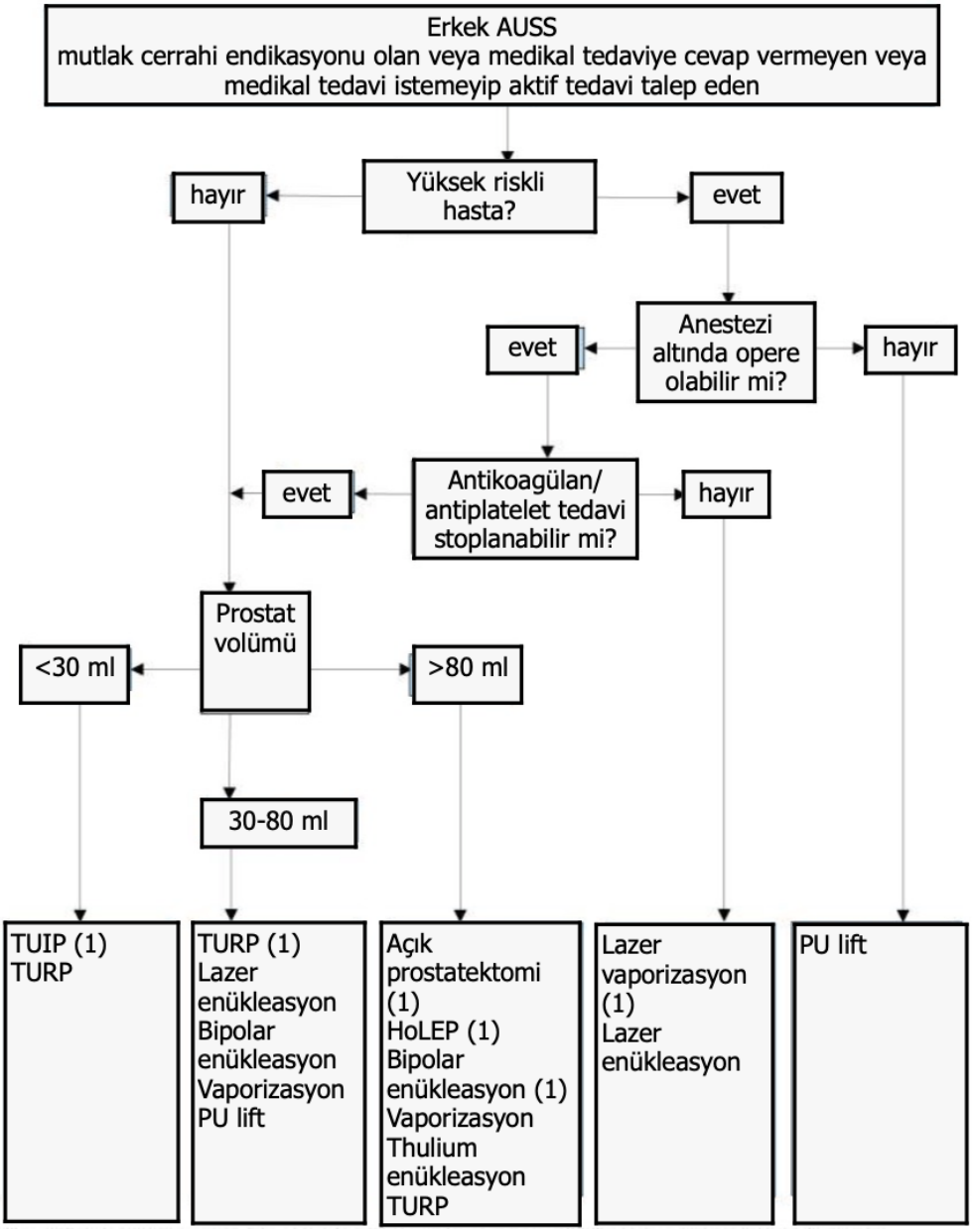
Ek olarak, hastalar konservatif veya tıbbi tedaviler (göreceli operasyon endikasyonları) kullanılarak AÜSS veya PVR'den yeterli rahatlama sağlayamadığında genellikle ameliyat gerekir. Cerrahi tekniğin seçimi prostat boyutuna, hastanın komorbiditelerine, anestezi alma yeteneğine, hastaların tercihlerine, cerrahiye bağlı spesifik yan etkileri kabul etme isteğine, cerrahi teçhizatın mevcudiyetine ve cerrahın bu cerrahi tekniklerle ilgili deneyimine bağlıdır. . Kanıta dayalı tıp ve hasta profiline göre cerrahi yaklaşımlar için bir algoritma Şekil 4'te verilmiştir.

Şekil 3: Erkek AÜSS'nin medikal ve/veya konservatif tedavi seçenekleri kullanılarak tedavi algoritması
Tedavi kararları, ilk değerlendirme sırasında değerlendirilen sonuçlara bağlıdır.
Hastaların tercihlerinin farklı tedavi kararlarıyla sonuçlanabileceğini unutmayın.



PDE5I = fosfodiesteraz 5 inhibitörü

Şekil 4: Konservatif/tıbbi tedaviye dirençli rahatsız edici AÜSS veya mutlak ameliyat endikasyonu durumlarında tedavi algoritması. Akış şeması, hastanın anestezi alma yeteneği, kardiyovasküler risk ve prostat boyutuna göre katmanlara ayrılır.



1) Mevcut standart/ilk tercih. Alternatif tedaviler alfabetik sırayla sunulmuştur. Lazer vaporizasyon, GreenLight, thulium ve diyot lazer vaporizasyonu içerir. Lazer enükleasyonu, holmiyum ve thulium lazer enükleasyonunu içerir. HoLEP = holmiyum lazer enükleasyonu; PU = prostat üretra; TUIP = transüretral prostat insizyonu; TURP = transüretral prostat rezeksiyonu

5.5 Alt üriner sistem semptomları olan erkeklerde Noktüri Yönetimi

Aşağıdaki bölüm, AÜSS'li erkeklerde noktüri tedavisi için bir SR'yi bildirmektedir. Ayrıca, noktürinin olası nedenlerinin geniş bir yelpazesini göz önünde bulundurma ihtiyacını vurgulamaktadır [553].

Noktüri, gece uyanıp işeme şikayeti olarak tanımlanmıştır [6]. ICS Standardizasyon Yönlendirme Komitesi, "uykuya dalma anından bir sonraki "gün" için kalkmaya niyetlenme zamanına kadar geçen süre olarak tanımlanan ana uyku periyodu kavramını ortaya koymuştur [554].

Noktüri, uyku sırasında üretilen idrar miktarı ile mesanenin alınan idrarı depolama yeteneği arasındaki ilişkiyi yansıtır. Noktüri, OAB ve kronik pelvik ağrı sendromu gibi alt üriner sistem disfonksiyonunun (LUTD) bir parçası olarak ortaya çıkabilir. Noktüri, BOO gibi diğer AÜSD formları ile birlikte de ortaya çıkabilir, ancak burada bağlantının bir nedensellik mi yoksa sadece iki ortak koşulun bir arada bulunması mı olduğu tartışılmaktadır. En önemlisi, noktürinin davranışsal, uyku bozukluğu (birincil veya ikincil) veya AÜSD ile ilgisi olmayan sistemik nedenleri olabilir (Tablo 2). Farklı nedenler genellikle bir arada bulunur ve her durumda her birinin dikkate alınması gerekir. Sadece AÜSD'nin katkıda bulunduğu durumlarda noktüri AÜSS olarak adlandırılmalıdır.

Tablo 2: Noktüri kategorileri

Kategoriler	Aşırı idrar üretimi (her zaman veya uyku sırasında)	Her işemede düşük volüm (her zaman veya uyku sırasında)
Davranışsal	Uygun olmayan sıvı alımı	İkincil uyku bozukluğu nedeniyle "mesane farkındalığı"
Sistemik	Su, tuz ve metabolit atılımı	
Uyku düzensizliği	Değişken su ve tuz atılımı	Birincil uyku bozukluğu nedeniyle "mesane farkındalığı"
Alt üriner sistem disfonksiyonu (AÜSD)		Bozulmuş depolama işlevi ve artan dolum hissi

5.5.1 Tanısal değerlendirme

Değerlendirme, Şekil 5'te özetlenmiştir;

1. AÜSD için ilgili kılavuzlara göre değerlendirin. Bireysel AÜSS'nin şiddeti ve rahatsızlığı, gerekirse yönlendirilmiş sorgulama ile desteklenen bir semptom skoru ile tanımlanmalıdır. Doğrulanmış mesane günlüğü zorunludur.
2. Sıvı dengesini ve uykuyu etkileyen davranışsal faktörlerin katkıda bulunup bulunmadığını gözden geçirin.
3. Böbrek yetmezliği, diyabetes mellitus, kalp yetmezliği ve obstrüktif uyku apnesi gibi temel durumlar için yönlendirilmiş değerlendirme de dahil olmak üzere tıbbi öykü ve ilaçların gözden geçirilmesi. Sistemik faktörler veya uyku bozuklukları potansiyel olarak önemliyse, uygun tıbbi uzmanlığı dahil etmeyi düşünün (bkz. Şekil 6). Bu, bilinen bir durumun optimal olarak yönetilmediği veya semptom ve işaretlerin teşhis edilmemiş bir durumu düşündürdüğü durumlarda uygundur.

5.5.2 Tıbbi durumlar ve uyku bozuklukları

Ortak Bakım Yolu Noktüri için nedensel kategoriler şunları içerir [555]:

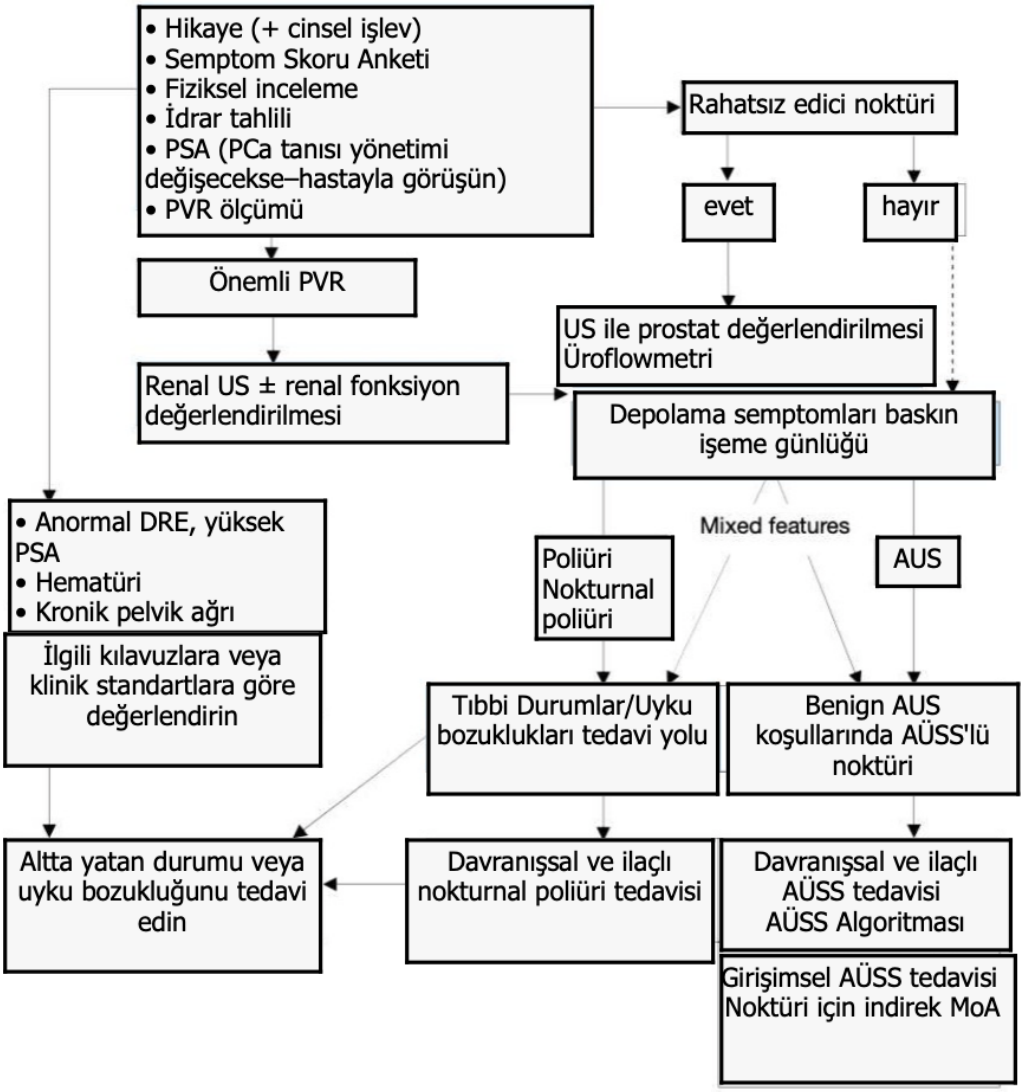
1. mesane depolama sorunları;
2. 24 saatlik poliüri (24 saatlik bir süre içinde > 40 mL/kg idrar çıkışı);
3. gece poliüri (NP; bireyin ana uyku periyodu sırasında aşırı idrar üretimi, yani gece çıkışı gençlerde 24 saatlik idrar çıkışının %20'sini veya >65 kişilerde idrar çıkışının %33'ünü aşması olarak tanımlanır [6]) ;
4. uyku bozuklukları;
5. karışık etiyoloji.

Potansiyel olarak ilgili sistemik koşullar, serbest su, tuz, diğer çözünenler ve plazma onkotik basıncı seviyeleri üzerindeki etkiler dahil olmak üzere fizyolojik sıvı dengesini bozanlardır; örneğin antidiüretik hormon tarafından endokrin düzenleme; natriüretik peptitler; kardiyovasküler ve otonomik kontrol; böbrek fonksiyonu; nörolojik düzenleme, örneğin epifiz bezinin sirkadiyen düzenlemesi ve böbrek innervasyonu. Noktüri, genellikle nedene ilişkin tam bir kavrayış olmaksızın uzmanlık dalına atıfta bulunulduğundan, ürolog, noktüri ile bir sunumun altında yatan olası mekanizmaları gözden geçirmeli ve buna göre ilgili uzmanlıklar tarafından incelemeyi başlatmalıdır. Bu nedenle, yönetici üroloğun noktüri hastalarını ek tıbbi uzmanlığın mevcut olduğu bir bağlamda değerlendirmesi gerekir (Tablo 3). AÜSD ile nedensel bir bağlantıdan haklı olarak şüphelenilmedikçe ve sistemik veya uyku anormallikleri düşünülmedikçe, herhangi bir AÜSD yönetim yolunda ilerlememelidirler.

Rahatsız edici olmayan noktürisi olan hastalarda, tıbbi değerlendirme (öykü ve fizik muayene), sistemik hastalığın erken evrelerinin olasılığını ve daha erken tanı veya tedavi ayarlaması olasılığının olup olmadığını dikkate almalıdır.

Noktürinin potansiyel olarak tedavi edilebilir bazı önemli ürolojik olmayan nedenleri arasında obstrüktif uyku apnesi, konjestif kalp yetmezliği, kötü kontrol edilen diabetes mellitus ve ilaçlar (örn., diüretikler veya lityum) bulunur.

Şekil 5: Nörojenik olmayan Erkek AÜSS'de Noktüri'nin Değerlendirilmesi



Değerlendirme, hastanın poliüri, AÜSS, uyku bozukluğu veya bunların bir kombinasyonu olup olmadığını belirlemelidir. Tedavi, neden olduğu rahatsızlık tarafından yönlendirilebilir, ancak rahatsız edici olmayan noktüri, altta yatan ciddi bir tıbbi durumun potansiyel varlığının göz önünde bulundurulması gerektiğinden, geçmişe ve klinik muayeneye bağlı olarak bir işeme günlüğü ile değerlendirmeyi gerektirebilir.
FVC = işeme günlüğü; DRM = dijital rektal muayene; NP = nokturnal poliüri; MoA = etki mekanizması; PVR = post-voiding rezidü; PSA = prostat spesifik antijen; US = ultrason.

Tablo 3: Noktüri için ortak bakım yolu, nedensel faktörler için ilgili uzmanlığı kullanarak potansiyel olarak karmaşık hastaları yönetme ihtiyacını vurgular.

UROLOGICAL CONTRIBUTION	SHARED CARE	MEDICAL CONTRIBUTION
AÜSD Teşhisi • Ürolojik/AÜSS değerlendirmesi • Noktüri semptom skorları • Mesane günlüğü		NP'ye neden olan durumların teşhisi • Hastanın bilinen koşullarını değerlendirin • Uyku bozuklukları taraması • Poliürinin potansiyel nedenleri için tarama*
Konservatif yönetim Davranış terapisi • Sıvı/uyku alışkanlıkları tavsiyesi • Depolama semptomları için ilaçlar • Boşaltma semptomları için ilaçlar • ISC/katerizasyon • Artan egzersiz • Bacak kaldırma • Kilo kaybı Girişimsel terapi • Refrakter depolama semptom tedavisi • Refrakter boşaltma semptom tedavisi	Konservatif yönetim • Antidiüretik • Diüretikler • Uyuma için yardımcı ilaçlar	Yönetimi • Yeni tanı için tedavinin başlatılması • Bilinen koşulların optimize edilmiş tedavisi * Poliürinin olası nedenleri NEFROLOJİK HASTALIK • Tübüler disfonksiyon • Küresel böbrek fonksiyon bozukluğu KALP-DAMAR HASTALIĞI • Kalp hastalığı • Vasküler hastalık ENDOKRİN HASTALIĞI • Diabetes insipidus/mellitus • Diürezi/natriürezi etkileyen hormonlar NÖROLOJİK HASTALIK • Hipofiz ve renal innervasyon • Otonom işlev bozukluğu SOLUNUM YOLLARI RAHATSIZLIĞI • Obstrüktif uyku apnesi BİYOKİMYASAL • Değişen kan onkotik basıncı

TAK: temiz aralıklı kataterizasyon

5.5.3 ***Noktüri Tedavisi***

5.5.3.1 Antidiüretik tedavi

Antidiüretik hormon arginin vazopressin (AVP), böbrek toplama kanallarındaki V2 reseptörlerine bağlanarak vücut su homeostazında ve idrar üretiminin kontrolünde anahtar rol oynar. Arginin vazopressin, suyun yeniden emilimini ve idrar ozmolalitesini arttırır, böylece su atılımını ve toplam idrar hacmini azaltır. Arginin vazopressin ayrıca V1 reseptör aracılı vazokonstriktif/hipertansif etkilere ve hormonun noktüri/noktürnal poliüri tedavisi için uygun olmayan çok kısa bir serum yarı ömrüne sahiptir.

Desmopressin, yüksek V2 reseptör afinitesi olan ve ilgili V1 reseptör afinitesi olmayan AVP'nin sentetik bir analoğudur. Özel dozlar, titre edilmiş dozlama, farklı formülasyonlar ve uygulama yolu seçenekleri ile noktürinin tedavisi için araştırılmıştır [556]. Çoğu çalışma kısa takip süresine sahiptir. Mevcut çalışmaların küresel olarak yorumlanması, çalışmaların sınırlamaları, kesinliği, heterojenliği ve tutarsızlıkları nedeniyle zordur.

Noktürisi olan erkeklerde yapılan randomize veya yarı randomize çalışmaların bir SR'si, kısa süreli takipte (üç aya kadar) plaseboya kıyasla desmopressinin gece idrara çıkma sayısını -0.46 kadar azaltabileceğini bulmuştur; orta vadeli takipte (üç ila on iki ay), önemli sayıda katılımcıda, önemli advers olaylarda artış olmaksızın gece idrara çıkmada -0.85'lik bir değişiklik oldu [557].

Birincil prezentasyon olarak noktüri ile başvuran ve noktüri veya noktürnal poliüri dahil AÜSS'si olan erkeklerin karşılaştırmalı çalışmalarıyla hazırlanan bir başka sistematik derleme, gece işeme sıklığı ve rahatsız edilmemiş uyku süresi ile ilgili olarak doz titrasyonu kullanılarak antidiüretik tedavisinin plasebodan daha etkili olduğunu bulmuştur [553]. Yan etkiler; baş ağrısı, hiponatremi, uykusuzluk, ağız kuruluğu, hipertansiyon, karın ağrısı, periferik ödem ve mide bulantısını içerir. Erkeklerin dahil edildiği titre doz desmopressini değerlendiren üç çalışma, 530 hastada (%1.3) bir ölümle sonuçlanan yedi ciddi advers olay bildirdi. On yedi hiponatremi (%3.2) ve yedi hipertansiyon (%1.3) vakası vardı. 53'ünde (%10) baş ağrısı ve on beşinde (%2.8) bulantı bildirilmiştir [553]. Hiponatremi, yaşamı tehdit eden potansiyel sonuçları olan, özellikle 65 yaş üstü hastalarda en önemli endişe kaynağıdır. 130 mmol/L'nin üzerindeki sodyumun temel değerleri, bazı araştırma protokollerinde dahil etme kriterleri olarak kullanılmıştır. Sodyum düzeylerinin değerlendirilmesi başlangıçta, tedavi başlangıcından sonra veya doz titrasyonu sonrasında ve tedavi sırasında yapılmalıdır. Desmopressin, yüksek risk gruplarında önerilmemektedir [553].

Desmopressin oral parçalanan tabletler (ODT), noktürisi olan hastalarda cinsiyete özgü pivotal çalışmalar CS41 ve CS40'ta ayrı ayrı incelenmiştir [558, 559]. Dahil edilen hastaların yaklaşık %87'sinde gece poliürisi vardı ve hastaların yaklaşık %48'i >65 yaştı. Her iki çalışmada da eş-birincil sonlanım noktaları, tedavinin üç aylık süresi boyunca, başlangıca göre gece başına noktüri epizodlarının sayısında değişiklik ve başlangıca göre ortalama gece idrara çıkma sayısında en az %33'lük bir azalma olmuştur. Noktüri epizodlarında başlangıca göre ortalama değişiklik, plaseboya kıyasla desmopresin ODT ile daha fazlaydı (fark: kadınlar = -0.3 [%95 GA: -0.5 ila -0.1]; erkekler = -0.4 [%95 GA: -0.6 ila -0.2]). Plaseboya kıyasla desmopressin ODT ile %33'lük yanıt verme oranı da daha yüksekti (kadınlar: %78'e karşı %62; erkekler: %67'ye karşı %50).

Noktüri için desmopressin ODT'nin yayınlanmış üç plasebo kontrollü çalışmasının analizi, klinik olarak anlamlı hiponatreminin, desmopresin için minimum etkili dozu alanlar da dahil olmak üzere tüm dozaj gruplarında >65 yaş hastalarda <65 yaşındakilere göre daha sık olduğunu göstermiştir. > 65 yaşındaki erkeklerin %11'i ve <65 yaşındaki erkeklerin %0'ı 50 mcg alıyor; >65 yaşındaki kadınların %4'ü ve <65 yaşındaki kadınların %2'si 25 mcg alıyor). < 125 mmol/L serum sodyum olarak tanımlanan şiddetli hiponatremi, genel olarak 22/1.431 (%2) hastayı etkileyen nadir bi durumdu [560].

Düşük doz desmopressin ODT, cinsiyete özgü düşük dozlarda > 2 epizodlu noktüri tedavisi için Avrupa, Kanada ve Avustralya'da onaylanmıştır; erkekler için 50 mcg ve kadınlar için 25 mcg; bununla birlikte, başlangıçta FDA onayını alamadı ve FDA, neden olarak risklere göre belirsiz faydayı gösterdi. Haziran 2018'de FDA'ya yeniden sunulmasının ardından, erkekler için 50 mcg ve kadınlar için 25 mcg olan desmopressin asetat dilaltı tableti, hiponatremi için kutulu bir uyarı ile gecede en az iki kez işemek üzere uyanan yetişkinlerde noktürnal poliüriye bağlı noktüri tedavisi için onaylanmıştır.

Desmopressin asetat burun spreyi, yeni bir düşük doz desmopressin formülasyonudur ve biyoyararlanımı ve uygulama yolu nedeniyle diğer desmopressin formülasyonlarından farklıdır. Desmopressin asetat burun spreyi, noktürisi (gecede iki epizoddan fazla) ve ortalama yaşı 66 olan kadın ve erkekleri içeren iki RKÇ'de araştırılmıştır. Plaseboya göre tedavinin ortalama faydası istatistiksel olarak anlamlıydı, ancak düşük, sırasıyla 1.5 mcg ve 0.75 mcg desmopressin asetat dozları için -0.3 ve -0.2 idi. Noktüri epizodlarında %50'den fazla azalma olan hastaların sayısı, plasebo grubundaki %30'a kıyasla sırasıyla %48.5 ve %37.9'du [561]. Çalışmaların rapor edilen advers olay oranı oldukça düşüktü ve hiponatremi riski desmopressin asetat 1.5 mcg ve 0.75 mcg için sırasıyla %1.2 ve %0.9 idi. Desmopressin asetat burun spreyi, noktürnal poliüriye bağlı noktüri tedavisi için 2017 yılında FDA tarafından onaylanmıştır, ancak Avrupa'da mevcut değildir.

Pratik değerlendirme: Noktürnal poliüriye bağlı noktürisi olan erkeklerde desmopressin reçete edilmeden önce, potansiyel olarak ürolojik olmayan altta yatan nedenleri, örneğin uyku apnesi dışlamak için eksiksiz bir tıbbi değerlendirme yapılmalıdır. Optimal doz hastalar arasında farklılık gösterir, 65 yaşın altındaki erkeklerde desmopresin tedavisine düşük dozda (0.1 mg/gün) başlanmalı ve maksimum etkinliğe ulaşılana kadar her hafta 0.4 mg/gün doza kadar kademeli olarak artırılabilir. Desmopressin, yatmadan önce günde bir kez alınır. Hastalar, dozlamadan en az bir saat önce ve dozdan sekiz saat sonra sıvı içmekten kaçınmalıdır. 65 yaş üzerindeki hastalarda düşük doz desmopressin reçete edilebilir. 65 yaş ve üzeri erkeklerde, serum sodyum konsantrasyonu normalin altındaysa düşük doz desmopressin kullanılmamalıdır: tüm hastalar hiponatremi açısından izlenmelidir. Ürologlar, çalışmalarda yeterince temsil edilmeyen hastalarda (örn., > 75 yaş) düşük doz desmopressin reçete ederken, hiponatremi riski yüksek olabilirken dikkatli olmalıdırlar.

5.5.3.2 AÜSD tedavisinde kullanılan ilaçlar

LUTD'nin teşhis edildiği ve noktüriye neden olduğu düşünüldüğünde, LUTS'yi depolamak (ve işemek) için ilgili ilaçlar düşünülebilir. Uygulanabilir ilaçlar arasında; seçici α1-adrenerjik antagonistler [562], antimuskarinikler [563-565], 5-ARI'ler [566] ve PDE5I'ler [567]. Bununla birlikte, bu ilaçların etki büyüklüğü genellikle küçüktür veya noktüriyi tedavi etmek için kullanıldıklarında plasebodan önemli ölçüde farklı değildir [553]. OAB ilaçları (antimuskarinikler, beta-3 agonisti) hakkındaki veriler genellikle kadın ağırlıklı bir popülasyona sahipti. OAB ilaçlarının erkeklerde noktüri üzerindeki etkisini özel olarak ele alan hiçbir çalışma tanımlanmamıştır [553]. Kombinasyon terapilerinin faydaları tutarlı bir şekilde gözlenmedi.

5.5.3.3 Diğer ilaçlar

Uykuyu teşvik eden ajanlar [568], diüretikler [569], steroidal olmayan antiinflamatuar ajanlar (NSAID'ler) [570] ve fitoterapinin [571] yanıt veya QoL iyileşmesi [553] ile ilişkili olduğu bildirildi. Bu ilaçların noktüridek etki büyüklüğü genellikle küçüktür veya plasebodan önemli ölçüde farklı değildir. Bazı ilaçlar için daha büyük yanıtlar bildirilmiştir, ancak daha büyük ölçekli doğrulayıcı RCT'ler eksiktir. Uykuyu teşvik eden ajanlar, gece işeme sıklığını azaltmıyor gibi görünmektedir, ancak hastaların uykuya geri dönmesine yardımcı olabilir.

Kanıt özeti	LE
Patofizyolojiye yönelik birincil tedavi ile ilgili hiçbir klinik çalışma yapılmamıştır.	4
Birincil müdahale olarak davranışçı terapinin sağlam bir klinik denemesi yapılmamıştır.	4
Antidiüretik tedavi, başlangıç şiddeti gece başına iki veya daha fazla olan erkeklerde gece işeme sıklığını azaltır.	1b
Antidiüretik tedavi alan 65 yaş ve üzerindeki hastalarda hiponatremi riski artmıştır.	1b
Antidiüretik tedavi kesintisiz uyku süresini uzatır.	1b
Alfa 1-bloker kullanımı, genellikle sadece marjinal klinik öneme sahip olan kesintisiz uyku süresi ve gece işeme sıklığındaki gelişmelerle ilişkilidir.	2
Antimuskarinik ilaçlar gece idrar aciliyetinin şiddetini azaltabilir, ancak genel noktüri sıklığındaki azalma küçüktür veya önemsizdir.	2
Antimuskarinik ilaçlar, plaseboya kıyasla daha yüksek ağız kuruluğu insidansı ile ilişkilidir.	2
5α-redüktaz inhibitörleri, gece başına iki veya daha fazla boşluk olan başlangıçtaki noktüri şiddeti olan erkeklerde noktüri şiddetini azaltır.	2
Gece poliürisi nedeniyle noktürisi olan erkeklere zamanlı diüretik tedavisi denemesi önerilebilir. Hiponatremi taraması başlangıçta ve tedavi sırasında yapılmalıdır.	1b

Öneriler	Öneri derecesi
Davranışsal, sistemik durum(lar), uyku bozuklukları, alt üriner sistem disfonksiyonu veya faktörlerin bir kombinasyonu dahil olmak üzere noktürinin altta yatan nedenlerini tedavi edin.	Zayıf
Gece idrar hacmini ve noktüri epizodlarını azaltmak ve uyku kalitesini iyileştirmek için hastayla davranış değişikliklerini tartışın.	Zayıf
65 yaş altı erkeklerde noktürnal poliüriye bağlı noktüriyi azaltmak için desmopressin önerin.	Zayıf
Noktürnal poliüri nedeniyle gece en az iki kez noktürisi olan 65 yaş üstü erkeklere düşük doz desmopressin önerin.	Zayıf
Tedavinin başlangıcından bir ay sonra ve tedavi sırasında periyodik olarak başlangıçta, üçüncü ve yedinci günlerde hiponatremi taraması yapın. 65 yaşın üzerindeki hastalarda ve hiponatremi riski yüksek hastalarda serum sodyumunu daha sık ölçün.	Güçlü
Hastayla, özellikle > 65 yaş üstü erkeklerde, desmopressin kullanımından kaynaklanan ilişkili risklere göre potansiyel klinik faydayı tartışın.	Güçlü
AÜSS ile ilişkili noktürisi olan erkeklerde noktüri tedavisi için α1-adrenerjik antagonistler önerin.	Zayıf
Aşırı aktif mesane ile ilişkili noktürisi olan erkeklerde noktüriyi tedavi etmek için antimuskarinik ilaçlar önerin.	Zayıf
AÜSS ve büyümüş prostat (> 40 mL) ile ilişkili noktürisi olan erkeklerde noktüri tedavisi için 5α-redüktaz inhibitörleri önerin.	Zayıf
Noktüri tedavisi için fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri önermeyin.	Zayıf

5.6 Erkek üriner inkontinansın yönetimi

Aşağıdaki bölümün amacı, erkek üriner inkontinans tedavisi için kanıta dayalı öneriler sunmaktır.

5.6.1 Epidemiyoloji ve Patofizyoloji

Üriner inkontinans, kasıtsız idrar kaybı olarak tanımlanır ve prevalansı 60-64 yaş arası erkeklerde %11, 85 yaş üstü erkeklerde %31 ve AÜSS'li erkeklerin %32'sini etkilediği bildirilmektedir [572- 574]. Üriner inkontinans ayrıca üç tipte sınıflandırılabilir: stres üriner inkontinans (SUI); acil idrar kaçırma (UUI); ve mikst üriner inkontinans (MUI). Taşma tipi üriner inkontinans, işeme sonrası damlama, gece enürezisi ve total inkontinans, bu kılavuzun mevcut kapsamı dışında kalan spesifik UI biçimleridir. Erkek UI'nin epidemiyolojisi ve patofizyolojisine genel bir bakış Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4: Erkek UI'nin epidemiyolojisi ve patofizyolojisine genel bakış [574-578].

Tip	Tanım	Nedenler ve ilişkili faktörler	Patofizyoloji	Klinik bulgu
Stres UI: Prevalans <%10	Abdominal basınç artısı veya eforla birlikte idrar kaçırma	• Benign Prostat Obstrüksiyonu ameliyatları • Nörojenik durumlar • Pelvik bölge ameliyatları • Radikal prostatektomi • Üretral cerrahi	Sfinkter yetersizliği	Semptomlar: Fiziksel aktivite, egzersizler sırasında uriner inkontinans, örn. Öksürme, hapşırma sırasında, uyku sırasında kaçırma yok, gece enürezisi yok İşeme günlüğü/Ped testi: aktivite ile Öksürük stres testi: sızıntı öksürük ile çakışabilir
Urge UI: Prevalans %40-80	Aniden idrar yapma hissi ile idrar kaçırma	• Yaşlanma süreci • Anorektal işlev bozukluğu/GI bozukluklar • Davranışsal faktörler (sıvı alımı ve kafein tüketimi) • Kronik BPO • idiyopatik • mesane hastalıkları (sistit, fibroz, interstisyel sistit) • Metabolik sendrom • Nörojenik koşullar • Uriner sistem enfeksiyonları	• Detrüsör aşırı aktivitesi (nörojenik veya değil) • Ürotelyal uyarım • Artan afferent sinyalizasyon • Diğerleri (pelvik organ diyaloğu, mesane duvarı iskemisi vb.)	Semptomlar: genellikle artan sıklık ve noktüri ile ilişkili urgency İşeme günlüğü: urgency, sıklık ve noktüri
Mix UI: Prevalans %10-30	SUI ve UUI'nin herhangi bir kombinasyonu	Hem SIU hem de UUI'nin nedenleri	SUI ve UUI kombinasyonu	Semptomlar:Urgency duygusuyla olduğu kadar fiziksel aktiviteyle de eşit sıklıkta UI İşeme günlüğü: değişken Öksürük stres testi: öksürük ile sızıntı gösterebilir

BPO = benign prostat obstrüksiyonu; GI = gastrointestinal; SUI = stres üriner inkontinans; UI = üriner inkontinans; İYE = idrar yolu enfeksiyonu; UUI = urge uriner inkontinans

5.6.2 ***Tanısal Değerlendirme***

UI'li erkeklerin tıbbi geçmişi ve fizik muayenesi erkek LUTS ile aynıdır ve UI'nin SUI, UUI veya MUI olarak sınıflandırılmasına ve diğer UI tiplerini (taşma UI, gece enürezisi) veya uygun bir uzmana hızlı sevke ihtiyaç duyanları tanımlamasına izin vermelidir. (örneğin, pelvik hastalıklar, nörolojik durumlar).

Belirli doğrulanmış anketler, UI'nin ciddiyetini ölçmeye yardımcı olabilir; bununla birlikte, farklı üriner semptom anketlerinin ve PROM'ların ayrıntılı bir açıklaması bu kılavuzun kapsamı dışındadır. Mevcut anketler hakkında daha fazla bilgi için hasta tarafından bildirilen sonuç değerlendirmesine ilişkin 6. ICI derlemesine bakın [579].

İşeme günlükleri, Üİ epizodlarının sıklığı ve kapsamı, işeme hacmi ve 24 saatlik veya gece toplam idrar hacmi dahil olmak üzere semptom şiddetini ölçmek için standart bir yöntemdir [43].

Ped testleri, UI'nin şiddetini ölçmek ve hastanın tedaviye yanıtını izlemek için kullanılabilir, ancak bu testlerin tedavinin sonucunu tahmin etmedeki kullanışlılığı belirsizdir. Buna rağmen, ped testleriyle yapılan erken ameliyat sonrası testler, prostatektomiden sonra erkeklerde gelecekteki kontinansı öngörebilir [580, 581].

Ürodinamik testler (çok kanallı sistometri, video-ürodinami) ve üretral fonksiyonun spesifik testleri (üretral basınç profilometrisi, Valsalva kaçak noktası basıncı, retrograd üretral direnç) invaziv tedavinin düşünüldüğü durumlarda bireysel olarak düşünülmelidir. Bir Cochrane incelemesi, ürodinamik testlerin kullanılmasının, ilaç reçete etme veya ameliyattan kaçınma olasılığını artırdığını, ancak prostatektomi sonrası UI'nin değerlendirilmesi için kullanılması gerektiğine dair sınırlı kanıt olduğunu göstermiştir [579].

Üİ'li erkeklerde PVR'nin prevalansı, şiddeti ve klinik uygulaması belirsiz olduğundan, işeme sonrası rezidüel hacim ölçümü nörojenik olmayan Üİ'si olan erkeklere dikkatle uygulanabilir.

Görüntüleme (US, MRI, CT taraması), UI'ye neden olabilecek anatomik ve fonksiyonel anormalliklerin anlaşılmasını geliştirebilir ve böylece yönetimine yardımcı olabilir [582].

İdrar tahlili: Reaktif şeridi ('dipstick') idrar tahlili İYE, proteinüri, hematüri veya glikozüriyi gösterebilir ve diğer EAU Kılavuzlarına göre önerildiği gibi daha ileri testler gerektirir, örn., İdrar yolu kanserleri ve ürolojik enfeksiyonlar hakkında Kılavuzlar [48-51].

Kanıt özeti	**LE**
Doğrulanmış spesifik semptom skoru anketleri ve işeme günlükleri, UI'nin taranmasına ve sınıflandırılmasına yardımcı olur.	3
Ped testi, UI'nin varlığını ve ciddiyetini ve ayrıca hastanın tedaviye yanıtını ölçmek için kullanılabilir.	3
Komplike olmayan Üİ'li erkeklerde ürodinami ve PVR'nin tedavi seçimini etkilediğine dair sınırlı kanıt vardır.	3

Öneriler	**Öneri derecesi**
Üriner inkontinanslı (UI) erkeklerin değerlendirilmesinde semptomlar ve komorbiditeler, ilaçlar ve odaklanmış bir fizik muayene dahil olmak üzere eksiksiz bir tıbbi öykü alın.	Güçlü
UI'yi değerlendirmek için doğrulanmış bir semptom skoru anketi, mesane günlüğü ve ped testi kullanın.	Güçlü
UI değerlendirmesinde PVR ölçün.	Güçlü
İnvaziv tedaviyi düşünüyorsanız UI için ürodinami yapın.	Zayıf

5.6.3 ***Konservatif tedavi***

5.6.3.1 Basit klinik müdahaleler

5.6.3.1.1 Yaşam tarzı müdahaleleri

UI ile ilişkili olabilecek yaşam tarzı faktörlerinin örnekleri arasında obezite, sigara içme, fiziksel aktivite düzeyi ve diyet yer alır. Bu faktörlerin modifikasyonu UI'yi iyileştirebilir, ancak bu müdahalelere ilişkin kanıtların çoğu, ağırlıklı olarak kadın çalışma popülasyonları ile yapılan çalışmalardan gelmektedir. Bununla birlikte, bu müdahalelerin çoğu artık genelleştirilmiş halk sağlığı önlemleri olduğundan, önerileri genel tıbbi uygulama ile uyumludur [583-585].

Sıvı alımının değiştirilmesi, özellikle kısıtlama, UI'li kişiler tarafından semptomları hafifletmek için yaygın olarak kullanılan bir stratejidir. Sağlık uzmanları tarafından verilen sıvı alımına ilişkin tavsiyeler, 24 saatlik sıvı alımı ve idrar çıkışı ölçümlerine dayanmalıdır. Genel sağlık açısından bakıldığında, susuzluğu önlemek için sıvı alımının yeterli olması ve 24 saatlik düşük veya yüksek idrar çıkışının araştırılması tavsiye edilmelidir [583, 586]. Kesitsel bir nüfus araştırması, kafein alımı ile UI arasında istatistiksel bir ilişki bulmadı [587]. Tersine, bir RKÇ, davranışsal terapi ile ilişkili kafein alımının azaltılmasının, tek başına davranışsal terapi ile karşılaştırıldığında, urgency nin azalmasına neden olduğunu, ancak UI ya etkisinin olmadığını göstermiştir [588].

5.6.3.1.2 Komorbiditelerin tedavisi

İdrar kaçırma, özellikle yaşlılarda, çoklu komorbid durumlarla ilişkilendirilmiştir [589]. İlişkili hastalığın iyileştirilmesinin üriner semptomların şiddetini azaltması mümkündür. Bununla birlikte, hastalar sıklıkla birden fazla durumdan muzdarip olduğundan, bunu değerlendirmek genellikle zordur. Müdahaleler birleştirilebilir ve bireyselleştirilebilir, bu da altta yatan bir hastalıkta hangi değişikliğin hastanın UI'ını etkilediğine karar vermeyi imkansız hale getirir.

Mevcut Üİ'si olan hastalarda, özellikle yaşlılarda, ilaçların, komorbiditelerin veya yaşlanmanın Üİ üzerindeki etkilerini ayırt etmek zor veya imkansız olabilir. Altta yatan hastalıklar için ilaç rejimlerinin değiştirilmesi olası bir erken müdahale olarak düşünülebilse de, sınırlı yarar kanıtı vardır [590]. Ayrıca, ilacı durdurmanın veya değiştirmenin yarardan çok zararla sonuçlanma riski de vardır.

5.6.3.1.3 Kabızlık

Çoğunluğu kadın olan bir RCT, yaşlı hastalarda yardımlı tuvalet, sıvı alımı vb. içeren multimodal bir müdahalenin UI ve kabızlık oluşumunu azalttığını, davranış terapisinin ise her ikisini de iyileştirdiğini bulmuştur [591]. Bununla birlikte, hem kabızlık hem de UI belirli davranışsal müdahalelerle iyileşmiş gibi görünse de, kabızlık tedavisinin UI'yi iyileştirip iyileştirmediğini gösteren bir kanıt yoktur.

5.6.3.1.4 Sınırlama

Muhafaza, emici pedlerin, idrar sondalarının, harici toplama cihazlarının ve penil kelepçelerin kullanımını içerir. Farklı ped türlerini karşılaştıran altı RKÇ'den oluşan bir SR, süper emici malzeme ile doldurulmuş pedlerin standart pedlerden daha iyi olduğunu bulmuştur [592]. Hafif UI'si olan erkekler için, randomize çalışma, yaprak şeklindeki bir pedin dikdörtgen pedlere tercih edildiğini bulmuştur [593].

Bir Cochrane incelemesi, farklı tipte uzun süreli kalıcı kateterleri karşılaştırdı ve bir kateter malzemesinin veya kateter tipinin diğerinden üstün olduğuna dair hiçbir kanıt bulamadı [594]. Randomize olmayan çalışmaların bir SR'si, suprapubik veya üretral kateter drenajı kullanımı arasında İYE sonucu veya Üst İdrar Yolu (ÜUT) değişikliklerinde hiçbir fark bulmadı; bununla birlikte, suprapubik kateteri olan hastalarda üretral komplikasyon görülme olasılığı daha düşüktü [595]. Aralıklı kateterizasyon kullanan kişiler için, bir Cochrane incelemesi, bir kateter tipinin veya kateterizasyon rejiminin diğerinden daha iyi olduğuna dair hiçbir kanıt bulamadı [596].

Prostatektomi sonrası inkontinansı (PPI) olan 56 erkekte yapılan bir RKÇ, kılıf drenaj sistemini, vücuda giyilebilir pisuarı, penil kelepçeyi ve emici pedleri karşılaştırdı. Üç cihazın ve emici pedlerin, onları belirli faaliyetler için daha fazla (veya daha az) uygun hale getiren farklı güçlere ve sınırlamalara sahip olduğu bulundu. Çoğu erkek, yaşam tarzı ihtiyaçlarını karşılamak için bir cihaz ve ped kombinasyonu kullanmayı tercih eder. Menteşe tipi penil klemp, neredeyse tüm erkekler bunu rahatsız edici veya ağrılı olarak tanımlasa da, en güvenli, en az ve en düşük sızıntı olasılığı olması ve en gizli yöntem olması nedenli kısa şiddetli aktiviteler için iyiydi [597].

Kanıt özeti	**LE**
Kilo verme, sigarayı bırakma veya diyet değişikliği gibi yaşam tarzı müdahalelerinin erkeklerde UI'yi iyileştirdiğine dair sınırlı kanıt vardır.	3
Altta yatan hastalık için eşlik eden hastalıkları iyileştirmenin veya ilaç rejimlerini değiştirmenin erkeklerde Üİ'yi iyileştirdiğine dair sınırlı kanıt vardır.	3
Pedler ve/veya penil kılıflar, UI yönetimi için palyatif seçeneklerdir.	1b

Öneriler	**Öneri derecesi**
Hastalara üriner inkontinansı (UI) iyileştirebilecek yaşam tarzı önerileri sunun; bununla birlikte, hastalar bu müdahaleler için kanıt bulunmadığı konusunda bilgilendirilmelidir.	Zayıf
UI'nin gelişimi veya kötüleşmesi ile ilişkili ilaçları gözden geçirin.	Zayıf
UI yönetimi için palyatif bir seçenek olarak pedleri ve/veya penil kılıfları kullanın.	Zayıf

5.6.3.2 Davranışsal ve Fizik Tedaviler

Davranışsal ve fizik tedaviler, hasta tarafından bir tür kendi kendini motive eden kişisel yeniden eğitim gerektiren tüm tedavileri kapsar ve bu etkiyi artırmak için kullanılan teknikleri içerir. Genellikle klinik uygulamada bunlar, yaşam tarzı değişiklikleri, hasta eğitimi ve muhtemelen bilişsel terapiyi içeren bir bakım paketinin parçası olarak tanıtılacaktır. Davranışsal tedaviler için daha fazla ayrıntı bu kılavuzun 5.1.2 bölümünde özetlenmiştir.

5.6.3.2.1 İstemli veya zamanlı işeme

İstemli işeme ile hastadan ziyade bakıcılar işeme kararını başlatır. İki SR, standart bakıma kıyasla istemli işeme için kontinans sonuçları üzerinde olumlu bir etkiyi doğruladı [598, 599]. Zamanlı işeme, bilişsel bozukluğu olan veya olmayanlar için geçerli olan, tuvalete gitme arasındaki sabit, önceden belirlenmiş zaman aralıkları olarak tanımlanır. İki RKÇ da dahil olmak üzere zamanlı işeme üzerine bir Cochrane incelemesi, kognitif bozukluğu olan erişkinlerde standart bakım ile karşılaştırıldığında kontinansta tutarsız iyileşme bulmuştur [600].

5.6.3.2.2 Mesane eğitimi

Mesane eğitiminin hedefleri, hatalı sık idrara çıkma alışkanlıklarını düzeltmek, mesane aciliyeti üzerindeki kontrolü geliştirmek, işeme aralıklarını uzatmak, mesane kapasitesini artırmak, inkontinans olaylarını azalt-

mak ve mesane fonksiyonunu kontrol etmede hastanın güvenini yeniden sağlamaktır. UI için bir mesane eğitim programının ideal şekli veya yoğunluğu belirsizdir. Mesane eğitiminin UI gelişimini önleyip önleyemeyeceği de belirsizdir. Antikolinerjik tedaviye mesane eğitiminin eklenmesi, tek başına antimuskariniklere kıyasla UI'yi iyileştirmedi, ancak sıklığı ve noktüriyi iyileştirdi [601]. Yedi RKÇ'de mesane eğitimi, tek başına ilaç tedavisiyle karşılaştırıldı ve UI'nin iyileştirilmesi ve tedavisinde yalnızca oksibutinin için bir fayda gösterdi [601].

5.6.3.2.3 Pelvik taban kas eğitimi

2015 Cochrane incelemesi, PPİ tedavisi için ameliyat sonrası pelvik taban kas eğitimi (PFMT) alan erkekler için ameliyattan on iki ay sonra genel bir fayda olmadığı ve PPİ'nin konservatif tedavisinin yararlarının belirsiz kaldığı sonucuna varmıştır [602] . Bununla birlikte, müteakip bir SR ve meta-analiz, PFMT'nin tek başına veya biofeedback ve/veya elektrik stimülasyonu ile kombinasyon halinde, PPİ'yi tedavi etmek için etkili olduğunu ve kontinans iyileşmesine kadar geçen süreyi önemli ölçüde azalttığını gösterdi [603]. Başka bir meta-analiz, biofeedback ve/veya pelvik taban kas elektrik stimülasyonu (PFES) kullanan rehberli programların eklenmesinin, tek başına PFMT'ye kıyasla, ameliyat sonrası bir ve üç aylık aralıklarla kontinans kurtarma oranlarını önemli ölçüde iyileştirdiğini göstermiştir [604].

Robotik yardımlı radikal prostatektomi yapılan hastalarda takip eden iki SR, postoperatif yönetim planına PFMT eklenmesinin kontinans iyileşmesi için geçen süreyi kısalttığını göstermiştir [605, 606].

İki RKÇ, yazılı talimatların tek başına denetimli PFMT'ye benzer düzeyde iyileştirmeler sunduğunu göstermiştir [607, 608]. Bir RCT, prostatektomiden sonra en az bir yıldır inkontinansı olan ve daha önce tedavi görmemiş erkeklerde PFMT'nin yararlı olduğunu bulmuştur [609].

Bir RCT, TURP uygulanan erkeklerde PFMT'yi tedavi görmeme ile karşılaştırdı. On iki aya kadar postoperatif inkontinans insidansında belirgin bir fark yoktu [610]. Öte yandan, HoLEP uygulanan erkeklerde yapılan bir RKÇ, PFMT'nin ameliyat öncesi başladığında kontinansın erken iyileşmesini desteklediğini göstermiştir [611].

Diğer RKÇ'ler, PFMT gibi, artmış pelvik taban kas kuvvetinin ve kontinansa daha hızlı dönüşün Pilates yöntemi [612], salınan çubuk [613], elektrostimülasyon ile biyofeedback[614] ve tüm vücut titreşim eğitimi [614] kombinasyonu ile elde edilebileceğini göstermiştir. 615]. Ayrıca, uzun süreli ve sürekli hemşirelik bakımı ile bile, daha hızlı kontinansa dönüş ve iyileştirilmiş yaşam kalitesi sağlanabilir [616].

5.6.3.2.4 Elektrik stimülasyonu

Elektrik stimülasyonuna ilişkin kanıtların çoğu, SUI'li kadınlara atıfta bulunur ve çoğu, çeşitli stimülasyon parametreleri, tedavi rejimleri ve sonuç parametreleriyle birlikte genellikle düşük kalitededir [610].

Yüzeysel veya intra-anal elektrostimülasyon uygulanan 70 PPI erkekten oluşan bir RCT,idrar kaybının gram cinsi açısından UI'de anlamlı bir azalma ve başlangıca göre QoL'de önemli bir iyileşme bildirdi, ancak tedavi kolları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu [617].

UI'li erkeklerde elektrik stimülasyonu üzerine altı RKÇ'nin bir Cochrane incelemesi, elektrik stimülasyonunun PFMT'nin etkisini altı aydan sonra değil, kısa vadede artırdığına dair bazı kanıtlar olduğu sonucuna varmıştır. Elektrik stimülasyonu aynı zamanda altı ayda sham stimülasyondan daha etkiliydi, ancak on iki ayda değil; bununla birlikte, elektrik stimülasyonu ile ağrı ve rahatsızlık gibi daha fazla yan etki vardı [618].

Elektromanyetik stimülasyon, UI için bir tedavi olarak desteklenmiştir, ancak SR'lerde kısa ve uzun vadeli etkilere dair yalnızca zayıf kanıtlar bildirilmiştir [619, 620].

5.6.3.2.5 Posterior tibial sinir stimülasyonu

Posterior tibial sinir stimülasyonu (PTNS), UI, özellikle UUI tedavisi olarak incelenmiştir. Posterior tibial sinirin elektriksel uyarımı, S2-S4 sakral sinir pleksusu yoluyla sakral işeme merkezine elektriksel uyarılar iletir. Stimülasyon, ayak bileğinin medial yönünün hemen üstüne yerleştirilen 34-G'lik ince bir iğne kullanılarak perkütan yolla (P-PTNS) veya yüzey elektrotları (T-PTNS) kullanılarak transkutan olarak yapılır. Perkütan PTNS tedavi döngüleri tipik olarak 30 dakikalık on iki haftalık tedaviden oluşur ve T-PTNS tedavi döngüleri tipik olarak yeterli eğitimden sonra kendi kendine uygulanan, yirmi dakikalık günlük seanslardan oluşur.

Kadın ağırlıklı sham kontrollü bir RCT, OAB popülasyonunda PTNS'nin etkinliğini değerlendirdi. Tedavi ve sham kollarda sırasıyla %22.8 ve %20 erkek vardı [621]. Aşırı aktif mesane semptomları, sham koldaki %20,9'a kıyasla PTNS kolundaki hastaların %54.5'inde önemli ölçüde düzeldi. P-PTNS ile karşılaştırıldığında T-PTNS'yi karşılaştıran düşük olmayan bir RCT, on iki haftalık tedaviden sonra tedavi kolları arasında anlamlı fark olmaksızın gündüz sıklığı, aciliyet ve UUI epizodlarında anlamlı iyileşmeler bildirmiştir [622]. İdiyopatik ve nörojenik kadın ağırlıklı (erkekler < %10) popülasyonda T-PTNS üzerine bir SR, hastaların %48-93'ünde OAB semptomlarında anlamlı iyileşme ve %25-45'te UUI epizodlarında iyileşme bildirdi [623].

PTNS için, ponksiyon bölgesinde hafif ağrı ve rahatsızlık en yaygın yan etkidir [624]. Küçük hematomlar, şişlik, bacakta karıncalanma ve iğne yerleştirilmesine karşı vazovagal reaksiyon da bildirilmiştir [621]. Tedavi uyumu genellikle %89,7 ile yüksektir [622]. Kontrendikasyonlar arasında kalp pili ve stimülasyon bölgesinde cilt hastalığı bulunur.

PTNS'nin AAM'li erkek hastalara fayda sağlayabileceğine dair bazı kanıtlar vardır, ancak çok yetersiz veri nedeniyle, şu anda erkeklerde PTNS ile ilgili herhangi bir öneri yapılamamaktadır. Ancak bu tedavinin güvenliği göz önünde bulundurularak daha invaziv tedaviler öncesinde erkek hastalara alternatif bir seçenek olarak sunulabilir.

Kanıt özeti	**LE**
İstemli işeme, ya tek başına ya da bir davranış değişikliği programının parçası olarak, yaşlı, bakıma bağımlı kişilerde kontinansı iyileştirir.	1b
Mesane eğitiminin antimuskarinik ilaçlarla kombinasyonu, UI'de daha fazla iyileşme ile sonuçlanmaz, ancak sıklığı ve noktüriyi iyileştirebilir.	1b
Mesane eğitimi, elektrostimülasyon veya biofeedback eklenmesinin tek başına PFMT'nin etkinliğini artırıp artırmadığına dair çelişkili kanıtlar vardır.	1b
Ameliyat öncesi PFMT, radikal prostatektomi geçiren erkeklere ek fayda sağlamaz.	1b
Elektrik stimülasyonu PFMT'ye altı aya kadar fayda sağlayabilir.	2
Elektrik stimülasyonu, altı aya kadar sham grubu ile karşılaştırıldığında UI'yi iyileştirebilir.	2
Erkek popülasyonda PTNS'nin etkinliğine ilişkin sınırlı kanıt vardır.	2
PTNS'nin erkek popülasyonda UUI'yi iyileştirdiğine dair bir kanıt yoktur.	2

Öneriler	**Öneri derecesi**
Uygun olduğunda üriner inkontinans (UI) olan hastalarda işemeyi teşvik etti.	Güçlü
UI için tamamlayıcı bir tedavi olarak mesane eğitimi sunun.	Zayıf
UI'den iyileşmeyi hızlandırmak için radikal prostatektomi geçiren erkeklere tek başına veya biofeedback ve/veya elektrostimülasyon ile birlikte pelvik taban kas eğitimi verin.	Zayıf

5.6.4 ***Farmakolojik yönetim***

5.6.4.1 Urge üriner inkontinans için ilaçlar

Muskarinik reseptör antagonistleri [625-628] ve beta-3 agonisti [295-297, 629-632] şu anda UUI için birinci basamak farmakolojik tedavilerdir. Her iki ilaç sınıfının etki mekanizması, etkililiği ve güvenlik ve tolere edilebilirlik profilleri sırasıyla 5.2.3 ve 5.2.4 bölümlerinde ayrıntılı olarak tartışılmaktadır.

5.6.4.2 Stres üriner inkontinans için ilaçlar

Postprostatektomi SUI'de duloksetinin etkinliğini değerlendiren sekiz çalışmanın bir SR'si, duloksetin'in kısa süreli takipte (ortalama bir ila dokuz ay) kuruluk oranında ortalama %58 (%25-89), ped sayısında ortalama %61 (%12-100), bir saatlik ped ağırlığında ortalama %68 (%53-90) iyileşme ile sonuçlandığını bildirdi.

Bununla birlikte, ortalama advers olay oranları yüksekti ve vakaların %38'inde tedavi kesildi. Çalışma heterojenliği ve metodolojik sınırlamalar nedeniyle kanıtların genel kesinliği düşüktü. Uzun dönem takipli başka RKÇ'lere ihtiyaç vardır.

Kanıt özeti	**LE**
Antimuskarinik monoterapi, urgencyi, UUI'yi ve artan gündüz sıklığını önemli ölçüde iyileştirebilir.	1b
Mirabegron, plasebodan üstündür ve UUI'nin iyileştirilmesi için antimuskarinikler kadar etkilidir.	1b
Duloksetin, prostatektomi sonrası SUI semptomlarında kısa süreli bir iyileşmeye ve QoL iyileşmesine yol açtı; bununla birlikte, erkeklerin önemli bir kısmı tedaviyi bırakmıştır.	1b

Öneriler	**Öneri derecesi**
Konservatif tedavide başarısız olan urge üriner inkontinanslı yetişkinlere antimuskarinik ilaçlar veya mirabegron önerin.	Güçlü
Stres üriner inkontinansı olan erkeklere duloksetin verin.	Zayıf
Hastaları duloksetinin olası yan etkileri ve kullanımının Avrupa'da bu endikasyon için etiket dışı olduğu konusunda bilgilendirin.	Güçlü

5.6.5 ***Stres üriner inkontinans için cerrahi tedavi***

5.6.5.1 Erkeklerde hacim artırıcı maddeler

Etki Mekanizması: Üretral hacim arttırıcı ajanlar, hasarlı bir sfinkter bölgesine hacim ekleyerek ve koaptasyonunu geliştirerek çalışır. Küçük hacimli sızıntısı olan veya daha invaziv tedavi seçenekleri için uygun olmayan erkeklerde bir tedavi seçeneğini temsil ederler [634].

Etkinlik: PPI'nin cerrahi tedavisine ilişkin bir Cochrane incelemesi, dahil etme kriterlerini karşılayan yalnızca bir RKÇ belirledi. Bu deneme, 45 erkeği Macroplastique enjeksiyonu veya yapay üriner sfinkter (AUS) implantasyonuna randomize etti ve 48 aylık sonuçları karşılaştırdı [634]. Minimal inkontinansı olan erkekler için her iki grupta da anlamlı iyileşme bildirildi, ancak total inkontinansı olan erkeklerde AUS implantasyonu lehine kontinans oranlarında anlamlı bir fark vardı (%72'ye karşı %23) [635]. Macroplastique, Opsys, Durasphere ve Urolastic kullanan erkeklerde sekiz çalışmanın (n=142) bir SR'si kısa süreli iyileşme gösterdi ve %0-83 arasında kuru oranlar bildirdi [634]. PPI'lı 104 erkeğin eğilim skoru-uyumlu analizi, Macroplastique'in submukozal enjeksiyonunu transobturator erkek askısına (TiLOOP erkek) karşılaştırdı [636]. On iki aylık takipte bildirilen arızasızlık oranları sırasıyla %15,4 ve %76,9, günlük 0-1 ped kullanımı %21.2 ve %67,3 ve memnuniyet oranı sırasıyla %3,8 ve %71,2 idi. Birkaç farklı hacim artırıcı ajanın birkaç küçük kohort çalışması herhangi bir fayda göstermedi. 25 makaleden elde edilen verileri içeren bir derleme incelemesi, tüm hacim artırıcı prosedürlerinde %54.3, semptomlarda %37.5 iyileşme ve neredeyse %30 kuruluk ile bir başarı oranı bildirmektedir [637].

Bir SR ve meta-analizde, üç çalışma hacim artırıcı ajanları ele aldı. Toplam 384 katılımcıyı içeren iki çalışma kısa süreli tedavi oranı %26,1 gösterdi ve 68 denek üzerinde yapılan tek bir çalışma %10,3 uzun vadeli tedavi oranı bildirdi. Kısa ve uzun vadeli yeniden ameliyat oranları tanımlanmadı [638].

Tolere edilebilirlik ve güvenlik: Hacim arttırıcı ajanla ilişkili dizüri ve hematürinin sıklıkla geçici olduğu ve kendi kendine düzeldiği bildirilmiştir [634]. Temiz aralıklı kendi kendine kateterizasyon (CISC) veya uzun süreli kateter kullanımı gerektiren idrar retansiyonu riski minimumdur [639]. Bununla birlikte, alerjik reaksiyonları provoke edebilirler [640] ve proksimal ve distal lenf nodlarına [642] migrasyon için potansiyel bir risk [641] taşıyabilirler. Genel olarak, prosedür sonrası üriner retansiyon oranları %3-17 arasında değişir ve nadiren geçici kateterizasyon ihtiyacı duyulur, ameliyat sonrası idrar yolu enfeksiyonları ise %6-7 arasında değişir [637].

Pratik hususlar: Bulking ajanları düşük kür oranları göstermiştir, ancak daha invaziv tedavi seçenekleri için uygun olmayan erkekler için bir seçenek olmaya devam etmektedir.

Kanıt özeti	**LE**
Hacim arttırıcı ajanların PPI tedavisi için etkili olduğuna dair çok sınırlı kanıt vardır.	2

Öneriler	**Öneri derecesi**
Postprostatektomi inkontinansı olan erkeklere hacim artırıcı ajanlar önermeyin.	Zayıf

5.6.5.2 Erkek Sling

Hafif ila orta düzeyde PPI'yi tedavi etmek için erkek askıları kullanılmaya başlandı. Bununla birlikte, hafif ve orta derecede UI tanımları belirsizdir. Çalışmaların çoğu tedaviyi "ped kullanımı yok" veya "24 saatte bir güvenlik pedi" olarak tanımlıyor. Bazı yazarlar, '24 saatlik ped testi başına 2 g'dan az idrar kaybı' [643] gibi daha katı kriterler kullanmışlardır.

5.6.5.2.1 Ayarlanamayan askılar

Etki Mekanizması: Ayarlanamayan erkek askılar üretra altına yerleştirilir ve retropubik veya transobturator yaklaşımla sabitlenir. Gerginlik ameliyat sırasında ayarlanır ve ameliyat sonrası yeniden ayarlanamaz. Sentetik askılar, erkeklerde ya üretra kompresyonu ile ve/veya bulböz üretrayı yeniden konumlandırarak kontinansı eski haline getirir [644, 645].

Etkinlik: askıyı AUS ile karşılaştıran 33 prospektif kohortu ve bir RCT'yi içeren bir SR ve meta-analiz, her iki seçeneğin de UI ve QoL'yi iyileştirmede etkili olduğunu bildirdi [646]. Askı yerleştirilmesinin ardından, genel kür oranı askılar ve AUS için sırasıyla %60 (%95 GA: 0,51-0,67) ve %56 (%95 GA: 0,44-0,68) olmuştur. 24 saatlik ped kullanımı, askılar ve AUS için sırasıyla -3.33 (%95 CI: -4.33 ila -2.34) ve -3.75 (%95 GA: -4.56 ila -2.93) idi. Benzer bulgular, askılar ve AUS [647] arasında karşılaştırılabilir etkinlik gösteren bir ağ meta-analizi tarafından rapor edilmiştir.

Rahatsız edici ürodinamik SÜİ'si olan erkeklerde kontinans cerrahisinin sonuçlarını karşılaştıran bir RCT olan MASTER Trial, on iki ayda erkek askısında inkontinans oranlarının %87 olduğunu ve AUS için (%95 CI: -11.6-

4.6, PNI=0.003]) %84,2 olduğunu bildirdi[648]. Alt grup analizi, başlangıçta daha fazla inkontinansı olan (ped ağırlığı > 250 g) erkekler için erkek askısının AUS'den daha düşük etkinlikte olduğunu göstermiştir; ancak, fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı.

Yeniden konumlandırma sling için (AdVanceTM ve AdVanceXP©), 136 hasta için ortalama üç yıllık takipten sonra %49 (%8,6 - %73,7) ortalama subjektif kür oranı bildirilmiştir [649]. AdVanceXP©'li erkeklerde 60 aylık takipli prospektif çok merkezli bir kohort çalışması, zaman içinde %57.6 iyileşme oranı, %25.4 iyileşme oranı ve %16.9 başarısızlık oranı ile sabit bir kontinans sonucu gösterdi. Bu bulgular, 24 ve 48 ayda sırasıyla %66.7 ve %71.7 iyileşme oranları, %26.5 ve %24,4 iyileşme oranları ve %6.9 ve %13.3 başarısızlık oranları bildiren ek bir çalışmada doğrulanmıştır [650]. Retrospektif karşılaştırmalı bir çalışma, erkek SUI tedavisinde her iki seçeneğin de güvenli ve etkili olduğunu göstermiştir [651].

Transobturator kompresif I-Stop TOMS erkek askısı ile, erkeklerin %38'i on iki ayda kurudu, ancak bu, dört ve beş yıl sonra sırasıyla %23 ve %15'e düştü [652].

Tolere edilebilirlik ve güvenlik: SUI ve erkek askısı olan 1.170 erkeğin bir SR ve meta-analizi, başarısızlığın öngörücülerinin önceki radyasyon, inkontinans şiddeti ve önceki ameliyatlar olduğunu bildirdi [653]. Pelvik radyoterapi başka çalışmalarda da olumsuz bir prognostik faktör olarak bildirilmiştir [654]. Radyasyon uygulanan ve uygulanmayan erkekler arasında AdvanceXP yapılan bir karşılaştırma, radyasyon uygulanmayan grupta ameliyat sonrası iyileşmenin daha yüksek derecede (%49.6'ya karşı %22.2) ve daha yüksek memnuniyet oranlarının (%95'e karşı %64) bildirmiştir. [655]. Erkek askıların en sık görülen komplikasyonu ağrı ve lokal yüzeysel yara enfeksiyonudur [656]. Ayarlanabilir olmayan askıları olan erkeklerin %1.3'ünde kronik ağrı gözlenmiştir [656]. Ameliyat sonrası geçici işeme disfonksiyonu, çoğunlukla de novo urgency veya üriner retansiyon olarak %4,3-10,3'te meydana gelirken, eksplantasyon gibi erozyonlar ve kronik ağrı yaygın değildi (%0-0,4) [649, 650, 657-659].

Pratik hususlar: Sabit erkek askıları güvenli kabul edilir ve kontinansı iyileştirir, ancak şiddetli inkontinansı olan veya daha önce radyoterapi görmüş erkeklerde etkinlikleri sınırlıdır.

5.6.5.2.2 Erkeklerde ayarlanabilir askılar
Etki Mekanizması: Erkeklerde ayarlanabilir askılar, askı gerginliği ameliyat sonrası ayarlanabilen askılardır. Erkeklerde üç ana sistem kullanılmıştır: Remeex® sistemi [660], Argus® sistemi [661] ve ATOMS® sistemi [662].

Etkinlik: Erkeklerde ayarlanabilir askılar için küçük bir RCT vardır [663]. Çoğu çalışma, değişken takip ve farklı başarı tanımları [660, 662-666] olan prospektif veya retrospektif vaka serilerinden oluşur. Bir SR, ayarlanabilir askı implantasyonundan sonra %17-92 arasında değişen objektif kür oranları bildirdi [656].

Remeex® sistemi için çelişkili bulgulara sahip sadece iki çalışma yayınlandı. Bir çalışma yaklaşık yedi yıl boyunca on dokuz hastayı izledi ve hiçbir eksplant, enfeksiyon veya erozyon olmaksızın %70 başarı bildirdi [660]. İkinci çalışma, 25 ay boyunca on dört hastayı izledi. Hastaların sadece %36'sı memnun kaldı ve çoklu yeniden ayarlamalar gerekti. %21'inde mekanik arıza bildirilmiştir [664].

Argus® sistemiyle ilgili veriler 404 erkek için rapor edilmiştir, ancak en uzun takip süresi 35 ay olan 40'tan fazla hastayı bildiren yalnızca birkaç seri vardır. Başarı oranları %17-93 arasında değişmekte olup, ortalama %73.0 subjektif kür bildirmektedir [665,666]. İki Argus sistemi arasında bire bir karşılaştırma 44 ayda benzer etkinlik sonuçları bildirdi, ancak Argus T daha yüksek kasık ağrısı ve eksplantasyon oranı ile ilişkilendirildi [667]. Advance veya Argus T'ye randomize edilmiş, PPI'si olan 22 erkekten oluşan küçük bir çalışma, on sekiz aylık takipte Argus T için üstün 24 saatlik ped testi sonuçları ve hasta memnuniyet düzeyleri bildirmiştir [663].

ATOMS sisteminin bir SR'si, %67 kuruluk, ayarlamadan sonra %90 iyileşme ve %16.4 komplikasyon oranı ile 1.393 hastadan toplanan kanıtları bildirdi [662]. İhraç oranı %5,75 idi. 3.059 hasta ile yapılan başka bir SR ve meta-analiz, ATOMS'un ortalama kuruluk oranı (%68'e karşı %55), genel iyileşme (%91'e karşı %80), memnuniyet oranı (%87'ye karşı %56) günlük ameliyat sonrası ped kullanımı (1.1'e karşı 2.1) [668] açısından ProACT'den daha üstün olduğunu bildirdi.

Tolere edilebilirlik ve Güvenlik: Ayarlanabilir erkek askılarında en sık görülen komplikasyonlar ağrı, erozyon ve enfeksiyonlardır [656]. İmplant bölgesindeki ağrı genellikle geçicidir, ancak erkeklerin %1.5'inde kronik ağrı bildirilmiştir [665,666]. Yeniden ayarlanması gereken implant sayısı %8-38.6 arasında bildirilmektedir [666, 669, 670]. Eksplantasyon oranları %10-15,8 arasında değişmektedir ve erozyon oranı %10 civarında tahmin

edilmektedir [653]. En sık eksplantasyon nedenleri cihaz enfeksiyonu (%4.1-8), erozyonlar (%4-12) ve üretral perforasyonlardır (%2.7-16). Bir SR, ATOMS ve ProACT için sırasıyla %5'e karşı %25'lik bir cihaz eksplantasyon oranı ve %4.2'ye karşı %10.4'lük bir majör komplikasyon oranı bildirmiştir [668].

Pratik hususlar: RCT'ler eksik olduğundan, ayarlanabilirliğin ek fayda sağladığına dair hiçbir kanıt yoktur; bu nedenle, şu anda herhangi bir öneri yapılamaz. Dış karşılaştırmalara göre eksplantasyon oranı sabit erkek askısına göre daha üstün görünmektedir.

5.6.5.2.3 Otolog slingler
Robotik yardımlı radikal prostatektomi (RARP) sırasında veziko-üretral anastomozun altına otolog bir vas deferens askısının intraoperatif yerleştirilmesi stratejisi, erken kontinansın geri dönüşünü iyileştirmek amacıyla araştırılmıştır. İki RKÇ [671, 672] bir aylık takipte slingin sling olmamasına karşı avantajlı olduğunu gösterdi ve başka bir çalışma [673] bir aylık takipte 6 kola karşı 2 kol slingin avantajlı olduğunu gösterdi.Bununla birlikte, daha büyük bir RCT (n=195), altı ayda gruplar arasında kontinans oranı ve yakın kontinans oranının sırasıyla %66'ya karşı %65 ve %86'ya karşı %88 ile benzer olduğunu göstermiştir [674].

Kanıt özeti	**LE**
Sabit transobturator erkek askılarının hafif-orta derecede inkontinansı olan hastalarda PPİ'yi iyileştirdiğine veya kür sağladığına dair kısa, orta ve uzun vadeli kanıtlar sınırlıdır.	1b
Şiddetli inkontinans, önceki radyoterapi veya transüretral cerrahisi olan erkekler, sabit transobturator erkek askılarından daha az fayda görebilirler.	2
Ayarlanabilir erkek askılarının erkeklerde SÜİ'yi iyileştirebileceğine veya iyileştirebileceğine dair sınırlı kanıt vardır.	3
Ayarlanabilirliğin diğer askı tiplerine göre ek fayda sağladığına dair hiçbir kanıt yoktur.	3
RARP sırasında otolog slingin intraoperatif yerleştirilmesinin altı ayda kontinans geri dönüşünü iyileştirdiğine dair kanıt yoktur.	1b

Öneriler	**Öneri derecesi**
Hafif-orta* prostatektomi sonrası inkontinansı olan erkeklere ayarlanamayan transobturator askıları önerin.	Zayıf
Erkekleri şiddetli inkontinans, önceki pelvik radyoterapi veya transüretral cerrahinin ayarlanamayan erkek askı cerrahisinin sonucunu kötüleştirebileceği konusunda bilgilendirin.	Zayıf

5.6.5.3 Erkeklerde kompresyon cihazları
5.6.5.3.1 Artifisyel üriner sfinkter
Etki mekanizması: AUS, orta-şiddetli erkek SUI için standart tedavidir. Şişirilebilir manşetli, kontrol pompası ve basınç düzenleyici balonlu AMS 800 üç bileşenli sistem, en uzun takip ve en yüksek kanıt düzeyine sahip cihazdır [675]. ZSI 375, iki bileşenli bir cihazdır, şişirilebilir manşet ve kontrol pompasıdır ve implantasyon sürecini kolaylaştırır [676]. Victo ve Br-SL-AS 904 sistemleri gibi diğer AUS cihazları piyasaya sürülmüştür, ancak bunların etkinliği ve güvenliğine ilişkin sağlam kanıtlar beklenmektedir [677].

Etkinlik 33 kohort çalışmasının ve bir RKÇ'nin meta-analizi, AUS implantasyonundan sonra genel kür oranlarında (%56) önemli iyileşme ve 24 saatte kullanılan pedde azalma (-3.75) bildirmiştir [646]. AMS 800'den sonra fonksiyonel sonuçlar üzerine birkaç gözlemsel çalışma rapor edilmiştir. Sosyal kontinans oranları (günlük 0-1 ped kullanılır) %55-76.8 arasında değişmektedir [678-680]. AUS yerleştirilmiş 57 erkekte 15 yıldan fazla medyan takipten sonra %77.2 kontinans oranı ve %89,5 subjektif memnuniyet oranı bildirilmiştir [681]. Ortalama 53 aylık takip süresi olan 40 hastayı kapsayan prospektif bir kohort çalışması, tüm ürodinamik parametrelerden sadece düşük mesane kompliyansının sonuç üzerinde olumsuz bir etkisi olduğunu göstermiştir [682]. Bununla birlikte, başka bir retrospektif çalışma, hiçbir ürodinamik faktörün AUS implantasyonunun sonucunu olumsuz olarak değiştirmediğini gösterdi [683]. Yakın tarihli bazı çok merkezli çalışmalar, cerrahın deneyiminin ve daha yüksek cerrahi hacminin AUS implantasyonundan sonra daha iyi sonuçlar ve daha düşük revizyon oranı ile ilişkili olduğuna dair eski ifadeleri doğrulamıştır [684, 685].

ZSI 375 ile ilgili veriler sınırlıdır. Avrupa'da birkaç merkezde yapılan retrospektif, randomize olmayan bir çalışma, 43 ay sonra %84.4 başarı oranı (%19.3 kuru oran ve %65,1 günde 0-1 ped düzeldi) bildirdi [676]. Fransa'da ZSI 375 cihazının yerleştirildiği 45 hasta için yedi yıllık takipte %72'lik bir başarı oranı bildirilmiştir [686].

Tolere edilebilirlik ve güvenlik: Artifisyel üriner sfinkter komplikasyonları arasında cihaz enfeksiyonu/erozyon (%8.5), mekanik arıza (%6.2) ve üretral atrofi (%7.9) bulunur [687]. Çok değişkenli analizde, radyasyon tedavisi,

ileri yaş ve prostat kanseri tedavisi ile AUS cerrahisi arasında daha uzun bir zaman aralığı gibi bağımsız olarak üretral atrofi riski ile ilişkiliydi [680]. Üretral erozyon, önceki ışınlama ve penoskrotal yaklaşımla ilişkilidir [688]. Herhangi bir nedenle üç yılda rapor edilen revizyon oranları %10-29,1 [678, 688-690] idi. ZSI 375 AUS sonrası üretral erozyon riski %8.2-13.3 ve mekanik arıza riski %2.2-2.5'tir [676].

Pratik Hususlar: Artifisyel üriner sfinkter etkilidir ve PPI'li erkeklerin yaşam kalitesini iyileştirir. Komplikasyonları en aza indirmek için hastaların AUS uygulamasında deneyimli uzman merkezlere sevk edilmesi tavsiye edilir. AUS takmayı düşünen erkekler, müdahalenin başarısının pompayı çalıştırma yeteneklerine bağlı olduğu konusunda tam olarak bilgilendirilmelidir. Tedavi eden doktorlar, bilişsel bozukluk gelişen veya el becerisini kaybeden erkeklerde AUS'yi çalıştırmanın zor olabileceğini akılda tutmalıdır. Artifisyel üriner sfinkter sınırlı bir ömre sahiptir ve uzun vadede "bakım" yeniden ameliyatları yaygındır. Bu yeniden müdahaleler komplikasyon olarak sınıflandırılmamalıdır [675].

5.6.5.3.2 Halkasal olmayan sıkıştırma cihazı (ProACT®)
Etki mekanizması: ProACT® sistemi iki cihazdan oluşur. Her cihazda balon, iki lümenli boru ve hacim ayarlama portu bulunur. Cihazlar, iki küçük perineal insizyon yoluyla bir trokar tarafından sokulur ve vezikoüretral anastomoz bölgesine yakın, mesane boynunun her iki tarafına floroskopik kılavuzluk altında yerleştirilir. Balonlar doldurulabilir ve hacimleri, intra-skrotal porttan enjekte edilen bir hipodermik iğne kullanılarak ameliyat sonrası ayarlanabilir.

Etkinlik: 1.264 hastayı içeren on dokuz çalışmanın bir SR ve meta-analizi %60,2 kuru oran, günlük kullanılan ped sayısında önemli azalma (-3,1) ve ProACT® [691] için QoL puanlarını büyük ölçüde iyileştirdiğini bildirdi: ancak, dahil edilen çalışmalar arasında heterojenlik seviyesi yüksekti. ATOMS ve ProACT® arasındaki bir karşılaştırma, birincisinin daha yüksek iyileşme ve memnuniyet oranları ve daha az komplikasyon ile ilişkili olduğunu gösterdi [668]. ProACT®'i kemiğe bağlı erkek askılarla karşılaştıran yarı randomize bir çalışma, her ikisinin de SUI'de benzer iyileşmelerle sonuçlandığını buldu (sırasıyla %68'e karşı %65) [692]. Bir anket çalışması, hastaların %50'sinin ProACT®'i takiben kalıcı inkontinans nedeniyle hala önemli ölçüde rahatsız olduğunu gösterdi [693]. Radyoterapi hastalarının bir alt grup analizi, radyoterapi almayan hastalarla karşılaştırıldığında en kötü sonuçları (%46'ya karşı %68 başarı oranı) ve ProACT® için daha yüksek üretral erozyon yüzdesini bildirdi [694].

Tolere edilebilirlik ve güvenlik: ProACT® implantasyonu sırasında en yaygın intraoperatif komplikasyon mesane ve/veya üretranın perforasyonudur. Bir meta-analizde perforasyon oranı %5,3 olarak hesaplanmıştır [691]. Tahmini genel revizyon oranı %22.2'dir ve ana nedenler erozyon (%3,8), cihaz sızıntısı (%4,1) ve migrasyondur (%6,5) [691]. Diğer prospektif seriler, yan etkilerin sık olduğunu ve %11-58'lik bir eksplantasyon oranına yol açtığını göstermiştir [692, 693, 695-697].

Pratik Hususlar: ProACT® tatmin edici bir başarı oranına sahiptir ve erkek UI tedavisi için makul bir alternatif gibi görünmektedir; ancak, yüksek komplikasyon oranları ile ilişkilidir.

Kanıt özeti	**LE**
Primer AUS implantasyonu erkeklerde SÜİ tedavisi için etkilidir.	1b
Önceki pelvik radyoterapinin AUS implantasyonunun sonucunu etkileyip etkilemediği konusunda çelişkili veriler vardır.	3
Halkasal olmayan sıkıştırma cihazı (ProACT®), PPI SUI tedavisi için etkilidir; bununla birlikte, özellikle pelvik radyasyon tedavisinden sonra sık eksplantasyona yol açan yüksek başarısızlık ve komplikasyon oranı ile ilişkilidir.	2b
Enfeksiyon veya erozyon nedeniyle AUS'nin eksplantasyon oranı hala yüksek (bazı serilerde %24'e kadar).	3

Öneriler	**Öneri derecesi**
Orta-şiddetli stres üriner inkontinansı olan erkeklere yapay artifisyel üriner sfinkter (AUS) önerin.	Güçlü
Erkekler için AUS veya ProACT® implantasyonu yalnızca uzman merkezlerde sunulmalıdır.	Zayıf
AUS veya ProACT® alan erkekleri, iyileşme sağlanabilmesine rağmen yüksek komplikasyon riski, mekanik arıza ve eksplantasyon ihtiyacı olduğu konusunda uyarın.	Güçlü
Pelvik radyoterapi görmüş erkeklere halkasal olmayan kompresyon cihazı (ProACT®) sunmayın.	Zayıf

5.6.6 ***Urge üriner inkontinans için cerrahi tedavi***

5.6.6.1 Botulinum Toksin A'nın mesane duvarına enjeksiyonu

Etki mekanizması: BoNT-A'nın birincil etki mekanizması, kolinerjik nöronlardan nörotransmitter salınımının inhibisyonu yoluyladır [541]. Onabotulinum toksin A (onabotA; BOTOX®) 100 U, yetişkinlerde kalıcı veya dirençli nörojenik olmayan urge inkontinans ile AAM'yi tedavi etmek için Avrupa'da lisanslanmıştır [698, 699].

Etkinlik: Semptomları antikolinerjiklerle yeterince yönetilmeyen ve mesane duvarına onabotA (100 U) ya da salin enjeksiyonu alan AAM-inkontinans hastalarından oluşan bir randomize kontrollü çalışma, ikiden fazla sayıda OnabotA alan hastalara göre günlük idrara çıkma sayısında azalma olurken, günlük urge inkontinans epizodlarında %50 azalma bildirmiştir. [700]. OnabotA kolundaki hastaların toplam %22,9'u tamamen kuru iken, salin kolundaki hastaların %6,5'i tamamen kuruydu.

İdiyopatik AAM'li erişkinlerde onabotA, mirabegron ve antikolinerjiklerin etkinliğini karşılaştıran bir sistematik derleme ve meta-analiz, onabotA (100U) alan hastaların urge inkontinans epizodlarında, cerrahide, işeme sıklığında daha fazla azalma sağladığını ve en yüksek kuruluk ve aynı zamanda kuruluk elde etme olasılıklarını ve günlük bazal urge inkontinans epizodlarında > %50 azalma bildirmiştir [701].

Prostatektomiden sonra refrakter AAM semptomlarının tedavisi için onabotA'nın etkisini değerlendiren randomize, plasebo kontrollü bir pilot çalışma, onabotA alan hastalarda plaseboya kıyasla önemli ölçüde iyileşmiş yaşam kalitesi ve ICIQ skorları ve günlük sıklıkta iyileşmeler bildirdi [702]. Geriye dönük bir çalışma, dirençli AAM'si olan 65 tıkanma olmayan erkekte onabotA'nın etkinliğini değerlendirdi ve başlangıca kıyasla UDI-6 skoru (-4.2) ve IIQ-7 (-6.0) skorlarında anlamlı iyileşme bildirdi [703].

Geriye dönük, tek merkezli bir kohort çalışmasında 120 hastada AAM tedavisine botA tedavisi, erkek hastalarda daha önce cerrahi geçirmemiş hastalara göre daha önce de-obstrüktif cerrahi sonrası daha düşük CISC oranlarına yol açmıştır (önceden cerrahi geçirmemiş grupta %28.6 CISC, TURP alt grubu ve radikal prostatektomi alt grubunda %4.2) [704].

Bir faz IIIb çalışması, dirençli OAB'si olan solifenasin kullanmamış hastaları (%10 erkek) onabotA, solifenasin veya plaseboya randomize etti ve onabotA alan hastaların urge inkontinans epizodlarında (-3.19) solifenasin (-2.6) ve plaseboya kıyasla anlamlı derecede daha çok değişiklikler olduğunu gösterdi. (-1.33) [705].

OnabotA'yı mirabegron ile karşılaştıran bir ağ meta-analizi (erkek popülasyon aralığı %9,8-40,2) onabotA'nın günlük sıklık epizodlarında (-0,43 [-1,22-0,37]) ve günlük urge inkontinans epizodlarında daha iyi sonuçlar göstermiştir(- 0,46 [-1,46-0,53]) [706].

Tolere edilebilirlik ve güvenlik: İdrar retansiyonu ve İYE, onabotA enjeksiyonundan sonra en yaygın iki yan etkidir. Bildirilen diğer yan etkiler arasında hematüri, dizüri ve tedavi sonrası ağrı yer alır [707]. Mirabegron ile karşılaştırıldığında, onabotA, İYE ve tedaviyle ortaya çıkan yan etkiler için daha yüksek risk ile ilişkilidir [706]. Retrospektif bir analiz, onabotA enjeksiyonundan sonra aralıklı temiz self kataterizasyon kullanımını, daha önce prostatektomi geçirmiş erkeklerle ameliyat olmamış erkekler arasında karşılaştırmıştır [704]. TURP sonrası %7,5 kateterizasyon oranı, radikal prostatektomi sonrası %4,2 ve daha önce prostat ameliyatı olmayan erkeklerde %28,6 oranında bildirilmiştir.

Pratik Hususlar: BoNT-A enjeksiyonları, dirençli urge inkontinansı olan erkekler için önerilen bir tedavi seçeneğidir. Evrensel olarak kabul görmüş bir enjeksiyon protokolü olmamasına, cinsiyete özel çalışmaların olmamasına ve BPO hastalarında yapılan çalışmaların olmamasına rağmen BoNT-A medikal tedaviye üstün görünmektedir. Tekrarlayan enjeksiyon ihtiyacı ile birlikte daha yüksek İYE ve üriner retansiyon riski ile ilişkilidir. Erkek popülasyonda, tedavinin kalıcılığına odaklanan özel bir seri, yüksek bir tedaviyi bırakma oranı göstermiştir [708]. AAM için onabotA tedavisi ile tedavi edilen ve önceden de-obstrüksiyon operasyonu geçirmemiş hastaların retansiyon gelişmesi ve ardından aralıklı temiz self kataterizasyon başlanması daha olasıdır.

Kanıt Özeti	**LE**
Mesane duvarına enjekte edilen tek bir onabotA (100 U) tedavi seansı, urge inkontinans/AAM semptomlarını düzeltmede ve yaşam kalitesini iyileştirmede plasebodan daha etkilidir.	1b
OnabotA'nın tekrarlanan enjeksiyonlarının etkinliği azalttığına dair bir kanıt yoktur, ancak tedavinin bırakılma oranları yüksektir.	3
OnabotA enjeksiyonları ile artan retansiyon ve İYE riski vardır.	2

Öneriler	Güç Derecesi
Medikal tedaviye dirençli aşırı aktif mesane/urge üriner inkontinansı olan hastalara mesane duvarına onabotulinum toksin A (100 U) enjeksiyonları önerin.	Zayıf
Hastaları sınırlı yanıt süresi, idrar yolu enfeksiyonu riski ve olası uzun süreli temiz aralıklı kendi kendine kateterizasyon ihtiyacı konusunda uyarın (bunu yapmaya istekli ve yetenekli olduklarından emin olun).	Güçlü

5.6.6.2 Sakral sinir stimülasyonu (nöromodülasyon)

Etki mekanizması: Sakral sinir stimülasyonu (SNS), bir puls jeneratörüne(kalçaya implante edilen) bağlanan elektrot (üçüncü sakral sinir köküne bitişik implante edilen) aracılığıyla sakral sinir köklerine düşük genlikli elektriksel impulslar iletir. Nöral aktiviteyi modüle ederek çalışır, böylece bilinmeyen bir mekanizma yoluyla mesane elektrik aktivitesini stabilize eder. Bu iki aşamalı bir işlemdir: ilk aşamada, S3 kökü yakınına perkütan olarak bir dişli elektrot yerleştirilir ve yanıtı değerlendirmek için harici bir stimülatöre bağlanır. Semptomların %50'den fazla azalması durumunda hastalar ikinci aşama olan tam implant için adaydır.

Etkinlik: Birkaç çalışma, SNS'nin klinik etkinliğini değerlendirir. Tüm randomize kontrollü çalışmalar, katılan tüm deneklerin randomizasyondan önce bir test aşamasına yanıt vermesi gerektiğinden, hastaların ve değerlendiricilerin tedavi tahsisine kör olamayacakları konusunda sınırlamadan muzdariptir. Ayrıca bu denemelerde erkek nüfus oranı %10 civarındadır. Bir meta-analiz, SNS'nin etkinliğini onabotA ile karşılaştırdı ve altı aylık takipte başarıyla tedavi edilen vakalarda anlamlı bir fark olmadığını bildirdi (RR 0.93; %95 GA: 0.63-1.39) [709].

Tolere edilebilirlik ve güvenlik: SNS sonrası ana komplikasyonlar implant bölgesinde ağrı (%13-42), lead migrasyonu (%4.0-21), bacak veya sırt ağrısı (%3.0-18) ve yara enfeksiyonudur (%5.7-6.7). Cihaz arızası, pil veya cihaz değişimi veya lead migrasyonu nedeniyle hastaların %29-33'ünde cerrahi revizyon gerekir [710].

Pratik Hususlar: SNS, iyi başarı oranları ve kabul edilebilir bir güvenlik profili gösterdiğinden, dirençli AAMli hastalarda onabotA'ya bir alternatifi temsil eder.

Kanıt Özeti	LE
AAM/urge inkontinans için başarısız konservatif tedaviden sonra sakral sinir stimülasyonu etkilidir, ancak hiçbir sahte kontrol kullanılmamıştır.	2a

Öneri	Güç Derecesi
Medikal tedaviye dirençli urge üriner inkontinansı olan ve cerrahi tedaviye istekli hastalara sakral sinir stimülasyonu önerin.	Zayıf

5.6.6.3 Sistoplasti/idrar diversiyonu

Etki mekanizması: Büyütme sistoplastisi, mesane kapasitesini arttırmayı ve AAM ile ilgili semptomları azaltmayı amaçlayan, detübülerize bir barsak segmentinin bivalve mesane duvarına interpozisyonunu içerir. Üriner diversiyon, çoklu pelvik prosedürler, radyoterapi veya geri dönüşü olmayan sfinkterik yetersizlik veya fistül oluşumuna yol açan pelvik patolojiden sonra inatçı üriner inkontinansı olan hastalar için rekonstrüktif bir seçenek olmaya devam etmektedir.

Etkinlik: Dirençli AAM/urge inkontinans olan hastalarda mesane büyütmeyi diğer tedavilerle karşılaştıran hiçbir randomize kontrollü çalışma yoktur. Üç yıllık takip augmentasyon sistoplastisi ile yapılan büyük bir çalışmada, idiyopatik detrüsör aşırı aktivitesi olan hastalarda ameliyat sonrası kontinans oranı sırasıyla %93, nörojenik aşırı aktivitede %78 ve yapay bir idrar sfinkteri implante edildiğinde %90'a varan oranlarda sonuçlanmıştır [711]. İdiyopatik bir popülasyonda mesane büyütme ile ilgili en büyük vaka serisi sadece kadınları içeriyordu [712]. Ortalama 75,4 aylık bir takipte sadece %53'ü kontinan ve ameliyattan memnundu, oysa %25'inde ara sıra kaçaklar vardı ve %18'inde etkisizleştiren urge inkontinası devam etti. Küçük bir prospektif karma cinsiyet çalışması, onabotA tedavisine karşı büyütme sistoplastisi ile yüksek hasta memnuniyet oranları bildirdi [713]. İleal ile kolonik konduitleri karşılaştıran küçük bir çalışma, üst üriner sistem enfeksiyonu ve üretero-intestinal stenozun rölatif risklerinde hiçbir fark olmadığı sonucuna varmıştır [714]. Ancak, inatçı AAM/urge inkontinans tedavisinde bu teknikleri özel olarak inceleyen hiçbir çalışma yoktur [714]. Bu nedenle, hangi operasyonun gerçekleştirileceğine dair dikkatli bir değerlendirme, tam olarak bilgilendirilmiş hasta seçimine izin vermek için kapsamlı preoperatif danışmanlığa, stoma/kontinans hemşirelerine erişime ve hasta faktörlerine bağlı olacaktır.

Tolere edilebilirlik ve güvenlik: Sistoplasti ve üriner diversiyon başlıca ürolojik operasyonlardır. Erken postoperatif komplikasyonlar enfeksiyon, barsak tıkanıklığı, kanama ve kardiyorespiratuar komplikasyonları içerir.

Uzun vadeli komplikasyonlar arasında metabolik bozukluklar (hiperkloremik metabolik asidoz), bağırsak alışkanlıklarında değişiklik, artan mukus üretimi, taş oluşumu, mesane perforasyonu ve nadiren mesane kanseri bulunur [715]. Augmentasyon sistoplastisini veya diversiyonu takiben, hastaların çoğu mesaneyi boşaltmak için self kateterizasyona bağlı olacaktır. Üriner konduiti olan hastalar ömür boyu idrar torbalarına bağlı olacaktır.

Pratik Hususlar: Büyütme sistoplastisi ve üriner diversiyon, dirençli AAM'li erkekler için gerçekçi tedavi seçeneklerini temsil eder. Bununla birlikte, her iki seçenek de, ihmal edilemez uzun vadeli komplikasyon oranı ve ömür boyu kateterizasyon veya idrar torbalarına bağlı kalma ile sonuçlanan büyük bir ameliyatı içerir.

Kanıt Özeti	**LE**
İdiyopatik AAM tedavisinde augmentasyon sistoplastisi ve üriner diversiyonun etkinliğine dair sınırlı kanıt vardır.	3
Augmentasyon sistoplasti sonrası aralıklı self kataterizasyon yapılması ihtiyacı yüksektir.	3
Augmentasyon sistoplastisi ve üriner diversiyon, kısa ve uzun vadeli yüksek komplikasyon riskleri ile ilişkilidir.	3
Augmentasyon sistoplastisinin etkinliğini veya yan etkilerini üriner diversiyonla karşılaştıran hiçbir kanıt yoktur.	3

Öneriler	**Güç Derecesi**
Aşırı aktif mesane (AAM)/urge inkontinansı olan, diğer tüm tedavi seçeneklerinde başarısız olan ve kendi kendine kateterizasyon uygulayabilen ve buna istekli olan hastalara büyütme sistoplastisi önerin.	Zayıf
Augmentasyon sistoplastisi uygulanan hastaları yüksek komplikasyon riski; temiz aralıklı kendi kendine kateterizasyon yapma riski ve ömür boyu sürveyans ihtiyacı açısından konusunda bilgilendirin.	Güçlü
Sadece (AAM)/urge inkontinansı tedavisi için daha az invaziv tedavilerde başarısız olan ve stoma kabul edecek hastalara üriner diversiyon önerin.	Zayıf

6. TAKİP

6.1 Aktif izlem (davranışsal)

Bir aktif izlem politikası izlemeyi seçen hastalar, semptomlarda herhangi bir kötüleşme olmaması veya cerrahi tedavi için mutlak endikasyonların gelişmemesi koşuluyla, altı ayda ve daha sonra yılda bir kez gözden geçirilmelidir. Takip ziyaretlerinde aşağıdakiler önerilir: geçmiş, IPSS, üroflowmetri ve PMR hacmi.

6.2 Tıbbi tedavi

α1-blokerler, muskarinik reseptör antagonistleri, beta-3 agonistleri, PDE5I'ler veya α1-blokerler ve 5-ARI'ler veya muskarinik reseptör antagonistleri kombinasyonu alan hastalar, tedavi yanıtını belirlemek için ilaca başlandıktan dört ila altı hafta sonra gözden geçirilmelidir. Hastalar, rahatsız edici advers olayların yokluğunda semptomatik rahatlama elde ederse, ilaç tedavisine devam edilebilir. Semptomlarda herhangi bir kötüleşme olmaması veya cerrahi tedavi için mutlak endikasyonların gelişmemesi şartıyla hastalar altı ayda ve daha sonra yılda bir kez gözden geçirilmelidir. Takip ziyaretlerinde aşağıdakiler önerilir: geçmiş, IPSS, üroflowmetri ve PMR hacmi. Baskın depolama semptomları veya gece poliüri için tedaviye yanıtı değerlendirmek için frekans hacim çizelgeleri veya mesane günlükleri kullanılmalıdır.

5-ARI alan hastalar, yanıtlarını ve yan etkilerini belirlemek için on iki hafta altı ay sonra gözden geçirilmelidir. Takip ziyaretlerinde aşağıdakiler önerilir: geçmiş, IPSS, üroflowmetri ve PMR hacmi. 5-ARI alan erkekler, yaşam beklentisi on yıldan uzunsa ve prostat kanseri tanısı yönetimi değiştirebiliyorsa, seri PSA testi kullanılarak düzenli olarak izlenmelidir. Altı ayda yeni bir başlangıç PSA'sı belirlenmeli ve 5-ARI'ler sırasında PSA'da doğrulanmış herhangi bir artış değerlendirilmelidir.

Desmopressin alan hastalarda serum sodyum konsantrasyonu, üçüncü ve yedinci günlerde, tedavinin başlangıcından bir ay sonra ve tedavi sırasında periyodik olarak ölçülmelidir. Periyodik tarama sırasında serum sodyum konsantrasyonu normal kalırsa, takip eden üç ayda bir izleme taraması yapılabilir. Ancak, 65 yaş üstü hastalarda ve hiponatremi riski yüksek hastalarda serum sodyum konsantrasyonu daha sık izlenmelidir. Takip ziyaretlerinde aşağıdaki testler önerilir: serum-sodyum konsantrasyonu ve idrara sıklık çizelgesi. Doz artışından sonra takip dizisi yeniden başlatılmalıdır.

6.3 Cerrahi tedavi

Prostat cerrahisinden sonra hastalar, tedaviye yanıtı ve yan etkileri değerlendirmek için kateter çıkarıldıktan dört ila altı hafta sonra gözden geçirilmelidir. Hastalarda semptomatik rahatlama varsa ve advers olay yoksa, yeniden değerlendirmeye gerek yoktur. Dört ila altı hafta sonra takip ziyaretinde aşağıdaki testler önerilir: IPSS, üroflowmetri ve PMR hacmi.

Kanıt Özeti	LE
Tüm konservatif, tıbbi veya operatif tedavi modalitelerinin takibi, ampirik verilere veya teorik düşüncelere dayanmaktadır, ancak kanıta dayalı çalışmalara dayanmamaktadır.	4

Öneriler	Güç Derecesi
Konservatif, tıbbi veya cerrahi tedavi uygulanan tüm hastaları takip edin.	Zayıf
Spesifik tedaviye göre takip aralıklarını ve muayeneleri tanımlayın.	Zayıf

7. REFERANSLAR

1. Burkhard, F.C., *et al*. EAU Guidelines on Urinary Incontinence in Adults. in: EAU Guidelines, edition presented at teh annual EAU Congress 2018 Copenhagen, 2017. ISBN 978-94-92671-13-4.
2. Guyatt, G.H., *et al*. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ, 2008. 336: 924.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18436948/
3. Guyatt, G.H., *et al*. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? BMJ, 2008. 336: 995.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18456631/
4. Phillips B, *et al*. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick March 2009. 1998.
https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009
5. Guyatt, G.H., *et al*. Going from evidence to recommendations. BMJ, 2008. 336: 1049.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18467413/
6. Abrams, P., *et al*. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. Neurourol Urodyn, 2002. 21: 167.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11857671/
7. Martin, S.A., *et al*. Prevalence and factors associated with uncomplicated storage and voiding lower urinary tract symptoms in community-dwelling Australian men. World J Urol, 2011. 29: 179.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20963421/
8. Société Internationale d’Urologie (SIU), Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS): An International Consultation on Male LUTS. C. Chapple & P. Abrams, Editors. 2013.
https://www.siu-urology.org/themes/web/assets/files/ICUD/pdf/Male%20Lower%20Urinary%20Tract%20Symptoms%20(LUTS).pdf
9. Kupelian, V., *et al*. Prevalence of lower urinary tract symptoms and effect on quality of life in a racially and ethnically diverse random sample: the Boston Area Community Health (BACH) Survey. Arch Intern Med, 2006. 166: 2381.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17130393/
10. Agarwal, A., *et al*. What is the most bothersome lower urinary tract symptom? Individual- and population-level perspectives for both men and women. Eur Urol, 2014. 65: 1211.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24486308/
11. De Ridder, D., *et al*. Urgency and other lower urinary tract symptoms in men aged ≥ 40 years: a Belgian epidemiological survey using the ICIQ-MLUTS questionnaire. Int J Clin Pract, 2015. 69: 358.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25648652/
12. Taub, D.A., *et al*. The economics of benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms in the United States. Curr Urol Rep, 2006. 7: 272.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16930498/

13. Gacci, M., *et al*. Metabolic syndrome and benign prostatic enlargement: a systematic review and meta-analysis. BJU Int, 2015. 115: 24.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24602293/
14. Gacci, M., *et al*. Male Lower Urinary Tract Symptoms and Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol, 2016. 70: 788.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27451136/
15. Kogan, M.I., *et al*. Epidemiology and impact of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms: results of the EPIC survey in Russia, Czech Republic, and Turkey. Curr Med Res Opin, 2014. 30: 2119.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24932562/
16. Chapple, C.R., *et al*. Lower urinary tract symptoms revisited: a broader clinical perspective. Eur Urol, 2008. 54: 563.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18423969/
17. Ficarra, V., *et al*. The role of inflammation in lower urinary tract symptoms (LUTS) due to benign prostatic hyperplasia (BPH) and its potential impact on medical therapy. Curr Urol Rep, 2014. 15: 463.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25312251/
18. He, Q., *et al*. Metabolic syndrome, inflammation and lower urinary tract symptoms: possible translational links. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2016. 19: 7.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26391088/
19. Drake, M.J. Do we need a new definition of the overactive bladder syndrome? ICI-RS 2013. Neurourol Urodyn, 2014. 33: 622.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24838519/
20. Chapple, C.R., *et al*. Terminology report from the International Continence Society (ICS) Working Group on Underactive Bladder (UAB). Neurourol Urodyn, 2018. 37: 2928.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30203560/
21. Novara, G., *et al*. Critical Review of Guidelines for BPH Diagnosis and Treatment Strategy. Eur Urol Suppl 2006. 4: 418.
https://www.eu-openscience.europeanurology.com/article/S1569-9056(06)00012-1/fulltext
22. McVary, K.T., *et al*. Update on AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia. J Urol, 2011. 185: 1793.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21420124/
23. Bosch, J., *et al*. Etiology, Patient Assessment and Predicting Outcome from Therapy. International Consultation on Urological Diseases Male LUTS Guideline 2013.
https://snucm.elsevierpure.com/en/publications/lower-urinary-tract-symptoms-in-men-male-luts-etiology-patient-as
24. Martin, R.M., *et al*. Lower urinary tract symptoms and risk of prostate cancer: the HUNT 2 Cohort, Norway. Int J Cancer, 2008. 123: 1924.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18661522/
25. Young, J.M., *et al*. Are men with lower urinary tract symptoms at increased risk of prostate cancer? A systematic review and critique of the available evidence. BJU Int, 2000. 85: 1037.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10848691/
26. De Nunzio, C., *et al*. Erectile Dysfunction and Lower Urinary Tract Symptoms. Eur Urol Focus, 2017. 3: 352.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29191671/
27. Barqawi, A.B., *et al*. Methods of developing UWIN, the modified American Urological Association symptom score. J Urol, 2011. 186: 940.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21791346/
28. Barry, M.J., *et al*. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. J Urol, 1992. 148: 1549.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1279218/
29. Donovan, J.L., *et al*. Scoring the short form ICSmaleSF questionnaire. International Continence Society. J Urol, 2000. 164: 1948.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11061889/
30. Epstein, R.S., *et al*. Validation of a new quality of life questionnaire for benign prostatic hyperplasia. J Clin Epidemiol, 1992. 45: 1431.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1281223/
31. Homma, Y., *et al*. Symptom assessment tool for overactive bladder syndrome--overactive bladder symptom score. Urology, 2006. 68: 318.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16904444/

32. Schou, J., *et al*. The value of a new symptom score (DAN-PSS) in diagnosing uro-dynamic infravesical obstruction in BPH. Scand J Urol Nephrol, 1993. 27: 489.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7512747/
33. Homma, Y., *et al*. Core Lower Urinary Tract Symptom score (CLSS) questionnaire: a reliable tool in the overall assessment of lower urinary tract symptoms. Int J Urol, 2008. 15: 816.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18657204/
34. D'Silva, K.A., *et al*. Does this man with lower urinary tract symptoms have bladder outlet obstruction?: The Rational Clinical Examination: a systematic review. JAMA, 2014. 312: 535.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25096693/
35. Bryan, N.P., *et al*. Frequency volume charts in the assessment and evaluation of treatment: how should we use them? Eur Urol, 2004. 46: 636.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15474275/
36. Gisolf, K.W., *et al*. Analysis and reliability of data from 24-hour frequency-volume charts in men with lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. Eur Urol, 2000. 38: 45.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10859441/
37. Cornu, J.N., *et al*. A contemporary assessment of nocturia: definition, epidemiology, pathophysiology, and management--a systematic review and meta-analysis. Eur Urol, 2012. 62: 877.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22840350/
38. Weiss, J.P. Nocturia: "do the math". J Urol, 2006. 175: S16.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16458734/
39. Weiss, J.P., *et al*. Nocturia Think Tank: focus on nocturnal polyuria: ICI-RS 2011. Neurourol Urodyn, 2012. 31: 330.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22415907/
40. Vaughan, C.P., *et al*. Military exposure and urinary incontinence among American men. J Urol, 2014. 191: 125.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23871759/
41. Bright, E., *et al*. Urinary diaries: evidence for the development and validation of diary content, format, and duration. Neurourol Urodyn, 2011. 30: 348.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21284023/
42. Yap, T.L., *et al*. A systematic review of the reliability of frequency-volume charts in urological research and its implications for the optimum chart duration. BJU Int, 2007. 99: 9.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16956355/
43. Bright, E., *et al*. Developing and validating the International Consultation on Incontinence Questionnaire bladder diary. Eur Urol, 2014. 66: 294.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24647230/
44. Weissfeld, J.L., *et al*. Quality control of cancer screening examination procedures in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. Control Clin Trials, 2000. 21: 390s.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11189690/
45. Roehrborn, C.G. Accurate determination of prostate size via digital rectal examination and transrectal ultrasound. Urology, 1998. 51: 19.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9586592/
46. Roehrborn, C.G., *et al*. Interexaminer reliability and validity of a three-dimensional model to assess prostate volume by digital rectal examination. Urology, 2001. 57: 1087.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11377314/
47. Bosch, J.L., *et al*. Validity of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the estimation of prostate volume in community-based men aged 50 to 78 years: the Krimpen Study. Eur Urol, 2004. 46: 753.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15548443/
48. Babjuk, M., *et al*. EAU Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer Edn. presented at EAU Annual Congress, Amsterdam 2022.
https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer
49. Bonkat, G., *et al*. EAU Guidelines on Urological Infections Edn. presented at EAU Annual Congress, Amsterdam, 2022.
https://uroweb.org/guideline/urological-infections/
50. Palou, J., *et al*. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Urothelial carcinoma of the prostate. Eur Urol, 2013. 63: 81.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22938869/
51. Roupret, M., *et al*. EAU Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Cell Carcinoma Edn. presented at EAU Annual Congress, Amsterdam, 2022.
https://uroweb.org/guideline/upper-urinary-tract-urothelial-cell-carcinoma/

52. Roehrborn, C.G., *et al*. Guidelines for the diagnosis and treatment of benign prostatic hyperplasia: a comparative, international overview. Urology, 2001. 58: 642.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11711329/
53. Abrams, P., *et al*. Evaluation and treatment of lower urinary tract symptoms in older men. J Urol, 2013. 189: S93.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23234640/
54. Medicine., E.C.o.L. European urinalysis guidelines. Scand J Clin Lab Invest Suppl, 2000. 231: 1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12647764/
55. Khasriya, R., *et al*. The inadequacy of urinary dipstick and microscopy as surrogate markers of urinary tract infection in urological outpatients with lower urinary tract symptoms without acute frequency and dysuria. J Urol, 2010. 183: 1843.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20303096/
56. Roehrborn, C.G., *et al*. Serum prostate-specific antigen as a predictor of prostate volume in men with benign prostatic hyperplasia. Urology, 1999. 53: 581.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10096388/
57. Bohnen, A.M., *et al*. Serum prostate-specific antigen as a predictor of prostate volume in the community: the Krimpen study. Eur Urol, 2007. 51: 1645.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17320271/
58. Kayikci, A., *et al*. Free prostate-specific antigen is a better tool than total prostate-specific antigen at predicting prostate volume in patients with lower urinary tract symptoms. Urology, 2012. 80: 1088.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23107399/
59. Morote, J., *et al*. Prediction of prostate volume based on total and free serum prostate-specific antigen: is it reliable? Eur Urol, 2000. 38: 91.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10859448/
60. Mottet, N., *et al*., EAU Guidelines on Prostate Cancer. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam, 2022.
https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/
61. Roehrborn, C.G., *et al*. Serum prostate specific antigen is a strong predictor of future prostate growth in men with benign prostatic hyperplasia. PROSCAR long-term efficacy and safety study. J Urol, 2000. 163: 13.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10604304/
62. Roehrborn, C.G., *et al*. Serum prostate-specific antigen and prostate volume predict long-term changes in symptoms and flow rate: results of a four-year, randomized trial comparing finasteride versus placebo. PLESS Study Group. Urology, 1999. 54: 662.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10510925/
63. Djavan, B., *et al*. Longitudinal study of men with mild symptoms of bladder outlet obstruction treated with watchful waiting for four years. Urology, 2004. 64: 1144.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15596187/
64. Patel, D.N., *et al*. PSA predicts development of incident lower urinary tract symptoms: Results from the REDUCE study. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2018. 21: 238.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29795141/
65. McConnell, J.D., *et al*. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med, 2003. 349: 2387.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14681504/
66. Roehrborn, C.G. Alfuzosin 10 mg once daily prevents overall clinical progression of benign prostatic hyperplasia but not acute urinary retention: results of a 2-year placebo-controlled study. BJU Int, 2006. 97: 734.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16536764/
67. Jacobsen, S.J., *et al*. Treatment for benign prostatic hyperplasia among community dwelling men: the Olmsted County study of urinary symptoms and health status. J Urol, 1999. 162: 1301.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10492184/
68. Lim, K.B., *et al*. Comparison of intravesical prostatic protrusion, prostate volume and serum prostatic-specific antigen in the evaluation of bladder outlet obstruction. Int J Urol, 2006. 13: 1509.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17118026/
69. Meigs, J.B., *et al*. Risk factors for clinical benign prostatic hyperplasia in a community-based population of healthy aging men. J Clin Epidemiol, 2001. 54: 935.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11520654/
70. Gerber, G.S., *et al*. Serum creatinine measurements in men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. Urology, 1997. 49: 697.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9145973/

71. Oelke, M., *et al*. Can we identify men who will have complications from benign prostatic obstruction (BPO)? ICI-RS 2011. Neurourol Urodyn, 2012. 31: 322.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22415947/
72. Comiter, C.V., *et al*. Urodynamic risk factors for renal dysfunction in men with obstructive and nonobstructive voiding dysfunction. J Urol, 1997. 158: 181.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9186351/
73. Koch, W.F., *et al*. The outcome of renal ultrasound in the assessment of 556 consecutive patients with benign prostatic hyperplasia. J Urol, 1996. 155: 186.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7490828/
74. Rule, A.D., *et al*. The association between benign prostatic hyperplasia and chronic kidney disease in community-dwelling men. Kidney Int, 2005. 67: 2376.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15882282/
75. Hong, S.K., *et al*. Chronic kidney disease among men with lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. BJU Int, 2010. 105: 1424.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19874305/
76. Lee, J.H., *et al*. Relationship of estimated glomerular filtration rate with lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia measures in middle-aged men with moderate to severe lower urinary tract symptoms. Urology, 2013. 82: 1381.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24063940/
77. Mebust, W.K., *et al*. Transurethral prostatectomy: immediate and postoperative complications. A cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3,885 patients. J Urol, 1989. 141: 243.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2643719/
78. Rule, A.D., *et al*. Longitudinal changes in post-void residual and voided volume among community dwelling men. J Urol, 2005. 174: 1317.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16145411/
79. Sullivan, M.P., *et al*. Detrusor contractility and compliance characteristics in adult male patients with obstructive and nonobstructive voiding dysfunction. J Urol, 1996. 155: 1995.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8618307/
80. Oelke, M., *et al*. Diagnostic accuracy of noninvasive tests to evaluate bladder outlet obstruction in men: detrusor wall thickness, uroflowmetry, postvoid residual urine, and prostate volume. Eur Urol, 2007. 52: 827.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17207910/
81. Emberton, M. Definition of at-risk patients: dynamic variables. BJU Int, 2006. 97 Suppl 2: 12.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16507047/
82. Mochtar, C.A., *et al*. Post-void residual urine volume is not a good predictor of the need for invasive therapy among patients with benign prostatic hyperplasia. J Urol, 2006. 175: 213.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16406914/
83. Jorgensen, J.B., *et al*. Age-related variation in urinary flow variables and flow curve patterns in elderly males. Br J Urol, 1992. 69: 265.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1373664/
84. Kranse, R., *et al*. Causes for variability in repeated pressure-flow measurements. Urology, 2003. 61: 930.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12736007/
85. Reynard, J.M., *et al*. The ICS-'BPH' Study: uroflowmetry, lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction. Br J Urol, 1998. 82: 619.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9839573/
86. Idzenga, T., *et al*. Accuracy of maximum flow rate for diagnosing bladder outlet obstruction can be estimated from the ICS nomogram. Neurourol Urodyn, 2008. 27: 97.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17600368/
87. Siroky, M.B., *et al*. The flow rate nomogram: I. Development. J Urol, 1979. 122: 665.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/159366/
88. Siroky, M.B., *et al*. The flow rate nomogram: II. Clinical correlation. J Urol, 1980. 123: 208.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7354519/
89. Grossfeld, G.D., *et al*. Benign prostatic hyperplasia: clinical overview and value of diagnostic imaging. Radiol Clin North Am, 2000. 38: 31.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10664665/
90. Thorpe, A., *et al*. Benign prostatic hyperplasia. Lancet, 2003. 361: 1359.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12711484/

91. Wilkinson, A.G., *et al*. Is pre-operative imaging of the urinary tract worthwhile in the assessment of prostatism? Br J Urol, 1992. 70: 53.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1379105/
92. Loch, A.C., *et al*. Technical and anatomical essentials for transrectal ultrasound of the prostate. World J Urol, 2007. 25: 361.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17701043/
93. Stravodimos, K.G., *et al*. TRUS versus transabdominal ultrasound as a predictor of enucleated adenoma weight in patients with BPH: a tool for standard preoperative work-up? Int Urol Nephrol, 2009. 41: 767.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19350408/
94. Shoukry, I., *et al*. Role of uroflowmetry in the assessment of lower urinary tract obstruction in adult males. Br J Urol, 1975. 47: 559.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1191927/
95. Anikwe, R.M. Correlations between clinical findings and urinary flow rate in benign prostatic hypertrophy. Int Surg, 1976. 61: 392.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/61184/
96. el Din, K.E., *et al*. The correlation between bladder outlet obstruction and lower urinary tract symptoms as measured by the international prostate symptom score. J Urol, 1996. 156: 1020.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8709300/
97. Oelke, M., *et al*. Age and bladder outlet obstruction are independently associated with detrusor overactivity in patients with benign prostatic hyperplasia. Eur Urol, 2008. 54: 419.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18325657/
98. Oh, M.M., *et al*. Is there a correlation between the presence of idiopathic detrusor overactivity and the degree of bladder outlet obstruction? Urology, 2011. 77: 167.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20934743/
99. Jeong, S.J., *et al*. Prevalence and Clinical Features of Detrusor Underactivity among Elderly with Lower Urinary Tract Symptoms: A Comparison between Men and Women. Korean J Urol, 2012. 53: 342.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22670194/
100. Thomas, A.W., *et al*. The natural history of lower urinary tract dysfunction in men: the influence of detrusor underactivity on the outcome after transurethral resection of the prostate with a minimum 10-year urodynamic follow-up. BJU Int, 2004. 93: 745.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15049984/
101. Al-Hayek, S., *et al*. Natural history of detrusor contractility--minimum ten-year urodynamic follow-up in men with bladder outlet obstruction and those with detrusor. Scand J Urol Nephrol Suppl, 2004: 101.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15545204/
102. Thomas, A.W., *et al*. The natural history of lower urinary tract dysfunction in men: minimum 10-year urodynamic followup of transurethral resection of prostate for bladder outlet obstruction. J Urol, 2005. 174: 1887.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16217330/
103. Drake, M.J., *et al*. Diagnostic Assessment of Lower Urinary Tract Symptoms in Men Considering Prostate Surgery: A Noninferiority Randomised Controlled Trial of Urodynamics in 26 Hospitals. Eur J, 2020. 78: 701.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32616406/
104. Aiello, M., *et al*. Quality control of uroflowmetry and urodynamic data from two large multicenter studies of male lower urinary tract symptoms. Neurourol Urodyn, 2020. 39: 1170.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32187720/
105. Blok, B., *et al*. EAU Guidelines on Neuro-urology. Edn. presented at the EAU Annual Congress, Amsterdam, 2022.
https://uroweb.org/guideline/neuro-urology/
106. Kojima, M., *et al*. Correlation of presumed circle area ratio with infravesical obstruction in men with lower urinary tract symptoms. Urology, 1997. 50: 548.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9338730/
107. Chia, S.J., *et al*. Correlation of intravesical prostatic protrusion with bladder outlet obstruction. BJU Int, 2003. 91: 371.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12603417/
108. Keqin, Z., *et al*. Clinical significance of intravesical prostatic protrusion in patients with benign prostatic enlargement. Urology, 2007. 70: 1096.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18158025/

109. Mariappan, P., *et al*. Intravesical prostatic protrusion is better than prostate volume in predicting the outcome of trial without catheter in white men presenting with acute urinary retention: a prospective clinical study. J Urol, 2007. 178: 573.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17570437/
110. Tan, Y.H., *et al*. Intravesical prostatic protrusion predicts the outcome of a trial without catheter following acute urine retention. J Urol, 2003. 170: 2339.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14634410/
111. Arnolds, M., *et al*. Positioning invasive versus noninvasive urodynamics in the assessment of bladder outlet obstruction. Curr Opin Urol, 2009. 19: 55.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19057217/
112. Manieri, C., *et al*. The diagnosis of bladder outlet obstruction in men by ultrasound measurement of bladder wall thickness. J Urol, 1998. 159: 761.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9474143/
113. Kessler, T.M., *et al*. Ultrasound assessment of detrusor thickness in men-can it predict bladder outlet obstruction and replace pressure flow study? J Urol, 2006. 175: 2170.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16697831/
114. Blatt, A.H., *et al*. Ultrasound measurement of bladder wall thickness in the assessment of voiding dysfunction. J Urol, 2008. 179: 2275.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18423703/
115. Oelke, M. International Consultation on Incontinence-Research Society (ICI-RS) report on non-invasive urodynamics: the need of standardization of ultrasound bladder and detrusor wall thickness measurements to quantify bladder wall hypertrophy. Neurourol Urodyn, 2010. 29: 634.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20432327/
116. Kojima, M., *et al*. Ultrasonic estimation of bladder weight as a measure of bladder hypertrophy in men with infravesical obstruction: a preliminary report. Urology, 1996. 47: 942.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8677600/
117. Kojima, M., *et al*. Noninvasive quantitative estimation of infravesical obstruction using ultrasonic measurement of bladder weight. J Urol, 1997. 157: 476.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8996337/
118. Akino, H., *et al*. Ultrasound-estimated bladder weight predicts risk of surgery for benign prostatic hyperplasia in men using alpha-adrenoceptor blocker for LUTS. Urology, 2008. 72: 817.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18597835/
119. McIntosh, S.L., *et al*. Noninvasive assessment of bladder contractility in men. J Urol, 2004. 172: 1394.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15371853/
120. Drinnan, M.J., *et al*. Inter-observer agreement in the estimation of bladder pressure using a penile cuff. Neurourol Urodyn, 2003. 22: 296.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12808703/
121. Griffiths, C.J., *et al*. A nomogram to classify men with lower urinary tract symptoms using urine flow and noninvasive measurement of bladder pressure. J Urol, 2005. 174: 1323.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16145412/
122. Clarkson, B., *et al*. Continuous non-invasive measurement of bladder voiding pressure using an experimental constant low-flow test. Neurourol Urodyn, 2012. 31: 557.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22190105/
123. Van Mastrigt, R., *et al*. Towards a noninvasive urodynamic diagnosis of infravesical obstruction. BJU Int, 1999. 84: 195.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10444152/
124. Pel, J.J., *et al*. Development of a non-invasive strategy to classify bladder outlet obstruction in male patients with LUTS. Neurourol Urodyn, 2002. 21: 117.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11857664/
125. Shinbo, H., *et al*. Application of ultrasonography and the resistive index for evaluating bladder outlet obstruction in patients with benign prostatic hyperplasia. Curr Urol Rep, 2011. 12: 255.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21475953/
126. Ku, J.H., *et al*. Correlation between prostatic urethral angle and bladder outlet obstruction index in patients with lower urinary tract symptoms. Urology, 2010. 75: 1467.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19962734/
127. Malde, S., *et al*. Systematic Review of the Performance of Noninvasive Tests in Diagnosing Bladder Outlet Obstruction in Men with Lower Urinary Tract Symptoms. Eur Urol, 2016.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27687821/

128. Els, M., *et al*. Prospective comparison of the novel visual prostate symptom score (VPSS) versus the international prostate symptom score (IPSS), and assessment of patient pain perception with regard to transrectal ultrasound guided prostate biopsy. Int Braz J Urol, 2019. 45: 137.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30620160/
129. Sanman, K.N., *et al*. Can new, improvised Visual Prostate Symptom Score replace the International Prostate Symptom Score? Indian perspective. Indian J Urol, 2020. 36: 123.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32549664/
130. Grosso, G., *et al*. The Potential Role of MicroRNAs as Biomarkers in Benign Prostatic Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol Focus, 2019. 5: 497.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29398458/
131. Ball, A.J., *et al*. The natural history of untreated "prostatism". Br J Urol, 1981. 53: 613.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6172172/
132. Kirby, R.S. The natural history of benign prostatic hyperplasia: what have we learned in the last decade? Urology, 2000. 56: 3.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11074195/
133. Isaacs, J.T. Importance of the natural history of benign prostatic hyperplasia in the evaluation of pharmacologic intervention. Prostate Suppl, 1990. 3: 1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1689166/
134. Netto, N.R., Jr., *et al*. Evaluation of patients with bladder outlet obstruction and mild international prostate symptom score followed up by watchful waiting. Urology, 1999. 53: 314.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9933046/
135. Flanigan, R.C., *et al*. 5-year outcome of surgical resection and watchful waiting for men with moderately symptomatic benign prostatic hyperplasia: a Department of Veterans Affairs cooperative study. J Urol, 1998. 160: 12.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9628595/
136. Wasson, J.H., *et al*. A comparison of transurethral surgery with watchful waiting for moderate symptoms of benign prostatic hyperplasia. The Veterans Affairs Cooperative Study Group on Transurethral Resection of the Prostate. N Engl J Med, 1995. 332: 75.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7527493/
137. Brown, C.T., *et al*. Self management for men with lower urinary tract symptoms: randomised controlled trial. BMJ, 2007. 334: 25.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17118949/
138. Yap, T.L., *et al*. The impact of self-management of lower urinary tract symptoms on frequency-volume chart measures. BJU Int, 2009. 104: 1104.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19485993/
139. Albarqouni, L., *et al*. Self-Management for Men With Lower Urinary Tract Symptoms: A Systematic Review and Meta-Analysis. Ann Fam Med, 2021. 19: 157.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33685877/
140. Brown, C.T., *et al*. Defining the components of a self-management programme for men with uncomplicated lower urinary tract symptoms: a consensus approach. Eur Urol, 2004. 46: 254.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15245822/
141. Michel, M.C., *et al*. Alpha1-, alpha2- and beta-adrenoceptors in the urinary bladder, urethra and prostate. Br J Pharmacol, 2006. 147 Suppl 2: S88.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16465187/
142. Kortmann, B.B., *et al*. Urodynamic effects of alpha-adrenoceptor blockers: a review of clinical trials. Urology, 2003. 62: 1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12837408/
143. Barendrecht, M.M., *et al*. Do alpha1-adrenoceptor antagonists improve lower urinary tract symptoms by reducing bladder outlet resistance? Neurourol Urodyn, 2008. 27: 226.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17638312/
144. Djavan, B., *et al*. State of the art on the efficacy and tolerability of alpha1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. Urology, 2004. 64: 1081.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15596173/
145. Michel, M.C., *et al*. Comparison of tamsulosin efficacy in subgroups of patients with lower urinary tract symptoms. Prostate Cancer Prostatic Dis, 1998. 1: 332.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12496876/
146. Fusco, F., *et al*. alpha1-Blockers Improve Benign Prostatic Obstruction in Men with Lower Urinary Tract Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis of Urodynamic Studies. Eur J, 2016. 69: 1091.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26831507/

147. Boyle, P., *et al*. Meta-analysis of randomized trials of terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Urology, 2001. 58: 717.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11711348/
148. Roehrborn, C.G. Three months' treatment with the alpha1-blocker alfuzosin does not affect total or transition zone volume of the prostate. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2006. 9: 121.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16304557/
149. Roehrborn, C.G., *et al*. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the CombAT study. J Urol, 2008. 179: 616.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18082216/
150. Roehrborn, C.G., *et al*. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. Eur Urol, 2010. 57: 123.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19825505/
151. Creta, M., *et al*. Detrusor overactivity and underactivity: implication for lower urinary tract symptoms related to benign prostate hyperplasia diagnosis and treatment. Minerva Urol Nephrol, 2020. 73: 59.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32026666/
152. Karavitakis, M., *et al*. Management of Urinary Retention in Patients with Benign Prostatic Obstruction: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur J, 2019. 75: 788.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30773327/
153. Nickel, J.C., *et al*. A meta-analysis of the vascular-related safety profile and efficacy of alpha-adrenergic blockers for symptoms related to benign prostatic hyperplasia. Int J Clin Pract, 2008. 62: 1547.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18822025/
154. Barendrecht, M.M., *et al*. Treatment of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: the cardiovascular system. BJU Int, 2005. 95 Suppl 4: 19.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15871732/
155. Chapple, C.R., *et al*. Silodosin therapy for lower urinary tract symptoms in men with suspected benign prostatic hyperplasia: results of an international, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled clinical trial performed in Europe. Eur Urol, 2011. 59: 342.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21109344/
156. Welk, B., *et al*. The risk of fall and fracture with the initiation of a prostate-selective alpha antagonist: a population based cohort study. BMJ, 2015. 351: h5398.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26502947/
157. Chang, D.F., *et al*. Intraoperative floppy iris syndrome associated with tamsulosin. J Cataract Refract Surg, 2005. 31: 664.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15899440/
158. Chatziralli, I.P., *et al*. Risk factors for intraoperative floppy iris syndrome: a meta-analysis. Ophthalmology, 2011. 118: 730.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21168223/
159. van Dijk, M.M., *et al*. Effects of alpha(1)-adrenoceptor antagonists on male sexual function. Drugs, 2006. 66: 287.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16526818/
160. Gacci, M., *et al*. Impact of medical treatments for male lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia on ejaculatory function: a systematic review and meta-analysis. J Sex Med, 2014. 11: 1554.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24708055/
161. Andriole, G., *et al*. Dihydrotestosterone and the prostate: the scientific rationale for 5alpha-reductase inhibitors in the treatment of benign prostatic hyperplasia. J Urol, 2004. 172: 1399.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15371854/
162. Rittmaster, R.S., *et al*. Evidence for atrophy and apoptosis in the prostates of men given finasteride. J Clin Endocrinol Metab, 1996. 81: 814.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8636309/
163. Naslund, M.J., *et al*. A review of the clinical efficacy and safety of 5alpha-reductase inhibitors for the enlarged prostate. Clin Ther, 2007. 29: 17.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17379044/
164. Andersen, J.T., *et al*. Can finasteride reverse the progress of benign prostatic hyperplasia? A two-year placebo-controlled study. The Scandinavian BPH Study Group. Urology, 1995. 46: 631.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7495111/

165. Kirby, R.S., *et al*. Efficacy and tolerability of doxazosin and finasteride, alone or in combination, in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: the Prospective European Doxazosin and Combination Therapy (PREDICT) trial. Urology, 2003. 61: 119.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12559281/
166. Lepor, H., *et al*. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. N Engl J Med, 1996. 335: 533.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8684407/
167. Marberger, M.J. Long-term effects of finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. PROWESS Study Group. Urology, 1998. 51: 677.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9610579/
168. McConnell, J.D., *et al*. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study Group. N Engl J Med, 1998. 338: 557.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9475762/
169. Nickel, J.C., *et al*. Efficacy and safety of finasteride therapy for benign prostatic hyperplasia: results of a 2-year randomized controlled trial (the PROSPECT study). PROscar Safety Plus Efficacy Canadian Two year Study. CMAJ, 1996. 155: 1251.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8911291/
170. Roehrborn, C.G., *et al*. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. Urology, 2002. 60: 434.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12350480/
171. Nickel, J.C., *et al*. Comparison of dutasteride and finasteride for treating benign prostatic hyperplasia: the Enlarged Prostate International Comparator Study (EPICS). BJU Int, 2011. 108: 388.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21631695/
172. Boyle, P., *et al*. Prostate volume predicts outcome of treatment of benign prostatic hyperplasia with finasteride: meta-analysis of randomized clinical trials. Urology, 1996. 48: 398.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8804493/
173. Gittelman, M., *et al*. Dutasteride improves objective and subjective disease measures in men with benign prostatic hyperplasia and modest or severe prostate enlargement. J Urol, 2006. 176: 1045.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16890688/
174. Roehrborn, C.G., *et al*. Long-term sustained improvement in symptoms of benign prostatic hyperplasia with the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride: results of 4-year studies. BJU Int, 2005. 96: 572.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16104912/
175. Roehrborn, C.G., *et al*. The influence of baseline parameters on changes in international prostate symptom score with dutasteride, tamsulosin, and combination therapy among men with symptomatic benign prostatic hyperplasia and an enlarged prostate: 2-year data from the CombAT study. Eur Urol, 2009. 55: 461.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19013011/
176. Roehrborn, C.G. BPH progression: concept and key learning from MTOPS, ALTESS, COMBAT, and ALF-ONE. BJU Int, 2008. 101 Suppl 3: 17.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18307681/
177. Andersen, J.T., *et al*. Finasteride significantly reduces acute urinary retention and need for surgery in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. Urology, 1997. 49: 839.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9187688/
178. Kirby, R.S., *et al*. Long-term urodynamic effects of finasteride in benign prostatic hyperplasia: a pilot study. Eur Urol, 1993. 24: 20.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7689971/
179. Tammela, T.L., *et al*. Long-term effects of finasteride on invasive urodynamics and symptoms in the treatment of patients with bladder outflow obstruction due to benign prostatic hyperplasia. J Urol, 1995. 154: 1466.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7544845/
180. Donohue, J.F., *et al*. Transurethral prostate resection and bleeding: a randomized, placebo controlled trial of role of finasteride for decreasing operative blood loss. J Urol, 2002. 168: 2024.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12394700/
181. Khwaja, M.A., *et al*. The Effect of Two Weeks Preoperative Finasteride Therapy in Reducing Prostate Vascularity. J Coll Physicians Surg Pak, 2016. 26: 213.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26975954/

182. Corona, G., *et al*. Sexual dysfunction in subjects treated with inhibitors of 5alpha-reductase for benign prostatic hyperplasia: a comprehensive review and meta-analysis. Andrology, 2017. 5: 671.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28453908/
183. Andriole, G.L., *et al*. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. N Engl J Med, 2010. 362: 1192.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20357281/
184. Thompson, I.M., *et al*. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. N Engl J Med, 2003. 349: 215.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12824459/
185. Hsieh, T.F., *et al*. Use of 5-alpha-reductase inhibitors did not increase the risk of cardiovascular diseases in patients with benign prostate hyperplasia: a five-year follow-up study. PLoS One, 2015. 10: e0119694.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25803433/
186. Skeldon, S.C., *et al*. The Cardiovascular Safety of Dutasteride. J Urol, 2017. 197: 1309.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27866006/
187. Wei, L., *et al*. Incidence of type 2 diabetes mellitus in men receiving steroid 5alpha-reductase inhibitors: Population based cohort study. BMJ (Online), 2019. 365: l1204.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30971393/
188. Chess-Williams, R., *et al*. The minor population of M3-receptors mediate contraction of human detrusor muscle in vitro. J Auton Pharmacol, 2001. 21: 243.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12123469/
189. Matsui, M., *et al*. Multiple functional defects in peripheral autonomic organs in mice lacking muscarinic acetylcholine receptor gene for the M3 subtype. Proc Natl Acad Sci USA, 2000. 97: 9579.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10944224/
190. Kono, M., *et al*. Central muscarinic receptor subtypes regulating voiding in rats. J Urol, 2006. 175: 353.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16406941/
191. Wuest, M., *et al*. Effect of rilmakalim on detrusor contraction in the presence and absence of urothelium. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2005. 372: 203.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16283254/
192. Goldfischer, E.R., *et al*. Efficacy and safety of oxybutynin topical gel 3% in patients with urgency and/or mixed urinary incontinence: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. Neurourol Urodyn, 2015. 34: 37.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24133005/
193. Baldwin, C.M., *et al*. Transdermal oxybutynin. Drugs, 2009. 69: 327.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19275276/
194. Chapple, C.R., *et al*. A shifted paradigm for the further understanding, evaluation, and treatment of lower urinary tract symptoms in men: focus on the bladder. Eur Urol, 2006. 49: 651.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16530611/
195. Michel, M.C., *et al*. Does gender or age affect the efficacy and safety of tolterodine? J Urol, 2002. 168: 1027.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12187215/
196. Chapple, C., *et al*. Fesoterodine clinical efficacy and safety for the treatment of overactive bladder in relation to patient profiles: a systematic review. Curr Med Res Opin, 2015. 31: 1201.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25798911/
197. Dmochowski, R., *et al*. Efficacy and tolerability of tolterodine extended release in male and female patients with overactive bladder. Eur Urol, 2007. 51: 1054.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17097217/
198. Herschorn, S., *et al*. Efficacy and tolerability of fesoterodine in men with overactive bladder: a pooled analysis of 2 phase III studies. Urology, 2010. 75: 1149.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19914702/
199. Hofner, K., *et al*. Safety and efficacy of tolterodine extended release in men with overactive bladder symptoms and presumed non-obstructive benign prostatic hyperplasia. World J Urol, 2007. 25: 627.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17906864/
200. Roehrborn, C.G., *et al*. Efficacy and tolerability of tolterodine extended-release in men with overactive bladder and urgency urinary incontinence. BJU Int, 2006. 97: 1003.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16643482/
201. Kaplan, S.A., *et al*. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: a randomized controlled trial. Jama, 2006. 296: 2319.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17105794/

202. Kaplan, S.A., *et al*. Tolterodine extended release attenuates lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. J Urol, 2005. 174: 2273.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16280803/
203. Kaplan, S.A., *et al*. Solifenacin treatment in men with overactive bladder: effects on symptoms and patient-reported outcomes. Aging Male, 2010. 13: 100.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20001469/
204. Gacci, M., *et al*. Tolterodine in the Treatment of Male LUTS. Curr Urol Rep, 2015. 16: 60.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26149965/
205. Roehrborn, C.G., *et al*. Effects of serum PSA on efficacy of tolterodine extended release with or without tamsulosin in men with LUTS, including OAB. Urology, 2008. 72: 1061.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18817961/
206. Yokoyama, T., *et al*. Naftopidil and propiverine hydrochloride for treatment of male lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia and concomitant overactive bladder: a prospective randomized controlled study. Scand J Urol Nephrol, 2009. 43: 307.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19396723/
207. Abrams, P., *et al*. Safety and tolerability of tolterodine for the treatment of overactive bladder in men with bladder outlet obstruction. J Urol, 2006. 175: 999.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16469601/
208. Andersson, K.E. On the Site and Mechanism of Action of beta3-Adrenoceptor Agonists in the Bladder. Int Neurourol J, 2017. 21: 6.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28361520/
209. Chapple, C.R., *et al*. Randomized double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a beta(3)-adrenoceptor agonist, in overactive bladder. Eur Urol, 2013. 63: 296.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23195283/
210. Herschorn, S., *et al*. A phase III, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre study to assess the efficacy and safety of the beta(3) adrenoceptor agonist, mirabegron, in patients with symptoms of overactive bladder. Urology, 2013. 82: 313.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23769122/
211. Khullar, V., *et al*. Efficacy and tolerability of mirabegron, a beta(3)-adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomised European-Australian phase 3 trial. Eur Urol, 2013. 63: 283.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23182126/
212. Nitti, V.W., *et al*. Results of a randomized phase III trial of mirabegron in patients with overactive bladder. J Urol, 2013. 189: 1388.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23079373/
213. Yamaguchi, O., *et al*. Efficacy and Safety of the Selective beta3 -Adrenoceptor Agonist Mirabegron in Japanese Patients with Overactive Bladder: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Finding Study. Low Urin Tract Symptoms, 2015. 7: 84.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26663687/
214. Sebastianelli, A., *et al*. Systematic review and meta-analysis on the efficacy and tolerability of mirabegron for the treatment of storage lower urinary tract symptoms/overactive bladder: Comparison with placebo and tolterodine. Int J Urol, 2018. 25: 196.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29205506/
215. Liao, C.H., *et al*. Mirabegron 25mg Monotherapy Is Safe but Less Effective in Male Patients With Overactive Bladder and Bladder Outlet Obstruction. Urology, 2018. 117: 115.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29630956/
216. Drake, M.J., *et al*. Efficacy and Safety of Mirabegron Add-on Therapy to Solifenacin in Incontinent Overactive Bladder Patients with an Inadequate Response to Initial 4-Week Solifenacin Monotherapy: A Randomised Double-blind Multicentre Phase 3B Study (BESIDE). Eur Urol, 2016. 70: 136.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26965560/
217. Kuo, H.C., *et al*. Results of a randomized, double-blind, parallel-group, placebo- and active-controlled, multicenter study of mirabegron, a beta3-adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder in Asia. Neurourol Urodyn, 2015. 34: 685.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25130281/
218. Abrams, P., *et al*. Combination treatment with mirabegron and solifenacin in patients with overactive bladder: exploratory responder analyses of efficacy and evaluation of patient-reported outcomes from a randomized, double-blind, factorial, dose-ranging, Phase II study (SYMPHONY). World J Urol, 2017. 35: 827.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27514371/

219. Khullar, V., *et al*. Patient-reported outcomes with the beta3 -adrenoceptor agonist mirabegron in a phase III trial in patients with overactive bladder. Neurourol Urodyn, 2016. 35: 987.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26288118/
220. Yamaguchi, O., *et al*. Safety and efficacy of mirabegron as 'add-on' therapy in patients with overactive bladder treated with solifenacin: a post-marketing, open-label study in Japan (MILAI study). BJU Int, 2015. 116: 612.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25639296/
221. White, W.B., *et al*. Cardiovascular safety of mirabegron: analysis of an integrated clinical trial database of patients with overactive bladder syndrome. J Am Soc Hypertens, 2018. 12: 768.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30181042/
222. Nitti, V.W., *et al*. Urodynamics and safety of the beta(3)-adrenoceptor agonist mirabegron in males with lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction. J Urol, 2013. 190: 1320.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23727415/
223. Lee, Y.K., *et al*. Safety and therapeutic efficacy of mirabegron 25 mg in older patients with overactive bladder and multiple comorbidities. Geriatr Gerontol Int, 2018. 18: 1330.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29931793/
224. Wagg, A., *et al*. Oral pharmacotherapy for overactive bladder in older patients: mirabegron as a potential alternative to antimuscarinics. Curr Med Res Opin, 2016. 32: 621.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26828974/
225. Wagg, A., *et al*. Efficacy, safety, and tolerability of mirabegron in patients aged ≥65 yr with overactive bladder wet: a phase IV, double-blind, randomised, placebo-controlled study (PILLAR). Eur J, 2020. 77: 211.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31733990/
226. Herschorn, S., *et al*. Efficacy and safety of combinations of mirabegron and solifenacin compared with monotherapy and placebo in patients with overactive bladder (SYNERGY study). BJU Int, 2017. 120: 562.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28418102/
227. Chapple, C.R., *et al*. Persistence and Adherence with Mirabegron versus Antimuscarinic Agents in Patients with Overactive Bladder: A Retrospective Observational Study in UK Clinical Practice. Eur J, 2017. 72: 389.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28196724/
228. Staskin, D., *et al*. International phase III, randomized, double-blind, placebo and active controlled study to evaluate the safety and efficacy of vibegron in patients with symptoms of overactive bladder: EMPOWUR. J Urol, 2020. 204: 316.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32068484/
229. Giuliano, F., *et al*. The mechanism of action of phosphodiesterase type 5 inhibitors in the treatment of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia. Eur Urol, 2013. 63: 506.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23018163/
230. Morelli, A., *et al*. Phosphodiesterase type 5 expression in human and rat lower urinary tract tissues and the effect of tadalafil on prostate gland oxygenation in spontaneously hypertensive rats. J Sex Med, 2011. 8: 2746.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21812935/
231. Vignozzi, L., *et al*. PDE5 inhibitors blunt inflammation in human BPH: a potential mechanism of action for PDE5 inhibitors in LUTS. Prostate, 2013. 73: 1391.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23765639/
232. Nagasubramanian, S., *et al*. Tamsulosin and placebo vs tamsulosin and tadalafil in male lower urinary tract symptoms: a double-blinded, randomised controlled trial. BJU Int, 2020. 125: 718.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32012409/
233. Pattanaik, S., *et al*. Phosphodiesterase inhibitors for lower urinary tract symptoms consistent with benign prostatic hyperplasia. Cochrane Database Syst Rev, 2018. 11: CD010060.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30480763/
234. Guo, B., *et al*. Comparative effectiveness of tadalafil versus tamsulosin in treating lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostate hyperplasia: A meta-analysis of randomized controlled trials. Med Sci Monit, 2020. 26: e923179.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32327621/
235. Gacci, M., *et al*. A systematic review and meta-analysis on the use of phosphodiesterase 5 inhibitors alone or in combination with alpha-blockers for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. Eur Urol, 2012. 61: 994.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22405510/

236. Wang, Y., *et al*. Tadalafil 5 mg Once Daily Improves Lower Urinary Tract Symptoms and Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-analysis. Low Urin Tract Symptoms, 2018. 10: 84.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29341503/
237. Oelke, M., *et al*. Time to onset of clinically meaningful improvement with tadalafil 5 mg once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: analysis of data pooled from 4 pivotal, double-blind, placebo controlled studies. J Urol, 2015. 193: 1581.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25437533/
238. Donatucci, C.F., *et al*. Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a 1-year, open-label extension study. BJU Int, 2011. 107: 1110.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21244606/
239. Porst, H., *et al*. Efficacy and safety of tadalafil 5 mg once daily for lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: subgroup analyses of pooled data from 4 multinational, randomized, placebo-controlled clinical studies. Urology, 2013. 82: 667.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23876588/
240. Brock, G.B., *et al*. Direct effects of tadalafil on lower urinary tract symptoms versus indirect effects mediated through erectile dysfunction symptom improvement: integrated data analyses from 4 placebo controlled clinical studies. J Urol, 2014. 191: 405.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24096120/
241. Roehrborn, C.G., *et al*. Effects of tadalafil once daily on maximum urinary flow rate in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. J Urol, 2014. 191: 1045.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24445278/
242. Oelke, M., *et al*. Efficacy and safety of tadalafil 5 mg once daily in the treatment of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia in men aged ≥75 years: integrated analyses of pooled data from multinational, randomized, placebo-controlled clinical studies. BJU Int, 2017. 119: 793.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27988986/
243. Dmochowski, R., *et al*. Urodynamic effects of once daily tadalafil in men with lower urinary tract symptoms secondary to clinical benign prostatic hyperplasia: a randomized, placebo controlled 12-week clinical trial. J Urol, 2013. 189: S135.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23234619/
244. Chen, P.-C., *et al*. Combination alpha blocker and phosphodiesterase 5 inhibitor versus alpha-blocker monotherapy for lower urinary tract symptoms associated with benign prostate hyperplasia: A systematic review and meta-analysis. Urol Sci, 2020. 31: 99.
https://www.e-urol-sci.com/article.asp?issn=1879-5226;year=2020;volume=31;issue=3;spage=99;epage=107;aulast=Chen
245. Casabe, A., *et al*. Efficacy and safety of the coadministration of tadalafil once daily with finasteride for 6 months in men with lower urinary tract symptoms and prostatic enlargement secondary to benign prostatic hyperplasia. J Urol, 2014. 191: 727.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24096118/
246. EMA, Tadalafil Lilly : EPAR - Product Information, European Medicine Agency, Ed. 2017.
https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/adcirca
247. Salonia, A.B., *et al*. Guidelines on Sexual and Reproductive Health. European Association of Urology, 2021.
https://uroweb.org/guideline/sexual-and-reproductive-health/
248. Madersbacher, S., *et al*. Plant extracts: sense or nonsense? Curr Opin Urol, 2008. 18: 16.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18090484/
249. Buck, A.C. Is there a scientific basis for the therapeutic effects of serenoa repens in benign prostatic hyperplasia? Mechanisms of action. J Urol, 2004. 172: 1792.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15540722/
250. Levin, R.M., *et al*. A scientific basis for the therapeutic effects of Pygeum africanum and Serenoa repens. Urol Res, 2000. 28: 201.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10929430/
251. Habib, F.K., *et al*. Not all brands are created equal: a comparison of selected components of different brands of Serenoa repens extract. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2004. 7: 195.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15289814/
252. Scaglione, F., *et al*. Comparison of the potency of different brands of Serenoa repens extract on 5alpha-reductase types I and II in prostatic co-cultured epithelial and fibroblast cells. Pharmacology, 2008. 82: 270.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18849646/

253. De Monte, C., *et al*. Modern extraction techniques and their impact on the pharmacological profile of Serenoa repens extracts for the treatment of lower urinary tract symptoms. BMC Urol, 2014. 14: 63.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25112532/
254. EMA. European Union monographs for Herbal Medicinal Products.
https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/herbal-products/european-union-monographs-list-entries#:~:text=A%20European%20Union%20(EU)%20herbal,preparations%20intended%20for%20medicinal%20use.
255. Committee on Herbal Medicinal Products. European Union herbal monograph on Serenoa repens (W. Bartram) Small, fructus. EMA/HMPC/280079/2013, 2015.
256. Committee on Herbal Medicinal Products. Community herbal monograph on Cucurbita pepo L., semen. EMA/HMPC/136024/2010, 2012.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-cucurbita-pepo-l-semen_en.pdf
257. Committee on Herbal Medicinal Products. European Union herbal monograph on Prunus africana (Hook f.) Kalkm., cortex. EMA/HMPC/680626/2013, 2016.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/draft-european-union-herbal-monograph-prunus-africana-hook-f-kalkm-cortex_en.pdf
258. Committee on Herbal Medicinal Products. Community herbal monograph on Urtica dioica L., Urtica urens L., their hybrids or their mixtures, radix. EMA/HMPC/461160/2008, 2012.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-urtica-dioica-l-urtica-urens-l-their-hybrids-their-mixtures-radix_en.pdf
259. Committee on Herbal Medicinal Products. European Union herbal monograph on Epilobium angustifolium L. and/or Epilobium parviflorum Schreb., herba EMA/HMPC/712511/2014, 2015.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-epilobium-angustifolium-l/epilobium-parviflorum-schreb-herba_en.pdf
260. Tacklind, J., *et al*. Serenoa repens for benign prostatic hyperplasia. Cochrane Database Syst Rev, 2009: CD001423.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19370565/
261. Novara, G., *et al*. Efficacy and Safety of Hexanic Lipidosterolic Extract of Serenoa repens (Permixon) in the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Due to Benign Prostatic Hyperplasia: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Eur Urol Focus, 2016. 2: 553.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28723522/
262. Vela-Navarrete, R., *et al*. Efficacy and safety of a hexanic extract of Serenoa repens (Permixon((R))) for the treatment of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH): systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. BJU Int, 2018. 122: 1049.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29694707/
263. Russo, G.I., *et al*. Clinical Efficacy of Serenoa repens Versus Placebo Versus Alpha-blockers for the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms/Benign Prostatic Enlargement: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Placebo-controlled Clinical Trials. Eur Urol Focus, 2020.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31952967/
264. Boeri, L., *et al*. Clinically Meaningful Improvements in LUTS/BPH Severity in Men Treated with Silodosin Plus Hexanic Extract of Serenoa Repens or Silodosin Alone. Sci Rep, 2017. 7: 15179.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29123161/
265. Debruyne, F.M., *et al*. Sustained-release alfuzosin, finasteride and the combination of both in the treatment of benign prostatic hyperplasia. European ALFIN Study Group. Eur Urol, 1998. 34: 169.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9732187/
266. Barkin, J., *et al*. Alpha-blocker therapy can be withdrawn in the majority of men following initial combination therapy with the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride. Eur Urol, 2003. 44: 461.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14499682/
267. Nickel, J.C., *et al*. Finasteride monotherapy maintains stable lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia following cessation of alpha blockers. Can Urol Assoc J, 2008. 2: 16.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18542722/
268. Athanasopoulos, A., *et al*. Combination treatment with an alpha-blocker plus an anticholinergic for bladder outlet obstruction: a prospective, randomized, controlled study. J Urol, 2003. 169: 2253.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12771763/

269. Roehrborn, C.G., *et al*. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of dutasteride and tamsulosin treatment (Duodart((R))) compared with watchful waiting with initiation of tamsulosin therapy if symptoms do not improve, both provided with lifestyle advice, in the management of treatment-naive men with moderately symptomatic benign prostatic hyperplasia: 2-year CONDUCT study results. BJU Int, 2015. 116: 450.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25565364/
270. Roehrborn, C.G., *et al*. Influence of baseline variables on changes in International Prostate Symptom Score after combined therapy with dutasteride plus tamsulosin or either monotherapy in patients with benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms: 4-year results of the CombAT study. BJU Int, 2014. 113: 623.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24127818/
271. Kaplan, S.A., *et al*. Time Course of Incident Adverse Experiences Associated with Doxazosin, Finasteride and Combination Therapy in Men with Benign Prostatic Hyperplasia: The MTOPS Trial. J Urol, 2016. 195: 1825.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26678956/
272. Chapple, C., *et al*. Tolterodine treatment improves storage symptoms suggestive of overactive bladder in men treated with alpha-blockers. Eur Urol, 2009. 56: 534.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19070418/
273. Kaplan, S.A., *et al*. Safety and tolerability of solifenacin add-on therapy to alpha-blocker treated men with residual urgency and frequency. J Urol, 2009. 182: 2825.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19837435/
274. Lee, J.Y., *et al*. Comparison of doxazosin with or without tolterodine in men with symptomatic bladder outlet obstruction and an overactive bladder. BJU Int, 2004. 94: 817.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15476515/
275. Lee, K.S., *et al*. Combination treatment with propiverine hydrochloride plus doxazosin controlled release gastrointestinal therapeutic system formulation for overactive bladder and coexisting benign prostatic obstruction: a prospective, randomized, controlled multicenter study. J Urol, 2005. 174: 1334.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16145414/
276. MacDiarmid, S.A., *et al*. Efficacy and safety of extended-release oxybutynin in combination with tamsulosin for treatment of lower urinary tract symptoms in men: randomized, double-blind, placebo-controlled study. Mayo Clin Proc, 2008. 83: 1002.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18775200/
277. Saito, H., *et al*. A comparative study of the efficacy and safety of tamsulosin hydrochloride (Harnal capsules) alone and in combination with propiverine hydrochloride (BUP-4 tablets) in patients with prostatic hypertrophy associated with pollakisuria and/or urinary incontinence. Jpn J Urol Surg, 1999. 12: 525. [No abstract available].
278. Yang, Y., *et al*. Efficacy and safety of combined therapy with terazosin and tolteradine for patients with lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a prospective study. Chin Med J (Engl), 2007. 120: 370.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17376305/
279. van Kerrebroeck, P., *et al*. Combination therapy with solifenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in a single tablet for lower urinary tract symptoms in men: efficacy and safety results from the randomised controlled NEPTUNE trial. Eur Urol, 2013. 64: 1003.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23932438/
280. Maruyama, O., *et al*. Naftopidil monotherapy vs naftopidil and an anticholinergic agent combined therapy for storage symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: A prospective randomized controlled study. Int J Urol, 2006. 13: 1280.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17010005/
281. Lee, H.N., *et al*. Rate and associated factors of solifenacin add-on after tamsulosin monotherapy in men with voiding and storage lower urinary tract symptoms. International Journal of Clinical Practice, 2015. 69: 444.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25363606/
282. Kaplan, S.A., *et al*. Add-on fesoterodine for residual storage symptoms suggestive of overactive bladder in men receiving alpha-blocker treatment for lower urinary tract symptoms. BJU Int, 2012. 109: 1831.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21966995/
283. Kim, T.H., *et al*. Comparison of the efficacy and safety of tolterodine 2 mg and 4 mg combined with an alpha-blocker in men with lower urinary tract symptoms (LUTS) and overactive bladder: a randomized controlled trial. BJU Int, 2016. 117: 307.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26305143/

284. Athanasopoulos, A., *et al*. The role of antimuscarinics in the management of men with symptoms of overactive bladder associated with concomitant bladder outlet obstruction: an update. Eur Urol, 2011. 60: 94.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21497434/
285. Kaplan, S.A., *et al*. Antimuscarinics for treatment of storage lower urinary tract symptoms in men: a systematic review. Int J Clin Pract, 2011. 65: 487.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21210910/
286. Kim, H.J., *et al*. Efficacy and Safety of Initial Combination Treatment of an Alpha Blocker with an Anticholinergic Medication in Benign Prostatic Hyperplasia Patients with Lower Urinary Tract Symptoms: Updated Meta-Analysis. PLoS One, 2017. 12: e0169248.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28072862/
287. Van Kerrebroeck, P., *et al*. Efficacy and safety of solifenacin plus tamsulosin OCAS in men with voiding and storage lower urinary tract symptoms: results from a phase 2, dose-finding study (SATURN). Eur Urol, 2013. 64: 398.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23537687/
288. Drake, M.J., *et al*. Long-term safety and efficacy of single-tablet combinations of solifenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in men with storage and voiding lower urinary tract symptoms: Results from the NEPTUNE study and NEPTUNE II open-label extension. Eur J, 2015. 67: 262.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25070148/
289. Drake, M.J., *et al*. Responder and health-related quality of life analyses in men with lower urinary tract symptoms treated with a fixed-dose combination of solifenacin and tamsulosin OCAS: results from the NEPTUNE study. BJU Int, 2015.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25907003/
290. Rees, J., *et al*. Vesomni improves the quality of life in men with lower urinary tract symptoms in routine clinical practice in Europe. Neurourol Urodyn, 2019. 38: 981.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30801782/
291. Burgio, K.L., *et al*. Effectiveness of Combined Behavioral and Drug Therapy for Overactive Bladder Symptoms in Men: A Randomized Clinical Trial. JAMA Int Med, 2020. 180: 411.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31930360/
292. Drake, M.J., *et al*. Incidence of urinary retention during treatment with single tablet combinations of solifenacin+tamsulosin OCAS for up to 1 year in adult men with both storage and voiding LUTS: A subanalysis of the NEPTUNE/NEPTUNE II randomized controlled studies. PLoS One, 2017. 12: e0170726.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28166296/
293. Gong, M., *et al*. Tamsulosin combined with solifenacin versus tamsulosin monotherapy for male lower urinary tract symptoms: a meta-analysis. Curr Med Res Opin, 2015. 31: 1781.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26211817/
294. Kaplan, S.A., *et al*. Solifenacin plus tamsulosin combination treatment in men with lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction: a randomized controlled trial. Eur Urol, 2013. 63: 158.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22831853/
295. Kakizaki, H., *et al*. Mirabegron Add-on Therapy to Tamsulosin for the Treatment of Overactive Bladder in Men with Lower Urinary Tract Symptoms: A Randomized, Placebo-controlled Study (MATCH). Eur Urol Focus, 2020. 6: 729.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31718957/
296. Kaplan, S.A., *et al*. Efficacy and Safety of Mirabegron versus Placebo Add-On Therapy in Men with Overactive Bladder Symptoms Receiving Tamsulosin for Underlying Benign Prostatic Hyperplasia: A Randomized, Phase 4 Study (PLUS). J Urol, 2020. 203: 1163.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31895002/
297. Ichihara, K., *et al*. A randomized controlled study of the efficacy of tamsulosin monotherapy and its combination with mirabegron for overactive bladder induced by benign prostatic obstruction. J Urol, 2015. 193: 921.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25254938/
298. Van Gelderen, M., *et al*. Absence of clinically relevant cardiovascular interaction upon add-on of mirabegron or tamsulosin to an established tamsulosin or mirabegron treatment in healthy middle-aged to elderly men. Int J Clin Pharmacol Ther, 2014. 52: 693.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24755125/

299. Soliman, M.G., *et al*. Efficacy and safety of mirabegron versus solifenacin as additional therapy for persistent OAB symptoms after tamsulosin monotherapy in men with probable BPO. World J Urol, 2020.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32869151/
300. Speakman, M.J., *et al*. What Is the Required Certainty of Evidence for the Implementation of Novel Techniques for the Treatment of Benign Prostatic Obstruction? Eur Urol Focus, 2019. 5: 351.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31204291/
301. Issa, M.M. Technological advances in transurethral resection of the prostate: bipolar versus monopolar TURP. J Endourol, 2008. 22: 1587.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18721041/
302. Rassweiler, J., *et al*. Bipolar transurethral resection of the prostate--technical modifications and early clinical experience. Minim Invasive Ther Allied Technol, 2007. 16: 11.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17365673/
303. Cornu, J.N., *et al*. A Systematic Review and Meta-analysis of Functional Outcomes and Complications Following Transurethral Procedures for Lower Urinary Tract Symptoms Resulting from Benign Prostatic Obstruction: An Update. Eur Urol, 2015. 67: 1066.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24972732/
304. Reich, O., *et al*. Techniques and long-term results of surgical procedures for BPH. Eur Urol, 2006. 49: 970.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16481092/
305. Madersbacher, S., *et al*. Is transurethral resection of the prostate still justified? BJU Int, 1999. 83: 227.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10233485/
306. Madersbacher, S., *et al*. Reoperation, myocardial infarction and mortality after transurethral and open prostatectomy: a nation-wide, long-term analysis of 23,123 cases. Eur Urol, 2005. 47: 499.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15774249/
307. Eredics, K., *et al*. Reoperation Rates and Mortality After Transurethral and Open Prostatectomy in a Long-term Nationwide Analysis: Have We Improved Over a Decade? Urology, 2018. 118: 152.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29733869/
308. Alexander, C.E., *et al*. Bipolar versus monopolar transurethral resection of the prostate for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic obstruction. Cochrane Database Syst Rev, 2019. 2019: CD009629.
https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009629.pub4/full
309. Mamoulakis, C., *et al*. Bipolar versus monopolar transurethral resection of the prostate: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Eur Urol, 2009. 56: 798.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19595501/
310. Burke, N., *et al*. Systematic review and meta-analysis of transurethral resection of the prostate versus minimally invasive procedures for the treatment of benign prostatic obstruction. Urology, 2010. 75: 1015.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19854492/
311. Omar, M.I., *et al*. Systematic review and meta-analysis of the clinical effectiveness of bipolar compared with monopolar transurethral resection of the prostate (TURP). BJU Int, 2014. 113: 24.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24053602/
312. Inzunza, G., *et al*. Bipolar or monopolar transurethral resection for benign prostatic hyperplasia? Medwave, 2018. 18: e7134.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29351269/
313. Treharne, C., *et al*. Economic Value of the Transurethral Resection in Saline System for Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia in England and Wales: Systematic Review, Meta-analysis, and Cost-Consequence Model. Eur Urol Focus, 2016.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28753756/
314. Autorino, R., *et al*. Four-year outcome of a prospective randomised trial comparing bipolar plasmakinetic and monopolar transurethral resection of the prostate. Eur Urol, 2009. 55: 922.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19185975/
315. Chen, Q., *et al*. Bipolar transurethral resection in saline vs traditional monopolar resection of the prostate: results of a randomized trial with a 2-year follow-up. BJU Int, 2010. 106: 1339.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20477825/
316. Fagerstrom, T., *et al*. Complications and clinical outcome 18 months after bipolar and monopolar transurethral resection of the prostate. J Endourol, 2011. 25: 1043.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21568691/

317. Geavlete, B., *et al*. Bipolar plasma vaporization vs monopolar and bipolar TURP-A prospective, randomized, long-term comparison. Urology, 2011. 78: 930.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21802121/
318. Giulianelli, R., *et al*. Comparative randomized study on the efficaciousness of endoscopic bipolar prostate resection versus monopolar resection technique. 3 year follow-up. Arch Ital Urol Androl, 2013. 85: 86.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23820656/
319. Mamoulakis, C., *et al*. Midterm results from an international multicentre randomised controlled trial comparing bipolar with monopolar transurethral resection of the prostate. Eur Urol, 2013. 63: 667.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23102675/
320. Xie, C.Y., *et al*. Five-year follow-up results of a randomized controlled trial comparing bipolar plasmakinetic and monopolar transurethral resection of the prostate. Yonsei Med J, 2012. 53: 734.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22665339/
321. Komura, K., *et al*. Incidence of urethral stricture after bipolar transurethral resection of the prostate using TURis: results from a randomised trial. BJU Int, 2015. 115: 644.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24909399/
322. Kumar, N., *et al*. Prospective Randomized Comparison of Monopolar TURP, Bipolar TURP and Photoselective Vaporization of the Prostate in Patients with Benign Prostatic Obstruction: 36 Months Outcome. Low Urin Tract Symptoms, 2018. 10: 17.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27168018/
323. Huang, S.-W., *et al*. Comparative efficacy and safety of new surgical treatments for benign prostatic hyperplasia: systematic review and network meta-analysis. BMJ, 2019. 367: l5919.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31727627/
324. National Institute for Health and Care Excellence. The TURis system for transurethral resection of the prostate. NICE Guidelines, 2015.
https://www.nice.org.uk/guidance/mtg23
325. Reich, O., *et al*. Morbidity, mortality and early outcome of transurethral resection of the prostate: a prospective multicenter evaluation of 10,654 patients. J Urol, 2008. 180: 246.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18499179/
326. Rassweiler, J., *et al*. Complications of transurethral resection of the prostate (TURP)--incidence, management, and prevention. Eur Urol, 2006. 50: 969.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16469429/
327. Stucki, P., *et al*. Bipolar versus monopolar transurethral resection of the prostate: a prospective randomized trial focusing on bleeding complications. J Urol, 2015. 193: 1371.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25464004/
328. Akman, T., *et al*. Effects of bipolar and monopolar transurethral resection of the prostate on urinary and erectile function: a prospective randomized comparative study. BJU Int, 2013. 111: 129.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22672229/
329. El-Assmy, A., *et al*. Erectile and ejaculatory functions changes following bipolar versus monopolar transurethral resection of the prostate: a prospective randomized study. Int Urol Nephrol, 2018. 50: 1569.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30083842/
330. Mamoulakis, C., *et al*. Bipolar vs monopolar transurethral resection of the prostate: evaluation of the impact on overall sexual function in an international randomized controlled trial setting. BJU Int, 2013. 112: 109.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23490008/
331. Ruhle, A., *et al*. Safety and Effectiveness of Bipolar Transurethral Resection of the Prostate in Patients under Ongoing Oral Anticoagulation with Coumarins or Antiplatelet Drug Therapy Compared to Patients Without Anticoagulation/Antiplatelet Therapy. J Endourol, 2019. 33: 455.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30834782/
332. Riedinger, C.B., *et al*. The impact of surgical duration on complications after transurethral resection of the prostate: an analysis of NSQIP data. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2019. 22: 303.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30385836/
333. Bach, T., *et al*. Laser treatment of benign prostatic obstruction: basics and physical differences. Eur Urol, 2012. 61: 317.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22033173/
334. Xia, S.J., *et al*. Thulium laser versus standard transurethral resection of the prostate: a randomized prospective trial. Eur Urol, 2008. 53: 382.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17566639/

335. Jiang, H., *et al*. Safety and Efficacy of Thulium Laser Prostatectomy Versus Transurethral Resection of Prostate for Treatment of Benign Prostate Hyperplasia: A Meta-Analysis. Low Urin Tract Symptoms, 2016. 8: 165.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27619781/
336. Zhang, X., *et al*. Different lasers in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a network meta-analysis. Scientific reports, 2016. 6: 23503.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27009501/
337. Zhu, Y., *et al*. Thulium laser versus standard transurethral resection of the prostate for benign prostatic obstruction: a systematic review and meta-analysis. World J Urol, 2015. 33: 509.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25298242/
338. Zhao, C., *et al*. Thulium Laser Resection Versus Plasmakinetic Resection of Prostates in the Treatment of Benign Prostate Hyperplasia: A Meta-Analysis. J Laparoen Adv Surg Tech Part A, 2016. 26: 789.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27500451/
339. Deng, Z., *et al*. Thulium laser VapoResection of the prostate versus traditional transurethral resection of the prostate or transurethral plasmakinetic resection of prostate for benign prostatic obstruction: a systematic review and meta-analysis. World J Urol, 2018. 36: 1355.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29651642/
340. Lan, Y., *et al*. Thulium (Tm:YAG) laser vaporesection of prostate and bipolar transurethral resection of prostate in patients with benign prostate hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. Lasers Med Sci, 2018. 33: 1411.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29947009/
341. Hashim, H., *et al*. Thulium laser transurethral vaporesection of the prostate versus transurethral resection of the prostate for men with lower urinary tract symptoms or urinary retention (UNBLOCS): a randomised controlled trial. The Lancet, 2020. 396: 50.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32622397/
342. Cui, D., *et al*. A randomized trial comparing thulium laser resection to standard transurethral resection of the prostate for symptomatic benign prostatic hyperplasia: four-year follow-up results. World J Urol, 2014. 32: 683.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23913094/
343. Sun, F., *et al*. Long-term results of thulium laser resection of the prostate: a prospective study at multiple centers. World J Urol, 2015. 33: 503.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25487702/
344. Worthington, J., *et al*. Thulium laser transurethral vaporesection versus transurethral resection of the prostate for benign prostatic obstruction: The UNBLOCS RCT. Health Tech Ass, 2020. 24: 1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32901611/
345. Yang, Z., *et al*. Thulium laser enucleation versus plasmakinetic resection of the prostate: a randomized prospective trial with 18-month follow-up. Urology, 2013. 81: 396.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23374815/
346. Wei, H., *et al*. Thulium laser resection versus plasmakinetic resection of prostates larger than 80 ml. World J Urol, 2014. 32: 1077.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24264126/
347. Sener, T.E., *et al*. Thulium laser vaporesection of the prostate: Can we operate without interrupting oral antiplatelet/ anticoagulant therapy? Invest Clin Urol, 2017. 58: 192.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28480345/
348. Bansal, A., *et al*. Holmium Laser vs Monopolar Electrocautery Bladder Neck Incision for Prostates Less Than 30 Grams: A Prospective Randomized Trial. Urology, 2016. 93: 158.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27058689/
349. Lourenco, T., *et al*. The clinical effectiveness of transurethral incision of the prostate: a systematic review of randomised controlled trials. World J Urol, 2010. 28: 23.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20033744/
350. Kuntz, R.M., *et al*. Holmium laser enucleation of the prostate versus open prostatectomy for prostates greater than 100 grams: 5-year follow-up results of a randomised clinical trial. Eur Urol, 2008. 53: 160.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17869409/
351. Naspro, R., *et al*. Holmium laser enucleation of the prostate versus open prostatectomy for prostates >70 g: 24-month follow-up. Eur Urol, 2006. 50: 563.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16713070/

352. Skolarikos, A., *et al*. Eighteen-month results of a randomized prospective study comparing transurethral photoselective vaporization with transvesical open enucleation for prostatic adenomas greater than 80 cc. J Endourol, 2008. 22: 2333.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18837655/
353. Varkarakis, I., *et al*. Long-term results of open transvesical prostatectomy from a contemporary series of patients. Urology, 2004. 64: 306.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15302484/
354. Gratzke, C., *et al*. Complications and early postoperative outcome after open prostatectomy in patients with benign prostatic enlargement: results of a prospective multicenter study. J Urol, 2007. 177: 1419.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17382744/
355. Chen, S., *et al*. Plasmakinetic enucleation of the prostate compared with open prostatectomy for prostates larger than 100 grams: a randomized noninferiority controlled trial with long-term results at 6 years. Eur Urol, 2014. 66: 284.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24502959/
356. Li, M., *et al*. Endoscopic enucleation versus open prostatectomy for treating large benign prostatic hyperplasia: a meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One, 2015. 10: e0121265.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25826453/
357. Lin, Y., *et al*. Transurethral enucleation of the prostate versus transvesical open prostatectomy for large benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. World J Urol, 2016. 34: 1207.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26699627/
358. Ou, R., *et al*. Transurethral enucleation and resection of the prostate vs transvesical prostatectomy for prostate volumes >80 mL: a prospective randomized study. BJU Int, 2013. 112: 239.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23795788/
359. Rao, J.M., *et al*. Plasmakinetic enucleation of the prostate versus transvesical open prostatectomy for benign prostatic hyperplasia >80 mL: 12-month follow-up results of a randomized clinical trial. Urology, 2013. 82: 176.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23601443/
360. Geavlete, B., *et al*. Bipolar vaporization, resection, and enucleation versus open prostatectomy: optimal treatment alternatives in large prostate cases? J Endourol, 2015. 29: 323.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25111385/
361. Geavlete, B., *et al*. Bipolar plasma enucleation of the prostate vs open prostatectomy in large benign prostatic hyperplasia cases - a medium term, prospective, randomized comparison. BJU Int, 2013. 111: 793.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23469933/
362. Salonia, A., *et al*. Holmium laser enucleation versus open prostatectomy for benign prostatic hyperplasia: an inpatient cost analysis. Urology, 2006. 68: 302.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16904441/
363. Zhang, Y., *et al*. Transurethral holmium laser enucleation for prostate adenoma greater than 100 g. Zhonghua Nan Ke Xue, 2007. 13: 1091.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18284057/
364. Tubaro, A., *et al*. A prospective study of the safety and efficacy of suprapubic transvesical prostatectomy in patients with benign prostatic hyperplasia. J Urol, 2001. 166: 172.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11435849/
365. Neill, M.G., *et al*. Randomized trial comparing holmium laser enucleation of prostate with plasmakinetic enucleation of prostate for treatment of benign prostatic hyperplasia. Urology, 2006. 68: 1020.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17095078/
366. Li, K., *et al*. A Novel Modification of Transurethral Enucleation and Resection of the Prostate in Patients With Prostate Glands Larger than 80 mL: Surgical Procedures and Clinical Outcomes. Urology, 2018. 113: 153.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29203184/
367. Zhao, Z., *et al*. A prospective, randomised trial comparing plasmakinetic enucleation to standard transurethral resection of the prostate for symptomatic benign prostatic hyperplasia: three-year follow-up results. Eur Urol, 2010. 58: 752.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20800340/

368. Zhang, K., *et al*. Plasmakinetic Vapor Enucleation of the Prostate with Button Electrode versus Plasmakinetic Resection of the Prostate for Benign Prostatic Enlargement >90 ml: Perioperative and 3-Month Follow-Up Results of a Prospective, Randomized Clinical Trial. Urol Int, 2015. 95: 260.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26044933/
369. Wang, Z., *et al*. A prospective, randomised trial comparing transurethral enucleation with bipolar system (TUEB) to monopolar resectoscope enucleation of the prostate for symptomatic benign prostatic hyperplasia. Biomed Res, 2017. 28.
https://www.alliedacademies.org/abstract/a-prospective-randomised-trial-comparing-transurethral-enucleation-with-bipolar-system-tueb-to-monopolar-resectoscope-enucleation--7722.html
370. Ran, L., *et al*. Comparison of fluid absorption between transurethral enucleation and transurethral resection for benign prostate hyperplasia. Urol Int, 2013. 91: 26.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23571450/
371. Luo, Y.H., *et al*. Plasmakinetic enucleation of the prostate vs plasmakinetic resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia: comparison of outcomes according to prostate size in 310 patients. Urology, 2014. 84: 904.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25150180/
372. Zhu, L., *et al*. Electrosurgical enucleation versus bipolar transurethral resection for prostates larger than 70 ml: a prospective, randomized trial with 5-year followup. J Urol, 2013. 189: 1427.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23123549/
373. Tian, J., *et al*. Comparative study of the effectiveness and safety of transurethral bipolar plasmakinetic enucleation of the prostate and transurethral bipolar plasmakinetic resection of the prostate for massive benign prostate hyperplasia (>80 ml). Med Sci Monitor, 2020. 26: e921272.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32339160/
374. Samir, M., *et al*. Two-year Follow-up in Bipolar Transurethral Enucleation and Resection of the Prostate in Comparison with Bipolar Transurethral Resection of the Prostate in Treatment of Large Prostates. Randomized Controlled Trial. Urology, 2019. 133: 192.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31404581/
375. Zhang, Y., *et al*. Efficacy and safety of enucleation vs. resection of prostate for treatment of benign prostatic hyperplasia: a meta-analysis of randomized controlled trials. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2019.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30816336/
376. Arcaniolo, D., *et al*. Bipolar endoscopic enucleation versus bipolar transurethral resection of the prostate: an ESUT systematic review and cumulative analysis. World J Urol, 2020. 38: 1177.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31346761/
377. Liu, Q.-L., *et al*. Comparison of the Transurethral Resection of the Prostate by Traditional Versus Preserved Urethral Mucosa of the Prostatic Apex. J Endourol, 2020. 34: 482.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31964193/
378. Gilling, P.J., *et al*. Combination holmium and Nd:YAG laser ablation of the prostate: initial clinical experience. J Endourol, 1995. 9: 151.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7633476/
379. Tan, A., *et al*. Meta-analysis of holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate for symptomatic prostatic obstruction. Br J Surg, 2007. 94: 1201.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17729384/
380. Yin, L., *et al*. Holmium laser enucleation of the prostate versus transurethral resection of the prostate: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Endourol, 2013. 27: 604.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23167266/
381. Qian, X., *et al*. Functional outcomes and complications following B-TURP versus HoLEP for the treatment of benign prostatic hyperplasia: a review of the literature and Meta-analysis. Aging Male, 2017. 20: 184.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28368238/
382. Gilling, P.J., *et al*. Long-term results of a randomized trial comparing holmium laser enucleation of the prostate and transurethral resection of the prostate: results at 7 years. BJU Int, 2012. 109: 408.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21883820/
383. Chen, Y.B., *et al*. A prospective, randomized clinical trial comparing plasmakinetic resection of the prostate with holmium laser enucleation of the prostate based on a 2-year followup. J Urol, 2013. 189: 217.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23174256/

384. Gu, M., *et al*. Comparison of Holmium Laser Enucleation and Plasmakinetic Resection of Prostate: A Randomized Trial with 72-Month Follow-Up. J Endourol, 2018. 32: 139.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29239228/
385. Elshal, A.M., *et al*. Randomised trial of bipolar resection vs holmium laser enucleation vs Greenlight laser vapo-enucleation of the prostate for treatment of large benign prostate obstruction: 3-years outcomes. BJU Int, 2020. 126: 731.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32633020/
386. Higazy, A., *et al*. Holmium laser enucleation of the prostate versus bipolar transurethral enucleation of the prostate in management of benign prostatic hyperplasia: A randomized controlled trial. Int J Urol, 2021. 28: 333.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33327043/
387. Heidar, N.A., *et al*. Laser enucleation of the prostate versus transurethral resection of the prostate: perioperative outcomes from the ACS NSQIP database. World J Urol, 2020. 38: 2891.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32036397/
388. Lourenco, T., *et al*. Alternative approaches to endoscopic ablation for benign enlargement of the prostate: systematic review of randomised controlled trials. Bmj, 2008. 337: a449.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18595932/
389. Huang, K.C., *et al*. Combination of Thulium Laser Incision and Bipolar Resection Offers Higher Resection Velocity than Bipolar Resection Alone in Large Prostates. Urol J, 2019. 16: 397.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30318570/
390. Bozzini, G., *et al*. A prospective multicenter randomized comparison between Holmium Laser Enucleation of the Prostate (HoLEP) and Thulium Laser Enucleation of the Prostate (ThuLEP). World J Urol, 2020.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32997262/
391. El Tayeb, M.M., *et al*. Holmium Laser Enucleation of the Prostate in Patients Requiring Anticoagulation. J Endourol, 2016. 30: 805.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27065437/
392. Sun, J., *et al*. Safety and feasibility study of holmium laser enucleation of the prostate (HOLEP) on patients receiving dual antiplatelet therapy (DAPT). World J Urol, 2018. 36: 271.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29138929/
393. Briganti, A., *et al*. Impact on sexual function of holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate: results of a prospective, 2-center, randomized trial. J Urol, 2006. 175: 1817.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16600770/
394. Li, Z., *et al*. The impact of surgical treatments for lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia on male erectile function: A systematic review and network meta-analysis. Medicine (Baltimore), 2016. 95: e3862.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27310968/
395. Elshal, A.M., *et al*. Prospective controlled assessment of men's sexual function changes following Holmium laser enucleation of the prostate for treatment of benign prostate hyperplasia. Int Urol Nephrol, 2017. 49: 1741.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28780626/
396. Kim, M., *et al*. Pilot study of the clinical efficacy of ejaculatory hood sparing technique for ejaculation preservation in Holmium laser enucleation of the prostate. Int J Impot Res, 2015. 27: 20.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25007827/
397. Liu, Y., *et al*. Impact on sexual function of endoscopic enucleation vs transurethral resection of the prostate for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia: A systematic review and meta-analysis. J Endourol, 2020. 34: 1064.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32242462/
398. Cacciamani, G.E., *et al*. Anterograde ejaculation preservation after endoscopic treatments in patients with bladder outlet obstruction: systematic review and pooled-analysis of randomized clinical trials. Minerva Urol Nefrol, 2019. 71: 427.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31487977/
399. Elzayat, E.A., *et al*. Holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP): long-term results, reoperation rate, and possible impact of the learning curve. Eur Urol, 2007. 52: 1465.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17498867/
400. Du, C., *et al*. Holmium laser enucleation of the prostate: the safety, efficacy, and learning experience in China. J Endourol, 2008. 22: 1031.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18377236/

401. Robert, G., *et al*. Multicentre prospective evaluation of the learning curve of holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP). BJU Int, 2016. 117: 495.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25781490/
402. Aho, T., *et al*. Description of a modular mentorship programme for holmium laser enucleation of the prostate. World J Urol, 2015. 33: 497.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25271105/
403. Enikeev, D., *et al*. A Randomized Trial Comparing The Learning Curve of 3 Endoscopic Enucleation Techniques (HoLEP, ThuFLEP, and MEP) for BPH Using Mentoring Approach-Initial Results. Urology, 2018. 121: 51.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30053397/
404. Yang, Z., *et al*. Comparison of thulium laser enucleation and plasmakinetic resection of the prostate in a randomized prospective trial with 5-year follow-up. Lasers Med Sci, 2016. 31: 1797.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27677474/
405. Hartung, F.O., *et al*. Holmium Versus Thulium Laser Enucleation of the Prostate: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Eur Urol Focus, 2021.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33840611/
406. Zhang, F., *et al*. Thulium laser versus holmium laser transurethral enucleation of the prostate: 18-month follow-up data of a single center. Urology, 2012. 79: 869.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22342411/
407. Feng, L., *et al*. Thulium Laser Enucleation Versus Plasmakinetic Enucleation of the Prostate: A Randomized Trial of a Single Center. J Endourol, 2016. 30: 665.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26886719/
408. Bach, T., *et al*. Thulium:YAG vapoenucleation in large volume prostates. J Urol, 2011. 186: 2323.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22014812/
409. Hauser, S., *et al*. Thulium laser (Revolix) vapoenucleation of the prostate is a safe procedure in patients with an increased risk of hemorrhage. Urol Int, 2012. 88: 390.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22627127/
410. Netsch, C., *et al*. Safety and effectiveness of Thulium VapoEnucleation of the prostate (ThuVEP) in patients on anticoagulant therapy. World J Urol, 2014. 32: 165.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23657354/
411. Netsch, C., *et al*. Comparison of 120-200 W 2 µm thulium:yttrium-aluminum-garnet vapoenucleation of the prostate. J Endourol, 2012. 26: 224.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22191688/
412. Becker, B., *et al*. Thulium vapoenucleation of the prostate (ThuVEP) for prostates larger than 85 ml: long-term durability of the procedure. Lasers Med Sci, 2019. 34: 1637.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30838464/
413. Hanada, I., *et al*. Functional outcomes of transurethral thulium laser enucleation versus bipolar transurethral resection for benign prostatic hyperplasia over a period of 12 months: A prospective randomized study. Int J Urol, 2020. 27: 974.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33241599/
414. Xiao, K.W., *et al*. Enucleation of the prostate for benign prostatic hyperplasia thulium laser versus holmium laser: a systematic review and meta-analysis. Lasers Med Sci, 2019.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30604345/
415. Chang, C.H., *et al*. Vapoenucleation of the prostate using a high-power thulium laser: a one-year follow-up study. BMC Urol, 2015. 15: 40.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25956819/
416. Gross, A.J., *et al*. Complications and early postoperative outcome in 1080 patients after thulium vapoenucleation of the prostate: results at a single institution. Eur Urol, 2013. 63: 859.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23245687/
417. Tiburtius, C., *et al*. Impact of thulium VapoEnucleation of the prostate on erectile function: a prospective analysis of 72 patients at 12-month follow-up. Urology, 2014. 83: 175.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24103563/
418. Wang, Y., *et al*. Impact of 120-W 2-mum continuous wave laser vapoenucleation of the prostate on sexual function. Lasers Med Sci, 2014. 29: 689.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23828495/
419. Lusuardi, L., *et al*. Safety and efficacy of Eraser laser enucleation of the prostate: preliminary report. J Urol, 2011. 186: 1967.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21944122/

420. Zhang, J., *et al*. 1470 nm Diode Laser Enucleation vs Plasmakinetic Resection of the Prostate for Benign Prostatic Hyperplasia: A Randomized Study. J Endourol, 2019. 33: 211.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30489151/
421. Zou, Z., *et al*. Dual-centre randomized-controlled trial comparing transurethral endoscopic enucleation of the prostate using diode laser vs. bipolar plasmakinetic for the treatment of LUTS secondary of benign prostate obstruction: 1-year follow-up results. World J Urol, 2018.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29459994/
422. Xu, A., *et al*. A randomized trial comparing diode laser enucleation of the prostate with plasmakinetic enucleation and resection of the prostate for the treatment of benign prostatic hyperplasia. J Endourol, 2013. 27: 1254.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23879477/
423. Wu, G., *et al*. A comparative study of diode laser and plasmakinetic in transurethral enucleation of the prostate for treating large volume benign prostatic hyperplasia: a randomized clinical trial with 12-month follow-up. Lasers Med Sci, 2016. 31: 599.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26822403/
424. He, G., *et al*. Comparison of Diode Laser (980 nm) Enucleation vs Holmium Laser Enucleation of the Prostate for the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia: A Randomized Controlled Trial with 12-Month Follow-Up. J Endourol, 2019. 33: 843.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31298571/
425. Mariano, M.B., *et al*. Laparoscopic prostatectomy with vascular control for benign prostatic hyperplasia. J Urol, 2002. 167: 2528.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11992078/
426. Sotelo, R., *et al*. Robotic simple prostatectomy. J Urol, 2008. 179: 513.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18076926/
427. Lucca, I., *et al*. Outcomes of minimally invasive simple prostatectomy for benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. World J Urol, 2015. 33: 563.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24879405/
428. Li, J., *et al*. Comparison Between Minimally Invasive Simple Prostatectomy and Open Simple Prostatectomy for Large Prostates: A Systematic Review and Meta-Analysis of Comparative Trials. J Endourol, 2019. 33: 767.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31244334/
429. Velotti, G., *et al*. Holmium laser enucleation of prostate versus minimally invasive simple prostatectomy for large volume (≥120 ml) prostate glands: a prospective multicenter randomized study. Minerva Urol Nephrol, 2021. 73: 638.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33200899/
430. Autorino, R., *et al*. Perioperative Outcomes of Robotic and Laparoscopic Simple Prostatectomy: A European-American Multi-institutional Analysis. Eur Urol, 2015. 68: 86.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25484140/
431. Pokorny, M., *et al*. Robot-assisted Simple Prostatectomy for Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Enlargement: Surgical Technique and Outcomes in a High-volume Robotic Centre. Eur Urol, 2015. 68: 451.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25887786/
432. Sorokin, I., *et al*. Robot-Assisted Versus Open Simple Prostatectomy for Benign Prostatic Hyperplasia in Large Glands: A Propensity Score-Matched Comparison of Perioperative and Short-Term Outcomes. J Endourol, 2017. 31: 1164.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28854815/
433. Stoddard, M.D., *et al*. Standardization of 532 nm Laser Terminology for Surgery in Benign Prostatic Hyperplasia: A Systematic Review. J Endourol, 2020. 34: 121.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31880953/
434. Gomez Sancha, F., *et al*. Common trend: move to enucleation-Is there a case for GreenLight enucleation? Development and description of the technique. World J Urol, 2015. 33: 539.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24929643/
435. Law, K.W., *et al*. Anatomic GreenLight laser vaporization-incision technique for benign prostatic hyperplasia using the XPS LBO-180W system: How I do it. Can J Urol, 2019. 26: 9963.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31629449/
436. Elshal, A.M., *et al*. Prospective Assessment of Learning Curve of Holmium Laser Enucleation of the Prostate for Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia Using a Multidimensional Approach. J Urol, 2017. 197: 1099.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27825972/

437. Botto, H., *et al*. Electrovaporization of the prostate with the Gyrus device. J Endourol, 2001. 15: 313.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11339400/
438. Bucuras, V., *et al*. Bipolar vaporization of the prostate: Is it ready for the primetime? Ther Adv Urol, 2011. 3: 257.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22164195/
439. Reich, O., *et al*. Plasma Vaporisation of the Prostate: Initial Clinical Results. Eur Urol, 2010. 57: 693.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/50533904/
440. Reich, O., *et al*. In vitro comparison of transurethral vaporization of the prostate (TUVP), resection of the prostate (TURP), and vaporization-resection of the prostate (TUVRP). Urol Res, 2002. 30: 15.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11942320/
441. Gallucci, M., *et al*. Transurethral electrovaporization of the prostate vs. transurethral resection. Results of a multicentric, randomized clinical study on 150 patients. Eur Urol, 1998. 33: 359.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9612677/
442. Poulakis, V., *et al*. Transurethral electrovaporization vs transurethral resection for symptomatic prostatic obstruction: a meta-analysis. BJU Int, 2004. 94: 89.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15217438/
443. Dunsmuir, W.D., *et al*. Gyrus bipolar electrovaporization vs transurethral resection of the prostate: a randomized prospective single-blind trial with 1 y follow-up. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2003. 6: 182.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12806380/
444. Fung, B.T., *et al*. Prospective randomized controlled trial comparing plasmakinetic vaporesection and conventional transurethral resection of the prostate. Asian J Surg, 2005. 28: 24.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15691793/
445. Karaman, M.I., *et al*. Comparison of transurethral vaporization using PlasmaKinetic energy and transurethral resection of prostate: 1-year follow-up. J Endourol, 2005. 19: 734.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16053367/
446. Hon, N.H., *et al*. A prospective, randomized trial comparing conventional transurethral prostate resection with PlasmaKinetic vaporization of the prostate: physiological changes, early complications and long-term followup. J Urol, 2006. 176: 205.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16753403/
447. Kaya, C., *et al*. The long-term results of transurethral vaporization of the prostate using plasmakinetic energy. BJU Int, 2007. 99: 845.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17378844/
448. Geavlete, B., *et al*. Transurethral resection (TUR) in saline plasma vaporization of the prostate vs standard TUR of the prostate: 'the better choice' in benign prostatic hyperplasia? BJU Int, 2010. 106: 1695.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20518763/
449. Nuhoglu, B., *et al*. The role of bipolar transurethral vaporization in the management of benign prostatic hyperplasia. Urol Int, 2011. 87: 400.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/51717888/
450. Zhang, S.Y., *et al*. Efficacy and safety of bipolar plasma vaporization of the prostate with "button-type" electrode compared with transurethral resection of prostate for benign prostatic hyperplasia. Chin Med J (Engl), 2012. 125: 3811.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23106879/
451. Falahatkar, S., *et al*. Bipolar transurethral vaporization: a superior procedure in benign prostatic hyperplasia: a prospective randomized comparison with bipolar TURP. Int Braz J Urol, 2014. 40: 346.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25010300/
452. Geavlete, B., *et al*. Continuous vs conventional bipolar plasma vaporisation of the prostate and standard monopolar resection: A prospective, randomised comparison of a new technological advance. BJU Int, 2014. 113: 288.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/52898764/
453. Yip, S.K., *et al*. A randomized controlled trial comparing the efficacy of hybrid bipolar transurethral vaporization and resection of the prostate with bipolar transurethral resection of the prostate. J Endourol, 2011. 25: 1889.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21923418/
454. Elsakka, A.M., *et al*. A prospective randomised controlled study comparing bipolar plasma vaporisation of the prostate to monopolar transurethral resection of the prostate. Arab J Urol, 2016. 14: 280.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27900218/

455. Lee, S.W., *et al*. Transurethral procedures for lower urinary tract symptoms resulting from benign prostatic enlargement: A quality and meta-analysis. Int Neurourol J, 2013. 17: 59.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23869269/
456. Wroclawski, M.L., *et al*. 'Button type' bipolar plasma vaporisation of the prostate compared with standard transurethral resection: A systematic review and meta-analysis of short-term outcome studies. BJU Int, 2016. 117: 662.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26299915/
457. Robert, G., *et al*. Bipolar plasma vaporization of the prostate: ready to replace GreenLight? A systematic review of randomized control trials. World J Urol, 2015. 33: 549.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25159871/
458. Thangasamy, I.A., *et al*. Photoselective vaporisation of the prostate using 80-W and 120-W laser versus transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia: a systematic review with meta-analysis from 2002 to 2012. Eur Urol, 2012. 62: 315.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22575913/
459. Bouchier-Hayes, D.M., *et al*. A randomized trial of photoselective vaporization of the prostate using the 80-W potassium-titanyl-phosphate laser vs transurethral prostatectomy, with a 1-year follow-up. BJU Int, 2010. 105: 964.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19912196/
460. Capitan, C., *et al*. GreenLight HPS 120-W laser vaporization versus transurethral resection of the prostate for the treatment of lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia: a randomized clinical trial with 2-year follow-up. Eur Urol, 2011. 60: 734.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21658839/
461. Skolarikos, A., *et al*., 80W PVP versus TURP: results of a randomized prospective study at 12 months of follow-up. , in Abstract presented at: American Urological Association annual meeting. 2008: Orlando, FL, USA.
462. Zhou, Y., *et al*. Greenlight high-performance system (HPS) 120-W laser vaporization versus transurethral resection of the prostate for the treatment of benign prostatic hyperplasia: a meta-analysis of the published results of randomized controlled trials. Lasers Med Sci, 2016. 31: 485.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26868032/
463. Thomas, J.A., *et al*. A Multicenter Randomized Noninferiority Trial Comparing GreenLight-XPS Laser Vaporization of the Prostate and Transurethral Resection of the Prostate for the Treatment of Benign Prostatic Obstruction: Two-yr Outcomes of the GOLIATH Study. Eur Urol, 2016. 69: 94.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26283011/
464. Al-Ansari, A., *et al*. GreenLight HPS 120-W laser vaporization versus transurethral resection of the prostate for treatment of benign prostatic hyperplasia: a randomized clinical trial with midterm follow-up. Eur Urol, 2010. 58: 349.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20605316/
465. Pereira-Correia, J.A., *et al*. GreenLight HPS 120-W laser vaporization vs transurethral resection of the prostate (<60 mL): a 2-year randomized double-blind prospective urodynamic investigation. BJU Int, 2012. 110: 1184.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22257240/
466. Kang, D.H., *et al*. A Systematic Review and Meta-Analysis of Functional Outcomes and Complications Following the Photoselective Vaporization of the Prostate and Monopolar Transurethral Resection of the Prostate. World J Men's Health, 2016. 34: 110.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27574594/
467. Elmansy, H., *et al*. Holmium laser enucleation versus photoselective vaporization for prostatic adenoma greater than 60 ml: preliminary results of a prospective, randomized clinical trial. J Urol, 2012. 188: 216.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22591968/
468. Ghobrial, F.K., *et al*. A randomized trial comparing bipolar transurethral vaporization of the prostate with GreenLight laser (xps-180watt) photoselective vaporization of the prostate for treatment of small to moderate benign prostatic obstruction: outcomes after 2 years. BJU Int, 2020. 125: 144.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31621175/
469. Chung, D.E., *et al*. Outcomes and complications after 532 nm laser prostatectomy in anticoagulated patients with benign prostatic hyperplasia. J Urol, 2011. 186: 977.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21791350/
470. Reich, O., *et al*. High power (80 W) potassium-titanyl-phosphate laser vaporization of the prostate in 66 high risk patients. J Urol, 2005. 173: 158.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15592063/

471. Ruszat, R., *et al*. Safety and effectiveness of photoselective vaporization of the prostate (PVP) in patients on ongoing oral anticoagulation. Eur Urol, 2007. 51: 1031.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16945475/
472. Sandhu, J.S., *et al*. Photoselective laser vaporization prostatectomy in men receiving anticoagulants. J Endourol, 2005. 19: 1196.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16359214/
473. Lee, D.J., *et al*. Laser Vaporization of the Prostate With the 180-W XPS-Greenlight Laser in Patients With Ongoing Platelet Aggregation Inhibition and Oral Anticoagulation. Urology, 2016. 91: 167.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26829717/
474. Jackson, R.E., *et al*. Risk factors for delayed hematuria following photoselective vaporization of the prostate. J Urol, 2013. 190: 903.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23538242/
475. Knapp, G.L., *et al*. Perioperative adverse events in patients on continued anticoagulation undergoing photoselective vaporisation of the prostate with the 180-W Greenlight lithium triborate laser. BJU Int, 2017. 119: 33.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28544292/
476. Woo, H., *et al*. Outcome of GreenLight HPS 120-W laser therapy in specific patient populations: those in retention, on anticoagulants, and with large prostates (>80 ml). Eur Urol Suppl, 2008. 7: 378.
https://www.academia.edu/19832208/
477. Rajbabu, K., *et al*. Photoselective vaporization of the prostate with the potassium-titanyl-phosphate laser in men with prostates of >100 mL. BJU Int, 2007. 100: 593.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17511771/
478. Ruszat, R., *et al*. Photoselective vaporization of the prostate: subgroup analysis of men with refractory urinary retention. Eur Urol, 2006. 50: 1040.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16481099/
479. Horasanli, K., *et al*. Photoselective potassium titanyl phosphate (KTP) laser vaporization versus transurethral resection of the prostate for prostates larger than 70 mL: a short-term prospective randomized trial. Urology, 2008. 71: 247.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18308094/
480. Alivizatos, G., *et al*. Transurethral photoselective vaporization versus transvesical open enucleation for prostatic adenomas >80ml: 12-mo results of a randomized prospective study. Eur Urol, 2008. 54: 427.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18069117/
481. Bouchier-Hayes, D.M., *et al*. KTP laser versus transurethral resection: early results of a randomized trial. J Endourol, 2006. 20: 580.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16903819/
482. Bruyere, F., *et al*. Influence of photoselective vaporization of the prostate on sexual function: results of a prospective analysis of 149 patients with long-term follow-up. Eur Urol, 2010. 58: 207.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20466480/
483. Razzaghi, M.R., *et al*. Diode laser (980 nm) vaporization in comparison with transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia: randomized clinical trial with 2-year follow-up. Urology, 2014. 84: 526.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25168526/
484. Cetinkaya, M., *et al*. 980-Nm Diode Laser Vaporization versus Transurethral Resection of the Prostate for Benign Prostatic Hyperplasia: Randomized Controlled Study. Urol J, 2015. 12: 2355.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26571321/
485. Chiang, P.H., *et al*. GreenLight HPS laser 120-W versus diode laser 200-W vaporization of the prostate: comparative clinical experience. Lasers Surg Med, 2010. 42: 624.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20806388/
486. Ruszat, R., *et al*. Prospective single-centre comparison of 120-W diode-pumped solid-state high-intensity system laser vaporization of the prostate and 200-W high-intensive diode-laser ablation of the prostate for treating benign prostatic hyperplasia. BJU Int, 2009. 104: 820.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19239441/
487. Seitz, M., *et al*. The diode laser: a novel side-firing approach for laser vaporisation of the human prostate--immediate efficacy and 1-year follow-up. Eur Urol, 2007. 52: 1717.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17628326/
488. Shaker, H.S., *et al*. Quartz head contact laser fiber: a novel fiber for laser ablation of the prostate using the 980 nm high power diode laser. J Urol, 2012. 187: 575.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22177175/

489. MacRae, C., *et al*. How I do it: Aquablation of the prostate using the AQUABEAM system. Can J Urol, 2016. 23: 8590.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27995858/
490. Gilling, P., *et al*. WATER: A Double-Blind, Randomized, Controlled Trial of Aquablation vs Transurethral Resection of the Prostate in Benign Prostatic Hyperplasia. J Urol, 2018. 199: 1252.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29360529/
491. Kasivisvanathan, V., *et al*. Aquablation versus transurethral resection of the prostate: 1 year United States - cohort outcomes. Can J Urol, 2018. 25: 9317.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29900819/
492. Gilling, P.J., *et al*. Randomized Controlled Trial of Aquablation versus Transurethral Resection of the Prostate in Benign Prostatic Hyperplasia: One-year Outcomes. Urology, 2019. 125: 169.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30552937/
493. Gilling, P., *et al*. Two-Year Outcomes After Aquablation Compared to TURP: Efficacy and Ejaculatory Improvements Sustained. Adv Ther, 2019. 36: 1326.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31028614/
494. Gilling, P., *et al*. Three-year outcomes after Aquablation therapy compared to TURP: results from a blinded randomized trial. Can J Urol, 2020. 27: 10072.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32065861/
495. Bach, T., *et al*. Aquablation of the prostate: single-center results of a non-selected, consecutive patient cohort. World J Urol, 2019. 37: 1369.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30288598/
496. Plante, M., *et al*. Symptom relief and anejaculation after aquablation or transurethral resection of the prostate: subgroup analysis from a blinded randomized trial. BJU Int, 2019. 123: 651.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29862630/
497. Desai, M., *et al*. Aquablation for benign prostatic hyperplasia in large prostates (80-150 mL): 6-month results from the WATER II trial. BJU Int, 2019.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30734990/
498. Bhojani, N., *et al*. Aquablation for Benign Prostatic Hyperplasia in Large Prostates (80-150 cc): 1-Year Results. Urology, 2019. 129: 1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31059728/
499. Nguyen, D.-D., *et al*. WATER versus WATER II 2-Year Update: Comparing Aquablation Therapy for Benign Prostatic Hyperplasia in 30-80-cm3 and 80-150-cm3 Prostates. Eur Urol Focus Open Sci, 2021. 25: 21.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34337500/
500. Pimentel, M.A., *et al*. Urodynamic Outcomes After Aquablation. Urology, 2019. 126: 165.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30721737
501. Nguyen, D.-D., *et al*. Waterjet Ablation Therapy for Endoscopic Resection of prostate tissue trial (WATER) vs WATER II: comparing Aquablation therapy for benign prostatic hyperplasia in 30-80 and 80-150 mL prostates. BJU Int, 2020. 125: 112.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31599044/
502. Suarez-Ibarrola, R., *et al*. Efficacy and safety of aquablation of the prostate for patients with symptomatic benign prostatic enlargement: a systematic review. World J Urol, 2020. 38: 1147.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/Efficacy and safety of aquablation of the prostate for patients with symptomatic benign prostatic enlargement: a systematic review./
503. Abt, D., *et al*. Comparison of prostatic artery embolisation (PAE) versus transurethral resection of the prostate (TURP) for benign prostatic hyperplasia: randomised, open label, non-inferiority trial. BMJ, 2018. 361: k2338.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29921613/
504. Zhang, J.L., *et al*. Effectiveness of Contrast-enhanced MR Angiography for Visualization of the Prostatic Artery prior to Prostatic Arterial Embolization. Radiology, 2019: 181524.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30806596/
505. Pisco, J.M., *et al*. Randomised Clinical Trial of Prostatic Artery Embolisation Versus a Sham Procedure for Benign Prostatic Hyperplasia. Eur J, 2020. 77: 354.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31831295/
506. Gao, Y.A., *et al*. Benign prostatic hyperplasia: prostatic arterial embolization versus transurethral resection of the prostate--a prospective, randomized, and controlled clinical trial. Radiology, 2014. 270: 920.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24475799/

507. Carnevale, F.C., *et al*. Transurethral Resection of the Prostate (TURP) Versus Original and PErFecTED Prostate Artery Embolization (PAE) Due to Benign Prostatic Hyperplasia (BPH): Preliminary Results of a Single Center, Prospective, Urodynamic-Controlled Analysis. Cardiovasc Intervent Radiol, 2016. 39: 44.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26506952/
508. Radwan, A., *et al*. Prostatic artery embolization versus transurethral resection of the prostate in management of benign prostatic hyperplasia. Prostate Int, 2020. 8: 130.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33102395/
509. Abt, D., *et al*. Prostatic Artery Embolisation Versus Transurethral Resection of the Prostate for Benign Prostatic Hyperplasia: 2-yr Outcomes of a Randomised, Open-label, Single-centre Trial. Eur J, 2021.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33612376/
510. Zumstein, V., *et al*. Prostatic Artery Embolization versus Standard Surgical Treatment for Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol Focus, 2018. 5: 1091.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30292422
511. Knight, G.M., *et al*. Systematic Review and Meta-analysis Comparing Prostatic Artery Embolization to Gold-Standard Transurethral Resection of the Prostate for Benign Prostatic Hyperplasia. Cardiovasc Intervent Radiol, 2021. 44: 183.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33078236/
512. Xiang, P., *et al*. A Systematic Review and Meta-analysis of Prostatic Urethral Lift for Male Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia. Eur Urol Focus Open Sci, 2020. 19: 3.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34337448/
513. Ayyagari, R., *et al*. Prostatic Artery Embolization in Nonindex Benign Prostatic Hyperplasia Patients: Single-center Outcomes for Urinary Retention and Gross Prostatic Hematuria. Urology, 2020. 136: 212.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31734349/
514. Shim, S.R., *et al*. Efficacy and Safety of Prostatic Arterial Embolization: Systematic Review with Meta-Analysis and Meta-Regression. J Urol, 2017. 197: 465.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27592008/
515. Jiang, Y.L., *et al*. Transurethral resection of the prostate versus prostatic artery embolization in the treatment of benign prostatic hyperplasia: A meta-analysis. BMC Urology, 2019. 19: 11.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30691478/
516. Xu, X.J., *et al*. An updated meta-analysis of prostatic arterial embolization versus transurethral resection of the prostate in the treatment of benign prostatic hyperplasia. World J Urol, 2020. 38: 2455.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31813027/
517. Moreira, A.M., *et al*. A Review of Adverse Events Related to Prostatic Artery Embolization for Treatment of Bladder Outlet Obstruction Due to BPH. Cardiovasc Intervent Radiol, 2017. 40: 1490.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28795212/
518. Ray, A.F., *et al*. Efficacy and safety of prostate artery embolization for benign prostatic hyperplasia: an observational study and propensity-matched comparison with transurethral resection of the prostate (the UK-ROPE study). BJU Int, 2018. 122: 270.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29645352/
519. Zumstein, V., *et al*. Radiation Exposure During Prostatic Artery Embolisation: A Systematic Review and Calculation of Associated Risks. Eur Urol Focus, 2020. 7: 608.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32418877/
520. National Institute for Health and Care Excellence. Prostate artery embolisation for lower urinary tract symptoms caused by benign prostatic hyperplasia. NICE Guidelines, 2018.
https://www.nice.org.uk/guidance/ipg611
521. Abt, D., *et al*. Outcome prediction of prostatic artery embolization: post hoc analysis of a randomized, open-label, non-inferiority trial. BJU Int, 2019. 124: 134.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30499637/
522. McVary, K.T., *et al*. Erectile and Ejaculatory Function Preserved With Convective Water Vapor Energy Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia: Randomized Controlled Study. J Sex Med, 2016. 13: 924.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27129767/
523. Roehrborn, C.G., *et al*. Convective Thermal Therapy: Durable 2-Year Results of Randomized Controlled and Prospective Crossover Studies for Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Due to Benign Prostatic Hyperplasia. J Urol, 2017. 197: 1507.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27993667/

524. McVary, K.T., *et al*. Rezum Water Vapor Thermal Therapy for Lower Urinary Tract Symptoms Associated With Benign Prostatic Hyperplasia: 4-Year Results From Randomized Controlled Study. Urology, 2019. 126: 171.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30677455/
525. Kang, T.W., *et al*. Convective radiofrequency water vapour thermal therapy for lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. Cochrane Database Syst Rev, 2020. 2020: CD013251.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32212174/
526. Miller, L.E., *et al*. Water vapor thermal therapy for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: Systematic review and meta-analysis. Medicine, 2020. 99: e21365.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32791742/
527. Chin, P.T., *et al*. Prostatic urethral lift: two-year results after treatment for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. Urology, 2012. 79: 5.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22202539/
528. McNicholas, T.A., *et al*. Minimally invasive prostatic urethral lift: surgical technique and multinational experience. Eur Urol, 2013. 64: 292.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23357348/
529. Roehrborn, C.G., *et al*. The prostatic urethral lift for the treatment of lower urinary tract symptoms associated with prostate enlargement due to benign prostatic hyperplasia: the L.I.F.T. Study. J Urol, 2013. 190: 2161.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23764081/
530. Woo, H.H., *et al*. Safety and feasibility of the prostatic urethral lift: a novel, minimally invasive treatment for lower urinary tract symptoms (LUTS) secondary to benign prostatic hyperplasia (BPH). BJU Int, 2011. 108: 82.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21554526/
531. Woo, H.H., *et al*. Preservation of sexual function with the prostatic urethral lift: a novel treatment for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. J Sex Med, 2012. 9: 568.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22172161/
532. Perera, M., *et al*. Prostatic urethral lift improves urinary symptoms and flow while preserving sexual function for men with benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. Eur Urol, 2015. 67: 704.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25466940/
533. Roehrborn, C.G., *et al*. Three year results of the prostatic urethral L.I.F.T. study. Can J Urol, 2015. 22: 7772.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26068624/
534. Roehrborn, C.G., *et al*. Five year results of the prospective randomized controlled prostatic urethral L.I.F.T. study. Can J Urol, 2017. 24: 8802.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28646935/
535. Sonksen, J., *et al*. Prospective, Randomized, Multinational Study of Prostatic Urethral Lift Versus Transurethral Resection of the Prostate: 12-month Results from the BPH6 Study. Eur Urol, 2015. 68: 643.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25937539/
536. Gratzke, C., *et al*. Prostatic urethral lift vs transurethral resection of the prostate: 2-year results of the BPH6 prospective, multicentre, randomized study. BJU Int, 2017. 119: 767.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27862831/
537. Eure, G., *et al*. Real-World Evidence of Prostatic Urethral Lift Confirms Pivotal Clinical Study Results: 2-Year Outcomes of a Retrospective Multicenter Study. J Endourol, 2019. 33: 576.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31115257/
538. Jung, J.H., *et al*. Prostatic urethral lift for the treatment of lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. Cochrane Database Syst Rev, 2019. 2019: CD012832.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31128077/
539. Miller, L.E., *et al*. Surgical Reintervention Rate after Prostatic Urethral Lift: Systematic Review and Meta-Analysis Involving over 2,000 Patients. J Urol, 2020. 204: 1019.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32396049/
540. Rukstalis, D., *et al*. Prostatic Urethral Lift (PUL) for obstructive median lobes: 12 month results of the MedLift Study. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2019. 22: 411.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30542055/
541. Magistro, G., *et al*. New intraprostatic injectables and prostatic urethral lift for male LUTS. Nat Rev Urol, 2015. 12: 461.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26195444/

542. Marberger, M., *et al*. A randomized double-blind placebo-controlled phase 2 dose-ranging study of onabotulinumtoxinA in men with benign prostatic hyperplasia. Eur Urol, 2013. 63: 496.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23098762/
543. McVary, K.T., *et al*. A multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled study of onabotulinumtoxinA 200 U to treat lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. J Urol, 2014. 192: 150.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24508634/
544. Shim, S.R., *et al*. Efficacy and safety of botulinum toxin injection for benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. Int Urol Nephrol, 2016. 48: 19.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26560471/
545. Elhilali, M.M., *et al*. Prospective, randomized, double-blind, vehicle controlled, multicenter phase IIb clinical trial of the pore forming protein PRX302 for targeted treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. J Urol, 2013. 189: 1421.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23142202/
546. Denmeade, S.R., *et al*. Phase 1 and 2 studies demonstrate the safety and efficacy of intraprostatic injection of PRX302 for the targeted treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. Eur Urol, 2011. 59: 747.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21129846/
547. Shore, N., *et al*. Fexapotide triflutate: results of long-term safety and efficacy trials of a novel injectable therapy for symptomatic prostate enlargement. World J Urol, 2018. 36: 801.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29380128/
548. El-Dakhakhny, A.S., *et al*. Transperineal intraprostatic injection of botulinum neurotoxin A vs transurethral resection of prostate for management of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostate hyperplasia: A prospective randomised study. Arab J Urol, 2019. 17: 270.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31723444/
549. Porpiglia, F., *et al*. Temporary implantable nitinol device (TIND): a novel, minimally invasive treatment for relief of lower urinary tract symptoms (LUTS) related to benign prostatic hyperplasia (BPH): feasibility, safety and functional results at 1 year of follow-up. BJU Int, 2015. 116: 278.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25382816/
550. Porpiglia, F., *et al*. 3-Year follow-up of temporary implantable nitinol device implantation for the treatment of benign prostatic obstruction. BJU Int, 2018. 122: 106.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29359881/
551. Porpiglia, F., *et al*. Second-generation of temporary implantable nitinol device for the relief of lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia: results of a prospective, multicentre study at 1 year of follow-up. BJU Int, 2019. 123: 1061.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30382600/
552. Chughtai, B., *et al*. The iTind Temporarily Implanted Nitinol Device for the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial. Urology, 2021.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33373708/
553. Sakalis, V.I., *et al*. Medical Treatment of Nocturia in Men with Lower Urinary Tract Symptoms: Systematic Review by the European Association of Urology Guidelines Panel for Male Lower Urinary Tract Symptoms. Eur Urol, 2017. 72: 757.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28666669/
554. Hashim, H., *et al*. International Continence Society (ICS) report on the terminology for nocturia and nocturnal lower urinary tract function. Neurourol Urodyn, 2019. 38: 499.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30644584/
555. Marshall, S.D., *et al*. Nocturia: Current Levels of Evidence and Recommendations From the International Consultation on Male Lower Urinary Tract Symptoms. Urology, 2015.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25881866/
556. Cannon, A., *et al*. Desmopressin in the treatment of nocturnal polyuria in the male. BJU Int, 1999. 84: 20.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10444118/
557. Han, J., *et al*. Desmopressin for treating nocturia in men. Cochrane Database Syst Rev, 2017. 10: CD012059.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29055129/
558. Weiss, J.P., *et al*. Efficacy and safety of low dose desmopressin orally disintegrating tablet in men with nocturia: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group study. J Urol, 2013. 190: 965.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23454402/

559. Sand, P.K., *et al*. Efficacy and safety of low dose desmopressin orally disintegrating tablet in women with nocturia: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group study. J Urol, 2013. 190: 958.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23454404/
560. Juul, K.V., *et al*. Low-dose desmopressin combined with serum sodium monitoring can prevent clinically significant hyponatraemia in patients treated for nocturia. BJU Int, 2017. 119: 776.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27862898/
561. Cohn, J.A., *et al*. Desmopressin acetate nasal spray for adults with nocturia. Expert Rev Clin Pharmacol, 2017. 10: 1281.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29048257/
562. Djavan, B., *et al*. The impact of tamsulosin oral controlled absorption system (OCAS) on nocturia and the quality of sleep: Preliminary results of a pilot study. Eur J Suppl, 2005. 4: 1119.
https://www.eu-openscience.europeanurology.com/article/S1569-9056(04)00127-7/pdf
563. Yokoyama, O., *et al*. Efficacy of fesoterodine on nocturia and quality of sleep in Asian patients with overactive bladder. Urology, 2014. 83: 750.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24518285/
564. Yokoyama, O., *et al*. Efficacy of solifenacin on nocturia in Japanese patients with overactive bladder: impact on sleep evaluated by bladder diary. J Urol, 2011. 186: 170.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21575976/
565. Johnson, T.M., 2nd, *et al*. The effect of doxazosin, finasteride and combination therapy on nocturia in men with benign prostatic hyperplasia. J Urol, 2007. 178: 2045.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17869295/
566. Oelke, M., *et al*. Impact of dutasteride on nocturia in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH): a pooled analysis of three phase III studies. World J Urol, 2014. 32: 1141.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24903347/
567. Oelke, M., *et al*. Effects of tadalafil on nighttime voiding (nocturia) in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: a post hoc analysis of pooled data from four randomized, placebo-controlled clinical studies. World J Urol, 2014. 32: 1127.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24504761/
568. Drake, M.J., *et al*. Melatonin pharmacotherapy for nocturia in men with benign prostatic enlargement. J Urol, 2004. 171: 1199.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14767300/
569. Reynard, J.M., *et al*. A novel therapy for nocturnal polyuria: a double-blind randomized trial of frusemide against placebo. Br J Urol, 1998. 81: 215.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9488061/
570. Falahatkar, S., *et al*. Celecoxib for treatment of nocturia caused by benign prostatic hyperplasia: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Urology, 2008. 72: 813.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18692876/
571. Sigurdsson, S., *et al*. A parallel, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the effect of SagaPro on nocturia in men. Scand J Urol, 2013. 47: 26.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23323790/
572. D'Ancona, C., *et al*. The International Continence Society (ICS) report on the terminology for adult male lower urinary tract and pelvic floor symptoms and dysfunction. Neurourol Urodyn, 2019. 38: 433.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30681183/
573. Helfand, B.T., *et al*. Prevalence and Characteristics of Urinary Incontinence in a Treatment Seeking Male Prospective Cohort: Results from the LURN Study. J Urol, 2018. 200: 397.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29477718/
574. Shamliyan, T.A., *et al*. Male urinary incontinence: prevalence, risk factors, and preventive interventions. Rev Urol, 2009. 11: 145.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19918340/
575. Hester, A.G., *et al*. Male Incontinence: The Etiology or Basis of Treatment. Eur Urol Focus, 2017. 3: 377.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29249687/
576. Herschorn, S., *et al*. A population-based study of urinary symptoms and incontinence: the Canadian Urinary Bladder Survey. BJU Int, 2008. 101: 52.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17908260/
577. Espuna-Pons, M., *et al*. [Prevalence of urinary incontinence in Catalonia, Spain]. Med Clin (Barc), 2009. 133: 702.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19656535/

578. Hampel, C., *et al*. Epidemiology and etiology of male urinary incontinence. Urologe A, 2010. 49: 481. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20376650/
579. Abrams, P., *et al*. 5th International Consultation on Incontinence, Paris, February 2012. http://www.icud.info/incontinence.html
580. Sato, Y., *et al*. Simple and reliable predictor of urinary continence after radical prostatectomy: serial measurement of urine loss ratio after catheter removal. Int J Urol, 2014. 21: 647. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24612261/
581. Shy, M., *et al*. Objective Evaluation of Overactive Bladder: Which Surveys Should I Use? Curr Bladder Dysfunct Rep, 2013. 8: 45. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23439804/
582. Soljanik, I., *et al*. Imaging for urinary incontinence. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26162272/
583. Wyman, J.F., *et al*. Practical aspects of lifestyle modifications and behavioural interventions in the treatment of overactive bladder and urgency urinary incontinence. Int J Clin Pract, 2009. 63: 1177. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19575724/
584. Breyer, B.N., *et al*. Intensive lifestyle intervention reduces urinary incontinence in overweight/obese men with type 2 diabetes: results from the Look AHEAD trial. J Urol, 2014. 192: 144. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24533998/
585. Imamura, M., *et al*. Lifestyle interventions for the treatment of urinary incontinence in adults. Cochrane Database Syst Rev, 2015. CD003505. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26630349/
586. Townsend, M.K., *et al*. Fluid intake and risk of stress, urgency, and mixed urinary incontinence. Am J Obstet Gynecol, 2011. 205: 73.e1 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21481835/
587. Hannestad, Y.S., *et al*. Are smoking and other lifestyle factors associated with female urinary incontinence? The Norwegian EPINCONT Study. BJOG, 2003. 110: 247. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12628262/
588. Bryant, C.M., *et al*. Caffeine reduction education to improve urinary symptoms. Br J Nurs, 2002. 11: 560. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11979209/
589. Chughtai, B., *et al*. Prevalence of and Risk Factors for Urinary Incontinence in Home Hospice Patients. Eur Urol, 2019. 75: 268. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30482670/
590. Held, F., *et al*. Polypharmacy in older adults: Association Rule and Frequent-Set Analysis to evaluate concomitant medication use. Pharmacol Res, 2017. 116: 39. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27988385/
591. Schnelle, J.F., *et al*. A controlled trial of an intervention to improve urinary and fecal incontinence and constipation. J Am Geriatr Soc, 2010. 58: 1504. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20653804/
592. Brazzelli, M., *et al*. Absorbent products for containing urinary and/or fecal incontinence in adults. J Wound Ostomy Continence Nurs, 2002. 29: 45. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11810074/
593. Fader, M., *et al*. Absorbent products for urinary/faecal incontinence: a comparative evaluation of key product designs. Health Technol Assess, 2008. 12: iii. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18547500/
594. Jahn, P., *et al*. Types of indwelling urinary catheters for long-term bladder drainage in adults. Cochrane Database Syst Rev, 2012. 10: CD004997. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23076911/
595. Hunter, K.F., *et al*. Long-term bladder drainage: Suprapubic catheter versus other methods: a scoping review. Neurourol Urodyn, 2013. 32: 944. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23192860/
596. Prieto, J., *et al*. Catheter designs, techniques and strategies for intermittent catheterisation: What is the evidence for preventing symptomatic UTI and other complications? Cochrane Database Syst Rev, Eur Urol Suppl, 2014. 13: e762. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34699062/
597. Macaulay, M., *et al*. A trial of devices for urinary incontinence after treatment for prostate cancer. BJU Int, 2015. 116: 432. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25496354/

598. Eustice, S., *et al*. Prompted voiding for the management of urinary incontinence in adults. Cochrane Database Syst Rev, 2000: CD002113.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10796861/
599. Flanagan, L., *et al*. Systematic review of care intervention studies for the management of incontinence and promotion of continence in older people in care homes with urinary incontinence as the primary focus (1966-2010). Geriatr Gerontol Int, 2012. 12: 600.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22672329/
600. Ostaszkiewicz, J., *et al*. Habit retraining for the management of urinary incontinence in adults.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15106179/
601. Rai, B.P., *et al*. Anticholinergic drugs versus non-drug active therapies for non-neurogenic overactive bladder syndrome in adults. Cochrane Database Syst Rev, 2012. 12: CD003193.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23235594/
602. Anderson, C.A., *et al*. Conservative management for postprostatectomy urinary incontinence. Cochrane Database Syst Rev, 2015. 1: CD001843.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25602133/
603. Kannan, P., *et al*. Effectiveness of Pelvic Floor Muscle Training Alone and in Combination With Biofeedback, Electrical Stimulation, or Both Compared to Control for Urinary Incontinence in Men Following Prostatectomy: Systematic Review and Meta-Analysis. Phys Ther, 2018. 98: 932.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30137629/
604. Sciarra, A., *et al*. A biofeedback-guided programme or pelvic floor muscle electric stimulation can improve early recovery of urinary continence after radical prostatectomy: A meta-analysis and systematic review. Int J Clin Pract, 2021. 75: e14208.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33811418
605. Goonewardene, S.S., *et al*. A systematic review of PFE pre-prostatectomy. J Robot Surg, 2018. 12: 397.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29564692/
606. Primiceri, G., *et al*. Conservative management of urinary incontinence following robot-assisted radical prostatectomy. Minerva Urol Nefrol, 2020. 72: 555.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32432436/
607. Dubbelman, Y., *et al*. The recovery of urinary continence after radical retropubic prostatectomy: a randomized trial comparing the effect of physiotherapist-guided pelvic floor muscle exercises with guidance by an instruction folder only. BJU Int, 2010. 106: 515.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20201841/
608. Moore, K.N., *et al*. Return to continence after radical retropubic prostatectomy: a randomized trial of verbal and written instructions versus therapist-directed pelvic floor muscle therapy. Urology, 2008. 72: 1280.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18384853/
609. Goode, P.S., *et al*. Behavioral therapy with or without biofeedback and pelvic floor electrical stimulation for persistent postprostatectomy incontinence: a randomized controlled trial. JAMA, 2011. 305: 151.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21224456/
610. Glazener, C., *et al*. Urinary incontinence in men after formal one-to-one pelvic-floor muscle training following radical prostatectomy or transurethral resection of the prostate (MAPS): two parallel randomised controlled trials. Lancet, 2011. 378: 328.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21741700/
611. Anan G, *et al*. Preoperative pelvic floor muscle exercise for early continence after holmium laser enucleation of the prostate: a randomized controlled study. BMC urology, 2020. 20: 3.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31973706/
612. Gomes, C.S., *et al*. The effects of Pilates method on pelvic floor muscle strength in patients with post-prostatectomy urinary incontinence: A randomized clinical trial. Neurourol Urodyn, 2018. 37: 346.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28464434/
613. Heydenreich M, *et al*. Does trunk muscle training with an oscillating rod improve urinary incontinence after radical prostatectomy? A prospective randomized controlled trial. Clin Rehabil, 2020. 34: 320.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31858823/
614. Soto Gonzalez, M., *et al*. Early 3-month treatment with comprehensive physical therapy program restores continence in urinary incontinence patients after radical prostatectomy: A randomized controlled trial. Neurourol Urodyn, 2020. 39: 1529.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32442334/

615. Farzinmehr, A., *et al*. A Comparative Study of Whole Body Vibration Training and Pelvic Floor Muscle Training on Women's Stress Urinary Incontinence: Three- Month Follow- Up. J Family Reprod Health, 2015. 9: 147.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27047560/
616. Wang, C., *et al*. Extended nursing for the recovery of urinary functions and quality of life after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: a randomized controlled trial. Support Care Cancer, 2018. 26: 1553.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29196816/
617. Pané-Alemany, R., *et al*. Efficacy of transcutaneous perineal electrostimulation versus intracavitary anal electrostimulation in the treatment of urinary incontinence after a radical prostatectomy: Randomized controlled trial. Neurourol Urodyn, 2021. 40: 1761.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34224598/
618. Berghmans, B., *et al*. Electrical stimulation with non-implanted electrodes for urinary incontinence in men. Cochrane Database Syst Rev, 2013: CD001202.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23740763/
619. Lim, R., *et al*. Efficacy of electromagnetic therapy for urinary incontinence: A systematic review. Neurourol Urodyn, 2015. 34: 713.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25251335/
620. Wallace, P.A., *et al*. Sacral nerve neuromodulation in patients with underlying neurologic disease. Am J Obstet Gynecol, 2007. 197: 96 e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17618775/
621. Civic, D., *et al*. Re: Randomized trial of percutaneous tibial nerve stimulation versus sham efficacy in the treatment of overactive bladder syndrome: results from the SUmiT trial: K. M. Peters, D. J. Carrico, R. A. Perez-Marrero, A. U. Khan, L. S. Wooldridge, G. L. Davis and S. A. MacDiarmid J Urol 2010; 183: 1438-1443. J Urol, 2011. 185: 362; author reply 362.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21092997/
622. Ramírez-García, I., *et al*. Efficacy of transcutaneous stimulation of the posterior tibial nerve compared to percutaneous stimulation in idiopathic overactive bladder syndrome: Randomized control trial. Neurourol Urodyn, 2019. 38: 261.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30311692/
623. Booth, J.A.-O., *et al*. The effectiveness of transcutaneous tibial nerve stimulation (TTNS) for adults with overactive bladder syndrome: A systematic review. Neurourol Urodyn, 2018. 37: 528.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28731583/
624. Wang, M., *et al*. Percutaneous tibial nerve stimulation for overactive bladder syndrome: a systematic review and meta-analysis. Int Urogynecol J, 2020. 31: 2457.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32681345/
625. Chapple, C., *et al*. Superiority of fesoterodine 8 mg vs 4 mg in reducing urgency urinary incontinence episodes in patients with overactive bladder: results of the randomised, double-blind, placebo-controlled EIGHT trial. BJU Int, 2014. 114: 418.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24552358/
626. Kaplan, S.A., *et al*. Efficacy and safety of fesoterodine 8 mg in subjects with overactive bladder after a suboptimal response to tolterodine ER. Int J Clin Pract, 2014. 68: 1065.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24898471/
627. Bianco, F.J., *et al*. A randomized, double-blind, solifenacin succinate versus placebo control, phase 4, multicenter study evaluating urinary continence after robotic assisted radical prostatectomy. J Urol, 2015. 193: 1305.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25281778/
628. Yang, R., *et al*. Efficacy of solifenacin in the prevention of short-term complications after laparoscopic radical prostatectomy. J Int Med Res, 2017. 45: 2119.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28661264/
629. Chapple, C.R., *et al*. Mirabegron in overactive bladder: a review of efficacy, safety, and tolerability. Neurourol Urodyn, 2014. 33: 17.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24127366/
630. Maman, K., *et al*. Comparative efficacy and safety of medical treatments for the management of overactive bladder: a systematic literature review and mixed treatment comparison. Eur Urol, 2014. 65: 755.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24275310/
631. MacDiarmid, S., *et al*. Mirabegron as Add-On Treatment to Solifenacin in Patients with Incontinent Overactive Bladder and an Inadequate Response to Solifenacin Monotherapy. J Urol, 2016. 196: 809.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27063854/

632. Su, S., *et al*. The efficacy and safety of mirabegron on overactive bladder induced by benign prostatic hyperplasia in men receiving tamsulosin therapy: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore), 2020. 99: e18802.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31977871/
633. Kotecha, P., *et al*. Use of Duloxetine for Postprostatectomy Stress Urinary Incontinence: A Systematic Review. Eur Urol Focus, 2021. 7: 618.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32605820/
634. Toia, B., *et al*. Bulking for stress urinary incontinence in men: A systematic review. Neurourol Urodyn, 2019. 38: 1804.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31321804/
635. Imamoglu, M.A., *et al*. The comparison of artificial urinary sphincter implantation and endourethral macroplastique injection for the treatment of postprostatectomy incontinence. Eur Urol, 2005. 47: 209.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15661416/
636. Sacco E, *et al*. A propensity score-matching analysis comparing bulking agent with sling implantation for the treatment of postprostatectomy stress urinary incontinence. Neurourol Urodyn, Abstract 43. 2019. 38: S57.
https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/nau.24013
637. Nguyen, L., *et al*. The use of urethral bulking injections in post-prostatectomy stress urinary incontinence: A narrative review of the literature. Neurourol Urodyn, 2019. 38: 2060.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31432568/
638. Choinière, R., *et al*. Evaluation of Benefits and Harms of Surgical Treatments for Post-radical Prostatectomy Urinary Incontinence: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol Focus, 2021.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34563480/
639. Kowalik, C.R., *et al*. Results of an innovative bulking agent in patients with stress urinary incontinence who are not optimal candidates for mid-urethral sling surgery. Neurourol Urodyn, 2018. 37: 339.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28452427/
640. Stothers, L., *et al*. Delayed hypersensitivity and systemic arthralgia following transurethral collagen injection for stress urinary incontinence. J Urol, 1998. 159: 1507.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9554343/
641. Malizia, A.A., Jr., *et al*. Migration and granulomatous reaction after periurethral injection of polytef (Teflon). JAMA, 1984. 251: 3277.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6374180/
642. Pannek, J., *et al*. Particle migration after transurethral injection of carbon coated beads for stress urinary incontinence. J Urol, 2001. 166: 1350.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11547072/
643. Cornel, E.B., *et al*. Can advance transobturator sling suspension cure male urinary postoperative stress incontinence? J Urol, 2010. 183: 1459.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20172561/
644. Zeif, H.-J., *et al*. The male sling for post-radical prostatectomy urinary incontinence: urethral compression versus urethral relocation or what is next? Br J Med Surg Urol, 2010. 3: 134.
https://journals.sagepub.com/doi/10.1016/j.bjmsu.2010.01.006
645. Bole, R., *et al*. Narrative review of male urethral sling for post-prostatectomy stress incontinence: sling type, patient selection, and clinical applications. Transl Androl Urol, 2021. 10: 2682.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34295753/
646. Chen, Y.-C., *et al*. Surgical treatment for urinary incontinence after prostatectomy: A meta-analysis and systematic review. PLoS ONE, 2017. 12: e0130867.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28467435/
647. Guacheta Bomba, P.L., *et al*. Effectiveness of surgical management with an adjustable sling versus an artificial urinary sphincter in patients with severe urinary postprostatectomy incontinence: a systematic review and network meta-analysis. Ther Adv Urol, 2019. 11.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31632464/
648. Abrams, P., *et al*. Outcomes of a Noninferiority Randomised Controlled Trial of Surgery for Men with Urodynamic Stress Incontinence After Prostate Surgery (MASTER)[Formula presented]. Eur J, 2021. 79: 812.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33551297/
649. Cornu, J.N., *et al*. Mid-term evaluation of the transobturator male sling for post-prostatectomy incontinence: focus on prognostic factors. BJU Int, 2011. 108: 236.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20955265/

650. Grabbert, M., *et al*. Extended follow-up of the AdVance XP male sling in the treatment of male urinary stress incontinence after 48 months: Results of a prospective and multicenter study. Neurourol Urodyn, 2019. 38: 1973.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31297894/
651. Husch, T., *et al*. The AdVance and AdVanceXP male sling in urinary incontinence: is there a difference? World J Urol, 2018. 36: 1657.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29728764/
652. Malval, B., *et al*. Long-term outcomes of I-Stop TOMSTM male sling implantation for post-prostatectomy incontinence management. Prog Urol, 2017. 27: 1084.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29097039/
653. Silva, L.A.d., *et al*. Adjustable sling for the treatment of post-prostatectomy urinary incontinence: systematic review and meta-analysis. Einstein (Sao Paulo, Brazil), 2019. 17: eRW4508.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31553360/
654. Bauer, R.M., *et al*. Results of the AdVance transobturator male sling after radical prostatectomy and adjuvant radiotherapy. Urology, 2011. 77: 474.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21167563/
655. Wright, H.C., *et al*. Transobturator sling for post-prostatectomy incontinence: radiation's effect on efficacy/satisfaction. Can J Urol, 2017. 24: 8998.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28971786/
656. Meisterhofer, K., *et al*. Male Slings for Postprostatectomy Incontinence: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol Focus, 2020. 6: 575.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30718160/
657. Abrams, P., *et al*. Fourth International Consultation on Incontinence Recommendations of the International Scientific Committee: Evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse, and fecal incontinence. Neurourol Urodyn, 2010. 29: 213.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20025020/
658. Gill, B.C., *et al*. Patient perceived effectiveness of a new male sling as treatment for post-prostatectomy incontinence. J Urol, 2010. 183: 247.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19913826/
659. Rehder, P., *et al*. The 1 year outcome of the transobturator retroluminal repositioning sling in the treatment of male stress urinary incontinence. BJU Int, 2010. 106: 1668.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20518761/
660. Navalon-Monllor, V., *et al*. Long-term follow-up for the treatment of male urinary incontinence with the Remeex system. Actas Urol Esp, 2016. 40: 585.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27237411/
661. Shamout, S., *et al*. Short-term evaluation of the adjustable bulbourethral male sling for post-prostatectomy urinary incontinence. Low Urin Tract Symptoms, 2019. 11: O111.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29869450/
662. Esquinas, C., *et al*. Effectiveness of Adjustable Transobturator Male System (ATOMS) to Treat Male Stress Incontinence: A Systematic Review and Meta-Analysis. Adv Ther, 2019. 36: 426.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30560525/
663. Lima, J.P., *et al*. Argus T® versus Advance® Sling for postprostatectomy urinary incontinence: A randomized clinical trial. Int Braz J Urol, 2016. 42: 531.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27286117/
664. Kim, J. Long term follow-up of readjustable urethral sling procedure (Remeex System) for male stress urinary incontinence. Neurourol Urodyn, 2011. 30: #209.
https://www.researchgate.net/publication/295670618
665. Bochove-Overgaauw, D.M., *et al*. An adjustable sling for the treatment of all degrees of male stress urinary incontinence: retrospective evaluation of efficacy and complications after a minimal followup of 14 months. J Urol, 2011. 185: 1363.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21334683/
666. Dalpiaz, O., *et al*. Mid-term complications after placement of the male adjustable suburethral sling: a single center experience. J Urol, 2011. 186: 604.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21684559/
667. Loertzer, H., *et al*. Retropubic vs transobturator Argus adjustable male sling: Results from a multicenter study. Neurourol Urodyn, 2020. 39: 987.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32125722/

668. Abellan, F.J., *et al*. Systematic review and meta-analysis comparing Adjustable Transobturator Male System (ATOMS) and Adjustable Continence Therapy (ProACT) for male stress incontinence. PLoS ONE, 2019. 14: e0225762.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31790490/
669. Hubner, W.A., *et al*. Adjustable bulbourethral male sling: experience after 101 cases of moderate-to-severe male stress urinary incontinence. BJU Int, 2011. 107: 777.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20964801/
670. Muhlstadt, S., *et al*. Five-year experience with the adjustable transobturator male system for the treatment of male stress urinary incontinence: a single-center evaluation. World J Urol, 2017. 35: 145.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27156092/
671. Cestari, A., *et al*. Retropubic Intracorporeal Placement of a Suburethral Autologous Sling During Robot-Assisted Radical Prostatectomy to Improve Early Urinary Continence Recovery: Preliminary Data. J Endourol, 2015. 29: 1379.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26131781/
672. Kojima, Y., *et al*. Bladder neck sling suspension during robot-assisted radical prostatectomy to improve early return of urinary continence: a comparative analysis. Urology, 2014. 83: 632.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24387929/
673. Cestari, A., *et al*. Simple vs six-branches autologous suburethral sling during robot-assisted radical prostatectomy to improve early urinary continence recovery: prospective randomized study. J Robot Surg, 2017. 11: 415.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28078523/
674. Nguyen, H.G., *et al*. A Randomized Study of Intraoperative Autologous Retropubic Urethral Sling on Urinary Control after Robotic Assisted Radical Prostatectomy. J Urol, 2017. 197: 369.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27693447/
675. Kretschmer, A., *et al*. Surgical Treatment of Male Postprostatectomy Incontinence: Current Concepts. Eur Urol Focus, 2017. 3: 364.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29174616/
676. Ostrowski, I., *et al*. Preliminary outcomes of the European multicentre experience with the ZSI 375 artificial urinary sphincter for treatment of stress urinary incontinence in men. Centr Eur J Urol, 2019. 72: 263.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31720028/
677. de Barros, E.G.C., *et al*. Artificial sphincter “BR - SL - AS 904” in the treatment of urinary incontinence after radical prostatectomy: efficacy, practicality and safety in a prospective and multicenter study. Int Braz J Urol, 2018. 44: 1215.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30325613/
678. Suh, Y.S., *et al*. Long-term outcomes of primary implantation and revisions of artificial urinary sphincter in men with stress urinary incontinence. Neurourol Urodyn, 2017. 36: 1930.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28169469/
679. Serra, A.C., *et al*. Prospective follow-up study of artificial urinary sphincter placement preserving the bulbospongiosus muscle. Neurourol Urodyn, 2017. 36: 1387.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27654121/
680. Viers, B.R., *et al*. Long-Term Quality of Life and Functional Outcomes among Primary and Secondary Artificial Urinary Sphincter Implantations in Men with Stress Urinary Incontinence. J Urol, 2016. 196: 838.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26997310/
681. Léon, P., *et al*. Long-term functional outcomes after artificial urinary sphincter implantation in men with stress urinary incontinence. BJU Int, 2015. 115: 951.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24958004/
682. Trigo Rocha, F., *et al*. A prospective study evaluating the efficacy of the artificial sphincter AMS 800 for the treatment of postradical prostatectomy urinary incontinence and the correlation between preoperative urodynamic and surgical outcomes. Urology, 2008. 71: 85.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18242371/
683. Lai, H.H., *et al*. Urodynamic testing in evaluation of postradical prostatectomy incontinence before artificial urinary sphincter implantation. Urology, 2009. 73: 1264.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19371935/
684. Queissert, F., *et al*. High/low-volume center experience predicts outcome of AMS 800 in male stress incontinence: Results of a large middle European multicenter case series. Neurourol Urodyn, 2020. 39: 1856.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32567709/

685. Dosanjh, A., *et al*. A national study of artificial urinary sphincter and male sling implantation after radical prostatectomy in England. BJU Int, 2020. 125: 467.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31755624/
686. Llorens, C., *et al*. Urinary artificial sphincter ZSI 375 for treatment of stress urinary incontinence in men: 5 and 7 years follow-up report. Urol J, 2017. 84: 263.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28525665/
687. Van der Aa, F., *et al*. The artificial urinary sphincter after a quarter of a century: a critical systematic review of its use in male non-neurogenic incontinence. Eur Urol, 2013. 63: 681.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23219375/
688. Queissert, F., *et al*. Artificial Urinary Sphincter Cuff Size Predicts Outcome in Male Patients Treated for Stress Incontinence: Results of a Large Central European Multicenter Cohort Study. Int Neurourol J, 2019. 23: 219.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31607101/
689. Kaiho, Y., *et al*. Surgical and Patient Reported Outcomes of Artificial Urinary Sphincter Implantation: A Multicenter, Prospective, Observational Study. J Urol, 2018. 199: 245.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28823767/
690. Sacco, E., *et al*. Artificial urinary sphincter significantly better than fixed sling for moderate post-prostatectomy stress urinary incontinence: a propensity score-matched study. BJU Int, 2021. 127: 229.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32744793/
691. Larson, T., *et al*. Adjustable continence therapy (ProACT) for the treatment of male stress urinary incontinence: A systematic review and meta-analysis. Neurourol Urodyn, 2019. 38: 2051.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31429982/
692. Crivellaro, S., *et al*. Adjustable continence therapy (ProACT) and bone anchored male sling: Comparison of two new treatments of post prostatectomy incontinence. Int J Urol, 2008. 15: 910.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18761534/
693. Martens, F.M., *et al*. ProACT for stress urinary incontinence after radical prostatectomy. Urol Int, 2009. 82: 394.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19506404/
694. Roupret, M., *et al*. Management of stress urinary incontinence following prostate surgery with minimally invasive adjustable continence balloon implants: functional results from a single center prospective study. J Urol, 2011. 186: 198.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21575974/
695. Herschorn, S., *et al*. Surgical treatment of stress incontinence in men. Neurourol Urodyn, 2010. 29: 179.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20025026/
696. Gilling, P.J., *et al*. An adjustable continence therapy device for treating incontinence after prostatectomy: a minimum 2-year follow-up. BJU Int, 2008. 102: 1426.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18564132/
697. Hubner, W.A., *et al*. Treatment of incontinence after prostatectomy using a new minimally invasive device: adjustable continence therapy. BJU Int, 2005. 96: 587.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16104915/
698. Duthie, J.B., *et al*. Botulinum toxin injections for adults with overactive bladder syndrome. Cochrane Database Syst Rev, 2011: CD005493.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22161392/
699. Mangera, A., *et al*. Contemporary management of lower urinary tract disease with botulinum toxin A: a systematic review of botox (onabotulinumtoxinA) and dysport (abobotulinumtoxinA). Eur Urol, 2011. 60: 784.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21782318/
700. Nitti, V.W., *et al*. OnabotulinumtoxinA for the treatment of patients with overactive bladder and urinary incontinence: results of a phase 3, randomized, placebo controlled trial. J Urol, 2013. 189: 2186.
701 Drake, M.J., *et al*. Comparative assessment of the efficacy of onabotulinumtoxinA and oral therapies (anticholinergics and mirabegron) for overactive bladder: a systematic review and network meta-analysis. BJU Int, 2017. 120: 611.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28670786/
702. Chughtai, B., *et al*. Randomized, double-blind, placebo controlled pilot study of intradetrusor injections of onabotulinumtoxinA for the treatment of refractory overactive bladder persisting following surgical management of benign prostatic hyperplasia. Can J Urol, 2014. 21: 7217.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24775575/

703. Faure Walker, N.A., *et al*. Onabotulinum toxin A Injections in Men With Refractory Idiopathic Detrusor Overactivity. Urology, 2019. 123: 242.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30266377/
704. Bels, J., *et al*. Long-term Follow-up of Intravesical Onabotulinum Toxin-A Injections in Male Patients with Idiopathic Overactive Bladder: Comparing Surgery-naïve Patients and Patients After Prostate Surgery. Eur Urol Focus, 2020.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32919951/
705. Herschorn, S., *et al*. The Efficacy and Safety of OnabotulinumtoxinA or Solifenacin Compared with Placebo in Solifenacin Naïve Patients with Refractory Overactive Bladder: Results from a Multicenter, Randomized, Double-Blind Phase 3b Trial. J Urol, 2017. 198: 167.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28161352/
706. Lozano-Ortega, G., *et al*. The Relative Efficacy and Safety of Mirabegron and OnabotulinumtoxinA in Patients With Overactive Bladder who Have Previously Been Managed With an Antimuscarinic: A Network Meta-analysis. Urology, 2019. 127: 1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30790650/
707. Cui, Y., *et al*. Botulinum toxin-A injections for idiopathic overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. Urol Int, 2013. 91: 429.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23970316/
708. Mateu Arrom, L., *et al*. Treatment Response and Complications after Intradetrusor OnabotulinumtoxinA Injection in Male Patients with Idiopathic Overactive Bladder Syndrome. J Urol, 2020. 203: 392.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31479408/
709. He, Q., *et al*. Treatment for refractory overactive bladder: a systematic review and meta-analysis of sacral neuromodulation and onabotulinumtoxinA. Int Urogynecol J, 2021. 32: 477.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32661556/
710. Tutolo, M., *et al*. Efficacy and Safety of Sacral and Percutaneous Tibial Neuromodulation in Non-neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction and Chronic Pelvic Pain: A Systematic Review of the Literature. Eur Urol, 2018. 73: 406.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29336927/
711. Venn, S.N., *et al*. Long-term results of augmentation cystoplasty. Eur Urol, 1998. 34 Suppl 1: 40.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9705554/
712. Awad, S.A., *et al*. Long-term results and complications of augmentation ileocystoplasty for idiopathic urge incontinence in women. Br J Urol, 1998. 81: 569.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9598629/
713. El-Azab, A.S., *et al*. The satisfaction of patients with refractory idiopathic overactive bladder with onabotulinumtoxinA and augmentation cystoplasty. Arab J Urol, 2013. 11: 344.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26558103/
714. Cody, J.D., *et al*. Urinary diversion and bladder reconstruction/replacement using intestinal segments for intractable incontinence or following cystectomy. Cochrane Database Syst Rev, 2012: CD003306.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22336788/.
715. Hoen, L.t., *et al*. Long-term effectiveness and complication rates of bladder augmentation in patients with neurogenic bladder dysfunction: A systematic review. Neurourology and Urodynamics, 2017. 36: 1685.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28169459/

8. ÇIKAR ÇATIŞMASI

EAU Nörojenik Olmayan Erkek AÜSS Yönergeleri Panelinin tüm üyeleri, potansiyel bir çıkar çatışması kaynağı olarak algılanabilecek tüm ilişkileri hakkında açıklama beyanları sunmuştur. Bu bilgilere Avrupa Üroloji Derneği web sitesi aracılığıyla herkese açık olarak erişilebilir: http://uroweb.org/guideline. Bu kılavuz belge, Avrupa Üroloji Derneği'nin mali desteğiyle geliştirilmiştir. Hiçbir dış finansman ve destek kaynağı dahil edilmemiştir. EAU, kar amacı gütmeyen bir kuruluştur ve finansman, idari, seyahat ve toplantı giderleriyle sınırlıdır. Herhangi bir ücret veya başka bir geri ödeme yapılmamıştır.

9. KAYNAK BİLGİLERİ

EAU Yönergelerine atıf yapılacak format, atıfın yer aldığı derginin stil rehberine bağlı olarak değişecektir. Buna göre, yazarların sayısı veya örneğin yayıncının, yerin veya bir ISBN numarasının dahil edilip edilmeyeceği değişebilir.

Tüm Kılavuz İlkelerin derlenmesine şu şekilde atıfta bulunulmalıdır:
EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022. ISBN 978-94-92671-16-5.

Bir yayıncı ve/veya konum gerekliyse şunları ekleyin:
EAU Guidelines Office, Arnhem, the Netherlands. http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/

Bireysel kılavuzlara yapılan referanslar aşağıdaki şekilde yapılandırılmalıdır:
Katkıda bulunanların adları. Kaynağın başlığı. Yayın türü. ISBN. Yayıncı ve yayıncı konumu, yıl.

Avrupa Üroloji Derneği (EAU)

Kronik Pelvik Ağrı Kılavuzu

D. Engeler (Chair), A.P. Baranowski, B. Berghmans,
J. Birch (Patient Advocate), J. Borovicka, A.M. Cottrell,
P. Dinis-Oliveira, S. Elneil, J. Hughes,
E.J. Messelink (Vice-chair), R.A. Pinto,
M.L. van Poelgeest (Patient Advocate), V. Tidman,
A.C. de C Williams
Guidelines Associates: P. Abreu-Mendes, S. Dabestani,
B. Parsons, J. Tornic, V. Zumstein
Guidelines Office: J.A. Darraugh

Çeviri: Dr. Mehmet Reşat İNAL
Dr. Umut ARSLAN

© European Association of Urology 2022

European Association of Urology

İÇİNDEKİLER SAYFA

1. GİRİŞ 5 5
1.1 Hedef 5
1.2 Yayın geçmişi 5
1.3 Mevcut yayınlar 5
1.4 Panel içeriği 5
1.5 Terminoloji

2. METODOLOJİ 14
2.1 Metodlar 14
2.2 İnceleme 15

3. EPİDEMİYOLOJİ, ETİYOLOJİ VE PATOFİZYOLOJİ 15
3.1 KRONİK VİSERAL AĞRI 15
3.1.1 İnsidans 16
3.1.2 Prevalans 16
3.1.3 Yaşam kalitesine olan etkisi 16
3.1.4 Maliyet 16
3.1.5 Risk Faktörleri ve altta yatan nedenler 16
3.1.5.1 Risk faktörleri 16
3.1.5.2 Altta yatan nedenler 17
3.1.5.3 Viseral ağrıda kullanılan klinik paradigmalar 20
3.2 Pelvik Ağr 21
3.2.1 İnsidans 21
3.2.2 Prevalans 21
3.2.2.1 Primer prostat ağrı sendromu 21
3.2.2.2 Primer mesane ağrı sendromu 21
3.2.2.3 Seksüel ağrı sendromu 21
3.2.2.4 Miyofasiyal ağrı sendromları 21
3.2.3 Yaşam kalitesine olan etkisi 22
3.2.4 Maliyet 22
3.2.5 Risk Faktörleri ve altta yatan nedenler 22
3.2.5.1 Primer prostat ağrı sendromu 22
3.2.5.2 Primer mesane ağrı sendromu 22
3.2.5.3 Primer skrotal ağrı sendromu 22
3.2.5.4 Primer üretral ağrı sendromu 23
3.2.5.5 Primer vajinal ve vulvar ağrı sendromları 23
3.2.5.6 Prolapsus /İnkontinans meshleri ve kronik pelvik ağrı 23
3.2.5.7 Cerrahi sonrası kronik ağrı 24
3.2.5.8 Pelvik ağrı sendromlarıyla ilişkili durumlar 25
3.3 Pelvik ağrının abdomenle ilişkisi 27
3.3.1 İnsidans 27
3.3.2 Prevalans 27
3.3.3 Yaşam kalitesine olan etkisi 27
3.3.4 Maliyet 27
3.3.5 Risk Faktörleri ve altta yatan nedenler 27
3.4 Kanıt ve tavsiyelerin özeti: Kronik primer pelvik ağrı sendromları ve mekanizmaları 27

4. TANISAL DEĞERLENDİRME 28
4.1 Genel Değerlendirme 28
4.1.1 Hastalık öyküsü 28
4.1.1.1 Anksiyete, depresyon ve genel işlevsellik 28
4.1.1.2 Ürolojik açıdan değerlendirme 28
4.1.1.3 Jinekolojik açıdan değerlendirme 29
4.1.1.4 Gastrointestinal sistem açısından değerlendirme 29
4.1.1.5 Periferik sinir sistemi açısından değerlendirme 30
4.1.1.6 Miyofasiyal açıdan değerlendirme 30
4.1.2 Fizik Muayene 30

4.2 Ek değerlendirme 31
4.2.1 Pelvik ağrı ve ilişkili semptomların değerlendirilmesi 31
4.2.2 Odaklanmış miyofasiyal değerlendirme 32
4.2.3 Nörolojik 33
4.2.4 Görüntüleme 33
4.2.5 Laboratuvar Testleri 33
4.2.6 İnvaziv testler 34
4.3 Tanısal algoritma 35
4.4 Ürolojik kaynaklı olmayan diğer ağrılı durumlar 36
4.5 Kanıt ve tavsiyelerin özeti: Tanısal değerlendirme 37
4.5.1 Genel tanısal değerlendirme 37
4.5.2 Primer prostat ağrı sendromunun tanısal değerlendirmesi 37
4.5.3 Primer mesane ağrı sendromunun tanısal değerlendirmesi 38
4.5.4 Skrotal ağrı sendromunun tanısal değerlendirmesi 38
4.5.5 Üretral ağrı sendromunun tanısal değerlendirmesi 38
4.5.6 Kronik pelvik ağrının jinekolojik yönlerinin tanısal değerlendirmesi 38
4.5.7 Anorektal ağrı sendromunun tanısal değerlendirmesi 39
4.5.8 Pelvik sinirlerin tanısal değerlendirmesi 39
4.5.9 Kronik pelvik ağrının seksüel yönlerinin tanısal değerlendirmesi 39
4.5.10 Kronik pelvik ağrının psikolojik yönlerinin tanısal değerlendirmesi 40
4.5.11 Pelvik taban fonksiyonunun tanısal değerlendirmesi 40

5. TEDAVİ YÖNETİMİ 40
5.1 Konservatif yönetim 40
5.1.1 Ağrı eğitimi 40
5.1.2 Fizyoterapi 40
5.1.3 Psikoterapi 42
5.1.4 Diyet tedavisi 43
5.2 Farmakolojik tedavi 43
5.2.1 Kronik primer pelvik ağrı sendromunda kullanılan ilaçlar 43
5.2.1.1 Etki mekanizması 43
5.2.1.2 Pelvik ağrı sendromunda kullanılan ajanların karşılaştırması 43
5.2.2 Analjezikler 47
5.2.2.1 Etki mekanizması 48
5.2.2.2 Etkinlik ve güvenlik açısından gruplar içi ve gruplar arası karşılaştırma 48
5.3 İleri tedavi yöntemleri 50
5.3.1 Sinir blokajı 50
5.3.2 Nöromodülasyon 50
5.3.3 Cerrahi 51
5.4 Kanıt ve önerilerin özeti: Tedavi 54
5.4.1 Primer prostat ağrı sendromunun tedavisi 54
5.4.2 Primer mesane ağrı sendromunun tedavisi 54
5.4.3 Skrotal ağrı sendromunun tedavisi 55
5.4.4 Primer üretral ağrı sendromunun tedavisi 55
5.4.5 Kronik pelvik ağrının jinekolojik yönlerinin tedavisi 55
5.4.6 Primer anorektal ağrı sendromunun tedavisi 56
5.4.7 Pudental nevralji tedavisi 56
5.4.8 Kronik pelvik ağrının seksüel yönlerinin tedavisi 56
5.4.9 Kronik pelvik ağrının psikolojik yönlerinin tedavisi 56
5.4.10 Pelvik taban disfonksiyonunun tedavisi 57
5.4.11 Kronik/akut olmayan ürogenital ağrının opioidlerle tedavisi 57

6. TEDAVİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ 57
6.1 Tedavinin değerlendirmesi 57
6.1.1 Etkinliği olmayan tedavi 57
6.1.1.1 Alternatif tedavi 57
6.1.1.2 İleri merkeze yönlendirme 57
6.1.1.3 Öz yönetim ve paylaşılmış yönetim 57
6.1.2 Etkili tedavi 58

7. REFERANSLAR 58

8. ÇIKAR ÇATIŞMASI 74

9. KAYNAK BİLGİLERİ 75

1. GİRİŞ

1.1 Amaç

Bu kılavuz, pelvik ağrı ve buna bağlı alt karın ağrısı olan hastalarda bakımın pekiştirilmesi ve iyileştirilmesi sürecinde önemli bir rol oynamaktadır. Hem literatürden hem de günlük pratikten edinilen bilgilere göre, alt karın ağrısı ve pelvik ağrının hala gelişme aşamasında alanlar olduğu anlaşılmaktadır. Bu kılavuz, son on yılda meydana gelen önemli gelişmeler için bir mihenk taşı olarak kabul edilmiştir.

Bu kılavuz karın ve pelvik ağrı alanında bakım verenlerin farkındalığını artırmayı, karın ve pelvik ağrılı hastaları tedavi edenlere günlük uygulamalarında yardımcı olmayı amaçlamaktadır. Bu rehber sadece ürologlar için değil, aynı zamanda jinekologlar, cerrahlar, fizyoterapistler, psikologlar ve ağrı konusunda uzmanlaşmış doktorlar için kullanışlı bir araçtır.

Kılavuzların, uzmanlara elde edinebilmiş en iyi kanıtları sunduğu vurgulanmalıdır. Ancak bu kılavuzdaki öneriler her zaman hastalar için en iyi sonuçlara ulaştıramayabilir. Kılavuzlar hastalara özel bireysel tedavi planlanmasında klinik uzmanlığın yerini asla alamazlar, sadece hedefe yönelik kararlar alınmasına ve bunun yanında hastaların kişisel değerlerini/tercihlerini ve içinde bulundukları durumları göz önünde bulundurmaya yardımcı olurlar. Kılavuzlar zorunluluk değildir ve yasal bir bakım standardı olma iddiasında değildir.

Kapsam ve Yapı

Bu panel bahsi geçen hastalarla ilgilenen klinisyenlere rehber bilgilerini ulaştırmada modern metodlardan faydalanmayı planlıyor. 2016 yılında basamaklı bakım protokolleri ile paralel bir şekilde basamaklı bilgi yapısı oluşturuldu ve bu sürece yardımcı olması için web siteleri gibi dijital bilgi kaynakları ve dijital uygulamaları kullandı. Ayrıca, bu kılavuz EAU'nun (European Association of Urology) diğer tüm onkoloji dışı kılavuzlarda kullanılan şablonlara uygun bir şekilde değiştirildi. Kronik ağrıyla ilgili bir kılavuz yapılandırmanın, başka bir konuyla ilgili kılavuz yapılandırmaktan farklı olduğu görüldü. Bunun için multidisipliner yaklaşım son derece önemlidir ve geniş bir bakış açısı gerekmektedir. 2016 da rehber organa merkezli olmak yerine ağrıya merkezli olacak şekilde yeniden yazıldı. Ağrı merkezli yaklaşımın önemini göstermek kısmen teorik olarak değerlendirilebiliyor. Bununla birlikte, en büyük bölüm, karın ve pelvik ağrılı hastaların teşhis, tedavi ve yönetimine yönelik pratik yaklaşımla ilgilidir.

1.2 Yayın Tarihçesi

EAU'nun Kronik Pelvik Ağrı rehberi ilk defa 2003'te yayınlanmış [1] ve bu kılavuz 2004'te Avrupa Üroloji Dergisindeki bilimsel bir yayının temelini oluşturmuştur [2]. Ayrıca 2003'te, şu sıralar ağrının hastalık süreci olarak görüldüğü "Kronik Pelvik Ağrı Sendromları" kavramı tanıtılmıştır. 2008'de Kronik Pelvik Ağrı rehberlerindeki kısmi güncellemeler yayınlanmıştır ve bunlar 2010 yılında Avrupa Üroloji Dergisi'nde başka bir bilimsel yayının temelini oluşturmuştur [3, 4]. O zaman 2 bölüm eklenmiştir. Bunlardan birisi bölüm 5'teki "Kronik pelvik ağrının gastrointestinal yönleri" diğeri de bölüm 7'deki "Kronik pelvik ağrının seksüel yönleri" idi. 2014 yılındaki baskıda; "Bölüm 5, kronik pelvik ağrının gastointestinal yönleri" ve "Bölüm 8, kronik pelvik ağrının psikolojik yönleri" bölümlerinde minör revizyonlar yapılmıştır.

2015 baskısı için panel, artık kılavuzun kapsamlı bir parçası olan "Kronik primer mesane ağrısı sendromuna (Bladder pain syndrome, BPS)" ilişkin alt bölümü eleştirel bir şekilde gözden geçirdi. Bu bölümün çok geniş olduğu gerçeği; abdominal ve pelvik ağrı hakkında konuşmanın köklerinin mesanede yattığını gösteriyor. İnterstisyel sistit ürolojide ağrıdan söz edildiğinde ilk akla gelen konulardan biri olmuştur. Panel, bunu 2013 yılında Avrupa Üroloji dergisindeki yayında göstermiştir [5].

1.3 Mevcut Yayınlar

Tam metin sürümünün yanı sıra, basılı ve iOS /Android cihazlarında uygulama olarak bir hızlı başvuru dokümanı (cep kılavuzu) mevcuttur. Bunlar tam metin belgesiyle beraber değerlendirilmesi gerekebilecek kısaltılmış versiyonlardır. Bu referans belge temel alınan geniş metinlerdeki güncelleme döngüsünü takip eder.

Mevcut tüm materyaller, Avrupa Üroloji Derneği'nin web sitesinde görüntülenebilir. Avrupa Üroloji Derneği'nin web sitesinde ayrıca ulusal üroloji dernekleri tarafından üretilen çevirilerin yanı sıra bir dizi Avrupa Üroloji Derneği kılavuz makaleleri de bulunmaktadır: uroweb.org/guideline/chronicpelvicpain/.

1.4 Panel Kompozisyonu

Bu kılavuzun oluşumuna katkı sağlayan uzmanlar; beş üroloji uzmanı (bunlardan biri nöro-ürolojide uzmanlaşmış, bir diğeri seksologtur.) ağrı bakımı/algoloji bölümünden üç danışman, bir üro-jinekolog, bir psikolog, bir gastroenterolog, bir pelvik fizyoterapist, bir sağlık bilimci, bir epidemiyoloji uzmanı ve 2 hasta avukatından oluşmaktadır.

1.5 Terminoloji

Kronik Pelvik Ağrı Terminolojisindeki Tanımlar

Sınıflandırma

Kronik pelvik ağrının sınıflandırılması üzerine çok sayıda tartışma meydana gelmiştir, devam etmektedir ve gelecekte de devam edecektir. Sınıflandırma, bir koşulu tanımlamanın üç yönünü içerir: fenotipleme, terminoloji ve taksonomi.

Fenotipleme

Fenotipleme bir durumu açıklamaktır. Örneğin; kronik mesane ağrısı, sistoskopideki glomerülasyon ve Hunner lezyonlarının varlığı ile ilişkili olabilirken, diğer mesane ağrısıyla giden durumlarda sistoskopide mesane doğal görülebilir. Bunlar iki farklı fenotiptir. Bu durumun aynısı primer olarak diyare ve primer olarak kabızlık ile seyredebilen 2 alt-gruba ayrılan İrritabl Barsak Sendromu (IBS) için de geçerlidir. Fenotipleme; eğer altta yatan mekanizma biliniyorsa, bu bilinen mekanizmalara dayanır (örneğin, enfeksiyon, iskemik, otoimmün veya nöropatik). İyi tanımlanmış mekanizmaların yokluğunda; durumun semptomlarla, bulgularla ve olası lokalizasyonlarıyla açıklanmasının, klinik ve araştırmalarda geçerliliği olduğu birçok durumda gösterilmiştir. Ağrının ana semptom olduğu ve bir hastalık süreci olarak ağrının bu duruma sebep olarak düşünüldüğü duruma "Ağrı Sendromu" denir –Ağrı mekanizmaları ile ilişkili iyi tanımlanmış semptom, bulgu ve araştırma sonuçları topluluğu ve ağrının algılanmasının birincil şikayet olduğu durum. Dünya Sağlık Örgütü'nün sınıflandırması olan ICD-11(Uluslararası hastalık sınıflandırması 11. Revizyonu), bu durumları Kronik İkincil Ağrı olarak adlandırdıkları başka bir tanı ile ilişkili ağrıdan ayırmak için Kronik Primer Ağrı terimini kullanır (aşağıya bakınız).

Terminoloji

Terminoloji; sınıflandırma yapılırken hem fenotipi adlandırmak hem de fenotipin tanımı içinde kullanılan kelime/kelimelerdir. Mesaneyle ilişkili fenotip isimlerinin içinde örnek olarak intertisyel sistit, ağrılı mesane sendromu veya mesane ağrı sendromu bulunmaktadır. Avrupa Üroloji Derneği, ESSIC olarak bilinen Uluslararası Mesane Ağrı Sendromu (BPS) Çalışma Grubu, IASP (Uluslararası Ağrı Çalışma Grubu) ve birkaç grup daha "Mesane Ağrı Sendromu (BPS)" terimini kullanmayı tercih ediyor. Ağrı sendromlarında, sinir sisteminin duyuları oluşturmadaki rolünün çok önemli olduğu düşünülür, ancak sendrom terimi de kapsamlıdır ve kronik ağrının duygusal, bilişsel, davranışsal, cinsel ve işlevsel sonuçlarını hesaba katar.

Fenotip tanımlanırken, o tanımda kullanılan terminoloji de açık ve gerekirse tanımlanmış olmalıdır. Rehber hazırlamadaki en önemli ilkelerden biri, sahte terminolojiden kaçınılması gerektiğidir. Enfeksiyon ve/veya inflamasyon kanıtlanmadıkça ve ağrının nedeni olarak kabul edilmedikçe "itis" ile biten terimlerden özellikle kaçınılmalıdır [6]. Uç organ inflamasyonunun, ağrının birincil nedeni olamayabileceği, ikincil ve nörojenik kökenli olabileceği gerçeği göz önünde bulundurulmalıdır.

Taksonomi

Taksonomi, fenotipleri bir ilişki hiyerarşisine yerleştirir. Avrupa Üroloji Derneği, kronik pelvik ağrıyı; belirgin tanısı olmayan ağrı sendromları, kronik primer pelvik ağrı sendromları (KPPAS) (ICD-11'deki Kronik Primer ağrı ile uyumlu) ve ağrısız seyreden sendromlar şeklinde alt gruplara ayırır. Sonuncusu, iyi tanımlanmış patolojiye sahip durumlardır (örneğin, enfeksiyon, nöropati veya iltihaplanma), oysa önceki sendromlar bu mekanizmalara sahip değildir ve bir hastalık süreci olarak ağrı ana mekanizmadır. Ağrısız seyreden sendromlar için kullanılan diğer terimler; "klasik durumlar", "iyi tanımlanmış durumlar" ve ''karıştırılabilir hastalıklar" ve ICD-11'de geçen "Kronik Sekonder Ağrı" dır. Avrupa Üroloji Derneği'nin yaklaşımı primer olarak ürolojik durumlarla ilgilense de sınıflandırmaya olan bu yaklaşımı, pelviste ağrı algılamasıyla ilgili tüm durumlara uygulanabilir. Sınıflandırma ürolojik olmayan ağrıyı kapsayacak şekilde geliştirildi ve Ocak 2012'de yayınlanmak üzere IASP tarafından kabul edildi.

Kronik Pelvis Ağrısının Sınıflandırılması

Sınıflandırmanın Önemi

Hiçbir durumun tanımlanmadan tedavi edilemeyeceği aşikardır. Ama kronik pelvik ağrısının sınıflandırmasının sebepleri bunun çok ötesindedir.

Mekanizmalar için İpuçları

Sistematik, fenotipik ve taksonomik sınıflandırmalar sonucunda hastalıklar arası benzerlik ve farklar daha da gün yüzüne çıkmıştır. Farklı hastalıkların fenotipleri arasında karşılaştırma yapmak, mesane ve barsak ağrı sendromları gibi durumlar arasında karşılaştırma yapmaya olanak sağlar, bu araştırma ve tedaviyi kolaylaştırır.

En iyi tedavi opsiyonları için kılavuzlar

Hastalıklar daha iyi tanımlandıkça daha spesifik tedavi yaklaşımları uygulanabilir. Özellikle, sahte terimlere

dayalı tedavilerden (örneğin, antibiyotikler ve non-steroid antienflamatuar ilaçların "-itis" koşulları için kullanılması) uzaklaşılacaktır. Hastalık gruplarına yönelik kapsamlı tedaviler daha yaygınlaşacak ve araştırma kanıtlarına dayanacaktır.

Araştırma Platformu
Araştırmanın değerli olması ve klinik duruma uygulanabilmesi sadece araştırılmakta olan fenotipin açıkça tanımlanması ile mümkündür.

Hasta İhtiyaçları
Bir dizi semptom için bir teşhis veya isim, hastalara anlaşılma hissi ve aynı zamanda rahatlama umudu sağlayabilir. Ve bu, sorunun kronik olarak kabul edilmesine, durumun etkileriyle ilgili temelsiz korkuların çözülmesine (hayatı tehdit edici değilse de) ve terapötik çabalara katılmanın yanı sıra kişinin kendi kendini yönetmesine yardımcı olabilir. Bununla birlikte bu durum; teşhis veya isim ile ilişkili değişken kalitede bilgilere erişime ve uzun vadeli sonuçlar veya tedavinin uygunluğu hakkında yeni endişeler yaratma olasılığına yol açabilir.

IASP Tanımlar
Ağrı Sendromlarının Alt-Bölmeleri
Hiyerarşik taksonomide ağrı sendromlarının alt bölümleri hakkında çok fazla tartışma vardır. Avrupa Üroloji Derneği bu konuda öncülük etmiştir ve yol gösterici ilkeleri aşağıdaki gibidir:

1. Ağrı sendromları bir dışlama süreciyle tanımlanır. Özellikle, enfeksiyon veya inflamasyonu gösteren bir durum olmamalıdır. Bu nedenle, hastalıkların ilişkili olduğu organların uzmanları tarafından yapılan incelemeler, ayırıcı tanı elde etmeyi amaçlamalıdır; Kronik ağrı sendromlarının tedavisinde tekrarlanan veya gereksiz araştırmalar zararlıdır.
2. Bir alt bölüm fenotipi, yalnızca kullanımını destekleyecek yeterli kanıt varsa kullanılmalıdır. Örneğin belirgin patolojisi olmayan; spesifik olmayan, iyi lokalize edilemeyen pelvik ağrıda, kronik primer pelvik ağrı sendromu (KPPAS) terimi kullanılmalıdır. Ağrı bir organa lokalize olabilirse, rektal ağrı sendromu gibi daha spesifik bir terim kullanılabilir ve potansiyel olarak birincil terimi de kullanılabilir. Ağrı birden fazla organa lokalize ise, sendrom bölgesel bir ağrı sendromudur ve kronik primer pelvik ağrı sendromu (KPPAS) teriminin kullanılması bir kez daha düşünülmelidir. Hastayı belirli bir uç organ fenotipiyle tanımlamanın yanı sıra, dikkate alınması gereken birkaç tane daha genel tanımlayıcı vardır. Bunlar öncelikle psikolojik (örneğin bilişsel veya duygusal), cinsel, davranışsal ve işlevselliktir. Psikolojik ve davranışsal faktörler, yaşam kalitesi (QoL) sorunları ve prognoz ile ilgili belirlenmiş faktörlerdir. Bir Kuzey Amerika araştırma programı olan MAPP programı (Multi-disciplinary Approach to study of Chronic Pelvic Pain Research, Kronik pelvik ağrı araştırma çalışmasına çok disiplinli yaklaşım), bu faktörlerin önemini araştırmak için tasarlanmıştır ve ağrının algılandığı son organdan bağımsız olarak tüm pelvik ağrı türlerine bakar. Ayrıca fibromiyalji, yüz ağrısı veya otoimmün bozuklukların birlikte ortaya çıkması gibi sistemik hastalıklarla olan ilişkilerine de bakar.
3. Panel 2004'te, KPPAS 'nin polisemptomatik yapısını yönetme konseptini tanımladı; Magri ve ark.'larının sonradan modifiye ettiği Nickel'in UPOINT şemasına benzer şekilde başka gruplar da kendi konseptini geliştirdi. Bu ve diğer yanınlar ışığında semptom sınıflandırma tablosu güncellenmiştir (Tablo 1).

Ağrı sendromlarının alt sınıflara ayrımı için olan tartışma devam etmektedir. Santral sinir sistemi (SSS)'nin de sürece katkısı olduğuyla ve SSS'nin çoğu KPPAS durumunun (Mesane, genital, kolorektal, miyofasiyal gibi) ana sebebi olabileceğiyle ilgili daha çok bilgi elde edildiğinden, son organlara yönelik isimlendirmeden uzaklaşma yönünde genel bir eğilim vardır. Bunun uygunluğunu iyi bir araştırma süreci ve zaman gösterecektir. Bu araştırmayı mümkün kılmak için, çalışmanın sınıflandırma sistemine sahip olması esastır. Herhangi bir hiyerarşik sınıflandırma, değişime izin verecek şekilde esnek olmalıdır.

ICD sınıflandırması: Amaç ve Kullanımlar
Uluslararası Hastalık Sınıflandırması (ICD); küresel olarak sağlık eğilimlerini ve istatistiklerini tanımlayan, hastalıkların ve sağlık koşullarının bildirilmesi için uluslararası standartlar oluşturan bir kurumdur. Tüm klinik ve araştırma amaçları için tanısal sınıflandırma bu standarttır. Kapsamlı ve hiyerarşik bir biçimde listelenen hastalıklar, rahatsızlıklar, yaralanmalar ve diğer ilgili sağlık koşulları evrenini tanımlar [9]. En son sürüm olan ICD-11, üye devletlerin Ocak 2022'den itibaren raporlama yapmasına açıktır.
ICD-11 sınıflandırmasında ilk kez; kronik ağrıya, kodlamada Kronik primer ağrıya ve bir dizi Kronik sekonder ağrı durumuna yer verildi. (Kronik ağrı; üç aydan uzun süren veya tekrarlayan ağrıdır) (Kronik primer ağrı; çok

faktörlüdür ve biyolojik, psikolojik ve sosyal faktörler ağrı sendromuna katkıda bulunur) (Kronik sekonder ağrı durumları; kanser, ameliyat sonrası durum, kas-iskelet sistemi, viseral, nöropatik, baş ağrısı/orofasiyal ilişkili ve diğerleri.)

Kronik Ağrının bir durum olarak ICD-11'e dahil edilmesinin önemi hafife alınmamalıdır. Yine de bu sınıflandırmayla ilgili çözülmemiş sorunlar vardır, örneğin bir durum sona erdiğinde ve ağrı devam ettiğinde; bu Kronik İkincil Ağrı terimi, Kronik Birincil Ağrı olur mu? [10, 11]. Benzer şekilde, yakın zamanda hazırlanan ulusal sağlık ve bakım mükemmelliği enstitüsü (NICE) kılavuzlarının içeriğinde [12]; (https://www.nice.org.uk/guidance/GID-NG10069/documents/draft-guideline) kılavuzların tüm Kronik Birincil Ağrıyı esasen aynı olarak kabul etmesi ve ağrının 'biyolojik' doğasının gözden kaçırılmış görünmesi nedeniyle tartışmalı bulunmuştur. Her ne kadar nihai kılavuzlarda bu düzeltilebilir olsa da, bu durum Kronik Primer Ağrı teriminin kullanılmasının arkasındaki riski göstermektedir.

Panel, ICD 11 tanımlarına uygunluğu göstermek için daha önce Kılavuzlarda kullanılan EAU terminolojisini değiştirecektir. Bu, orijinal olarak atıfta bulunulan eserlerde kullanılan değişen terminolojiyi içerecektir.

Sınıflandırma, IASP tarafından kullanılan eksen sistemine göre yapılmıştır.

Tablo 1: Kronik Pelvis Ağrısı Sendromlarının EAU Sınıflandırması

Eksen 1 Bölge		Eksen 2 Sistem	Eksen 3 Ağrı Sendromlarında Öx, Mx ve Tx ile Tanımlanan Uç-organ	Eksen 4 Yayılım Özellikleri	Eksen 5 Zamansal Özellikler	Eksen 6 Karakter	Eksen 7 İlişkili Semptomlar	Eksen 8 Psikolojik Semptomlar
Kronik pelvik ağrı	Kronik sekonder pelvik ağrı sendromu önceki adıyla Spesifik hastalık ilişkili pelvik ağrı Veya Kronik primer pelvik ağrı sendromu, önceki adıyla Pelvik ağrı sendromu	Ürolojik	Prostat	Suprapubik İnguinal Üretral Penil/klitoral Perineal Rektal Sırt Gluteal bölge Uyluk	BAŞLANGIÇ Akut Kronik DEVAM BİÇİMİ Sporadik Siklik Devamlı ZAMAN Dolum sırasında Boşaltım sırasında Boşaltımdan hemen sonra Boşaltımdan sonra geç dönemde TETİKLEYİCİ Provoke edilen Spontan	Sızlama Yanma Bıçak batması tarzında Elektrik çarpma hissi	ÜROLOJİK Pollaküri, Noktüri, Aciliyet, Hesitansi, İnkontinans, Disfonksiyonel akış JİNEKOLOJİK Menstrüel, Menapoz GASTROİNTESTİNAL Kabızlık, Diyare, Şişkinlik, Aciliyet, Gaita inkontinansı NÖROLOJİK Dizestezi, Hiperestezi, Allodini, Hiperaljezi SEKSOLOJİK Tatminiyat, Kadın disparonisi, Seksten kaçınma, Erektil disfonksiyon, İlaç kullanma KAS Fonksiyonel bozukluk, Fasikülasyon CİLT Trofik değişimler, Duyusal değişimler	ANKSİYETE Ağrı veya ağrının varsayılan nedeni hakkında, Ağrı hakkında yıkıcı düşünceler DEPRESYON Ağrıya veya ağrının etkisine atfedilen, Diğer nedenlere atfedilen, İlişkilendirilemeyen PTSB SEMPTOMLARI Tekrar deneyimleme, Kaçınma
			Mesane					
			Skrotal, testiküler, epididimal					
			Penil, üretral					
			Post vazektomi					
		Jinekolojik	Vulvar, vestibular, klitoral					
			Endometriyozis ilişkili					
			Siklik alevlenmelerin eşlik ettiği KPPAS					
			Dismenore					
		Gastrointestinal	İrritabl barsak					
			Kronik anal					
			İntermitan kronik anal					
		Periferik sinirler	Pudental ağrı sendromu					
		Seksolojik	Disparoni					
			Seksüel disfonksiyonun eşlik ettiği pelvik ağrı					
		Psikolojik	Herhangi bir pelvik ağrı					
		Kas-iskelet	Pelvik taban kası, abdominal kas, spinal					
			Koksiks, Gluteal kas					

Öx: Öykü, Mx: Muayene, Tx: Tetkik, PTSB: Posttravmatik Stres Bozukluğu

Ağrı Sendromları
Orijinal EAU sınıflandırması [2], IASP sınıflandırmasından [13] esinlenmiştir ve "hastalık olarak ağrı" olarak bilinen ve bununla ilişkili psikolojik, davranışsal, cinsel, sosyal ve organ işlevi yönleri etrafında pek çok çalışma yapılmıştır. İlk fikirleri geliştirmek için on yıllık bir çalışmanın ardından, güncellenmiş versiyon IASP Konseyi tarafından Ocak 2012'de yayınlanmak üzere kabul edildi.

EAU Kronik Pelvik Ağrı Tanımı
Kronik pelvik ağrı, erkeklerin veya kadınların pelvisiyle ilgili yapılarda algılanan* kronik veya kalıcı ağrıdır. Genellikle olumsuz bilişsel, davranışsal, cinsel ve duygusal sonuçların yanı sıra; alt üriner sistem (AÜS), cinsel, bağırsak, pelvik taban veya jinekolojik işlev bozukluğunu düşündüren semptomlarla ilişkilidir.[*Algılanan; hastanın ve klinisyenin öykü, muayene ve incelemelerden(uygun zaman ve koşulda) ellerinden gelenin en iyisini yaparak ağrıyı belirli bir anatomik pelvik bölgede fark edilir şekilde lokalize ettiğini gösterir.]

Zaman içinde kronik/kalıcı hale gelen belgelenmiş nosiseptif ağrı durumunda, ağrı en az üç aydır (ICD-11'e göre) sürekli veya tekrarlayıcı olmalıdır. Döngüsel ağrı için bu sürenin altı ay olarak kabul edilmesi daha uygun olabilir. Döngüsel ağrı, kalıcıysa ve olumsuz bilişsel, davranışsal, cinsel veya duygusal sonuçlarla ilişkiliyse ve merkezi sensitizasyon kanıtı varsa Kronik Ağrı Sendromu sınıflandırmasına dahil edilmelidir. Dolayısıyla dismenorenin (hormon bağımlı) kronik bir ağrı sendromu olarak kabul edilmesi gerekir.

Kronik pelvik ağrı, iyi tanımlanmış klasik patolojiye (enfeksiyon veya kanser gibi) sahip koşullar ve belirgin patolojisi olmayan ancak yine de biyolojik mekanizmalar içeren durumlar olarak alt bölümlere ayrılabilir. EAU'nun sınıflandırması amacıyla, ilki için "spesifik hastalık ilişkili pelvik ağrı" ve ikincisi için "kronik pelvik ağrı sendromu" terimi kabul edilmiştir. Yeni ICD-11'de bu iki durumun yeni isimleri vardır: birincisine "Kronik Sekonder Pelvik Ağrı" ve ikincisine "Kronik Primer Pelvik Ağrı" adı verilmiştir.

Aşağıdaki sınıflandırma yalnızca Kronik Primer Pelvik Ağrı Sendromları ile ilgilidir.

EAU Kronik Primer Pelvik Ağrı Sendromunun Tanımı
Kronik primer pelvik ağrı sendromu (KPPAS), kanıtlanmış bir enfeksiyon veya ağrıyı açıklayabilecek başka bir belirgin lokal patoloji olmadığında kronik ağrının ortaya çıkmasıdır. Genellikle olumsuz bilişsel, davranışsal, cinsel veya duygusal sonuçlar eşlik eder ve bunun yanında AÜS, cinsel, bağırsak veya jinekolojik işlev bozukluğunu düşündüren semptomlarla ilişkilidir. Kronik Primer Pelvik Ağrı Sendromu, kronik pelvik ağrının bir alt bölümüdür. 2021 güncellemesindeki aşağıdaki metin boyunca, uygun olması durumunda KPAS, KPPPAS ile değiştirildi.

Kronik Primer Pelvik Ağrı Sendromunun İleri Alt Sınıflandırması
KPPAS 'de ağrı algısı tek bir organa, birden fazla pelvik organa odaklanabilir ve hatta kronik yorgunluk sendromu (Chronic Fatigue Syndrome, CFS), fibromiyalji (FM) veya Sjögren sendromu gibi sistemik semptomlarla ilişkili olabilir. Ağrı tek bir organa lokalize olduğunda, bazı uzmanlar isimlendirmede primer terimini de kullanarak, uç organ adı kullanmayı düşünebilir, örneğin; BPS (Tablo 2). Böyle bir ibarenin "sendrom" terminolojisi ile kullanılması, periferik mekanizmalar olsa da, MSS (Merkezi Sinir Sistemi, Central Nerve System, CNS) nöromodülasyonunun daha önemli olabileceğini ve sistemik birlikteliklerin oluşabileceğini gösterir. Ağrı birden fazla organ bölgesine lokalize olduğunda, jenerik KPPAS terimi kullanılmalıdır. Panel üyelerinin bazıları da dahil olmak üzere pek çok uzman, hiçbir zaman anatomiye göre alt sınıflandırma yöntemini tercih etmezler ve spesifik hastalık ilişkili olamadan pelvis içinde algılanan ağrısı olan KPPAS 'den muzdarip olan hastaları, psikolojik ve fonksiyonel semptomlara göre alt sınıflara ayırmayı tercih eder.

Sınıflandırma için Psikolojik Hususlar
Birçok KPPAS; eşlik eden bir dizi olumsuz psikolojik, davranışsal ve cinsel sonuçla ilişkilidir, hastalığı ele alırken bunlar tanımlanmalı ve değerlendirilmelidir. Dikkate alınması gereken örnekler; depresyon, kaygı, ağrı veya ağrının etkileri hakkında korkular, yararsız başa çıkma stratejileri ve ilişkilerde sıkıntılardır. Hem anksiyete hem de depresyon; ağrı, yeti yitimi ve kötü yaşam kalitesi ile ilgili önemli eşlik eden semptomlar olabilir. Ağrının katastrofik yorumunun, depresyon gibi psikososyal değişkenler veya hastanın kendi bildirdiği cinsel işlev bozukluğu gibi davranışsal faktörleri öngörmede; hastaların ağrı, sakatlık ve kötü yaşam kalitesi bildirilerini öngörmede göze çarpan bir değişken olduğu gösterilmiştir. Bu biyopsikososyal sonuçların birçoğu diğer kalıcı ağrı problemlerinde ortaktır; ancak KPPAS 'den muzdarip herhangi bir birey için değişen derecelerde önem gösterebilir. KPPAS'li tüm hastalarda, bu sonuçlar fenotipin bir parçası olarak açıkça tanımlanmalıdır (burada fenotip terimi sendromun gözlemlenebilir özelliklerini belirtmek için kullanılır) [14].

Sınıflandırma için İşlevsel Hususlar
Bu belgenin amacı doğrultusunda, fonksiyonel bozukluklar; bir organ veya sistemin kontrol mekanizmalarındaki değişikliklere ikincil olarak ortaya çıkan patolojiler olarak tanımlanmaktadır. Yani, işlev bozukluğu ile karakterize edilen rahatsızlıklardır. Örnek olarak, yavaş kolonik geçiş, bağırsağın işlevsel bir bozukluğudur-bağırsakların normal işlevi, defekasyonu oluşturan mekanizmalardaki değişikliklerin bir sonucu olarak ortaya çıkmaz. Terim, bir psikiyatrik işlevsel bozukluk anlamında kullanılmaz. Birçok KPPAS, lokalize ve hatta sistemik düzeyde fonksiyonel anormallikler ile ilişkilidir. Bunların da fenotipin bir parçası olarak tanımlanması gerekir.

Fonksiyonel ağrı bozuklukları, primer semptomlardan sorumlu görünen organlarda önemli patolojiler içermeyebilir; ancak bunlar, MSS'deki önemli nörobiyolojik, fizyolojik ve bazen anatomik değişikliklerle ilişkilidir.

Çoklu Sistem Alt-Bölümü
Ağrının algılandığı uç organın, ağrı oluşum merkezi olmayabileceği kabul edilmektedir. Bu sınıflandırma, farklı ağrı sendromlarını tanımlamanın en etkili ve kabul edilen yöntemine göre, yani ağrının ortaya çıkış yerine göre sınıflandırmaya dayanmaktadır. Çoğu durumda multisistemik neden ve etkilerin olması ve bunun sonucunda semptomların birkaç alanda algılanmasından dolayı sınıflandırmada uç organ adının tutulmasının uygun olmadığı tartışılmaktadır. Bu, tartışmaların devam ettiği bir konudur ve hem son organ sınıflandırmasını korumak hem de bu sınıflandırmadan vazgeçmek için güçlü argümanlar olmasına rağmen panel; pelviste algılanan tüm ağrılara, birincil veya ikincil KPAS olarak atıfta bulunma şeklinde bütünleştirici bir yaklaşımı benimsemedi.

Disparoni
Disparoni; penetratif cinsel ilişki ile ilişkili pelvis içinde algılanan ağrı olarak tanımlanır. Bize mekanizma hakkında hiçbir şey söylemez ve hem kadınlar hem de erkekler için kullanılabilir. Genellikle penil penetrasyon için kullanılır, ancak genellikle herhangi bir nesnenin penetrasyonu sırasında oluşan ağrı için kullanılabilir. Hem anal ve hem vajinal cinsel ilişki için kullanılabilir. Klasik olarak yüzeysel ve derin olarak ikiye ayrılır.

Primer perineal ağrı sendromu
Primer perineal ağrı sendromu, pudendal sinirin dağılım alanında algılanan; rektal, idrar yolu veya cinsel işlev bozukluğu semptom ve bulguları ile ilişkili olabilen nöropatik tipte bir ağrıdır. Kanıtlanmış belirgin bir patoloji yoktur. Genellikle olumsuz bilişsel, davranışsal, cinsel ve duygusal sonuçların yanı sıra AÜS, cinsel, bağırsak veya jinekolojik işlev bozukluğunu düşündüren semptomlarla ilişkilidir. Primer perineal ağrı sendromu, sinir hasarının neden olduğu perineal bölgede hissedilen ağrı ile ilişkili spesifik bir hastalık olan pudendal nevraljiden ayırt edilmelidir.

Tablo 2: Kronik Primer Pelvik Ağrısı Sendromları (Primer terimi aşağıdaki sendromların hepsine eklenebilir)

Ürolojik Ağrı Sendromları	
Primer Prostat Ağrısı Sendromu	Primer prostat ağrı sendromu (PPAS), kalıcı veya tekrarlayan epizodik ağrının ortaya çıkmasıdır (Ağrı, prostat palpasyonu ile ikna edici bir şekilde yeniden üretilir). Kanıtlanmış bir enfeksiyon veya başka bir belirgin lokal patoloji yoktur. Primer prostat ağrı sendromu; genellikle olumsuz bilişsel, davranışsal, cinsel veya duygusal sonuçlarla ve ayrıca alt üriner sistem ve cinsel işlev bozukluğunu düşündüren semptomlarla ilişkilidir. "Kronik prostatit" terimi, PPAS ile eşitlenmeye devam etmektedir. Yazarların ve diğerlerinin görüşüne göre, uzun bir kullanım geçmişine sahip olduğu bilinmesine rağmen, bu uygunsuz bir terimdir. Ulusal Sağlık Enstitüleri (National Institutes of Health, NIH) konsensüsü de dahil olmak üzere [15], yazarlar enfeksiyonu (tip I ve II) PPAS içerisinde değil, spesifik hastalıkla ilişkili pelvik ağrı olarak değerlendirilmesi gerektiğini düşünmektedir. Prostadini terimi geçmişte de kullanılmıştır ancak artık uzman paneli tarafından önerilmemektedir. IASP dokümanının yazarlarından bazılarının bu terime katılmadığını ve çoğunluk tarafından kabul edilen PPAS yerine erkeğin KPPAS ifadesinin kullanıldığını öne sürdüğünü unutmamalıdır.

Primer Mesane Ağrısı Sendromu	Primer mesane ağrısı sendromu (PMAS), mesane bölgesinde algılanan kalıcı veya tekrarlayan ağrıya; mesanenin dolmasıyla kötüleşen ağrı ve gündüz ve/veya gece idrar sıklığı gibi en az bir başka semptomun eşlik ettiği durumdur. Kanıtlanmış bir enfeksiyon veya başka bir belirgin lokal patoloji yoktur. Primer mesane ağrısı sendromu genellikle olumsuz bilişsel, davranışsal, cinsel veya duygusal sonuçların yanı sıra alt üriner sistem ve cinsel işlev bozukluğunu düşündüren semptomlarla ilişkilidir. PMAS'nin heterojen bir bozukluk spektrumunu temsil ettiğine inanılmaktadır. Hasta alt gruplarında bir özellik olarak spesifik inflamasyon türleri olabilir. Ağrının lokalizasyonu muayene ile zor olabilir ve sonuç olarak başka bir lokalizasyon semptomu gerekir. Fenotipleri tanımlamak için hidrodistansiyon ve biyopsi ile sistoskopi endike olabilir. Son zamanlarda, ESSIC, farklılıkları kabul etmek ve çeşitli çalışmaları karşılaştırmayı kolaylaştırmak için standartlaştırılmış bir alt sınıflandırma şeması [16] önerdi. Kullanılan diğer terimler arasında "interstisyel sistit", "ağrılı mesane sendromu", "ağrılı mesane sendromu/intertisyel sistit" yer alır ve bu terimler artık önerilmemektedir.
Primer Skrotal Ağrı Sendromu	Primer skrotal ağrı sendromu skrotuma veya skrotum içeriğine lokalize olan devamlı olan ya da ara ara nüks eden ağrı olmasıdır. Alt üriner sistem ve seksüel disfonksiyonla ilgili semptomlarla ilişkili olabilir. Kanıtlanmış enfeksiyon ya da bariz bir lokalize patoloji söz konusu değildir. Sık olarak negatif bilişsel, davranışsal, seksüel ve duygusal sonuçlarla ilişkilidir. Ağrının kaynağının tamamen testiküler veya epididimal olmadığı durumlarda kullanılan jenerik bir terimdir. Ağrı; idiyopatik göğüs ağrısına benzer şekilde, skrotum cildinde değildir bunun yerine skrotum içeriğinde hissedilir.
Primer Testiküler Ağrı Sendromu	Primer testiküler ağrı sendromu, testislerde algılanan kalıcı veya tekrarlayan epizodik ağrının ortaya çıkmasıdır. Alt üriner sistem veya cinsel işlev bozukluğunu düşündüren semptomlarla ilişkili olabilir. Kanıtlanmış bir enfeksiyon veya başka bir belirgin lokal patoloji yoktur. Primer testiküler ağrı sendromu genellikle olumsuz bilişsel, davranışsal, cinsel veya duygusal sonuçlarla ilişkilidir. Önceki terimler orşit, orşialji ve orşiodiniyi içeriyordu. Bu terimler artık önerilmemektedir.
Primer Epididimal Ağrı Sendromu	Primer epididimal ağrı sendromu, epididimde algılanan kalıcı veya tekrarlayan epizodik ağrının ortaya çıkmasıdır. Alt üriner sistem veya cinsel işlev bozukluğunu düşündüren semptomlarla ilişkili olabilir. Kanıtlanmış bir enfeksiyon veya başka bir belirgin lokal patoloji yoktur. Primer epididimal ağrı sendromu genellikle olumsuz bilişsel, davranışsal, cinsel veya duygusal sonuçlarla ilişkilidir.
Primer Penil Ağrı Sendromu	Primer penil ağrı sendromu, kanıtlanmış enfeksiyon veya diğer bariz lokal patoloji yokluğunda, esas olarak üretrada olmadan penis içinde ağrının ortaya çıkmasıdır. Primer penil ağrı sendromu genellikle olumsuz bilişsel, davranışsal, cinsel veya duygusal sonuçların yanı sıra alt üriner sistem ve cinsel işlev bozukluğunu düşündüren semptomlarla ilişkilidir.
Primer Üretral Ağrı Sendromu	Primer üretral ağrı sendromu, kanıtlanmış enfeksiyon veya diğer bariz lokal patoloji yokluğunda üretrada algılanan kronik veya tekrarlayan epizodik ağrının ortaya çıkmasıdır. Primer üretral ağrı sendromu sıklıkla negatif bilişsel, davranışsal, cinsel veya duygusal sonuçların yanı sıra alt idrar yolu, cinsel, bağırsak veya jinekolojik işlev bozukluğunu düşündüren semptomlarla ilişkilidir. Primer üretral ağrı sendromu erkeklerde ve kadınlarda ortaya çıkabilir.
Postvazektomi Skrotal Ağrı Sendromu	Post-vazektomi skrotal ağrı sendromu, vazektomiyi takip eden bir skrotal ağrı sendromudur. Vazektomi sonrası skrotal ağrı sendromu genellikle olumsuz bilişsel, davranışsal, cinsel veya duygusal sonuçların yanı sıra alt üriner sistem ve cinsel işlev bozukluğunu düşündüren semptomlarla ilişkilidir. Vazektomi sonrası ağrı, vazektomiyi takiben %1 sıklıkta olabilir, daha da sık olması muhtemeldir. Mekanizmalar yeterince anlaşılmamıştır ve bu nedenle bazıları tarafından özel bir primer skrotal ağrı sendromu formu olarak kabul edilir.

Primer Jinekolojik Ağrı Sendromları: Eksternal Genital Organlar	
Primer Vulvar Ağrı Sendromu	Primer vulvar ağrı sendromu, kalıcı veya tekrarlayan epizodik vulvar ağrısının ortaya çıkmasıdır. Kanıtlanmış bir enfeksiyon veya başka bir lokal belirgin patoloji yoktur. Genellikle olumsuz bilişsel, davranışsal, cinsel veya duygusal sonuçların yanı sıra alt idrar yolu, cinsel, bağırsak veya jinekolojik işlev bozukluğunu düşündüren semptomlarla ilişkilidir. Vulvada algılanan ağrı; psikiyatrik bozuklukların sınıflandırılmasına yönelik DSM-IV-R kılavuzunda, cinsel bozukluklar başlığı altında yer alsa da, bu sınıflandırmanın bilimsel bir temeli yoktur ve vulvada algılanan ağrının en iyi şekilde açıklaması, psikolojik sonuçları olan bir ağrı sorunu olduğu şeklindedir. Psikiyatrik bir bozukluk olarak sınıflandırıldığına dair bir kanıt yoktur. Uluslararası Vulvovajinal Hastalık Araştırmaları Derneği (ISSVD), vulvodini terimini kullanmıştır, burada biz bunun için primer vulvar ağrı sendromu terimini kullanıyoruz. ISSVD'ye göre vulvodini, herhangi bir fizik muayene bulgularıyla açıklanmayan vulvar ağrıdır. ISSVD, vulvodiniyi "ilgili görünür bulguların olmadığı veya spesifik, klinik olarak teşhis edilebilen, nörolojik bir bozukluğun yokluğunda ortaya çıkan, çoğunlukla yanma ağrısı olarak tanımlanan vulva rahatsızlığı" olarak tanımlamıştır. Fizik muayenede bulgular varsa, hastanın belirli bir nedene bağlı olarak vulvar ağrısı olduğu söylenir. ISSVD, ağrının konumuna ve ağrının zamansal özelliklerine (örn. provoke edilmiş veya edilmemiş) dayalı olarak alt bölümlere ayrılmış vulvodiniye sahiptir. Aşağıdaki tanımlar bu yaklaşıma dayanmaktadır.
Primer Jeneralize Vulvar Ağrı Sendromu	Primer jeneralize vulvar ağrı sendromu; nokta-basınç haritalamasında, pamuk uçlu bir aplikatör veya benzer bir aletle /probla, ağrı/yanmanın tutarlı ve kesin olarak lokalize edilemediği bir vulvar ağrı sendromunu ifade eder. Aksine, ağrı yaygındır ve vulvanın tüm kısımlarını etkiler. Vulvar vestibül (üretral meatus ile vajinal introitusun açıldığı labia minora arasında kalan kısım) tutulabilir, ancak rahatsızlık vestibül ile sınırlı değildir. Bu ağrı sendromu genellikle olumsuz bilişsel, davranışsal, cinsel veya duygusal sonuçlarla ilişkilidir. Önceki terimler "disestetik vulvodini" ve "esansiyel vulvodini" idi; ancak bunlar artık önerilmiyor.
Primer Lokalize Vulvar Ağrı Sendromu	Primer lokalize vulvar ağrı sendromu; vulvanın bir veya daha fazla bölümüne, noktasal basınç haritalaması ile tutarlı ve kesin olarak lokalize edilebilen ağrıyı ifade eder. Klinik olarak ağrı genellikle provokasyon (dokunma, basınç veya sürtünme) sonucu ortaya çıkar. Primer lokalize vulvar ağrı sendromu; primer vestibüler ağrı sendromu ve primer klitoral ağrı sendromu olarak ikiye ayrılabilir.
Primer Vestibüler Ağrı Sendromu	Primer vestibüler ağrı sendromu; vestibüle nokta basınç haritalaması ile lokalize olabilen veya vestibül alanında iyi algılanan ağrıyı ifade eder.
Primer Klitoral Ağrı Sendromu	Primer klitoral ağrı sendromu; klitorise nokta-basınç haritalaması ile lokalize olabilen veya klitoris alanında iyi algılanan ağrıyı ifade eder.
Jinekolojik Sistem: İnternal pelvik ağrı sendromları	
Endometriozis ilişkili ağrı sendoromu	Endometriozis ile ilişkili ağrı sendromu; laparoskopik olarak doğrulanmış endometriozisli hastalarda kronik veya tekrarlayan pelvik ağrıdır ve bu terim, yeterli endometriozis tedavisine rağmen semptomların devam etmesi durumunda kullanılır. Genellikle olumsuz bilişsel, davranışsal, cinsel veya duygusal sonuçların yanı sıra alt idrar yolu, cinsel, bağırsak veya jinekolojik işlev bozukluğunu düşündüren semptomlarla ilişkilidir. Birçok hastada endometriotik lezyonların üzerinde ve ötesinde ağrı vardır; bu terim bu hasta grubunu kapsamak için kullanılır. Endometriozis tesadüfi bir bulgu olabilir, her zaman ağrılı değildir ve laparoskopik olarak görülen hastalığın derecesi semptomların şiddeti ile korele değildir. Diğer hastalarda olduğu gibi, sıklıkla birden fazla ilişkili uç organa sahiptirler. Endometriozis alakasız olabileceğinden bu fenotipin sınıflandırmadan çıkarılması önerilmiştir.
Siklik alevlenmeyle seyreden kronik primer pelvik ağrı sendromu	Siklik alevlenmeleri olan kronik primer pelvik ağrı sendromu; sıklıkla siklik alevlenmeler (örn., IBS veya PMAS) gösteren, jinekolojik olmayan organ ağrısının yanı sıra endometriozis/adenomiyozis ile ilişkili ağrıya benzer ancak hiçbir patolojinin tanımlanmadığı ağrıyı kapsar. Bu durum, ağrının sadece menstrüasyonla ortaya çıktığı dismenoreden farklıdır.
Primer Dismenore	Primer dismenore; iyi tanımlanmış patoloji ile ilişkili olmayan menstrüasyon ile ağrıdır. Dismenore, kalıcı ise ve olumsuz bilişsel, davranışsal, cinsel veya duygusal sonuçlarla ilişkiliyse, kronik primer ağrı sendromu olarak düşünülmelidir.

Gastrointestinal Pelvik Ağrı Sendromları	
İrritabl Barsak Sendromu	İrritabl barsak sendromu; kanıtlanmış enfeksiyon veya diğer bariz lokal patoloji yokluğunda, barsakta algılanan kronik veya tekrarlayan epizodik ağrının ortaya çıkmasıdır. Barsak disfonksiyonu sıktır. İrritabl barsak sendromu genellikle barsak işleviyle ilgili endişe ve zihinsel meşguliyet ile; olumsuz bilişsel, davranışsal, cinsel veya duygusal sonuçların yanı sıra alt üriner sistem veya jinekolojik işlev bozukluğunu düşündüren semptomlarla ilişkilidir. Yukarıdaki sınıflandırma, Roma III Kriterlerine [17] dayanmaktadır: Üç aydır devam eden veya tekrarlayan karın ağrısı veya iritasyon semptomları, barsak hareketiyle rahatlayabilir, dışkılama sıklığında bir değişiklikle beraber olabilir veya dışkı kıvamındaki bir değişiklikle ilişkili olabilir. Aşağıdakilerden ikisi veya daha fazlası, zamanın en az %25'inde mevcuttur: dışkı sıklığında değişiklik (günde > üç barsak hareketi veya haftada < üç); dışkı biçiminde gözle görülür fark (sert, gevşek, sulu veya zayıf biçimli dışkı); dışkıda mukus geçişi; şişkinlik veya karında şişkinlik hissi; veya değişmiş dışkı geçişi (örneğin, tamamlanmamış dışkılama hissi, ıkınma veya aciliyet hissi). Barsak dışı semptomları şunlardır: mide bulantısı, yorgunluk, küçük bir yemekten sonra bile tam doyma hissi ve kusma.
Kronik Primer Anal Ağrı Sendromu	Kronik primer anal ağrı sendromu; kanıtlanmış bir enfeksiyon veya diğer bariz lokal patolojinin yokluğunda, anüste algılanan kronik veya tekrarlayan epizodik ağrının ortaya çıkmasıdır. Kronik birincil anal ağrı sendromu genellikle olumsuz bilişsel, davranışsal, cinsel veya duygusal sonuçların yanı sıra alt idrar yolu, cinsel, barsak veya jinekolojik işlev bozukluğunu düşündüren semptomlarla ilişkilidir.
İntermitan Kronik Primer Anal Ağrı Sendromu	İntermitan kronik birincil anal ağrı sendromu; rektum veya anal kanalda düzensiz aralıklarla ortaya çıkan, şiddetli, kısa, epizodik ağrıyı ifade eder. Bunun dışkılama ihtiyacı veya süreci ile ilgisi yoktur. Kronik primer anal ağrı sendromlarının bir alt grubu olarak kabul edilebilir. Daha önce "proctalgia fugax" olarak biliniyordu ancak bu terim artık önerilmiyor.
Kas İskelet Sistemi	
Primer Pelvik Taban Kası Ağrı Sendromu	Primer pelvik taban kası ağrı sendromu; kalıcı veya tekrarlayan epizodik pelvik taban ağrısının ortaya çıkmasıdır. Kanıtlanmış iyi tanımlanmış bir lokal patoloji yoktur. Genellikle olumsuz bilişsel, davranışsal, cinsel veya duygusal sonuçların yanı sıra alt üriner sistem, cinsel, barsak veya jinekolojik işlev bozukluğunu düşündüren semptomlarla ilişkilidir. Bu sendrom, pelvik taban kaslarının aşırı aktivitesi veya içindeki tetik noktaları ile ilişkili olabilir. Tetik noktaları, karın, uyluk ve paraspinal kaslar gibi çeşitli kaslarda ve hatta doğrudan pelvis ile ilişkili olmayan kaslarda da bulunabilir.
Primer Koksiks Ağrı Sendromu	Primer koksiks ağrı sendromu; kanıtlanmış enfeksiyon veya diğer bariz lokal patoloji yokluğunda, koksiks bölgesinde algılanan kronik veya tekrarlayan epizodik ağrının ortaya çıkmasıdır. Primer koksiks ağrı sendromu genellikle olumsuz bilişsel, davranışsal, cinsel veya duygusal sonuçların yanı sıra alt üriner sistem, cinsel, barsak veya jinekolojik işlev bozukluğunu düşündüren semptomlarla ilişkilidir. "Koksidini" terimi daha önceleri kullanılmıştır ancak artık önerilmemektedir
Ameliyat Sonrası Kronik Ağrı	
Ameliyat Sonrası Kronik Ağrı Sendromu	Ameliyat sonrası kronik ağrının tanımı; cerrahi bir işlemden sonra gelişen veya yoğunluğu artan ve iyileşme sürecinin ötesinde, yani ameliyattan en az üç ay sonra devam eden kronik ağrıdır. ICD11 sınıflandırmasında bunun için ayrı bir kategori bulunmaktadır.

2. METODOLOJİ

2.1 Metodlar

Kılavuzdaki her bir tavsiye için, temeli modifiye GRADE (Grading of Recomendations Assessment, Development and Evulation) metodolojisine [18] dayanan bir güç derecelendirme formu bulunmaktadır. Her bir güç derecelendirme formu, bir dizi temel unsuru ele alır, yani:

1. Tavsiye için mevcut olan kanıtların genel kalitesi, bu metinde kullanılan referanslar, Oxford Kanıta Dayalı Tıp Kanıt Düzeyleri Merkezi'nden değiştirilmiş bir sınıflandırma sistemine göre derecelendirilir

[19];
2. Etkinin büyüklüğü (bireysel veya birleşik etkiler);
3. Sonuçların kesinliği (kesinlik, tutarlılık, heterojenlik ve diğer istatistiksel veya çalışmayla ilgili faktörler);
4. İstenen ve istenmeyen sonuçlar arasındaki denge;
5. Hasta değerlerinin ve tercihlerinin müdahale üzerindeki etkisi;
6. Bu hasta değerlerinin ve tercihlerinin kesinliği.

Bu temel unsurlar, panellerin her bir tavsiyenin güç derecesini tanımlamak için kullandığı temeldir. Her bir önerinin gücü, "güçlü" veya "zayıf" sözcükleri ile temsil edilir [18]. Her önerinin gücü, alternatif yönetim stratejilerinin istenen ve istenmeyen sonuçları, kanıtların kalitesi (tahminlerin kesinliği dahil) ve hasta değerleri ve tercihlerinin doğası ve değişkenliği arasındaki denge ile belirlenir.

Ek bilgiler bu baskının genel Metodoloji bölümünde ve EAU web sitesinde çevrimiçi olarak bulunabilir: http://www.uroweb.org/guideline/. EAU Yönergelerini destekleyen derneklerin bir listesi de yukarıdaki adresten çevrimiçi olarak görüntülenebilir.

2012 tam metin güncellemesi, randomize kontrollü çalışmalardan (RCT) Oxford Kanıta Dayalı Tıp Kanıt Düzeyleri Merkezi'nden uyarlanan derecelendirme planına göre en iyi kanıtları belirlemek için (Kanıt Düzeyi 1 [LE: 1]) Embase ve Medline veritabanları, Cochrane Central Register of Controolled Trials, PsycINFO ve Bandolier veritabanlarını kullanan sistematik bir literatür incelemesine (SR) dayandırılmıştı. LE: 1 literatürünün tanımlanamadığı durumlarda, arama derecelendirme ölçeğinde bir sonraki alt seviyeye taşındı.

Serbest metnin kapsamlı kullanımı, aramaların hassasiyetini garantiye aldı ve taranacak önemli miktarda bir literatür elde edilmesiyle sonuçlandı. Aramalar, Ocak 1995 ile Temmuz 2011 dönemini kapsıyordu ve ingilizce yayınlarla sınırlıydı. 2017 yılında önceki beş yıla yönelik kapsam araştırması yapılmış ve kılavuz buna göre güncellenmiştir.

2021 yılında Ameliyat Sonrası Ağrı Sendromu ile ilgili yeni bir bölüm eklenmiştir. Ek olarak, Kılavuzdaki sınıflandırmalar, WHO tarafından yayınlanan ICD-11'i yansıtacak şekilde değiştirilmiştir. ICD-11'in en son sürümü, üye ülkelerin Ocak 2022'den itibaren raporlama yapması için mevcut olacaktır. 2022 baskısı için, önceki üç yıl için bir kapsam araştırması yapılmış ve kılavuz buna göre güncellenmiştir.

2.2 İnceleme

Bu belge, 2021'de yayınlanmadan önce meslektaşlarımızın incelemesine tabi tutulmuştur.

3. EPİDEMİYOLOJİ, ETİYOLOJİ VE PATOFİZYOLOJİ

3.1 Kronik Viseral ağrı

Ağrının tanımı

Ağrı gerçek veya potansiyel doku hasarı veya hasar olarak tanımlanan durumlar (IASP Taksonomisi) sonrası oluşan, hoş olmayan emosyonel ve duyusal bir deneyim olarak tanımlanır.

Kronik primer pelvik ağrı sendromlarına (KPPAS) giriş

Yıllar boyunca, KPPAS için odak noktasının çoğu, inflamatuar veya enfektif koşullar gibi periferik uç organ mekanizmaları üzerinde olmuştur. Bunun yanında; hem hayvan hem de klinik araştırmalar, KPPAS'lere yönelik mekanizmaların çoğunun MSS'ye dayandığını göstermiştir. Enfeksiyon gibi periferik bir uyaran, bir KPPAS durumunun başlangıcını tetikleyebilse de, MSS modülasyonu sonucunda durum kendi kendini sürdürebilir hale gelebilir. Ağrının yanı sıra, bu merkezi mekanizmalar diğer birçok duyusal, işlevsel, davranışsal ve psikolojik fenomenle ilişkilidir. Ağrı sendromu teşhisinin temelini oluşturan bu fenomenler topluluğudur ve her bir fenomenin birden fazla uzmanlık altında ve multidisipliner yaklaşımla kendi başına ele alınması gerekir. Devam eden periferik organ patolojisi kalıcı ve kronik ağrı üretebilse de, bu kılavuzun ana odak noktası, devam eden herhangi bir periferik patolojinin (enfeksiyon veya neoplastik hastalık gibi) saptanmadığı KPPAS'lerdir. Ana

istisna, ağrının periferik sinir hasarından kaynaklanmasıdır.

3.1.1 ***İnsidans***

İnsidans hakkında yeterli veri bulunamamıştır.

3.1.2 ***Prevalans***

Dünya çapında [20] kronik ağrı yaygındır; insanların sosyal, aile ve çalışma yaşamlarının kalitesini ciddi şekilde etkiler ve ülkeler arasındaki farklılıklar çalışmaların metodolojisi de dahil olmak üzere birçok nedene bağlanabilir. Birleşik Krallık'ta yapılan bir araştırma, 25 yaşın üzerindeki kadınlarda kronik pelvik ağrı prevalansının %14,8 olduğunu bulmuştur [21].

3.1.3 ***Yaşam Kalitesine Olan Etkisi***

Karmaşık patoloji, şikayetlerin çok yönlü doğası ve farklı pelvik ağrı sendromları arasındaki örtüşme nedeniyle pelvik ağrı hastalarında yaşam kalitesini değerlendirmek zordur [22, 23]. Pelvik ağrı sendromlarının yaşam kalitesine etkisi [24, 25]; depresyon, anksiyete, bozulmuş emosyonel işlevsellik, uykusuzluk ve yorgunluk [24, 26] şeklinde ortaya çıkar. Bu öğeler tanı sürecinde erkenden tanımlanır ve hedeflenirse, ilişkili ağrı semptomları da iyileşebilir. Komorbiditelerin ele alınması, yaşam kalitesinin daha da iyileştirilmesine yardımcı olacaktır [27]. Bu nedenle pelvik ağrılı hastalarda yaşam kalitesi değerlendirmesi önemlidir ve mümkün olduğunca standardize edilmiş enstürmanlar kullanılarak yapılmalı; fiziksel, psikososyal ve duygusal araçları içermelidir [25]. Rakamlara kas-iskelet ağrısı ve baş ağrısı hakim olmasına rağmen; kronik ağrı, birçok ülkede yetiyitimi nedeniyle kaybedilen yılların önde gelen nedenidir [20]. Kronik ağrı genellikle depresyon ve diğer psikolojik problemlerle ilişkilidir. Bu problemlerden bazıları; iş kaybı veya azalması, ev içi görevleri yerine getirme yeteneğinde azalma veya kayıp, önemli ölçüde sağlık hizmeti kullanımı, genellikle hayal kırıklığı yaratan tedavi sonuçlarıdır.

3.1.4 ***Maliyet***

Maliyetlerle ilgili yeterli veri bulunamadı.

3.1.5 ***Risk Faktörleri ve altta yatan nedenler***

3.1.5.1 *Risk faktörleri*

Genetik, psikolojik, tekrarlayan fiziksel travma ve endokrin faktörler olmak üzere çok farklı alanlardan farklı risk faktörleri bulunmaktadır.

Endokrin sistem viseral fonksiyonla ilgilidir. Yaşamdaki önemli olaylar, özellikle yaşamın erken dönemlerindeki önemli olaylar, hipotalamik-hipofizer-adrenal aksı ve bu akstan salgılanan kimyasalları etkiler. Strese karşı artan hassasiyetin, kısmen artan kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) gen ekspresyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Rektal distansiyonla oluşan rektal hipersensitivite gibi belli ağrı durumlarında CRH gen ekspresyonundaki artışın gözlendiği gösterilmiştir. Bu modelde CRH'nin, mast hücreleri üstüne bir etkisi olduğu öngörülmektedir. İrritabl barsak sendromu, mesane ağrı sendromu gibi stres ilişkili olduğu düşünülen hastalıklarda bu durum öngörülmüştür. Bunun yanı sıra, seks hormonlarının da hem nosisepsiyon hem de ağrı algılanması üzerinde etkisi olduğunu öngören kanıtlar oluşmaktadır. Stres ayrıca kronik ağrı sendromları ile önemli erken yaşam ve olumsuz yaşam olayları arasındaki ilişkiyi oluşturabilen uzun vadeli biyolojik değişiklikler de üretebilir [28]. Bu olaylar hastanın psikolojik iyiliğini etkilediği için, hastaya bunlarla ilgili soru sormak önemlidir [29, 30].

Genetik faktörlerde kronik ağrı geliştirme riskini değerlendirmede rol oynar. Bir kronik ağrı sendromuna sahip olan bir kişinin başka bir kronik ağrı sendromu geliştirmesi daha olasıdır. Ağrı durumlarının aile kümelenmeleri de gözlemlenmiştir ve hayvanlar, belirgin kronik ağrı durumuna daha yatkın olacak şekilde yetiştirilebilir. Bazı durumlarda ağrıyı açıklayabilecek bir dizi genetik varyasyon tanımlanmıştır; bunların çoğu, transmitterler ve reseptörlerdeki ince değişikliklerle ilgilidir. Bununla birlikte, gelişimsel, çevresel ve sosyal faktörler de durumu etkilediği için tablo daha karmaşıktır. PMAS'nin (Primer mesane ağrı sendromu) genetik bir bileşene sahip olabileceğine dair kanıtlar birkaç tek yumurta ikizi çalışmasında sunulmuştur; ancak genetik, PMAS'ye yatkınlık açısından toplam varyasyonun üçte birinden daha azına katkıda bulunabilir [31, 32].

KPPAS'lerin psikolojik faktörlerinin entegre edilmesi ile ilgili sayıca az ancak kalitesi yüksek çalışmalar mevcuttur. Kalıcı pelvik ve ürogenital ağrının sürdürülmesinde, psikolojik faktörlerin tutarlı bir şekilde ilgili olduğu bulunmuştur [33]. Kişinin ağrı hakkındaki düşünceleri; ağrı deneyimine katkıda bulunur [34], IBS'de olduğu gibi, semptomla ilişkili anksiyete ve merkezi ağrı amplifikasyonuyla [35] ölçülebilir şekilde bağlantılı olabilir, ağrı ve algılanan stres hakkında yıkıcı düşünceler, ürolojik kronik ağrının bir yıl sonucunda kötüleşeceğini öngörebilir [33, 36]. Semptomatik endometrioziste, santral sensitizasyon gösterilmiştir [37]. Dismenore ile de ilişkili santral değişiklikler belirgindir ve giderek artan bir şekilde kadın pelvik ağrısı için bir risk olarak kabul edilmektedir [38]. MSS'de kolaylaştırma, amplifikasyon ve inhibisyon başarısızlığının çeşitli mekanizmaları; fiziksel bulgular, ağrı deneyimi, sonuçta ortaya çıkan sıkıntı ve aktivite kısıtlaması arasında basit bir ilişki olmadığını gösterir. Etiyolojinin organik ve psikojenik olarak ayrılması bilimsel değildir. Kadınların ağrılarının gerçekliği veya şiddeti konusundaki şüphecilik nedeniyle ağrılarını psikolojik kökenlere bağlayan teşhisler

[39, 40] herhangi bir terapötik ilişkiyi baltalar [41]. Pelvik ağrı ve sıkıntı, ağrılı mesane ve sıkıntıda olduğu gibi [36], hem erkeklerde hem de kadınlarda ilişkili olabilir [42] [43]. Erkekler üzerinde yapılan geniş bir popülasyon temelli çalışmada; KPPAS tanıdan önceki anksiyete bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir [44]. Kadınlarda kronik döngüsel olmayan pelvik ağrı için risk faktörlerinin yanı sıra tıbbi değişkenlerin tek sistematik derlemesi (SR) [45] bulunmaktadır ve bunlar; cinsel veya fiziksel istismar (Odds oranı(OR): 1.51-3.49); anksiyete (OR: 2.28; %95 güven aralığı (GA): 1.41-3.70) ve depresyon (OR: 2.69; %95 GA: 1.86-3.88); çoklu somatik problemler (OR: 4.83; %95 GA: 2.50-9.33 ve OR: 8.01; %95 GA: 5.16-12.44) dir.

Birçok çalışma, özellikle pelvik ağrısı olan kadınlarda, kalıcı ağrısı olan erişkinlerde çocuklukta cinsel istismarın yüksek oranlarda olduğunu bildirmiştir [46]. KPPAS'li kadınlarda cinsel istismar veya travma öyküsü, anksiyete veya depresyon için nedensel bir rol belirlemek zordur [47, 48], çünkü mevcut ağrının geçmişteki cinsel veya fiziksel istismara atfedilmesi hem mevcut depresyonla [49] hem de mevcut genel fiziksel sağlıkla [50] ilişkilidir. Tecavüz ve KPPAS (ve fibromiyalji, fonksiyonel gastrointestinal bozukluklarla da) arasında belirli bir ilişki olduğuna dair bazı kanıtlar vardır [51] ve yakın zamanda cinsel saldırı, pelvik ağrının ortaya çıkmasına neden olabilir [46, 52]. Sağlık üzerinde olumsuz etkileri olduğu bilinmesine rağmen; çocuklukta cinsel veya fiziksel istismar ile erkeklerde pelvik ağrı konusunu inceleyen az sayıda çalışma bulunmuştur [51], ancak cinsel, fiziksel veya duygusal istismara maruz kaldığını bildiren erkeklerin KPPAS'yi düşündüren semptomlar için yüksek Odds Oranı(OR)(3.3'e 1.7) vardı [53]. KPPAS'yi düşündüren semptomlarla başvuran her iki cinsiyet de cinsel istismar açısından taranmalıdır ve klinisyenler istismar yaşamış hastalarda pelvik ağrı sorgulamalıdır [53].

3.1.5.2 Altta yatan nedenler

Kronik pelvik ağrının altında yatan nedenlere hizmet eden mekanizmalar şunlardır:

1. Somatik veya viseral dokuyu içerebilen, devam eden akut ağrı mekanizmaları [54] (iltihap veya enfeksiyonla ilişkili olanlar gibi).
2. Özellikle MSS'yi içeren kronik ağrı mekanizmaları [6].
3. Duygusal, bilişsel, davranışsal, cinsel tepkiler ve mekanizmaları [55-57].

Nöropatik ağrının semptom ve bulguları KPPPS hastalarında yaygın gibi görünmektedir ve bu hasta grubunda nöropatik ağrının değerlendirilmesi düşünülmelidir. Endometriozisin varlığı veya yokluğu bunu değiştirmiyor gibi görünmektedir [58].

Kronik ağrı mekanizmaları, örneğin kronik prostatit/KPPAS'li erkeklerde olduğu gibi, dinlenme durumundaki nöromotor bağlantının değişmesini kapsayabilir [59].

Tablo 3, somatik ve viseral ağrı mekanizmaları arasındaki bazı farklılıkları göstermektedir. Bunlar, viseral ağrının klasik özelliklerini üretebilen, özellikle yansıyan ağrı ve hiperaljezide görülen bazı mekanizmaların altında yatar.

Tablo 3: Viseral ve Somatik ağrının karşılaştırılması

	Viseral Ağrı	Somatik Ağrı
Etkili olan ağrılı uyaran	Gerilme ve distansiyon; kötü lokalize ağrı üretir.	Mekanik, termal, kimyasal ve elektriksel uyaranlar; iyi lokalize ağrı üretir.
Sumasyon	Yaygın uyarılma önemli ölçüde şiddeti artmış ağrıya sebep olur.	Yaygın uyarılma kısmen artmış şiddette ağrıya sebep olur.
Otonom özellikler	Bulantı kusma gibi otonom özellikler genelde vardır.	Otonom özellikler daha nadir görülür.
Yansıyan ağrı	Ağrıya sebep olan yerden daha uzak bir bölgede ağrının hissedilmesi yaygındır.	Ağrı iyi lokalize ve iyi tanımlanabilir.
Yansıyan hiperaljezi	İç organlarla olan ilişkisi gibi kutanöz ve kas dokularında yansıyan hiperaljezi sıktır.	Hiperaljezi daha lokalizedir.
Sinir uyarımı	Myelinsiz C tipi sinir lifleri ve ince myelinli Aðtipi sinir lifleri ile düşük yoğunlukta uyarım	Geniş aralıktaki sinir lifleriyle yoğun uyarım
Primer afferent fizyoloji	Yoğunluk kodlaması yapılır. Stimülasyon arttıkça, afferent ateşleme artar, duyuda ve nihayetinde ağrı hissinde artış olur.	2 ayrı sinir lifiyle kodlama yapılır. Normal duyu ve ağrı duyusu için ayrı lifler mevcut.
Sessiz afferent uyarılar	Viseral liflerin %50-90'ı uyarılıp açıldıkları ana kadar sessizdir.	Bu lifler santral sensitizasyonda çok önemlidir. Sessiz lifler mevcuttur ama oran olarak çok azdırlar.
Santral Mekanizmalar	Viseral hiperaljezide (visero-viseral, visero-musküler ve muskülo-viseral hiperaljezi) önemli rol oynar.	Normalde hissedilmeyen duyumlar hissedilmeye başlar ve normalde ağrısız olan uyarımlar ağrılı algılanır. Kronik somatik ağrıdaki allodini ve hiperaljeziden sorumludur.
Fonksiyonel anomaliler	Viseral ağrıyla ilgili santral mekanizmalar organ disfonksiyonundan sorumlu olabilir.	Somatik ağrı, kas spazmı gibi somatik disfonksiyonlarla ilişkilidir.
Santral yolaklar ve temsil edilen bölgeler	Klasik yolakların yanında, spinal kord dorsal boynuzda ayrı yolaklar olduğuna ve bunun santral bölgede temsil edildiğine dair kanıtlar mevcuttur.	Klasik ağrı yolakları.

Viseral ağrıda devam eden periferik ağrı mekanizmaları

Kronik pelvik ağrı vakalarının çoğunda, devam eden doku travması, iltihaplanma veya enfeksiyon yoktur [60, 61]. Bununla birlikte; tekrarlayan travma, enfeksiyon veya devam eden iltihaplanma oluşturan koşullar, vakaların küçük bir bölümünde kronik pelvik ağrıya neden olabilir. Örneğin, akut bakteriyel prostatiti olan büyük bir kohortun %10.5'i bir KPPAS durumu ile sonuçlanmıştır [62]. Bu nedenle değerlendirmenin erken aşamaları, bu patolojileri araştırmayı içerir [16]. Bir kez dışlandığında, bu nedenlere yönelik devam eden araştırmalar nadiren yardımcı olur ve dahası zararlı olabilir.

Akut ağrı mekanizmaları, bir nosiseptif olay tarafından olabileceği gibi periferik nosiseptör dönüştürücülerinin doğrudan aktivasyonu tarafından aktive edildiğinde (bu dönüştürücülerin duyarlılaşması da meydana gelebilir) afferent sinyal iletiminin büyütülmesine neden olabilir. Normalde aktif olmayan afferent sinirler de değişiklikle aktif hale gelebilir, yani sessiz afferentler olarak adlandırılanların aktivasyonu olabilir. Bunlar akut ağrı mekanizmaları olmasına rağmen, artan afferent sinyal iletimi, devam eden periferik patolojinin yokluğunda ağrı algısını koruyan kronik ağrı mekanizmaları için sıklıkla bir tetikleyicidir (aşağıya bakınız) [63].

Periferik dönüştürücülerin duyarlılıkta bir artış gösterebileceği bir dizi mekanizma vardır:

1. Dönüştürücülerin periferik stimülasyona daha fazla maruz kalmasına neden olabilecek periferik doku modifikasyonu.
2. Dönüştürücülerin reseptörlerini uyaran kimyasallarda bir artış olabilir [64].
3. Reseptörlerin daha duyarlı olmalarına neden olan birçok değişiklik vardır.

Genel olarak, yukarıdaki madde 1 ve 2'nin etkisi eşiği düşürmekte ve 3'ün etkisi ise dış uyaranlara duyarlılığı arttırmaktadır. Yukarıdaki değişikliklerden sorumlu olan kimyasallardan bazıları, iltihaplanma ile ilişkili hücrelerden salınabilir, ancak periferik sinir sistemi de, pozitif ve inhibitör döngülerdeki kimyasalların salınmasına sebep olabilir [65, 66].

Viseral ağrıda bir mekanizma olarak merkezi sensitizasyon

Nosisepsiyonun; doku hasarına neden olma potansiyeline sahip bir uyaranın algılanmasıyla ilgili, merkezlere bilgi iletme süreci olduğunu anlamak önemlidir. Ağrı çok daha karmaşıktır ve nosiseptif yolların aktivasyonunu ve aynı zamanda duygusal tepkiyi de içerir. Beyin, spinal kord seviyesindeki ağrı yollarının modülasyonunu etkileyebilir.

Nöronal duyarlılaşma; spinal kordta dorsal boynuz nöronlarının, uyarılma eşiğinde bir azalmadan, yanıt süresinde ve büyüklüğünde bir artıştan sorumludur. Yine alıcı alanın genişlemesi ile ilişkilidir. Sonuç olarak, duyarlılaşma MSS'ye giden sinyali arttırır ve periferal bir uyarandan algıladığımızı güçlendirir. Örneğin, kutanöz uyaranlar için, hafif dokunuş normalde ağrı oluşturmaz, ancak merkezi sensitizasyon mevcut olduğunda, hafif dokunuş ağrılı olarak algılanabilir(allodini). Viseral hiperaljezide (afferentler esas olarak küçük lifler olduğu için böyle adlandırılır), normalde eşiğin altında olan ve genellikle algılanmayan viseral uyaranlar algılanabilir. Örneğin, merkezi duyarlılaşmada, normalde eşiğin altında olan uyaranlar, dolgunluk hissi oluşturarak işeme veya dışkılama ihtiyacı ile sonuçlanabilir. Zararlı olmayan uyaranlar ağrı olarak yorumlanabilir ve normalde zararlı olan uyaranlar artan ağrı algısı ile büyütülebilir (gerçek hiperaljezi). Sonuç olarak, PMAS ve IBS semptomlarının çoğu, merkezi sensitizasyon ile açıklanabilir. FM'deki (fibromiyalji) kas ağrısı için de benzer bir açıklama vardır.

Beyinden hem ağrıyı inhibe edici hem de ağrıyı kolaylaştırıcı inen yolların olduğu artık iyi bir şekilde kabul edilmektedir [67]. Birkaç nörotransmitter ve nöromodülatör, ağrıyı inhibe eden inen yollarda yer alır. Başlıcaları opioidler, 5-hidroksitriptamin ve noradrenalindir.

Otonom sinir sistemi de duyarlılaşmada rol oynar. Hasarlı afferent liflerin, hem yaralanma bölgesinde hem de daha merkezi olarak, özellikle spinal kord dorsal boynuzlarda, sempatik uyarıya duyarlılanma geliştirebileceğine dair iyi kanıtlar vardır. Viseral ağrıda; MSS'nin efferent iletim yolu, merkezi değişikliklerden etkilenebilir (yine, bu değişiklikler sinir aksı boyunca olabilir) ve efferent iletimin bu tür modifikasyonu önemli bir son organ disfonksiyonuna neden olabilir. Bu fonksiyonel anormalliklerin yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkisi olabilir ve bu etkiler uygun şekilde yönetilmelidir.

Viseral ağrıda psikolojik mekanizmalar

Düşüncenin, davranışın ve duyguların psikolojik işlem süreci, bağımsız merkezlerden ziyade ağları içerir. Bu süreçlerin bazıları karmaşıktır ve diğerleri evrimsel anlamda temeldir ve bunların ağrı işlemeyle etkileşimleri karmaşıktır.

Çeşitli psikolojik süreçler, ağrı nöromodülasyonunu merkezi sinir sisteminde üst merkezlerden etkiler. Hem bilince ulaşan nosiseptif sinyalin gücünü hem de bu sinyalin değerlendirilmesini ve yorumlanmasını engellemek veya kolaylaştırmak, aynı zamanda nosiseptif mesaja verilen yanıtı ve dolayısıyla ağrı deneyimini de modüle edecektir. Ayrıca, MSS'de inen yollar, spinal ve periferik seviyelerde bilişsel, duygusal ve davranışsal durumları temsil eder. Viseral ağrının psikolojik modülasyonu muhtemelen birden fazla yolu içerir: örneğin, duygudurum ve dikkat odağı, ağrının azaltılmasıyla ilgili olduğunda muhtemelen beynin farklı bölgeleri aracılığıyla hareket eder [68].

Bu psikolojik modülasyon, kısa bir süre içinde nosisepsiyonu azaltmak için harekete geçebilir, ancak aynı zamanda uzun süreli güçlendirme (Long term potentiation, LTP) yoluyla kronik viseral ağrıya karşı uzun vadeli savunmasızlıkla sonuçlanabilir. Yüksek öğrenim merkezlerinin bu katılımı hem bilinçli hem de bilinçaltı düzeyde olabilir; bu, nosisepsiyon ve ağrının sinirsel iletiminin supratentoryal düzeyde işlenmesinde önemlidir. Uzun süreli güçlenme [69] sinir sistemi içindeki herhangi bir seviyede meydana gelebilir, böylece belirli uyaranlara veya uyaran kombinasyonlarına yönelik yollar kurulabilir ve bu da bireyin normalde ağrılı olarak deneyimlenmeyecek olan duyulardan kaynaklanan ağrıyı hissetmeye karşı savunmasız kalmasına neden olabilir.

Kadınlarda kronik pelvik ağrı üzerine yapılan önemli bir derleme [28]; ilgili fiziksel bulguları olmayan kadınların psikolojik özelliklerinin, ilgili fiziksel bulguları olan kadınlardan farklı olduğu fikrini ortadan kaldırdı. Pelvik ağrısı olan kadınlarda; genellikle ağrısız başka somatik semptomlar, güncel veya yaşam boyu anksiyete/depresyon bozukluğu vardır [21]; Yine bu kadınların çocukluk döneminde fiziksel veya cinsel istismar öyküsü olabilir; ama bu belirsiz bir öneme sahiptir. Çalışmalar, fiziksel bulguların yokluğunu, şikayetin psikolojik kökenli olduğuna dair kanıt olarak yorumlamaktan kaçınmalıdır ("psikosomatik" veya "somatoform" bozukluklar). Ağrı

çalışmaları; merkezi duyarlılaşma (önceki bölüme bakınız), çoklu ağrı bölgeleriyle ilişkili visero-viseral çapraz hassasiyet [70], hipotalamik-hipofiz ekseninin aktivasyonu, ağrı düzeylerini strese duyarlı hale getirebilen serotonerjik yollardaki bozukluklar da dahil olmak üzere ağrının bölgelere veya zamanla yayılabileceği çoklu süreçleri tanımlar [71]. Cinsel aktiviteyi etkileyen bazı ağrı problemlerine, ağrı ana problem olduğunda ve sadece cinsel aktiviteye bağlı olmadığında "cinsel problemler" (örneğin, 'disparoni') teşhisi konur [72]. Hem erkeklerde hem de kadınlarda pelvik ağrı için seksoloji ve ana akım psikolojinin biyopsikososyal bir formülasyona dayanan daha iyi entegrasyona ihtiyacı vardır [73, 74].

Psikosomatik semptomlar terimi, en iyi şekilde, herhangi bir ciddi hastalık süreciyle ilişkili olmayan veya herhangi bir ciddi hastalık süreciyle ilişkili olmayan çoklu somatik semptomlar olarak anlaşılabilir. Tıbbi ve cerrahi öykü de önemli olabilir [75].

Ağrının psikolojik bileşenlerini anlamak

Duyguların, düşüncenin ve davranışın psikolojik işlem süreçleri; ağrı işleme ile etkileşimleri karmaşık olan, sinyal işleme, değerlendirme ve tepkinin baskılanmasını ve kolaylaştırılmasını sağlayan dağıtılmış ağları içerir. Kalıcı pelvik ve ürogenital ağrının sürdürülmesiyle ilgili psikolojik faktörleri mevcut nörobiyolojik ağrı anlayışıyla birleştiren modeller azdır, ancak kalitesi yüksektir (bkz. Bölüm 3.1.5.1).

Fiziksel bulgusu olmayan KPPAS'li kadınların öncelikle psikolojik problemi olduğuna dair bir kanıt yoktur [28]. Anksiyete ve travma sonrası stres semptomları, KPPAS'li [40, 76] ve vulvar ağrılı [77] bazı kadınlarda yaygındır; bunlar sağlık durumu, tedavi kullanımı ve tedavi sonuçlarında önemli farklılıklardan sorumlu olabilirler; örneğin, kadınların penetrasyonda vulvar ağrı ile ilgili beklentileri; ağrıyı, cinsel işlev ve cinsel tatminini öngörmüştür.Negatif araştırma bulguları, kadınların ağrının nedeni ile ilgili kaygılarını her zaman çözmez [79, 80] ve kaygı genellikle neyin 'yanlış' olabileceğine odaklanır. Depresyon, yukarıda açıklandığı gibi, ağrı ile çeşitli şekillerde ilişkili olabilir. Ağrılı hastalarda yeterince standardize edilmiş ölçekler mevcut olana kadar; anksiyete ve sıkıntının değerlendirilmesi için, hastanın ağrının nedeni hakkındaki inançları, teşhisin ağrıyı doğrulayacağı umudu, öngörülemezlikle mücadele ve ağrının günlük hayat etkileri hakkında sorular sormak gerekir [81, 82]. Ağrı çalışmalarında, uygun sonuç ölçütleri konusunda rehberlik etmesi için IMMPACT grubunun [83] çalışmalarına atıfta bulunulması önerilir.

Stres, uzun vadeli biyolojik değişiklikler üreterek sinir sistemini değiştirebilir. Bu yapısal değişiklikler, önemli erken yaşam olaylarından ve daha sonra kronik ağrı sendromları ile ilişkilendirilen olumsuz yaşam olaylarından sorumlu olabilir [30]. Hasta, bu biyolojik cevapları üretebilecek ve genel psikolojik iyi oluşu etkileyebilecek olumsuz yaşam olayları açısından sorgulanmalıdır [30, 84].

3.1.5.3 Viseral ağrıda kullanılan klinik paradigmalar

Yansıyan ağrı

Yansıyan ağrı sık görülür; tanımlanması, tanı ve tedavi için önemlidir. Yansıma genellikle somatikten somatiğe veya viseralden somatiğe şeklindedir. Bununla birlikte, somatik bir bölgeden gelen nosiseptif sinyal ile bir organ bölgesinde ağrının algılanmaması için de hiçbir neden yoktur. Yansıyan ağrı, birkaç mekanizmanın bir sonucu olarak ortaya çıkabilir, ancak ana teori yakınsama-yansıtmadır (convergence-projection). Yakınsama-yansıtma teorisinde, iç organlardan ve yansıyan ağrının somatik bölgesinden gelen afferent lifler aynı ikinci sıra projeksiyon nöronlarında birleşir. Bu projeksiyon nöronlarından mesaj alan daha yüksek merkezler, iki olası bölgeyi nosiseptif sinyalin kaynağından ayıramaz [63].

Hiperaljezi, normalde ağrılı olan uyaranlara karşı artan hassasiyet anlamına gelir. Böbrek taşı düşmüş hastalarda, taşın çıkarılmasından bir yıl sonra bile somatik kas hiperaljezisi sıklıkla mevcuttur. Ağrılı olmayan uyaranlara karşı ağrı (allodini) de bazı kişilerde mevcut olabilir. Somatik doku hiperestezisi; üriner ve biliyer kolik, IBS, endometriozis, dismenore ve tekrarlayan mesane enfeksiyonları ile ilişkilidir. Birincil vulvar ağrı sendromları, bazı durumlarda, MAS gibi viseral ağrı sendromları ile ilişkili olabilen kutanöz allodini örnekleridir. Hiperaljezi ile birlikte olan yansıyan ağrının; yakınsanan visero-somatik nöronların, merkezi duyarlılaşmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Merkezi duyarlılaşma, somatik dokularda sıklıkla gerçekleşen trofik değişiklikleri açıklayabilen efferent aktiviteyi de uyarır.

Kas-iskelet sistemi ve pelvik ağrı

Ürogenital ağrı sendromlarında, kas hassasiyeti ve tetik noktaları ağrı kaynağı olarak gösterilebilir. Bu kas hiperaljezisinin patogenezinde merkezi mekanizmalar büyük önem taşımaktadır. Etkilenen kaslar; spinal, abdominal veya pelvik kas kompleksinin bir parçası olabilir. Alt ekstremitelere yakın kasların ve göğüs kafesinin kaslarının etkilenip etkilenmediği bilinmiyor. Ağrı tetik noktalara lokalize olabilir, ancak daha çok klasik yansıma paternleri ile ilişkilidir. Tetik noktalarının yanı sıra, kemiklere yapışan bağ ve tendonlarının (entezit) ve bursaların inflamasyonu (bursit) bulunabilir [85]. Bazı postürler farklı kasları farklı şekillerde etkiler ve sonuç

olarak ağrıyı şiddetlendirebilir veya azaltabilir. Stres, hem pelvik miyaljinin başlatıcısı hem de idame faktörü olarak gösterilmiştir. Son olarak, olumsuz cinsel deneyimler de kas ağrısını başlatıcı etkiye sahip olabilir [28].

Viseral hiperaljezi

İç organlarda artan uyaran algısı viseral hiperaljezi olarak bilinir ve IBS, PMAS ve dismenorenin altta yatan mekanizmalarından sorumlu olduğu düşünülmektedir. İlgili mekanizmalar genellikle akut afferent girdidir (örneğin enfeksiyon nedeniyle), bunu takiben uzun dönemli merkezi duyarlılaşmadır. Visero-viseral hiperaljezinin, iki veya daha fazla organın birbirine yakınsanmış duyusal projeksiyonları ve merkezi duyarlılaşma sonucunda gerçekleştiği düşünülmektedir. Örneğin, mesane ve uterus afferentlerinin veya uterus ve kolon afferentlerinin örtüşmesi.

3.2 Pelvik ağrı

3.2.1 İnsidans

İnsidans hakkında yeterli veri bulunamadı.

3.2.2 Prevalans

3.2.2.1 Primer prostat ağrı sendromu

PPAS'nin popülasyondaki gerçek prevalansı hakkında sadece sınırlı bilgi bulunmaktadır. Semptomların diğer durumlarla (örneğin, iyi huylu prostat büyümesi ve PMAS) önemli ölçüde örtüşmesinin bir sonucu olarak, tamamen semptom bazlı vaka tanımları PPAS'nin gerçek prevalansını yansıtmayabilir [86, 87]. Literatürde nüfusa dayalı prostatit semptomlarının prevalansı %1-14,2 arasında değişmektedir [88, 89]. Prostatit riski yaşla birlikte artar (50-59 yaşındaki erkekler, 20-39 yaşındakilere göre 3,1 kat daha fazla risk taşır).

3.2.2.2 Primer mesane ağrısı sendromu (PMAS)

PMAS prevalansı raporları, tanı kriterleri ve çalışılan popülasyonlarla birlikte büyük ölçüde değişiklik göstermiştir. Son verilere göre %0.06-30 arasında değişmektedir [90-99]. Yaklaşık 10:1'lik [96] kadın baskınlık oranı vardır; ancak muhtemelen ırk veya etnik köken açısından hiçbir fark yoktur [86, 100, 101]. Hunner lezyonu ve lezyon dışı hastalığın yaklaşık oranları belirsizdir. Çalışmalardaki insidans %5-50 arasında değişmektedir [102-105]. Prevalansı düşük olsa da, on sekiz yaşın altındaki çocukların da etkilenebileceğine dair artan kanıtlar vardır; bu nedenle, PMAS tanısı yaşa bağlı olarak dışlanamaz [106].

3.2.2.3 Cinsel ağrı sendromu

1980'lerde cinsel disfonksiyon ile kronik pelvik ağrı arasında ilişki olduğu öne sürülmüştür. Bir derlemede; primer prostat ağrı sendromuyla, seksüel aktivite ve iyilik hali arasındaki ilişki değerlendirildi. Kronik pelvik ağrılı 1768 erkeği içeren Çin kaynaklı bir anket çalışmasında; cinsel disfonksiyonun genel prevalansı %49 olarak bulunmuştur. PPAS'li hastalarda en sık araştırılan seksüel disfonksiyon erektil disfonksiyon(ED)dur. ED'nin rapor edilen prevalansı, değerlendirme araçları ve popülasyonlara göre değişmekle birlikte, %15.1-48 arasında değişmektedir [108, 109]. Erektil disfonksiyon prevalansı 25-50 yaşları arasındaki İtalyan erkeklerinde %27.4 [110], Türk erkeklerinde %15.2 (kontrol grubundan önemli ölçüde daha yüksek) [111] ve PPAS'li Finli erkeklerde %43 [112] olarak izlenmiştir. PPAS'li genç erkeklerde ED prevalansı genel popülasyona göre daha yüksek bulundu. Diğer çalışmalara göre, pelvik ağrısı olan erkeklerin ED'den muzdarip olma olasılığı daha yüksekti [113]. "Kronik prostatit", kronik pelvik ağrı semptomları (NIH-CPSI ile ölçülmüştür) ve ED (Uluslararası Erektil Fonksiyon İndeksi [IIEF] ile ölçülmüştür) arasında anlamlı bir birliktelik doğrulanırken [114], aynı anketleri kullanan diğer çalışmalar böyle bir birlikteliği doğrulayamamıştır [74, 115]. Ayrıca bazı çalışmalar, başta erken boşalma olmak üzere boşalma bozukluğunu da bildirmektedir [108, 109, 116, 117].

Birleşik Krallık [118], Yeni Zelanda [119] ve Avustralya'da [120] yapılan toplum temelli çalışmalarda; disparoni, kronik pelvik ağrısı olan kadınlarda (%29-42 arasında değişen), kronik pelvik ağrısı olmayan kadınlara göre (%11-14 arasında değişen) anlamlı bir şekilde daha geniş oranda bildirilmişti. Klinik popülasyonlardaki cinsel sorunları araştıran çalışma sayısı çok azdır [121]. Başka bir çalışma; tüm cinsel işlev alanlarının (arzu, uyarılma, kayganlık, orgazm, tatmin ve ağrı), kronik pelvik ağrısı olmayan kadınlara göre kronik pelvik ağrılı kadınlarda önemli ölçüde daha düşük olduğunu göstermiştir [121]. Bu toplum temelli çalışmaların sonuçları doğrultusunda, kronik pelvik ağrılı hastalar, kronik pelvik ağrısı olmayan kadınlara göre disparoni, istek, uyarılma sorunları ve kayganlık gibi cinsel sorunları daha fazla bildirmiştir [121, 122]. İngiltere'de kronik ağrı tedavisi programlarına kayıtlı hastalarla ilgili bir çalışma, hastaların %73'ünün ağrı ilişkili cinsel sorunları olduğunu bildirmiştir [123].

3.2.2.4 Miyofasiyal ağrı sendromları

Kas disfonksiyonu (özellikle aşırı aktivite) ile pelvik ağrı arasındaki ilişki birçok çalışmada bulunmuştur [124]. Pelvik taban kas tedavisi ile tedavi edilen rektal ağrı olan hastalar, ancak pelvik taban kaslarını gevşetmeyi öğrendiğinde rahatlar [125, 126]. Üçüncü basamak bir merkeze pelvik ağrı için başvuran erkeklerin büyük

çoğunluğunun (%92,2) pelvik taban kaslarında fonksiyon bozukluğu vardı. Bu bulgu, inflamasyon kanıtına (prostatit veya sistit) bakılmaksızın doğruydu [127]. Bu ilişki kronik prostatit [128], PMAS [129] ve vulvar ağrıda [130] bulunmuştur. Pelvik tabanın işlev bozukluğu, pelvik viseral organların işlevini doğrudan etkiler aynı zamanda bunun tersi de geçerlidir. Her iki sistem de, sonuç olarak MSS'e çıkan bir dizi reaksiyonla omuriliğe sinyal gönderiminde birincil rol oynayabilir. Kasın kendisi kısalır ve rahat bir durumda bile kısıtlamalara yol açar.

3.2.3 ***Yaşam Kalitesine Etkisi***

Yaşam kalitesi üzerindeki etkiye ilişkin veriler, kılavuzların gelecekteki bir versiyonuna dahil edilecektir.

3.2.4 ***Maliyetler***

Maliyetlerle ilgili yeterli veri bulunamamıştır.

3.2.5 ***Risk faktörleri ve altında yatan nedenler***

Pelvik bölgedeki ağrı sendromlarının çoğu için risk faktörleri spesifik değildir. Bunlar Bölüm 3.1.5.1'de açıklanmıştır. Farklı klinik ağrı sendromları için mekanizmalar da dahil olmak üzere, altta yatan nedenler burada açıklanmaktadır.

3.2.5.1 Primer prostat ağrı sendromu (PPAS)

Ağrı, PPAS'deki ana semptomdur. Primer kronik ağrı sendromlarının ortak bir özelliği olarak tek bir etiyolojik açıklama bulunamamıştır. Bir açıklama; durumun muhtemelen tek, tekrarlayan veya sürekli olabilen, bir veya daha fazla başlatıcı faktöre maruz kalan duyarlı erkeklerde ortaya çıkmasıdır. Enfeksiyöz, genetik, anatomik, nöromüsküler, endokrin, bağışıklık (otoimmün dahil) veya psikolojik mekanizmalar dahil olmak üzere bu potansiyel başlatıcı faktörlerin birçoğu öne sürülmüştür. Bu faktörler akut ve sonrasında da kronik ağrı yaratan, kendi kendini sürdüren immünolojik, inflamatuar ve/veya nörojenik periferik hasara yol açabilir. Bir çalışma prostatın kronik fakat akut olmayan histolojik inflamasyonunun semptomatik progresyon ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu göstermiştir [131]. Nöroplastisiteyi içeren periferik ve MSS duyarlılaşması, merkezi bir nöropatik ağrı durumuna yol açabilir [132]. Bu aynı zamanda PPAS'de doku hasarının neden genellikle bulunmadığını da açıklayabilir. PPAS'de nöropatik bir köken olduğuna ve ağrının MSS değişiklikleri ile ilişkisine dair artan kanıtlar vardır ve anksiyete PPAS gelişimi için bir risk faktörü gibi görünmektedir [44].

3.2.5.2 Primer mesane ağrısı sendromu (PMAS)

Mesanede ürotelyal hasara, nörojenik inflamasyona ve ağrıya yol açan; tanımlanamayan bir ilk hasarın PMAS'nin tetikleyicisi olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, PMAS, sistemik bir bozukluğun lokal bir tezahürü olabilir. Henüz hiçbir enfeksiyonun buna sebep olduğu gösterilmemiştir. Bununla birlikte; çocukluk ve ergenlik döneminde geçirilmiş üriner enfeksiyonlar, erişkin PMAS'li hastalarda anlamlı olarak daha sıktır [133]. O-antijen eksikliği olan bakteri suşlarıyla yapılan kronik pelvik ağrının deneysel indüksiyonu, bakteri hipotezini desteklemektedir [134]. Perinöral inflamatuar infiltratlar ve mast hücre sayısı artışı ile birlikte olan pansistit, PMAS tip 3 C'nin [135] önemli bir parçasıdır, ancak lezyonsuz PMAS'de nadirdir [30, 68, 136, 137]. Hem lezyonlu hem de lezyonsuz PMAS'deki sistoskopi ve biyopsi bulguları; ürotelyal glikozaminoglikan (GAG) tabakasındaki bozulmalarla uyumludur ve bu bozulmalar submukozal yapıları zararlı idrar bileşenlerine [138-144] ve bunun sonucunda da sitotoksik etkiye [145, 146] maruz bırakabilir. Temel ve klinik çalışmalar; sempatik baskın otonomik disfonksiyonun, PMAS'de rol oynayabileceğini göstermektedir [147, 148].

PMAS ile FM, CFS, IBS, vulvodini, depresyon, panik bozukluklar, migren, sicca sendromu, temporomandibular bileşke bozukluğu, alerji, astım ve sistemik lupus eritematozus gibi mesane dışı sendromlar arasında bir ilişki bildirilmiştir [149-153].

PMAS riski, her hastada bir dizi mesane dışı sendromla ilişkilidir [154]. Lezyonsuz PMAS'nin, PMAS tip 3 C hastalarından anlamlı ölçüde daha fazla FM, migren, temporomandibular bileşke bozukluğu ve depresyona sahip olduğunu gösteren son çalışma, alt tipleme ihtiyacını vurgulamaktadır [155].

3.2.5.3 Primer skrotal ağrı sendromu

Genellikle skrotal ağrı herhangi bir spesifik patoloji ile ilişkili değildir. Ağrı testislerde, epididimde veya vas deferenste algılanır. İlioinguinal, genitofemoral ve pudendal sinirler skrotumu innerve eder [156]. Bu sinirlerin kaynağında veya seyri boyunca herhangi bir patoloji veya müdahale, skrotumda algılanan ağrıya neden olabilir [157].

Skrotal ağrı sendromunun iki özel formu tanımlanabilmiştir. Birincisi vazektomiyi takiben ortaya çıkan "vazektomi sonrası skrotal ağrı sendromu" dur. Mekanizması yeterince anlaşılmamıştır ve bu nedenle bazıları tarafından özel bir primer skrotal ağrı sendromu formu olarak kabul edilir. Vazektomi geçiren tüm erkekler arasında vazektomi sonrası ağrı insidansı %2-20'dir [158]. Vazektomi sonrası ağrısı olan erkeklerin, %2-6'sın-

da Görsel Analog Skala (VAS) skoru > 5'tir. [159]. 625 erkekten oluşan geniş bir kohort çalışmasında, işlemden altı ay sonra skrotal ağrı olasılığı %14.7 idi. VAS skorunda ortalama ağrı şiddeti 3.4/10 idi. Ağrı grubunun %0.9'unda oldukça şiddetli ağrı vardı ve bu ağrı günlük yaşamlarını belirgin şekilde etkiliyordu. Bu kohortta, vazektomiyi gerçekleştirmek için farklı teknikler kullanıldı. Vazektomi sonrası ağrı riski, bistürisiz teknikle yapılan (non-scalpel vasectomy) grupta anlamlı olarak daha düşüktü (%11,7'ye karşı bistüri kullanılan teknik grubunda %18,8) [160].

Skrotal ağrının ikinci özel formu inguinal herni onarımı sonrası ağrıdır. Herni onarımının bir komplikasyonu olarak görülür, ancak çalışmalarda nadiren bildirilir veya kronik ağrı terimi altına alınır (belirtilmemiş). Açıkça skrotal ağrıdan bahseden çalışmalarda, laparoskopik ve açık herni onarımı arasında insidans farkı vardı. Hemen hemen tüm çalışmalarda, skrotal ağrı sıklığı laparoskopik grupta açık gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti [157, 161]. Belirli bir çalışmada, birinci yılda skrotal ağrı insidansı açısından fark yoktu; ancak beşinci yılda, açık grupta skrotal ağrılı hasta sayısı çok daha azdı [162]. İnguinal herni onarımı, altıncı ayda hastaların %10 kadarında [163] cerrahi sonrası kronik ağrıya (Chronic post-surgical pain, CPSP) yol açabilir, kasık ve/veya skrotal ağrı ile kendini gösterebilir. Testis yaralanması yaygın değildir (< %1), ancak ağrı ile ilişkiliyse, orşiektomi hastaların 2/3'ünde semptomatik rahatlamaya yol açabilir [164]. Sinirlerin dikkatli bir şekilde tanımlanması ve korunmasının, azalmış kronik ağrı riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

3.2.5.4 Primer üretral ağrı sendromu

Primer üretral ağrı sendromunun gelişimi için çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Üretranın mesane ile yakın ilişkisi (her ikisi de ürotelyumla kaplıdır) primer üretral ağrı sendromunun bir PMAS formu olabileceğini düşündürmektedir. PMAS için temel olduğu düşünülen mekanizmalar üretra için de geçerli olabilir. Bu, potasyum ile spesifik testin epitel sızıntısı teorisini desteklemek için kullanıldığı anlamına gelir [165, 166]. Diğer bir olası mekanizma, idrar yolu enfeksiyonunu takiben nöropatik aşırı duyarlılıktır [167]. Jinekolojik ve obstetrik öğelerle ilişkisi belirsizdir. Üretral ağrısı olan küçük bir hasta grubunda, tek değişkenli analiz kullanılarak üretral sendromlu hastalarda grand multi-parite ve epizyotomisiz doğumun daha sık görüldüğü bulunmuştur [168].

3.2.5.5 Primer vajinal ve vulvar ağrı sendromları

Vajinadaki veya kadın dış genital organlarındaki ağrı genellikle enfeksiyona veya doğum/ ameliyatla yaratılan travmaya bağlıdır. Ağrı genellikle disparoninin öncüsüdür. Ağrı üç aydan fazla devam ederse, önceden "vulvodini" veya nedeni bilinmeyen "kronik vajinal ağrı" olarak bilinen "primer vulvar ağrı sendromu" olarak teşhis konulabilir. Hala tam olarak anlaşılamamış bir durumdur ve bu nedenle tedavisi zordur.

Primer vulvar ağrı sendromunun iki ana alt tipi vardır; ağrının vulvanın farklı bölgelerinde farklı zamanlarda meydana geldiği "jeneralize tip" ve ağrının vajina girişinde olduğu "fokal tip". Primer jeneralize vulvar ağrı sendromunda ağrı sabit olabilir veya ara sıra ortaya çıkabilir; dokunma veya basınç ağrıyı başlatmaz ancak ağrıyı daha da kötüleştirebilir. Primer fokal vulvar ağrı sendromunda ağrı; cinsel ilişki sırasında olduğu gibi sadece dokunma veya basınçtan sonra gelen yanma hissi olarak tanımlanır.

Primer vulvar ağrı sendromunun olası nedenleri çoktur ve şunları içerir:

- cinsel istismar öyküsü;
- kronik antibiyotik kullanım öyküsü;
- maya enfeksiyonlarına karşı aşırı duyarlılık, kimyasallara veya diğer maddelere karşı alerji;
- enfeksiyon ve travmaya karşı oluşturulan anormal inflamatuar yanıt (genetik ve genetik olmayan);
- sinir veya kas yaralanması veya irritasyonu;
- hormonal değişiklikler.

3.2.5.6 Kronik pelvik ağrı ve prolapsus/İnkontinans mesh

Kontinans ve prolapsus mesh implantları; sırasıyla stres üriner inkontinans (SUI) ve uterovajinal prolapsusu tedavi etmek için bir iskele görevi gören, basit, esnek polipropilen plastik olarak geliştirilmiştir. Yerleştirilmeleri kolay kabul edildi, ancak ne kadar güvenli oldukları, komplikasyonlara neden olursa çıkarılıp çıkarılamayacağı veya etkili olmaması durumunda ne yapılması gerektiği konusunda hiçbir güvence verilmedi [169, 170]. Çoğu meshin cerrahi olarak implante edilmesi bir saatten az sürer ve çoğu hasta günlük vakalar olarak tedavi edilir ve kadınların hastaneden ayrılmasına ve hayatlarına devam etmesine izin verilir. Bu nedenle, karmaşık geleneksel ameliyatlardan ziyade kadınlara, SÜİ tedavisinde özellikle altın standart olarak kabul edilen kalıcı mesh implantları önerilmiştir [171, 172]. Bununla birlikte, son birkaç yılda mesh yerleştirilmesi önemli "sağlık ve güvenlik uyarıları" ile konuşulur hale geldi [173, 174].

Birçokları için mesh başlangıçta sadece etkili bir tedavi olarak değil, kalıcı bir tedavi olarak görüldü. Komplikasyonların önemli bir sorun olduğu düşünülmedi ve genellikle %1-3'lük bir rakam olarak alıntılandı. Ancak artık komplikasyon oranının %10'a yakın olduğunu biliyoruz [175]. Bunlar arasında kronik ağrı [176, 177] ve kronik enfeksiyonlar [178], vajina, üretra ve mesane gibi çevre organlarda erozyon, hareketliliği etkileyen sinir ve kas-iskelet sistemi hasarı [176, 177, 179, 180] vardır. Hepsinin hastaların yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkisi oldu.

Mesh implantasyonunu takiben [176] ciddi derecede hastaları fonksiyonelliğini bozan komplikasyonların bir sonucu olarak, meshin çıkartılmasını sağlayan medikal ve cerrahi tedavi alanı ortaya çıkmıştır [181].

Olası mesh komplikasyonlarının erken tanınması çok önemlidir. Herhangi bir ameliyattan sonra bir miktar rahatsızlıkla uyanmak normaldir. Ancak ameliyat sonrası ağrı çok şiddetli ve bu tip ameliyatlardan sonra beklenenden çok daha fazla ise, işlem sırasında çevre organlarda ilave travma olduğunun bir işareti olabilir. Çoğu ağrı genellikle analjezi ile yönetilir, ancak bazı kadınlar tedaviye tam olarak yanıt vermeyebilir. Ağrı tedavisi zorsa ve zamanla düzelmiyorsa meshin çıkarılması gerekebilir. Pelviste ağrılı bir mesh bırakmak kronik pelvik ağrıya neden olabilir. Kesin mekanizma bilinmemektedir ancak herni mesh nevraljisinde öne sürüldüğü gibi 'nöroinflamatuvar' bir süreç olduğu düşünülmektedir [182]. Meshin etkisi, bölgeden bağımsız olarak, benzer görünmektedir.

3.2.5.7 Cerrahi sonrası kronik ağrı (CPSP)

Kronik cerrahi sonrası ağrı

Kronik ağrı cerrahi işlemler sonrasında gelişebilir ve bireyi önemli ölçüde etkiler. ICD-11, cerrahi sonrası kronik ağrıyı (CPSP) yakın zamanda kronik bir ağrı durumu olarak sınıflandırmıştır. CPSP; cerrahi bir işlemden sonra gelişen veya yoğunluğu artan ve iyileşme süresinden sonra varlığı devam eden, yani ameliyattan en az üç ay sonra devam eden, kronik ağrıdır [183].

Cerrahi sonrası kronik ağrı, önemli sayıda hastada ortaya çıkabilir ve bazı ameliyatlardan sonra diğerlerine göre daha sık görülür. CPSP riski daha yüksek olan prosedürler arasında uzuv amputasyonu (%30-85), torakotomi (%5-65) ve mastektomi (%11-57) yer alır [184].

CPSP için risk faktörleri; bir dizi pre-, peri- ve post-operatif faktörü içerir. Laparoskopi ve laparotomi operasyonları geçiren hastaları ele alan prospektif bir kohortta; genç yaş, kadın cinsiyet, ameliyat öncesinde hastanın başka bir yerinde kronik ağrı olması, daha fazla sayıda ameliyat geçirmiş olmak, opioid kullanımı ve ameliyat sonrası ağrı puanının daha yüksek olması daha yüksek CPSP riski ile ilişkili bulunmuştur. İleri yaş, malignite nedenli cerrahi endikasyon, daha yüksek preoperatif ruh sağlığı puanı ve genel anesteziye ek olarak epidural analjezi kullanımı CPSP açısından koruyucuydu [185, 186].

Cerrahi sonrası kronik ağrı riski ile ilişkilendirilmiş, batın ve pelvise özgü bir dizi prosedür vardır, bunlar; bariatrik prosedürler, inguinal herni onarımı, vazektomi, histerektomi ve sezaryendir. Adezyonlar, kronik karın ağrısının yaygın bir nedenidir, ancak buna rağmen, sadece bir sistemik derleme(SR), etkilenen bireylerin yönetimine rehberlik etmeye yardımcı olmak için düşük seviyeli kanıtlar tanımlamıştır [187].

Bariatrik cerrahiyi takiben CPSP'nin tahmini prevalansı %30'dur [188]. Etkilenen bireylerde, laparoskopiyi de içerebilen dikkatli bir değerlendirme; tedavi edilebilir bir neden (yapışıklıklar, mezenterik defekt veya kolesistit gibi) belirleyebilir ve ameliyat sonrası ağrıda önemli bir azalmaya olanak sağlayabilir [189].

İngiunal herni onarımı, cerrahi sonrası altıncı ayda hastaların %10'una kadarında CPSP'ye yol açabilir [163], ağrı kasık veya skrotal bölgede ortaya çıkabilir.

Vazektomi sonrası ağrı insidansı %2-20 arasında değişmektedir [158, 159]. Bistürisiz tekniğin ardından kronik ağrı riski önemli ölçüde daha düşüktür [160].

Ağrı, ameliyat için yaygın bir endikasyon olduğundan, histerektomiyi takiben ameliyat sonrası ağrı insidansını belirlemek zordur. CPSP olarak tanımlandığında, oranların %28-30 olduğu tahmin edilmektedir [190, 191]. Bu nedenle dikkatli vaka seçimi ve hasta beklentisinin yönetimi önemlidir.

Sezaryen sıklığı zamanla artmıştır. Bir meta-analiz, hem üçüncü ayda hem de on ikinci aydan fazla bir sürede önemli bir CPSP insidansının varlığını göstermiştir (sırasıyla %15 ve %11) [192], bu nedenle acil olmayan vakalarda özenli bir şekilde uzaman danışmanlığına ihtiyaç vardır.

3.2.5.8 Pelvik ağrı sendromlarıyla ilişkili durumlar

Sinir hasarı

Spinal patoloji ve ilgili sinirin seyri boyunca herhangi bir patoloji, bu sinirlerin dağılım alanında nöropatik ağrıya neden olabilir. Neoplastik hastalık, enfeksiyon, travma, cerrahi insizyonlar ve ameliyat sonrası yara izi, sinir hasarına neden olabilir [193].

Pudendal nevralji, literatürde en sık bahsedilen sinir hasarı şeklidir. Anatomik varyasyonlar veya tekrarlayan düşük dereceli travmalar (uzun süre oturma veya bisiklete binme gibi) hastayı zamanla pudendal nevralji geliştirmeye yatkın hale getirebilir [194, 195].

Pudendal sinir şu düzeylerde hasar görebilir:

1. Piriformis kası. Örneğin; piriformis sendromunun bir parçası olarak: bazı durumlarda sinir kasın içinden geçebilir ve dolayısıyla sıkışabilir; veya diğer durumlarda, kas hipertrofisi veya spazmı söz konusudur.
2. Sakrospinal/sakrotüberöz bağlar, muhtemelen vakaların %42'sini oluşturur.
3. Alcock kanalı içinde (obturator internus kasının medialinde, kas fasyası içinde), muhtemelen vakaların %26'sını oluşturur.
4. Vakaların %17'sinde birden fazla seviyede.
5. Yaralanma bölgesi, algılanan ağrının yerini ve ilişkili semptomların doğasını belirler (örneğin, hasar ne kadar distal olursa, anal bölgenin etkilenme olasılığı o kadar azalır).

Klinik prezentasyon farklı faktörlere bağlıdır. Beklendiği gibi, çok fazla potansiyel nedeni olan bir durumla birlikte geniş bir yaş aralığı vardır. Hasta ne kadar gençse prognozun o kadar iyi olduğu öne sürülmektedir. Esasen, herhangi bir kompresyona bağlı sinir yaralanmasında olduğu gibi tanı ne kadar erken konursa, prognoz o kadar iyi olur ve daha yaşlı hastalarda problem daha uzun süreli olabilir [196-198]. On vakadan altısı kadınlarda görülür. Bazı özel durumlar şu şekilde sıralanabilir:

- Ortopedik kalça cerrahisinde, perinenin ameliyatta kullanılan desteğe karşı sert bir şekilde yerleştirildiği hasta pozisyonunda; basınç, pudendal sinir hasarına neden olabilir [199, 200]. Ameliyatın kendisi de doğrudan sinire zarar verebilir. Sakrospinöz fiksasyon gibi pelvik cerrahi, bazı durumlarda açıkça pudendal sinir hasarı ile ilişkilidir [201, 202]. Kolorektal, ürolojik ve jinekolojik dahil olmak üzere birçok ameliyat türünde pudendal sinir yaralanması görülebilir.
- Sakrum veya pelvis kırıkları pudendal sinir/kök hasarına ve ağrıya neden olabilir. Gluteal bölgede üstüne düşmeler veya bu bölgeye alınan travmalar; önemli doku yaralanması veya uzun süreli basınç ile ilişkiliyse pudendal sinir hasarına da neden olabilir.
- Presakral boşluktaki tümörler gözden geçirilmelidir. Pudendal siniri invaze eden tümörler ağrıya neden olabilir ve ayrıca pelvik kanser cerrahisinden kaynaklanan hasarlar sonucunda da ağrı görülebilir [203].
- Doğum travmasına sekonder pudendal nevraljisinin çoğunun aylar içinde düzeldiği düşünülmektedir. Ancak nadiren ağrılı nöropati olarak devam ettiği görülmektedir. Çoğul gebelikler ve doğumlar, yaşamın ileriki yıllarında nöropatinin sebat etmesine yatkınlık yaratabilir. Bundan emin olmak zordur. [204]
- Çocuk doğurma ve kronik kabızlık ilişkili tekrar eden abdominal ıkınmanın [205]; kadınları menopoz sonrası pelvik tabanda düşüklüğe ve pudendal sinirin gerilmesiyle ilişkili ağrıya yatkın hale getirebileceği düşünülmektedir. Hormonal değişiklikler de bir faktör olabilir. Ürogenital Ağrı Yönetim Merkezlerinde pudendal nevralji ile en yaygın ilişkili faktörler şu şekilde belirtilmiştir: pelvik cerrahi öyküsü; uzun süreli oturma (özellikle bilgisayar teknolojisi ile çalışan genç erkekler); ve menopoz sonrası yaşlı kadın olma.

Cinsel işlev bozukluğu

Kronik pelvik ağrı, fizyolojik ve psikolojik faktörlerin karmaşık etkileşiminden kaynaklanan; kadın ve erkeklerin sosyal, kişisel ve profesyonel yaşamlarını doğrudan etkileyen klinik bir durumdur.

Erkekler

Kronik ağrı ve tedavisi cinselliği ifade etme yeteneğimizi bozabilir. İngiltere'de yapılan bir çalışmada, herhangi bir kronik ağrısı olan hastaların %73'ünde ağrının bir sonucu olarak bir dereceye kadar cinsel problemler olmuştur [123]. Bu sorunlar birkaç faktörden dolayı ortaya çıkabilir. Özgüven eksikliği, depresyon ve kaygı gibi psikolojik faktörler libido kaybına katkıda bulunabilir. Yorgunluk, mide bulantısı ve ağrı gibi fizyolojik faktörler cinsel işlev bozukluğuna neden olabilir. Ağrı kesici ilaçlar (opioidler ve seçici serotonin geri alım inhibitörleri [SSRI'lar]) libidoyu [206] azaltabilir ve boşalmayı geciktirebilir. KPPAS 'nin cinsel işlev üzerindeki etkilerine ilişkin çalışma sayısı sınırlıdır. Standart ölçümlerin olmaması nedeniyle cinsel işlev bozukluğu genellikle göz ardı edilir. Şu anda en yaygın kullanılan ölçek IIEF anketidir [145].

Pelvik ağrının varlığı, yaştan bağımsız olarak ED riskini artırabilir [207]. Öte yandan, kesitsel veriler, artan eja-

külasyon sıklığıyla alt üriner sistem semptomlarında (AÜSS) bir iyileşme olmadığını göstermektedir [208]. Hastalıkla ilgili zihinsel sıkıntı ve yaşam kalitesinin bozulması primer prostat ağrı sendromu (PPAS) olan hastalarda gözlenen cinsel işlev bozukluğuna katkıda bulunabilse de; sertleşme ve boşalma bozukluklarının varlığı, daha şiddetli bir inflamatuar durumu düşündüren semptomlarla daha sık ilişkilidir [117]. Bu argümanlar; kronik primer pelvik ağrı sendromu (KPPAS) semptomları, rahatsız cinsellik, yaşam kalitesi üzerindeki etki ile depresyon ve daha fazla başarısızlık beklentisi düşünceleri dahil olmak üzere psikolojik etkiler arasındaki yakın ilişkinin anlaşılması için önemlidir [107-109, 208-210]. Cinsel işlev bozukluğu öfke, hayal kırıklığı ve depresyonu artırır ve bunların tümü hastaların ilişkilerinde zorlanmalara neden olur. Cinsel işlev bozukluğu ve depresyonu olan erkeklerin kadın partnerleri genellikle cinsel ilişki sırasında ağrı ve depresif belirtiler gibi benzer belirtilerle başvururlar. KPPAS'li erkekler, yüksek sıklıkta cinsel ilişkide bozulma; depresyon ve intihar düşüncesi gibi psikolojik belirtiler bildirmiştir [107, 211]. Primer prostat ağrı sendromu hastaları önemli cinsel ve ilişki sorunları bildirdiler [107, 211]. Öte yandan, PPAS'li erkeklerin, kontrollere kıyasla cinsel tatminin önemli ölçüde azaldığını bildirmediği bulundu [212]. Pelvik ağrı semptomlarını azaltan terapötik stratejilerin cinsel işlevdeki değişikliklerle ilgili olduğu konusunda fikir birliği vardır. Ayrıca yakınlık ve cinsel ilişki, ağrıyı azaltacak olumlu deneyimler sağlayabilir. MSS bu mekanizmada önemli bir rol oynar.

Kadınlar

Kronik pelvik ağrı, yaşam kalitesinde önemli bozulmalara ve çeşitli cinsel işlev bozukluklarına yol açar [119, 213-215]. Ağrı, aşırı yorgunluk, depresif duygudurum ve ağrı kesici ilaçların kadın cinselliğini etkilemesini beklemek mantıklı görünüyor. KPPAS'li kadınlar, kontrol grubundaki kadınlara göre önemli ölçüde daha fazla ağrı, depresyon ve anksiyete belirtileri bildirmiştir ve fiziksel olarak daha fazla bozulmuştur. Kontrollerle karşılaştırıldığında, KPPAS'li kadınlar önemli ölçüde daha fazla cinsel kaçınma davranışı, duygusuzlaşma ve "vajinismus" şikayetleri bildirdiler [216]. KPPAS'li hastalar, diğer herhangi bir kronik ağrı problemi olan kadınlardan daha fazla cinsel problem bildirdiler [217]. Yakın ilişkilerin kalitesi cinsel işlevle yakından bağlantılıdır [218]. Cinsel ilişkilerdeki doyum, daha yüksek evlilik işlevselliği ile ilişkili görünmektedir [219]. Ayrıca cinsel tatminsizlik cinsel işlev bozukluğu ile ilişkilidir. Partnerlerden biri kronik ağrıdan muzdarip olduğunda; her iki partnerin de ağrıyla baş etme yeteneği ve partnerlerin kronik ağrı çekeni ne ölçüde desteklediği, cinsel işlevin bir öngörücüsü olduğu bulunmuştur [219].

Başka bir çalışmada hastaların yaklaşık üçte ikisi, KPPAS'nin bir sonucu olarak cinsel ilişkilerinde azalma olduğunu bildirmiştir [220]. Bir çalışma, KPPAS kadın hastaların KPPAS olmayan kadınlara göre; arzu, uyarılma, lubrikasyon, orgazm, memnuniyet bakımından daha kötü cinsel işlev sonuçları bildirdi ve yine vajinal penetrasyonda daha sık ve daha şiddetli ağrı bildirdiğini göstermiştir [221]. 50 kronik ağrı hastası ve eşleriyle yapılan bir röportajda, ağrı çekenlerin %78'i ve partnerlerin %84'ü cinsel yaşamlarının kesilmesi de dahil olmak üzere bozulmayı tanımladı [222]. Sırt ağrısı olan hastalarda yapılan bir çalışmada, hastaların yarısı kronik ağrının başlangıcından bu yana seks sıklığının azaldığını bildirdi [123]. Kadın Cinsel İşlev İndeksi (FSFI); arzu, öznel uyarılma, kayganlık, orgazm, tatmin, ağrıyı içeren ve kadınlarda cinsel işlevin temel boyutlarını değerlendirmek için kısa, çok boyutlu bir öz bildirim aracı olarak geliştirilmiştir. FSFI'yı kullanarak, KPPAS'li kadınlar, KPPAS'siz kadınlara göre tüm alt ölçeklerde ve toplam puanda daha kötü cinsel işlev bildirdiler. KPPAS'li ve KPPAS'siz kadınlar arasındaki en büyük farklar, ağrı ve uyarılma alanlarında görüldü. FSFI'nın toplam puanı ve alt ölçekleri, KPPAS'li bir kadın örneğinde değerlendirildiğinde yüksek düzeyde iç tutarlılığa ve test-tekrar test güvenilirliğine sahipti. FSFI ayrıca KPPAS'li ve KPPAS'siz kadınları ayırt etme konusunda iyi bir işlev gösterdi [221].

Miyofasiyal ağrı

Miyalji, kronik pelvik ağrının bir şekli olarak sıklıkla gözden kaçar. Pelvik taban ve komşu kaslar anormal şekilde kullanılmaktadır. Kronik prostatit alanındaki çalışmalar, KPPAS'li hastaların, daha fazla kas spazmı yaşadığı ve artmış kas tonusu olduğu fikrini desteklemektedir; bu hastalar pelvik taban kasları palpe edildiğinde ağrı bildirmektedir [223]. Pelvik taban kaslarının gevşetilmesini öğrenmek spazmı ve ağrıyı azaltabilir [224]. Tekrarlanan veya kronik süreçte kasların aşırı yüklenmesi, pelvik taban kaslarındaki tetik noktalarını harekete geçirebilir. Kronik prostatit kohort çalışmasından bir rapor; prostatitli hastaların %51'inde ve buna karşılık kontrol grubundakilerin sadece %7'sinde herhangi bir kas hassasiyeti olduğunu gösterdi. Pelvik taban kaslarında hassasiyet sadece KPPAS grubunda bulundu [128].

Kronik pelvik ağrı ile ilişkili olarak pelvik taban kaslarının nörolojik yönleri hakkında ilk fikirler 1999'da yayınlandı. Pelvik taban fonksiyonunun düzenlenmesinde ortaya çıkan MSS değişiklikleri, KPPAS gelişimi için bir mekanizma olarak öne sürüldü. Pelvik ağrı ile başvuran hastaların %88'inde pelvik taban kas fonksiyonu zayıf veya yok idi [127]. Nörojenik inflamasyonun rolü üzerine hayvan çalışmaları da bazı önemli fenomenleri aydınlatmıştır. Prostat, mesane ve pelvik taban kaslarının irritasyonu, MSS'de C-fos-pozitif hücrelerin ekspresyonu ile sonuçlanır. Afferent bilgilerin merkezi yollara yakınsanması (convergence) olasıdır. Merkezi değişiklikler

bir kez yerleştikten sonra, onları başlatan çevresel girdilerden bağımsız hale gelirler [225].

Kaslarda tekrarlanan veya kronik aşırı yüklenme, kastaki tetik noktaları harekete geçirebilir. Tetik noktalar, gergin bir bant içinde aşırı uyarılabilir noktalar olarak tanımlanır. Tetik noktaları için diğer kriterler, ağrının 'tanıdık' olarak tanınması ve kasın gerilmesi üzerine ağrı oluşmasıdır. Ağrı dışında tetik noktalar da kasın tam uzamasını engelleyerek hareket açıklığını kısıtlar. Bu tetik noktaların bir sonucu olarak ağrı, belirli hareketlerle şiddetlenir ve belirli pozisyonlarla hafifletilir. Kısalmış kasın gerildiği pozisyonlar ve hareketler ağrılıdır. Hastalar hangi aktivitelerin ve duruşların ağrıyı etkilediğini bilir. Tetik noktalar, pelvik taban kasları içinde ve karın, gluteal ve iliopsoas kasları gibi komşu kaslarda yer alabilir. Ağrı, tetik nokta üzerindeki baskı ile şiddetlenir (örn.; cinsel ilişkiye bağlı ağrı). Ağrı, pelvik taban kaslarının sürekli veya tekrarlayan kasılmalarından sonra da kötüleşir (örneğin, işeme veya dışkılama ilişkili ağrı).

3.3 Pelvik ağrının abdomenle ilişkisi

3.3.1 İnsidans

IBS ve KPPAS'yle ilgili epidemiyolojik veriler azdır [226]. Kronik Pelvik Ağrının üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen fonksiyonel bozukluklardan biri olduğu gösterilmiştir. Zondervan ve ark. tarafından yayınlanan aylık KPPAS insidans oranı 1.58/1000 [227] idi.

3.3.2 Prevalans

Altı ay boyunca umblikusun altında yer alan sürekli veya epizodik ağrını gibi müphem bir tanımı kullanan bir çalışma, KPPAS'nin Büyük Britanya'daki birinci basamak ünitelerinde en yaygın tanılardan biri olduğunu bildirdi [227]. Bu çalışmada KPPAS'nin aylık prevalans oranı 21.5/1.000, yıllık prevalansı 38.3/1.000 olarak saptandı. Prevalans oranları ileri yaşla birlikte anlamlı olarak artar ve Birleşik Krallık'ta bölgeler arasında önemli farklılıklar gösterir. ABD'de hane halkından oluşan bir örneklemde anorektal ağrının genel prevalansı %6,6 idi ve kadınlarda daha yaygındı [228]. İrritabl barsak sendromu, yaygın jinekolojik problemlerle (endometriozis, disparoni ve dismenore) ilişkilidir [229]. Jinekolojik kliniğe karın ağrısı ile başvuran veya KPPAS nedeniyle laparoskopi planlanan kadınların yüzde 50'sinde IBS semptomları vardı [230]. Olmsted ilçesinden yapılan bir ankette, kadınların %20'si KPPAS bildirdi ve bunların %40'ı IBS kriterlerini karşılıyordu [22]. KPPAS ve IBS'nin bu birlikteliği, artmış somatizasyon insidansı ile ilişkilendirilmiştir. Prospektif ve kontrollü bir çalışmada jinekolojik cerrahi prosedürlerin değil, sadece psikososyal değişkenlerin, farklı bir IBS insidansı olmaksızın ağrı gelişimini öngördüğünü göstermiştir [231]. Pelvik taban disfonksiyonunun klinik özellikleri, jinekolojik ve psikolojik özellikler, IBS hastalarında anorektal fonksiyon bozukluğu ile ilişkilidir, ancak bunlar fizyolojik anorektal fonksiyonu öngörmez.

3.3.3 Yaşam Kalitesine Etkisi

KPPAS'li hastalarda sağlık ilişkili yaşam kalitesi (HRQoL) hakkında çok az şey bilinmektedir. Sağlam ölçüm özelliklerine ek olarak KPPAS için doğrulanmış hastalığa özel HRQoL ölçeklerinin geliştirilmesine ihtiyaç vardır. Referans merkezlerde tedavi edilen; diyabet, son dönem böbrek hastalığı ve inflamatuar bağırsak hastalığı gibi diğer yaygın bozuklukları olan hastalarla benzer düzeyde HRQoL skorlarına sahip olan IBS'li hastalarda daha fazla veri mevcuttur [232]. İshal veya kabızlığın baskın olduğu IBS alt grupları arasında HRQoL açısından bir fark bulunmamıştır. Çok değişkenli analiz, IBS'li hastalarda HRQoL'nin cinsiyetten ve psikolojik koşullardan etkilendiğini göstermektedir.

3.3.4 Maliyetler

Maliyetler, doğrudan sağlık bakım maliyetleriyle performans düşüklüğü ve işe devamsızlık gibi toplumsal maliyetleri (üretkenlik kaybı) birleştirir. Ortalama nüfus kazançları kullanılarak topluma yıllık maliyetler hesaplanabilir. Almanya'da, IBS'li hasta başına yıllık doğrudan bakım maliyetlerinin 791 € ve toplumsal maliyetlerin 995 € olduğu tahmin edilmektedir; bu, KPPAS'li hastalarla benzer düzeyde olabilir [233].

3.3.5 Risk faktörleri ve altta yatan nedenler

Risk faktörleri Bölüm 3.1.5'te ele alınmaktadır.

3.4 Kanıt ve tavsiyelerin özeti: KPPAS ve mekanizmaları

Kanıt Özeti	Kanıt Düzeyi
KPPAS mekanizmaları iyi tanımlanmıştır ve bunlar nöroplastisite ve nöropatik ağrı mekanizmalarını içerir.	2
Nöroplastisite ve nöropatik ağrı mekanizmaları, ağrının yanı sıra anormal duyumlar da üretebilen afferent uyaranların algılanmasının artmasına neden olur.	1

Uç organ işlevi de nöroplastisite mekanizmaları tarafından değiştirilebilir, böylece fonksiyonel semptomlar da ortaya çıkabilir.	1
Çok uzmanlıklı ve çok disiplinli bakımla yönetmek için bütünsel bir yaklaşımı teşvik ettiğinden, KPPAS'nin bir ağrı sendromu olarak teşhisi esastır.	2

Öneriler	**Güç Derecesi**
Kronik pelvik ağrının yönetiminde yer alan kişilerin tümü, periferik ve merkezi ağrı mekanizmaları hakkında bilgi sahibi olmalıdır.	Güçlü
Kronik pelvik ağrılı hastaların erken değerlendirilmesi, hastalıkla ilişkili pelvik ağrıyı dışlamayı amaçlayan araştırmaları içermelidir.	Güçlü
Kronik pelvik ağrılı hastalarda erken dönemde, iş ve sosyalleşme üzerindeki etki gibi işlevsel, duygusal, davranışsal, cinsel ve diğer yaşam kalitesi sorunlarını değerlendirin ve ağrının yanı sıra bu sorunları da ele alın.	Güçlü
Tüm semptomlarını göz önünde bulundurarak çok uzmanlık ve çok disiplinli bir ortamda KPPAS'yi kapsamlı bir şekilde yönetebilmek için meslektaşlarınızla iletişim kurun.	Güçlü

4. TANISAL DEĞERLENDİRME

4.1 Genel değerlendirme

4.1.1 ***Hastalık öyküsü***

Kronik pelvis ağrısı olan hastaların değerlendirilmesinde öykü alma çok önemlidir. Ağrı sendromları; başka bir patoloji yokluğunda, en az 3 ay süreyle pelvis bölgesinde algılanan ağrının öyküsünden yola çıkarak konulan semptomatik tanılardır. Bu; bakteriyel enfeksiyonun, malignitenin, ilaç kullanımının (örn.; ketamin), pelvik organların primer anatomik veya fonksiyonel hastalıklarının, nörojenik hastalıkların neden olabileceği spesifik hastalık ilişkili pelvik ağrının dışlanması gerektiğini gösterir.

4.1.1.1 Anksiyete, depresyon ve genel işlevsellik

Sıkıntı, en iyi ağrı bağlamında ve ağrının birey için anlamı bağlamında anlaşılır; en iyi değerlendirilme şekli normatif değil, ideolojik olaraktır. Anksiyete ve depresyonun hemen hemen tüm tanı ölçekleri ve standartlaştırılmış araçları, önemli fiziksel sorunları olmayan kişiler için tasarlanmıştır, bu nedenle kronik pelvik ağrıda bunların yorumlanması zordur. [235].

Ağrı hakkında anksiyete genelde, ağrının kaynağı olarak patolojinin (özellikle kanser) atlanmış olması korkusu veya tedavi ve prognoz hakkındaki belirsizliklerden kaynaklanır. Bunlar sağlık bakımı arama davranışına neden olabilir. "Ağrınızın sebebinin ne olduğuna inanıyorsun ya da ağrınızla ilgili neyden korkuyorsunuz?" sorusu yöneltilmelidir [236]. Anksiyete, sosyal ortamlarda sorun olabilen idrar aciliyeti ve idrar gitme sıklığı ile de ilgili olabilir.

Kronik ağrıda depresyon veya depresif ruh halleri yaygındır [237], genellikle kronik ağrıya bağlı kayıplarla (iş, boş zaman aktiviteleri, sosyal ilişkiler vb.) ilişkilidir. Uygun değerlendirme araçlarının olmaması nedeniyle, "Acı sizi duygusal olarak nasıl etkiliyor?" gibi basit bir soru sormak daha iyidir. Cevap hastanın duygusal durumu hakkında endişeye neden oluyorsa, uygun niteliklere sahip bir meslektaş tarafından daha ileri değerlendirme yapılmalıdır.

Fonksiyon kısıtlılığı ölçeklerinin çoğu, esas olarak kas-iskelet ağrısı için tasarlanmıştır ve pelvik veya ürogenital ağrılı bireyin zorluklarından ziyade mobilite problemlerini vurgulayabilir. Umut verici bir spesifik ölçüm aracı olan UPOINT tanıtıldı ve daha sonraki bir versiyonda buna seksolojik yönler eklendi [238]. Yine de, ilgili psikolojik değişkenleri eksik değerlendirebilir [43]. Genel yaşam kalitesi ölçümleri bu açıdan yararlıdır. Böyle bir araç klinikte halihazırda kullanılmıyorsa, Kısa Ağrı Envanteri [239], ağrıyla yaşamın çeşitli yönden etkileşiminin geniş ve ekonomik bir değerlendirmesini sağlar, birden çok dilde mevcuttur. (Önerilen diğer araçlar için [240]'a bakınız).

4.1.1.2 Ürolojik açıdan değerlendirme

Ağrı ürolojik semptomlarla ilişkili olabilir. Alt üriner sistem fonksiyonlarıyla ilgili ayrıntılı bir öyküs alınmalıdır. Ağrı; AÜS'nin işleyişine etki edebileceğinden, AÜS'nin mevcut işlev bozukluklarına ait semptomları şiddetlendirebilir. Miksiyon, tüm yönleriyle değerlendirilmelidir. Ağrı deneyiminin işeme üzerine etkisine özel dikkat gösterilmelidir.

Primer prostat ağrı sendromu (PPAS)
Primer prostat ağrı sendromu tanısı; en az üç ay boyunca başka AÜS patolojisinin yokluğunda, prostat bölgesinde algılanan (prostat palpasyonu ile ağrı ikna edici bir şekilde yeniden oluşturulabilir) ağrının öyküsüyle konulabilir. Yukarıda bahsedildiği gibi, spesifik hastalık ilişkilli pelvik ağrı ekarte edilmelidir. Kapsamlı bir öykü alma süreci, PPAS'nin değerlendirilmesinde önemli bir ilk adımdır ve bu süreç ağrının tipini ve lokalizasyonunu içermelidir. Ağrı sıklıkla perine, rektum, penis, testisler gibi prostat dışındaki diğer pelvik bölgelerde veya karın bölgesinde bildirilir [49]. Ek olarak, ağrıyla ilişkili AÜS semptomları; psikolojik, sosyal, ekonomik ve cinsel işlev faktörleri ele alınmalıdır. Hastalığın şiddetinin, prognozunun ve tedavi yanıtının belirlenmesi; yalnızca doğrulanmış bir semptom puanlama aracıyla gerçekleştirilebilir (bkz. Bölüm 4.2.3). Bu subjektif sonuç ölçümleri, ürolojik pratikte hastaların temel değerlendirilmesi ve tedaviye yanıtının izlenmesi için önerilir.

Primer mesane ağrısı sendromu
Primer mesane ağrı sendromu tanısı; mesane ilişkili ağrı, basınç veya rahatsızlığa eşlik eden gündüz ve/veya gece idrar sıklığında artış gibi en az bir başka semptomun eşlik etmesi ve ilgili semptomlara neden olabilecek kafa karıştırıcı hastalıkların dışlanması ile konulabilir. Endikasyon varsa, tanı için sistoskopiyle eşliğinde hidrodistansiyon ve biyopsi işlemi gerçekleştirilmelidir. (Tablo 4) [16].

Ağrının karakteri, hastalık tanımının temel bileşenidir:
1. Mesane içeriğinin artmasıyla artan mesane ilişkili ağrı, basınç veya rahatsızlık;
2. Suprapubik yerleşimlidir; bazen kasıklara, vajinaya, rektuma veya sakruma yayılır;
3. İşeme ile hastada rahatlama olur ama kısa süre sonra geri döner [241, 242];
4. Yiyecek veya içecekle şiddetlenir [242].

Primer mesane ağrı sendromu tip 3; üst üriner sistem çıkış obstrüksiyonun eşlik ettiği veya etmediği, düşük kapasiteli fibrotik mesaneye yol açabilir.

4.1.1.3 Jinekolojik açıdan değerlendirme
Ağrının doğasını, sıklığını ve yerini; ağrıyı başlatan faktörleri ve ağrının adet döngüsü ile ilişkisini içeren detaylandırılmış bir öykü alma süreci etiyolojiyi tanımlamaya yardımcı olabilir. Güncel serviks kanseri taramasının yanı sıra, cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü, vajinal akıntı ve geçmişte cinsel travma varlığı da dahil olmak üzere; menstrüasyon ve cinsel öykü alımı zorunludur. Özellikle sentetik mesh gibi gereçler kullanılıp kullanılmadığını içeren; obstetrik ve/veya jinekolojik cerrahi öyküsü de mutlaka sorgulanmalıdır.

4.1.1.4 Gastrointestinal sistem açısından değerlendirme
Görüşmelerde hastaların bildirdiği ana semptomlar; bağırsak alışkanlıkları, günlük aktiviteleri ve beslenmeleri ile ilgili rahatsızlık veya ağrıdır. İdeal olarak, üriner ve anorektal semptom sorgu anketleri kullanılarak, disfonksiyonel işeme veya defekasyon öyküsü alınmalıdır. (örneğin, anorektal ağrı için Rome III kriterleri) Kronik anal ağrılı hastalarda çoğu defekasyonda aşırı ıkınma, dissinerjik defekasyonda parmak yardımıyla dışkılama ve anal tıkanıklık hissi bulunabilir. Anorektal fonksiyonel bozukluklarda sıklıkla yaşam kalitesini bozan anksiyete ve depresyon öyküsü ile karşılaşılır ve hastalar bu yönden değerlendirilmelidir.

Roma III kriterlerine göre primer kronik anal ağrı sendromu (kronik proktalji) için tanı kriterleri aşağıdaki gibidir ve aşağıdakilerin tümünü içermelidir:
- Kronik veya tekrarlayan rektal ağrı veya sızı,
- Epizodlar en az yirmi dakika sürer,
- İskemi, inflamatuar bağırsak hastalığı, kriptit, intramüsküler apse ve fissür, hemoroid, prostatit ve Koksiks Ağrı Sendromu gibi diğer rektal ağrı nedenlerinin dışlanmış olması gerekir.
- Semptomlar tanıdan en az 6 ay önce başlamış olmalıdır ve son üç ay içinde bu kriterlerin tamamı karşılanmış olmalıdır [243, 244].

Primer kronik anal ağrı sendromu yukarıdaki tanı kriterlerini içerir ve puborektal kasın posterior traksiyonu sırasında aşırı hassasiyet oluşur (önceden "Levator Ani Sendromu" olarak adlandırılırdı). Ağrının patofizyolojisinin, pelvik taban kaslarındaki aşırı aktiviteye bağlı olduğu düşünülmektedir.

Primer intermittan kronik anal ağrı sendromu (proctalgia fugax) tanısı için, aşağıdaki tüm kriterler son üç ay boyunca karşılanmalıdır;
- Anüs veya alt rektumda lokalize tekrarlayan ağrı atakları,
- Epizodlar birkaç saniyeden birkaç dakikaya kadar sürebilir,
- Ve epizodlar arasında anorektal ağrı yoktur.

Stresli yaşam olayları veya anksiyete, intermittan kronik anal ağrı sendromunun başlangıcından önce başlamış olabilir. Ataklar birkaç saniyeden 30 dakikaya kadar sürebilir. Ağrı; kramp, sızı veya bıçak saplanması hissi şeklinde olabilir ve dayanılmaz hale gelebilir. Ancak çoğu hasta bunu doktoruna bildirmez ve hastaların %51'inde yılda beşten daha az ağrı atakları meydana gelir.

4.1.1.5 Periferik sinir sistemi açısından değerlendirme

Hastaların bir kısmı ağrının başlangıcını cerrahi, sepsis veya travma gibi akut bir olayla ve bazen de uzun süre bisiklet sürmeyle ilişkilendirebilecektir. Kronik hasar daha sık görülür; örneğin, uzun süre oturma ile ilişkili olarak. Birçoğu idiyopatiktir.

Ağrı klasik olarak anüsten klitorise/penise kadar olan perine bölgesinde hissedilir. Ancak, daha nonspesifik/lokalize edilemeyen ağrı dağılımı meydana gelebilir ve bunun nedenleri arasında; anatomik varyasyonlar, sinirin ana sinirden ziyade dallarının tutulumu, MSS santral sensitizasyonu sayılabilir. Sonuç olarak bölgesel bir ağrı sendromunda diğer organ ve sistemlerin tutulumu olabilir. Yakın çevredeki diğer sinirler de tutulabilir, örneğin inferior cluneal sinir ve posterior femoral kutanöz sinirin perineal dalları. Kas-iskelet sistemi de tutulabilir ve ağrı tablosunun; hareketsizlik ve kısıtlılık nedeniyle kaslarda gelişen ve muhtemelen MSS değişiklikleri ile büyütülmüş ağrı hissiyle karıştırılmasına sebep olabilir.

Yanma, ağrıyı tanımlamak için kullanılan en baskın sıfattır. Ezilme ve elektrik çarpması hissi de kullanılabilir, genellikle akut keskin ataklarla ilişkili sabit bir ağrı hissi vardır. Birçok hasta, genellikle golf veya tenis topu olarak tanımlanan, rektum veya perinede şişlik veya yabancı cisim hissine sahip olabilir. Ağrı teriminin hastalar için farklı anlamları vardır ve bazıları rahatsızlık veya uyuşukluk terimini kullanmayı tercih eder.

Doğrudan sinire veya dolaylı olarak diğer dokulara uygulanan, pudendal sinirin traksiyonu ile sonuçlanan her türlü basınç durumu kötüleştirir. Allodini, MSS'nin tutulumu nedeniyle hafif dokunuşta ağrıdır, cinsel teması ve kıyafet giymeyi zorlaştırabilir. Bu hastalar genellikle ayakta dururlar ve sonuç olarak çok çeşitli başka ağrı ve sızılar geliştirirler. Yumuşak koltuklar genellikle daha az tolere edilirken, klozet kapağında oturmanın çok daha iyi tolere edildiği söylenir. Tek taraflıysa, tek kalçanın üzerine oturma eğilimi görülür. Ağrı, bağırsak veya mesanenin boşaltılmasıyla şiddetlenebilir.

Pudendal sinir hasarı, bir dizi duyusal fenomenle ilişkili olabilir. Sinirin kendisinin dağılımında, hastada parestezi (iğne batması); disestezi (akan soğuk su hissi gibi, her zaman olmasa da genellikle provokasyona ikincil hoş olmayan duyusal algılar); allodini (hafif dokunuşta ağrı); veya hiperaljezi (sıcak ve soğuk uyaranlar dahil olmak üzere ağrılı bir uyarana bağı artmış ağrı algısı) olabileceği gibi sebepsiz ağrılar da olabilir. Benzer duyusal anormallikler, özellikle viseral ve çizgili kas hiperaljezisi için, hasarlı sinir tarafından innerve edilen alanın dışında bulunabilir.

Kutanöz duyusal disfonksiyon, yüzeysel disparoni ile ilişkili olabilir, aynı zamanda cilde sürten giysilere bağlı tahriş ve ağrı ile de ilişkili olabilir. His kaybı da olabilir ve uyuşma varlığında da ağrı oluşabilir. Viseral aşırı duyarlılık; dışkılama veya idrara çıkma aciliyetine neden olabilir. Bu genellikle az miktarda idrarın atıldığı işeme sıklığı ile ilişkilidir. Viseral dolgunlukta ağrı oluşabilir. Anal ağrı ve motor kontrolün kaybı; kabızlık ve/veya inkontinansın eşlik ettiği bozulmuş bağırsak aktivitesine neden olabilir. Boşalma ve orgazm da ağrı olabilir veya bunların gerçekleşmesinde azalma olabilir.

Pudendal nevraljiden muzdarip olanların çoğu; yorgunluktan, genel kas kramplarından, güçsüzlükten ve ağrıdan şikayet eder. Oturamamak hastalar için büyük bir zorluktur ve zamanla hastalar ayakta durmakta zorlanır ve genellikle yatağa bağımlı hale gelirler. Hareketsizlik, jeneralize kas kaybına neden olur ve ufak aktiviteler hastalara acı verir. Yaygın ağrı ve hareket kısıtlılığının bir sonucu olarak hastalar sıklıkla emosyonel problemler ve özellikle depresyon yaşarlar. Kronik pelvik ağrısı olan hastalar sıklıkla endişeli olurlar ve felaketleştirme eğilimi gösterirler. Depresyon, felaketleştirme eğilimi ve kısıtlılık kötü prognostik belirteçlerdir. Deri rengi, innervasyondaki değişiklikler nedeniyle ve ayrıca nörojenik ödem nedeniyle değişebilir. Hasta, bu ödem nedeniyle bölgeyi şişmiş olarak tanımlayabilir, şişkinlik hissi aynı zamanda afferent duyu algı eksikliğinden de kaynaklanabilir.

4.1.1.6 Miyofasiyal açıdan değerlendirme

Pelvik ağrısı olan bir hastadan öykü alırken, pelvik bölgedeki tüm organların işlevini ele almak önemlidir. Alt üriner sistem işlevi, anorektal işlev, cinsel işlev, jinekolojik öğeler, ağrı varlığı ve psikososyal yönler mutlaka gözden geçirilmelidir. Sadece öyküye bakarak pelvik taban disfonksiyonu olduğu söylenemez. Ancak, örneğin işeme ve dışkılama sorunlarının bir kombinasyonu gibi iki veya daha fazla pelvik organ işlev bozukluğu gözüktüğünde, pelvik taban kas işlev bozukluğu şüphesi vardır.

4.1.2 ***Fizik Muayene***

Klinik muayene genellikle iyi bir öyküden elde edilen ilk izlenimleri doğrulamaya veya dışlamaya yardımcı olur. Muayene; muayene sonucunun, hastalık yönetimini değiştirebileceği için spesifik soruları hedef almalı-

dır. Bir muayeneden önce, en iyi şekilde uygulama için, -doktorun muayenede ne olacağını ve muayenenin amaçlarının ne olduğunu hastaya açıklamasını gerekir. Muayene için onay, bu konuşma sırasında alınmalı ve hastanın uyumunu devam ettirmek için gerekliyse rektal ve/veya vajinal muayeneye neden ihtiyaç duyulduğu hakkında bir açıklama yapılmalıdır. Son olarak, muayenenin ağrıyı şiddetlendirme riski de bu açıklamanın bir parçasını oluşturmalıdır. Konuşmanın bir kaydı dokümente edilmelidir. Bir refakatçinin bulunma olasılığı hasta ile tartışılmalıdır. Lokal muayenenin yanı sıra genel kas-iskelet sistemi ve nörolojik muayene de değerlendirmenin ayrılmaz bir parçası olarak görülmeli ve yapılmalıdır. Muayeneyi takiben, hastaya muayenenin yapılmasıyla ilgili herhangi bir endişesi olup olmadığını sormak iyi bir fikirdir ve buna da dikkat edilmelidir.

KPPAS için spesifik bir tanı testi yoktur, bu nedenle prosedürler bir yandan pelvik ağrı ile ilişkili belirli hastalıkların tanımlanmasına ve dışlanmasına yöneliktir ve diğer yandan fenotipik tanımlama için kullanılabilir. Abdominal ve pelvik muayene, genel bir pelvik patolojiyi dışlamak ve hassasiyet bölgesini göstermek için önemlidir. Kas fonksiyonundaki anormallikleri açısından kontrol önemlidir.

Dış genital organların muayenesi değerlendirmenin bir parçasıdır. Skrotal ağrısı olan hastalarda, kitleleri ve ağrılı noktaları tespit etmek için skrotumun her bir bileşeninin hafifçe palpasyonu yapılır. Penis ve üretra benzer şekilde palpe edilebilir. Birçok yazar, karın (T11-L1) ve perine (S3) dermatomları boyunca kutanöz allodininin değerlendirilmesini ve varsa hassasiyet derecesinin kaydedilmesi gerektiğini önermektedir. Erkekte bulbokavernoz refleksi de pudendal sinirlerin sağlamlığı hakkında faydalı bilgiler sağlayabilir. Klinik pelvik muayene, mümkünse tek parmakla yapılan bir muayene olmalıdır. Olağan bi-manuel muayene şiddetli ağrıya neden olabilir, bu nedenle muayene eden kişi dikkatli davranmalıdır. Erkek hastalarda palpasyonda ağrı da dahil olmak üzere prostat anormalliklerini kontrol etmek; rektum ve pelvik taban kaslarını kas hassasiyeti ve tetik noktalarının varlığı açısından kontrol etmek, bu kasların kasılma ve gevşeme yeteneği açısından incelemek için rektal muayene yapılır.

Klinik muayenede, fekal inkontinans veya diyarenin bir belirtisi olarak perianal dermatit tespit edilebilir. Anal ağrısı olan hastalarda fissürler kolayca gözden kaçabilir ve bu yönden detaylı bir şekilde muayene edilmelidir. Dijital rektal muayene bulguları; yüksek veya düşük anal sfinkter istirahat basıncını, Levator Ani Sendromlu hastalarda hassas bir puborektal kasının varlığını ve bazen perineal desensusu gösterebilir. Puborektal kasın posterior traksiyonu sırasındaki hassasiyet; Levator Ani Sendromu ile tanımlanmamış fonksiyonel anorektal ağrı arasında ayrım yapmayı sağlar ve çoğu çalışmada ana dahil etme kriteri olarak kullanılır. Pelvik ağrılı hastalarda dışkılama sırasında ıkınma talimatı verildiğinde pelvik kasların dissinerjik (paradoksal) kasılması sık görülen bir bulgudur. Pelvik organ prolapsusu tanısı için ideal olarak kombine yapılan rektal ve vajinal muayenede ıkınma sırasında anal veya rektal prolapsuslara dikkat edilmelidir.

Pudendal nevraljinin teşhisine yardımcı olmak ve özellikle başka bir patolojiye işaret eden bulguları tespit etmek için; kas-iskelet, sinir ve ürogenital sistemlerin tam bir klinik muayenesi gereklidir. Çoğu zaman, pudendal nevraljide bulunabilecek fazla bulgu yoktur ve sıklıkla bulgular spesifik değildir. Sinir uyarı bölgesine uygun lokalizasyonda tespit edilen bulgular, örneğin allodini veya uyuşukluk gibi, ana patognomonik özelliklerdir. Pudendal sinir üzerindeki baskıya yanıt olarak ortaya çıkan hassasiyet klinik tanıya yardımcı olabilir. Bu, rektal ve/veya vajinal muayeneyle ve yine ischial spine ve/veya Alcock kanalı bölgesinde palpasyonla ortaya çıkarılabilir. Kas hassasiyeti ve kaslarda tetik noktaların varlığı değerlendirmeyi karıştırabilir. Tetik noktaları, hem pelvis içindeki (levator ani ve obturator internus kasları) hem de pelvis dışındaki (örneğin, piriformis, addüktörler, rektus abdominis veya paraspinal kaslar) kaslarda mevcut olabilir.

4.2 Ek değerlendirme

Öykü alt üriner sistem, jinekolojik, anorektal veya etiyolojisi bilinen başka bir hastalığı düşündürüyorsa, tanı algoritması ilgili kılavuzlara göre izlenmelidir.

4.2.1 ***Pelvik ağrı ve ilgili semptomların değerlendirilmesi***

Ağrının ciddiyeti ve ilişkili semptomların belirlenmesinde güvenilir ve valide edilmiş skorlama araçlarıyla olabilir. Yine hastalığın ilerlemesi ve tedaviye yanıtı, güvenilir ve geçerli bir semptom skorlama aracı vasıtasıyla değerlendirilebilir. Bu subjektif sonuç ölçütlerinin kullanımı, hastaların temel değerlendirilmesinde ve tedavi izleminde önerilir. Ağrı her zaman ortaya çıktığı sırada (aşağıya bakınız) değerlendirilmeli ve ağrı derecesinde ilerlemeyi ve tedavi yanıtını belirlemek için kullanılmalıdır. Bu klinik uygulama sırasında yapılabileceği gibi hastanın kendisi de günlük olarak kayıt (ağrı günlüğü) tutabilir. Bunun işeme, cinsel aktivite, fiziksel aktivite düzeyi veya analjezik kullanımı gibi diğer ilgili değişkenleri içermesi gerekebilir.
Hasta tarafından bildirilen sonuçlara önem verilmesi gerekir, bu; hastaların kendi ortamlarındaki hastalıklarını

ve ağrı günlüklerini daha da önemsemesine olanak sağlar, bu da verileri iyileştirir.

Yaşam kalitesi de ölçülmelidir çünkü diğer kronik hastalıklarla karşılaştırıldığında sonuçlar çok daha kötü olabilir [245,246]. Bir çalışmada; daha fazla ağrı, ağrıya bağlı istirahat ve üriner semptomlar daha fazla yeti yitimi ile ilişkilendirilmişti (hastanın kendi bildirimiyle de ölçülebilir) ve yine ağrı, depresyon ve katastrofize etme (çaresizlik alt ölçeği) durumunun olması ile öngörülebilmişti.

Tedavinin birincil sonucu ağrının giderilmesi olduğundan, tedaviye başlamadan önce klinik olarak tatmin edici bir rahatlama düzeyi üzerinde anlaşmaya varmak yararlıdır [247]. En güvenilir yöntemler şunlardır:

- beş puanlık bir sözlü ölçek: yok, hafif, orta, şiddetli, çok şiddetli ağrı;
- birden ona kadar bir VAS puanı;
- on bir noktalı sayısal ölçek (aşağıdaki gibi).

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Ağrı Yok Dayanılmaz Ağrı

Ağrı değerlendirme derecelendirmeleri, bilişsel ve duygusal değişkenlerden bağımsız değildir [56]. Ağrı şiddeti, sıkıntı ve sakatlığın hedeflenen sonuçlarından birinde iyileşme (genelde kısmen değişime olur), diğerlerinde mutlaka iyileşme anlamına gelmez. Birincil sonuç ağrı olduğunda, bunun anlamıyla ilgili hastayla konuşmak gerekir ve klinik olarak anlamlı bir fark üzerinde hastayla anlaşmak gerekir. [247].

Primer prostat ağrı sendromu

Semptomların ve yaşam kalitesinin güvenilir, geçerli göstergeleri NIH-CPSI [248] ve Uluslararası Prostat Semptom Skoru (I-PSS) [249] ölçekleridir.

Primer mesane ağrısı sendromu

Semptom puanları, hastanın değerlendirilmesine yardımcı olabilir ve sonuç ölçütleri olarak kullanılabilir. İnterstisyel Sistit Semptom İndeksi (ICSI) olarak da bilinen O'Leary-Sant Semptom İndeksi, büyük bir çalışmada doğrulanmıştır [250].

Gastrointestinal Sistem Sorgulaması

Fonksiyonel anorektal ağrı bozuklukları (anorektal pelvik ağrı) ağrının süresi, sıklığı ve kalitesi ile tanımlanır ve karakterize edilir. IBS'de daha karmaşık anketler kullanılır. Doğrulanmış IBS Semptom Şiddet Ölçeği (IBS-SSS), ağrı ile ilgili yönlerin en kapsamlı ölçümünü içerir [251, 252]. Bununla birlikte, farklı araçlar IBS'de kronik karın ağrısının farklı sonlanma noktalarını ölçtüğünden, yayınlanmış çalışmaların karşılaştırılması çoğu zaman imkansızdır.

Cinsel işlev değerlendirmesi

Pelvik ağrılı erkeklerde, cinsel işlev üzerinde en sık görülen etkiler ED ve erken boşalmadır. Bunlar IIEF ve PEDT (Prematür Ejakülasyon Teşhis Aracı) olarak adlandırılan anketlerle uygun bir şekilde değerlendirilebilir. Kontrollerle karşılaştırıldığında, kronik pelvik ağrısı olan kadınlar önemli ölçüde daha fazla cinsel kaçınma davranışı, isteksizlik ve "vajinismus" şikayetleri bildirdiler [205]. Kadın Cinsel İşlev İndeksi (FSFI); arzu, öznel uyarılma, kayganlaşma, orgazm, tatminiyat ve ağrıyı gibi başlıkları içeren, kadınlarda cinsel işlevin temel boyutlarını değerlendirmek için kısa, kapsamlı bir öz bildirim aracı olarak geliştirilmiştir. Erkeklerde buna karşılık gelen kanıtlar eksiktir.

4.2.2 Odaklanmış miyofasiyal değerlendirme

Pelvik taban kas testi tıp doktoru tarafından yapılabilir, bunun yanında pelvik taban değerlendirmesi için bir fizyoterapiste danışmak da iyi bir alternatiftir, ancak her ikisinin de pelvik değerlendirme konusunda uygun eğitim almış olması gerekir. Uluslararası Kontinans Derneği (ICS) raporuna göre pelvik taban kaslarının işlevini değerlendirmek için vajinal veya rektal muayene yapılır. Bu değerlendirme test edilmiştir, tatmin edici düzeyde geçerlilik ve gözlemci içi güvenilirlik göstermektedir. Bu nedenle klinik uygulamada kullanım için uygun kabul edilebilir [253]. Rektal muayene, erkeklerde pelvik taban fonksiyonunu test etmenin iyi bir yoludur [254]. Pelvik taban kaslarının işlevini belirlemede ultrason (US) kullanımına ilişkin giderek artan sayıda rapor bulunmaktadır. Ultrasonun tanısal değerlendirmedeki kesin yerinin gelecekte ele alınması gerekmektedir [255]. Kronik pelvik ağrılı 72 erkekten oluşan bir kohort çalışmasında, tetik noktasının yerleri ile yansıyan ağrı arasındaki ilişki incelenmiştir. Hastaların %90'ında puborektal kasta, %55'inde karın duvarı kaslarında hassasiyet görüldü. Puborektal bölgede tetik noktaları bulunan hastaların %93'ü peniste, %57'si suprapubik bölgede ağrı bildirmiştir. Karın kaslarında tetik noktaları olan hastalar; peniste (%74), perinede (%65) ve rektumda

(%46) ağrı bildirdiler [256]. Ek olarak, pelvis dışı kasları da içeren geniş bir kas-iskelet sistemi (hassas nokta) değerlendirmesi; pelvik ağrı hastalarının fenotiplendirilmesinde, pelvik ağrının miyofasiyal ağrı yönlerinin teşhis edilmesine yardımcı olur [257, 258].

4.2.3 ***Nörolojik***

Enjeksiyonlar

Sinir hasarı bölgesine yapılan lokal anestezik ve steroid enjeksionu diyagnostik olabilir. Pudendal sinirin diferansiyel bloğu sinirin sıkışmış olabileceği bölge ile ilgili biligi sağlamaya yardımcı olur.[259, 260]. Spina ischiadica'da infiltratasyon, sinir stimülatörü kullanmayı gerektirir. Hem motor hem de duyusal sonlanımlar not edilebilir. Anatomik hedef floroskopi, bilgisayarlı tomografi (BT) veya ultrason kullanımı ile lokalize edilebilir. Ultrasonda radyasyondan kaçınırken, BT eşliğinde yapıldığında önemli miktarda radyasyon alınır. Şu anda floroskopi en sık kullanılan görüntüleme yönetimidir çünkü bloğu uygulayan anestezist tarafından kolaylıkla erişilmektedir. Şu anda, Alcock kanalı içinde Pudendal sinir infiltrasyonu genelde BT kullılarak yapılmaktadır. Pudenal sinir etrafına enjeksiyon yapılabileceği gibi pelvisten çıkan diğer sinirlerin de spesifik blokları yapılabilir.

Elektrofizyolojik Çalışmalar

Bozulmuş bulbokavernoz reflex, perineal denervasyon, pudendal sinir gecikmesinin bulgularını ortaya çıkarabilir. [196, 199, 261-263]. Ancak bir anormallik saptanması için muhtemelen ciddi bir sinir hasarı gereklidir. Ağrı sınırlı br sinir hasarı ile ilişkili olacağından bu çalışmalar genellikle normal sonuç vermektedir.

4.2.4 ***Görüntüleme***

KPAS ile aynı semptomlarıla ortaya çıkan etiyolojisi bilinen hastalarıkların dışlanması için kılavızlara göre yardımcı çalışmalar yapılmaldıır. Son tanı konulduktan sonra, PAMS (Primer ağrlılı mesane sendromu), primer kronik anal ağrı sendromu gibi fonksiyonel anormallikleri ve fenotip koşullarını değerlendirmek için faydalı olabilir.

Ultrason

Ultrasonun önemi sınırlıdır ancak hastalara güven verebilir; bununla birlikte aşırı araştırma zararlı olabilir.

MRI

Manyetik Rezonans Nörografi, periferal sinir sistemindeki sinir hasarının yerini (Proksimal veya Periferal) ve derecesini (tam veya parsiyel) sinir iletim çalışmasından daha erken ve daha yüksek özgüllükle gösterebilir. Kullanımı özelleşmiş merkezlerde gidrerek artmaktadır. Bu çalışmalar, gelecek yıllarda KPPAS'da faydalar sağlayabilir.

MR defekografi proktogram

MR defekekografi ile manyetik rezonanas görüntüleme anorektal fonksiyonunun dinamik değerlendirilmesinde en değerli görüntülme tekniği haline geldi. Manyetik rezonans çalışmaları, rektumu viskoz konstrast madde (US Jeli) ile doldurduktan sonra sekanslar uygulayarak pelvik tabanın anatomisini eş zamanlı olarak ana hatlarıyla belirtir ve farklı yapısal ve fonksiyonel patolojileri görselleştirir.Pelvik taban inişi, sıkma ve ıkınma sırasında anormal anorektal açı, rektal invajinasyon, rektosel, enterosel ve sistosel gibi patolojiler görüntülenebilir. Bununla birlikte, sol lateral pozisyon ve hasta için sınırlı alan olması ıkınma kabiliyetini azaltabilir ve böylece yöntemin duyarlılığını azaltabilir, enterosel ve rektosel boyutunun yanı sıra invajinasyon miktarını küçük gösterebilir.

Fonksiyonel Nörogörüntüleme

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) şu anda bir araştırma aracı olarak yeniden değerlendirilmekte ve bazı gruplar aşırı yorumlamayla ilgili sorunları gündeme getirmekte[264].Ağrı ile ilgili olarak fMRI bulguları bir ağrı matriksinie veya spesifik olmayan tehlike işlemeyi gösterebiilir. [265].Bu panel fMRI'I klinik bir tanı aracı olarak önermiyor.

4.2.5 ***LaboratuvarTestleri***

Mikrobiyolojik Testler

Primer Prostat Ağrı Sendromu

Prostatitin laboratuvar tanısı klasik olarak bakteriyel lokalizasyon için dört tüp testine dayanmaktadır. [266]. Steril masaj öncesi ürin (işenen mesane idrarı-2), prostatik sekresyonda <103 cfu/mL üropatojenik bakteri ve ejekulatta anlamlı olmayan sayıda lokositveya bakteriyel üreme ile PPAS tanısı konur. Ancak bu test ürologlar için çok komplekstir. Diyagnostik verimlilik ve maliyet iki cam testi (masaj öncesi ve sonrası) ile arttırılabilir.

[267,268].Genel olarak bu testler PPAS tanısında çok az bir katkı sağlar çünkü PPAS'li hastaların %8inde asemptomatik erkeklerin yüzdesine benzer şekilde pozitif prostat lokalizasyon kültürleri olduğu bulunmuştur. [269].

Primer Ağrılı Mesane Sendromu
İdrar dipstick ve idrar kültürünün(eğer steril piyüri varsa Tüberkuloz kültürü), PAMS'den şüphelenilen tüm hastalarda çalışılması önerilir. Risk grubundaysa idrar sitolojisi de önerilir

Kronik Pelvik Ağrının Jinekolojik Yönü
Enfeksiyonu dışlamak için vajinal ve endoservikal süürüntüler önerilir. Spesifik vakalarda, endometrioziste sakral nöropati gibi tanımlanmış bir patolojiyi ekarte etmeye yardımcı olmak için görüntüleme gerekebilir.[270].

4.2.6 ***İnvaziv testler***
Anorektal Ağrı
CPPPS ve IBS'li hastalarda tipik olan dissinerjik dışkılama ve rektumun aşırı duyarlılığını teşhis etmek için Anorektal Manometri faydalı olabilir. Anorektal ağrısı olan hastalarda rastlantısal kolorektal patolojiyi ekarte etmek için fleksibl rektosigmoidoskopi veya kolonoskopi düşünülmelidir.

Kadınlarda Laparoskopi
Laparoskopi, jinekolojik patolojiyi [271, 272] dışlamak ve kadınlarda Kronik Primer Pelvik Ağrı Sendromu ayırıcı tanısına yardımcı olmak için belki de en yararlı invaziv araştırmadır. [273,274].Genellikle çoklu bölge ağrısının tespiti için sistoskopi [275,276]ve/veyaproktoskopi ile birlikte yapılır.

Laparoskopi ile ilgili Psikolojik Sebepler
Çok farklı üç laparoskopi çalışması, ciddi hastalıklarla ilgili endişeleri çözerek ağrıyı iyileştirebileceğini öne sürüyor[277]. Pelvik ağrının organik nedenlerini dışladıktan sonra psikolojik kaygılarla uğraşmak yerine, somatik ve psikolojik değerlendirmeyi baştan dahil etmek faydalıdır. [278].

Sistoskopi ve Mesane Biyopsisi
PAMS'de sistoskopinin tanı ve takip değeri konusundaki tartışmalara rağmen [279-283], panel, objektif bulguların tanı, prognoz ve diğer tedavi edilebilir durumların ekarte edilmesi için önemli olduğuna inanmaktadır (standartlaştırılmış bir tanı kriterleri şeması da istikrara katkıda bulunacaktır) [284]. PAMS tip 3'te genellikle Hunner Lezyonu görülebilir bu; merkezi bir yaraya doğru yayılan, bazen küçük bir pıhtı veya fibrin birikintisi ile kaplanmış küçük damarlarla ilişkili kızarık mukozal alanları gösterir]. Artan mesane distansiyonu ile lezyon yırtılır ve karakteristik bir şelale tipi kanama meydana gelir. PAMS tip 3 ile anestezi altında azalmış mesane kapasitesi arasında güçlü bir ilişki vardır. [285]. Lezyonsuz hastalıklıkta ilk sistoskopide normal bir mesane mukozası gözlenir. Hidrodistansiyondan sonra glomerulasyon gelişmesi pozitif bir tanı işareti olarak Kabul edilir ancak PAMS olmadan da bu bulgular gözlenebilir [286]. Biyopsiler, hastalığın hem klasik hem de lezyonsuz tiplerinin klinik tanısını belirlemede veya desteklemede yardımcı olur. [139, 165, 284, 287, 288]. Histolojik inceleme ile dışlanacak önemli ayırıcı tanılar karsinoma in situ ve tüberküloz sistittir..

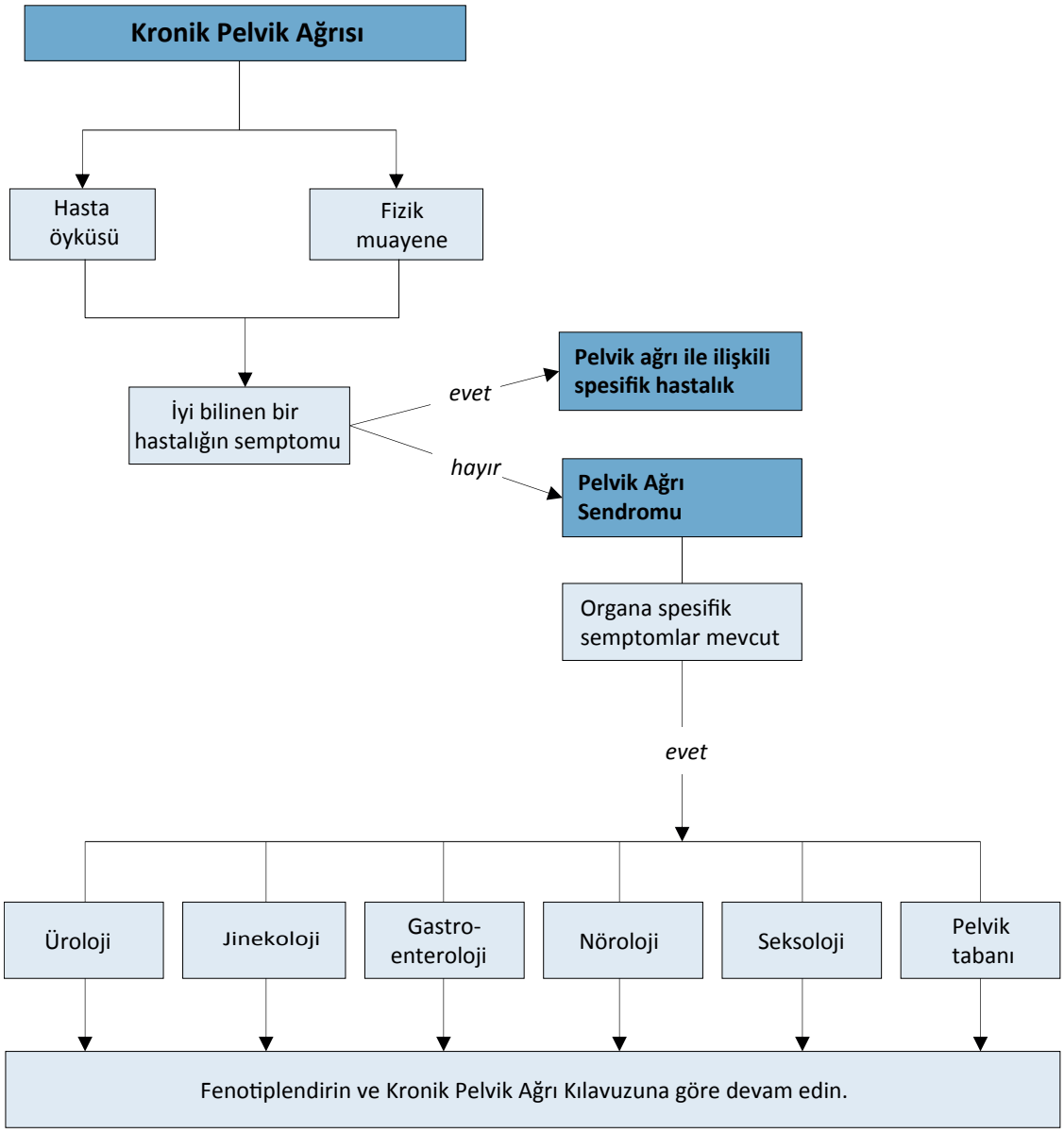
Table 4: Hidroditansiyonlu sistoskopi ve biyopsi sonuçlarına göre PAMS tiplerinin ESSIC sınıflandırması [16]

	Hidrodistansiyon ve Sistoskopi			
	Yapılmamış	**Normal**	**Glomerulasyon[a]**	**Hunner's Lezyonu[b]**
Biyopsi				
Yapılmamış	XX	1X	2X	3X
Normal	XA	1A	2A	3A
Şüpheli	XB	1B	2B	3B
Pozitif[c]	XC	1C	2C	3C

[a]*Sistoskopi: Grade 2-3 Glomerulasyon*
[b]*Fall tanımlamasına gore Glomerulasyonlu veya Glomerulasyonsuz Lezyon.*
[c]*Histolojide inflamatuar infiltratlar ve/veya detrüsör mastositozu ve/veya granülasyon dokusu ve/veya intrafasiküler görülmesi*

4.3 Tanısal Algoritma

Şekil 1: Kronik Pelvik Ağrı Tanı Algoritması



Şekil 2: Pelvis ağrısının fenotiplenmesi

Fenotipleme	Değerlendirme
Üroloji	İdrar akışı, işeme günlüğü, sistoskopi, ultrason, üroflometri
Psikoloji	Ağrıya ilişkin anksiyete, depresyon ve fonksiyon kaybı, olumsuz seksüel deneyimler
Organa özgü	Jinekolojik, gastrointestinal, anorektal, seksolojik yakınmaları soruşturun Jinekolojik ve rektal muayene
Enfeksiyon	Semen ve idrar kültürü, vajinal sürüntü, dışkı kültürü
Nörolojik	Nörolojik yakınmaları sorgulayın (duysal layıp, dizestezi) Fizik muayene sırasında nörolojik testler: duyusal problemler, sakral refleksler ve kas fonksiyonu
Kas hassasiyeti	Pelvis taban kasları, karın kasları ve gluteal kasların palpasyonu
Serolojik	Erektil fonksiyon, ejakülatuar fonksiyon, orgazm sonrası ağrı

4.4 Ürolojik sebep olmaksızın ağrılı durumlar

Dismenore

Menstrüel ağrı veya "dismenore" primer veya sekonder olabilir. Primer dismenore klasik olarak ovulatuar adet döngüsünün başlangıcında başlar ve doğumdan sonra azalma eğilimindedir. [273]. Sekonder dismenore, endometriozis [272], adenomiyozis veya pelvik enfeksiyon gibi patolojik bir sürecin gelişimini düşündürür ve dışlanmasını gerektirir.

Enfeksiyon

Menopoz öncesi kadınlarda, Pelvik İnflamatuar Hastalık (PID) öyküsü dışlanmalıdır. Hastanın cinsel öyküsüne gore Klamidya ve gonore enfeksiyonunu dışlamak için sürüntüler alınmalıdır. Ciddi pelvk, vulvar, vajinal ağrı yapabileceğinden [290] bakteriyel ve viral genital sistem patojenleri de dışlanmalıdır[289] Bunlar ülsere lezyonlar ve inflamasyonlar ilişkili olduğundan, üriner retansiyonlara neden olabilirler.[291]. Endometriyosiz ile ilgili şüphe varsa laparoskopi yardımcı olabilir.

Endometriyosiz ve Adenomiyosiz

Gelişmiş ülkelerde endometriozis insidansı artmaktadır. Yaşam kalitesini belirlemede fiziksel bulgulardan daha önemli olan ağrı ile kadınların yaşamları üzerinde yaygın bir etkiye sahiptir.[292, 293]. Kesin etiyoloji bilinmemekle birlikte kısırlıkla ilişkili olduğu kabul edilmektedir. [294].Tanı genellikle sekonder dismenore ve/veya disparoni öyküsü olduğunda konur. [295].Muayenede sıklıkla lateral vajinal fornikslerde hassasiyet, uterus hareketliliğinde azalma, rekto-vajinal septumda hassasiyet ve bazen de adneksiyal kitleler vardır. Laparoskopi en önemli tanı aracıdır [296-298]. Adenomyoz, adet sırasında artan ağrı ile ilişkilidir.[299].Genelde Ultrasonda myometriumun kistik dilatasyonunu gösterilmesiyle teşhis edilir.[300].

Jinekolojik Maligniteler

Serviks, Uterus veya over malginitesinin yayılması, yayılım yerine bağlı olarak pelvik ağrıya sebep olacaktır.

Doğum ile ilgili Yaralanmalar

Doğum sırasında meydana gelen travma, yaralanma bölgesi ile ilgili kronik pelvik ağrıya neden olabilir. [298]. Kadınlarda pelvik kuşak ağrısı ve farklı nedenlerle oluşan genito-pelvik ağrıları gibi diğer semptomlar giderek daha fazla bildirse de, kadın cinsel işlev bozukluğu belki de en yaygın görülen sorundur [302]. Genellikle doğum sonrası dönemde ve emzirme döneminde östrojen eksikliği ile ilgili geçici bir sorun vardır ve bu durum bu durumu daha da karmaşık hale getirebilir. Pelvik tabanın denervasyonu durumu benzer şekilde karmaşıklaştırabilir. [303].

Pelvik organ prolapsusu ve prolapsus ameliyatı ile ilgili ağrı
Pelvik organ prolapsusu, sırt ağrısına, vajinal ağrıya ve ciltte dökünütüye neden olacak kadar belirgin olmadığı sürece genellikle asemptomatiktir. [304]. Prolapsus genellikle yaşlı kadınların bir hastalığıdır ve sıklıkla cinsel ilişki ile ilişkili ağrıya neden olabilen postmenopozal östrojen eksikliği ile ilişkilidir. Prolapsus cerrahisinde nonabsorbable meşler kullanılır. Bunların vajinayı desteklemede rolleri olsa da, mesane, bağırsak ve vajinal travma [305], kronik ağrı [306] ve nöropati [307] gibi çeşitli komplikasyonlarla da ilişkilidirler. Hastaların tam olarak değerlendirilmesi gerekir, ağrının olası nedenini teşhis etmek için gerekirse kontrast maddeler kullanılarak özel görüntülemeye ihtiyaç duyulabilir. [308-311].

Hemoroid
Kronik pelvik ağrı hemoroidal hastalıkta nadirdir çünkü akut hastalıkta endoskopik ve cerrahi tedavi çoğunlukla etkilidir. Belirgin kanama olmaksızın en sık görülen ağrı etiyolojisi tromboze dış hemoroidler veya anal fissürdür. Dışkılamada hemorid ağrısı ve kanama genellikle internal hemoroidlerin prolapsusu ve ülserasyonuyla ilgilidir. Hemoroid kanamasından kaynaklanan anemi nadirdir, ancak pıhtılaşma önleyici tedavi gören hastalarda veya pıhtılaşma bozukluğu olan hastalarda ortaya çıkabilir.

Anal Fissür
Anal fissürler, distal anal kanaldaki yırtıklardır ve dışkılama sırasında ve sonrasında ağrıya neden olurlar..Ağrı birkaç dakikadan saate kadar sürebilir. 6 haftayı geçen semptomlar veya transversal anal sfinkter liflerinin görünmesi kronikliği tanımlar. Orta hattın dışında yer alan çatlaklar genellikle Crohn hastalığı veya anal kanser gibi spesifik hastalıklarla ilişkilidir. İnternal anal sfinkter spazmları ve iskemi, kronik fissürlerle ilişkilidir

Proktit
İnflamatuar barsak hastalığı ve proktiti olan hastalarda karın ve pelvik ağrının yorumlanması genellikle zordur. Fekal kalprotektin, steroidlerden kaçınmak için inflamasyon ve fonksiyonel ağrı arasında ayrım yapmaya yardımcı olabilir.

İrritabl Barsak Sendromu
IBS, pelvik ağrı ile ilişkilendirilebilse de, panel, bu konunun kapsamlı bir tartışmasını bu kılavuzların kapsamı dışında ele almaktadır. Bir dizi yüksek kaliteli kılavuz bu konuyu ele almaktadır [243,312].

4.5 Kanıt ve Önerilerin Özeti: Tanısal Değerlendirme

4.5.1 Tanısal Değerlendirme – Genel

Kanıt Özeti	LE
Tanı koyarken klinik öykü ve muayene zorunludur.	2a

Öneriler	Öneri Gücü
Kronik pelvik ağrılı tüm hastalarda tedavi edilebilir bir nedeni dışlamak için tam bir öykü alın ve değerlendirin.	Güçlü

4.5.2 Primer prostat ağrı sendromunun tanısal değerlendirmesi

Kanıt Özeti	LE
Primer prostat ağrı sendromu; negatif bilişsel, davranışsal, cinsel veya duygusal sonuçların yanı sıra AÜS ve cinsel işlev bozukluğunu düşündüren semptomlarla ilişkilidir.	2b
Primer prostat ağrı sendromunun bilinen tek bir etiyolojisi yoktur.	3
PPAS'deki ağrı nöroplastisite ve nöropatik ağrı mekanizmalarını içerir	2a
Primer prostat ağrı sendromunun yaşam kalitesi üzerinde yüksek etkisi vardır	2b
Depresyon ve yıkıcı düşünme, daha fazla acı ve daha zayıf uyum ile ilişkilidir.	3
Popülasyona dayalı çalışmalarda PPPS-benzeri semptomların prevalansı yüksektir (> %2).	2b
Tiplendirme farklılıkların yanı sıra semptom şiddetini değerlendiren güvenilir araçlar mevcuttur.	2b

Öneriler	Öneri Gücü
Tanı prosedürlerinini hastaya uygulayıp benzer semptomlarla seyreden spesifik hastalıkları dışlayın.	Güçlü
İlk değendirme ve takip için Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü Kronik Prostit Semptom İndeksi gibi doğrulanmış bir semptom ve yaşam kalitesi puanlama aracı kullanın.	Güçlü
Primer prostat ağrı sendromuyla ilişkili olumsuz bilişsel, davranışsal, cinsel veya duygusal sonuçların yanı sıra alt idrar yolu ve cinsel işlev bozukluklarının semptomlarını değerlendirin.	Güçlü

4.5.3 Primer mesane ağrı sendromunun tanısal değerlendirmesi

Kanıt Özeti	LE
Primer ağrılı mesane sendromunun bilinen tek bir etiyolojisi yoktur.	3
PAMS'deki ağrı, sistoskopik veya histolojik bulgularla korele değildir	2a
Tip 3 C Primer mesane ağrı sendromu sadece sistoskopi ve histoloji ile doğrulanabilir.	2a
PAMS'nin lezyonlu/lezyonsuz hastalık oranları çalışmalar arasında oldukça değişkendir.	2a
Popülasyona dayalı çalışmalarda PAMS benzeri semptomların prevalansı yüksektir.	2a
Primer mesane ağrı sendromunun diğer ağrı sendromları ile birlikte görülme ihtimali yüksektir.	2a
Primer mesane ağrısı sendromunun yaşam kalitesi üzerinde olumsuz bir etkisi vardır.	2a
Tiplendirme farklılıkların yanı sıra semptom şiddetini değerlendiren güvenilir araçlar mevcuttur.	2a

Öneriler	Öneri Gücü
Mesane ağrı sendromu olan hastalarda genel anestezi altında rijit sistoskopi yaparak tiplendirme yapın ve diğer hastalıkları dışlayın	Güçlü
EAU tanımına göre semptomları olan hastaları, spesifik hastalıkların dışlanmasından sonra Primer Ağrılı Mesane Sendromu (PAMS) ile ilgili alt tipe göre teşhis edin	Güçlü
PAMS ile ilişkili mesane dışı hastalıkları sistematik olarak değerlendirin.	Güçlü
PBPS ile ilişkili negatif bilişsel, davranışsal, cinsel veya duygusal sonuçları değerlendirin	Güçlü
İlk değerlendirme ve takip için doğrulanmış bir semptom ve yaşam kalitesi puanlama aracı kullanın.	Güçlü

4.5.4 Skrotal ağrı sendromunun tanısal değerlendirmesi

Kanıt Özeti	LE
Skrotal ağrıda spermatik korddaki sinirler önemli bir rol oynar.	2b
Skrotal ultrason, skrotal ağrının teşhisine veya tedavisine yardımcı olmaz.	2b
Vazektomi sonrası ağrı, vazektomi geçiren erkeklerin önemli bir kısmında görülür.	2b
Laparoskopik ameliyatta açık inguinal herni onarımından daha sık skrotal ağrı görülür.	1b

4.5.5 Üretral ağrı sendromunun tanısal değerlendirmesi

Kanıt Özeti	LE
Primer üretral ağrı sendromu, MAS'ın bir parçası olabilir.	2a
Üretralağrı nöroplastisite ve nöropatik ağrı mekanizmalarını içerir	2b

4.5.6 Kronik pelvik ağrının jinekolojik tanısal değerlendirilmesi

Kanıt Özeti	LE
Laparoskopi iyi tolere edilir ve olumsuz psikolojik etkileri olduğu görülmemektedir.	1b

Öneriler	Öneri Gücü
Kontinans veya prolapsus cerrahisi geçiren non absorbabl meş kullanılan hastalarda tam bir ürojinekolojik öykü alıp meşin özel görüntülenmesini düşünün.	Güçlü
Ağrı için jinekolojik bir nedene dair klinik bir şüphe varsa, tam ürolojik değerlendirmenin ardından bir jinekoloğa başvurun. Jinekolojik kılavuzlara uygun olarak Laparoskopi yapılmalıdır.	Güçlü

4.5.7 Anorektal ağrı sendromunun tanısal değerlendirmesi

Kanıt Özeti	LE
Traksiyon ile hassasiyet, kronik anal ağrı sendromunun ana kriteridir.	1a

Öneriler	Öneri Gücü
Anorektal ağrısı olan hastalarda anorektal fonksiyon testleri önerilir.	Güçlü

4.5.8 Pelvik sinirlerin tanısal değerlendirmesi

Kanıt Özeti	LE
Bir veya daha fazla sinirin yaralanması sonucu pelvis/ürogenital sistem bölgesinde çoklu duyusal ve fonksiyonel bozukluklar meydana gelebilir. Anatomi karmaşıktır.	2
Sinir hasarı için tek bir etiyoloji yoktur ve semptom ve bulgular hafif veya çok olabilir.	1
Araştırmalar genellikle normaldir.	2
Periferik sinir ağrısı sendromları sıklıkla negatif bilişsel, davranışsal, cinsel veya duygusal sonuçlarla ilişkilidir.	1

Öneriler	Öneri Gücü
Neoplastik hastalık, enfeksiyon, travma ve spinal patoloji gibi karıştırılabilecek hastalıkları ortadan kaldırın.	Güçlü
Bir periferik sinir ağrısı sendromundan şüpheleniliyorsa, multidisipliner bir ekip ortamında çalışan bir uzmana erkenden başvurun.	Zayıf
Görüntüleme ve nörofizyoloji tanıya yardımcı olur, ancak görüntü ve sinir bulucu kılavuzluğunda lokal anestezik enjeksiyonu tercih edilir.	Zayıf

4.5.9 Kronik pelvik ağrının cinsel yönlerinin tanısal değerlendirilmesi

Kanıt Özeti	LE
Kronik ağrı, cinsel aktivite ve tatminde azalmaya yol açabilir ve ilişki memnuniyetini azaltabilir.	2a
Cinsel, fiziksel veya duygusal istismara uğradığını bildiren erkeklerde, KPPAS semptomlarını bildirme oranlarının daha yüksektir	2b
PPAS'li erkeklerde cinsel işlev bozuklukları yaygındır.	2b
PPAS'li erkeklerde en yaygın cinsel şikayetler ED ve boşalma bozukluğudur.	3
KPPAS'li kadınlarda tüm cinsel işlev fonksiyonlarında azalma vardır.En çok bildirilen işlev bozuklukları cinsel kaçınma, disparoni ve "vajinismus"tur.	2a
Vulvar ağrı sendromu PAMS ile ilişkilidir	2a
PAMS'li kadınlar ağrı korkusu, disparoni ve azalmış arzudan önemli ölçüde daha fazla muzdariptir.	2a
Pelvik taban kas fonksiyonu, cinsel yanıtın heyecan ve orgazm evrelerinde yer alır.	3
Kronik ağrı, cinsel tepki döngüsü aşamalarının her birinde rahatsızlıklara neden olabilir.	2b

Öneriler	Öneri Gücü
Kronik primer pelvik ağrı sendromunu düşündüren semptomlarla başvuran hastaları ağrı ile ilgili nedensel bir ilişki göstermeden cinsel suistimal açısından tarayın.	Zayıf

4.5.10 *Kronik pelvik ağrının psikolojik yönlerinin tanısal değerlendirilmesi*

Kanıt Özeti	**LE**
Kederin pelvik ağrı şikayetlerine yol açtığına veya multipl semptomların ağrının gerçek olmadığını düşündürdüğüne dair bir kanıt yoktur.	2b
Mevcut veya yakın zamanda cinsel istismar, pelvik ağrıya katkıda bulunan olası faktörlerdir.	2a

Öneriler	**Öneri Gücü**
Hastanın psikolojik sıkıntısını ağrılarına göre değerlendirin.	Güçlü
Hastalara, ağrılarının ve diğer semptomlarının nedeninin ne olduğunu düşündüklerini sorun, bilgilendirme ve güven verme fırsatı verin.	Güçlü

4.5.11 *Pelvik taban fonksiyonunun tanısal değerlendirilmesi*

Kanıt Özeti	LE
ICS sınıflandırması klinik uygulama için uygundur.	2a
Pelvik taban kaslarının aşırı aktivitesi, kronik pelvik ağrı, prostat, mesane ve vulvar ağrı ile ilişkilidir.	2a
Pelvik taban kaslarının aşırı aktivitesi, SSS'yi uyararark merkezi duyarlılaşmaya neden olur	2b
Miyofasyal tetik noktalarının teşhisi için kabul edilmiş bir standart yoktur.	2a
Tetik noktasının yeri ile ağrının algılandığı bölge arasında bir ilişki vardır.	3

Öneriler	**Öneri Gücü**
Pelvik taban kas fonksiyonu ve disfonksiyonu hakkında Uluslararası Kontinans Derneği sınıflandırmasını kullanın.	Güçlü
Kronik Primer Pelvik Ağrı Sendromlu hastalarda aktif olarak miyofasyal tetik noktalarının varlığına bakılması önerilir.	Zayıf

5. Hastalık Yönetimi

Kronik pelvik ağrı tedavisinin felsefesi biyo-psikososyal bir modele dayanmaktadır. Bu, hastaların aktif katılımı ile bütünsel bir yaklaşımdır. Tek müdahaleler nadiren tek başına çalışır ve kendi kendine yönetim de dahil olmak üzere daha geniş bir kişiselleştirilmiş yönetim stratejisi içinde düşünülmesi gerekir. Farmakolojik ve farmakolojik olmayan müdahaleler, potansiyel sonuçların net bir şekilde anlaşılmasıyla düşünülmelidir.Bunlar psikoloji, fizyoterapi, ilaçlar ve invasive müdahelelerdir.

Tedavi Felsefesi
Kişiselleştirilmiş ve hastanın sorunlarına yanıt veren bilgiler sağlamak, inanç ve endişeyi iletmek kaygıyı yatıştırmanın güçlü bir yoludur. [313]. Ek yazılı bilgi veya güvenilir bilgi kaynaklarına yönlendirme yararlıdır; hekimler, hastalar için bağımsız malzeme ihtiyacını onaylarken yerel olarak üretilen malzeme veya değişken kalitedeki ilaçlara güvenme eğilimindedir. [314].

5.1 Konservatif Tedavi

5.1.1 *Ağrı Eğitimi*

Hastalardan keşfedilmemiş patolojiyle ilgili endişelerini ortaya çıkarmak ve bunları ele almak da dahil olmak üzere ağrının nedenleri hakkında eğitimi dahil etmek her zaman değerlidir. Bilgi, mesane ağrısı sendromunda ve diğer birçok ağrılı ve ağrılı olmayan bozuklukta gösterildiği gibi, tedaviye uyumu artırır ve kendi kendine yönetimi destekler. [315].

5.1.2 *Fizik Tedavi*

Fizyoterapist ağrı yönetimi ekibinin bir parçasıdır; (doktorlar, psikologlar ve hemşireler dahil). Fizyoterapistler için tedavi seçenekleri her ülkede aynı olmayabilir. Fizyoterapistler ya özel olarak pelvik taban kaslarının

patolojisini tedavi edebilir ya da pelvik ağrı sendromunun bir parçasıysa daha genel olarak miyofasiyal ağrıyı tedavi edebilirler. Pelvik taban tedavisi ağrı yönetiminin sadece bir parçasıdır. Pelvik ağrılı kadınlarda fizyoterapi hakkında yapılan bir derlemede, fizyoterapi önerilerinin dikkatle verilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır. [316] 6 Randomize Kontrollü Çalışmanın üçünde düşük bias riskine sahip 1b düzeyinde kanıt görüldü. Üç çalışmadan birininde Mensendieck somatobilişsel terapisinin, bir yıllık takipten sonra %64'lük bir ağrı azalması gösterilmişti. Bu yaklaşım, Bilişsel Davranış terapisiyle (BDT)birlikte postür ve hareket iyileştirme, miyofasyal gerim ve gevşemeden oluşur[317].

Pelvik Taban Kas Ağrısı

Kronik pelvik ağrının tedavisinde pelvik taban aşırı aktivitesi ve miyofasyal tetik noktalarının tedavisi düşünülmelidir. Tedavi sadece ağrının kas-iskelet sistemi yönleri konusunda değil, aynı zamanda psikolojik mekanizmalar ve kronik ağrıda merkezi sinir sisteminin rolü konusunda da eğitim almış uzman fizyoterapistler tarafından yapılmalıdır.

Kronik pelvik ağrısı olan ve pelvik taban kaslarında fonksiyon bozukluğu olan hastalar için ağrı başladığında kasları nasıl gevşeteceklerini öğrenmek çok faydalıdır. Bunu yaparak ağrı-spazm-ağrı döngüsü kesintiye uğrayabilir. Kasların kısalması durumunda gevşeme tek başına yeterli değildir. Kasın gerilmesi, uzunluğunu ve işlevini geri kazanmak için zorunludur. Pelvik taban ağrı sendromu için fizik tedavi çalışmaları azdır. Prostat veya mesane ağrısı olan hastalarda miyofasyal fizik tedavi ve genel vücut masajı içeren tek körleme bir RKÇ mevcuttur. Masajla tedaviye yanıt oranı (RR), prostatta mesane ağrısı grubuna göre önemli ölçüde daha iyiydi. (57%vs.21%).Prostat ağrısı grubunda iki tedavi arasında fark yoktu. Mesane ağrısı grubunda miyofasyal tedavi masajdan önemli ölçüde daha iyi sonuç verdi. Masaj sadece prostat ağrı grubundaki şikayetleri iyileştirdi. Her grupta cinsiyet dağılımının farklı olması olası bir karıştırıcı faktör olarak belirtilmiştir. [318].

Miyofasyal tetik nokta açılması

Miyofasyal tetik noktaların tedavisi manuel terapi, kuru iğneleme ve ıslak iğneleme ile yapılabilir.. Tüm tedaviler açısından kanıtlar zayıftır. Teknikler arasında anlamlı fark görülmemiştir. Çoğu çalışma küçük ve hastalar ve yöntemler açısından heterojendir. Manuel terapinin tedavi vermemekten daha etkili olduğuna dair kanıt yoktur. [319].Kuru iğneleme çalışmalarının çoğu ıslak iğneleme ile karşılaştırılmıştır. Farklı SR'ler, iğnelemenin ağrı üzerinde bir etkisi olmasına rağmen, bu etkinin plasebodan daha iyi olduğu ne desteklenmiş ne de reddedilmiştir. [320].

PAMS'de Fizyoterapi

Pelvik tabanın yüksek tonuslu disfonksiyonu olan PAMS'li hastalarında pelvik taban kas sisteminin transvajinal manuel tedavisi (Thiele masajı), bazı değerlendirme ölçeklerini önemli ölçüde iyileştirdi [321].. Kronik pelvik ağrılı kadınlarda spesifik levator ani tetik noktası enjeksiyonlarının rolü incelenmiştir. [322].Her tetik nokta intravajinal palpasyonla belirlendi ve bupivakain, lidokain ve triamsinolon enjekte edildi. Kadınların %72'sinde ilk tetik nokta enjeksiyonuyla düzelme görüldü, %33'ü tamamen ağrısızdı. Pelvik taban miyofasyal fizik tedavisinin etkinliği ve güvenliği, PAMS'li kadınlarda Genel terapötik masajla karşılaştırılmıştır; Genel yanıt değerlendirilme oranı sırasıyla %59 ve %26 olarak görüldü..Ağrı, urgency ve sıklık dereceleri ve semptomlar takip sırasında her iki grupta da azaldı ve gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi.Yani PAMS'li kadınlarda miyofasyal fizik tedavinin faydalı olduğunu göstermektedir. [323].

Primer Anal Ağrı Sendromu

Bir RCT, kronik primer anal ağrı sendromununda biofeedback tedavisinin, elektrogalvanik stimülasyon ve Levator kasının masajından daha üstün olduğunu göstermiştir. [125]. En az haftada bir rektal ağrısı olan yüz elli yedi hasta araştırıldı, ancak yalnızca pelvik taban traksiyonunda hassasiyeti olan hastalar önemli bir tedavi yararı gösterdi.Puborektal kas hassasiyeti olan hastalarda (Roma II: "Büyük olasılıkla Levator Ani Sendromu"), %87'si bir aylık biyofeedback'ten sonra yeterli rahatlama bildirmiştir, buna karşılık elektrogalvanik stimülasyon ve masaj için bu oranlar sırasıyla için %45 ve %22 olarak görüldü. Tüm grupta (Roma II: "Yüksek olasılıkla" ve "Olası Levator Ani Sendromu") 12 ay sonraya dek korunmuş yeterli rahatlama hastalarındokuz seans biyofeedbackte %58'i, galvanik stimulasyonda % 27'si ve masajda %21'i olarak görüldü. Daha önce dissinerjik dışkılamada açıklandığı gibi, 50 mL su dolu balonu dışarı atma ve biofeedback tedavisinden sonra pelvik taban kaslarını gevşetme yeteneği, olumlu bir tedavi sonucun öngörüsüydü. [125].Bu nedenle kronik primer anal ağrı sendromunun patofizyolojisi, dissinerjik defekasyonunkine benzer bu da her iki durumun patofizyolojisinde pelvik taban kaslarının rolünü desteklemektedir. Diğer tedavi yöntemleri daha az başarılı olmuştur.

Seksuel Disfonksiyon ve Kronik Pelvik Ağrı Tedavisi
Tedavi seyri sırasında çiftler genelde ilişki ve cinsel danışmanlık için erken sevkten fayda görür [324].Pelvik ağrı sendromlarının sonucunda veya primer potansiyel bozuklukların bir sonucu olarak cinsel zorluklar ortaya çıkacağı hatırlanmalıdır. Ürogenital şikayetleri ve kadın cinsel işlev bozukluğu olan kadınlar için özel davranış stratejileri genellikle cinsel ilişkiye alternative yöntemleri keşfetme (elle veya oral tatmin), farklı cinsel ilişki pozisyonları (kadının üstte veya yan yatışı), hız ayarlama ve cinsel aktiviteyi ağrıya sebep olmadan sınırlandırmadır. İlişki zamanını planlamak önemlidir ve cinsel ilişkiden sonra bir klinik ziyareti planlamak, cinsel ilişki sonrası alevlenmelerin bölgelerini ve nedenlerini belirlemek için yararlı olabilir.Erkeklerde buna karşılık gelen kanıtlar eksiktir, ancak benzer ilkeler geçerli olacaktır. Diğer davranış değişiklikleri, cinsel ilişki öncesi ve sonrası işeme, genital veya suprapubik bölgeye buz uygulanmasını [324,325],vajinal dilatörlerin, parmakların veya seks oyuncaklarının kullanımının kullanımını içerir. Kayganlaştırıcılar kullanılabilir ve vulvovajinal atrofi belirtileri olan kadınlar östrojen kremdenfaydalanabilir. [326].Etkilenen pelvik taban kaslarının disfonksiyon anında optimizasyonu da ağrıyı gidereir. [327-329].

Diğer Fizik Tedavi Müdaheleleri
Elektromanyetik Terapi. Küçük, sham kontrollü, çift kör bir çalışma KPPAS'de dört haftalık tedavi sonunda, bir yıllık sure boyunca etkinin korunduğunu gösterir[330].
Mikrodalga termoterapi. Kontrolsüz çalışmalarda transrektal ve transüretral termoterapi gibi ısı tedavisinde önemli semptomatik iyileşme bildirilmiştir. [331,332].
Ekstrakorporal Şok Dalga Terapi. KPPAS'li erkeklerde haftada dört kez perineal ekstrakorporeal şok dalgası tedavisinin (n=30) yapıldığı küçük bir sahte kontrollü çift kör çalışmada kontrol grubuna (n=30) kıyasla 12 hafta boyunca ağrı, yaşam kalitesi ve işemede anlamlı iyileşme gösterdi. [333].Biri iki hafta boyunca on tedavi seansını karşılaştıran (n=40'a karşı n=40) [334], diğeri haftada dört kez uygulanan tedavileri karşılaştıran diğer iki randomize sahte kontrollü çalışma daha yakın zamanda yayınlanmıştır. (n=20vs.n=20)[335].Her ikisi de toplam NIH-CPSI skoru ve on iki haftada ağrı açısından önemli bir etki olduğu sonucuna vardı. Ne yazık ki, ikinci çalışmada takipte 24 haftada hiçbir uzun vadeli etki gösterilememiştir. [336].Kronik pelvik ağrı için farmakolojik olmayan tedavilere ilişkin bir Cochrane incelemesi, kontrole kıyasla tedaviyi takiben semptomlarda azalma olduğunu bildirdi ve ekstrakorporeal şok dalgası tedavisinin advers olaylarda bir artış olmaksızın semptomları iyileştirebileceği sonucuna vardı. [337].Ek olarak, yakın tarihli bir meta-analiz, ekstrakorporeal şok dalgası tedavisinin ağrı ve yaşam kalitesini iyileştirmede etkili olduğu, ancak uzun vadeli etkinliğin anlamlı olmadığı sonucuna varmıştır. [338]. Son yayınlar, mesaneye uygulanan eksternal şok dalgası litotripsinin potansiyel bir rolü olduğunu göstermektedir. 54 hastayı içeren bir RCT'de, tedaviden 12 hafta sonra VAS > 3'lük iyişeme %57,1'e karşılık %19,0'dır (ESWT'ye karşı plasebo; P=0,011). [339].
Akapunktur. Erkeklerde KPPAS küçük bir RKÇ'de, elektro-akupunktur sahte tedavi, tavsiye ve tek başına egzersizden üstündü [340]. Akupunktur (n=50) ile sahte kontrollü (n=50) karşılaştıran başka bir RCT, altı hafta boyunca haftada bir tedavi, RR ve genel semptom skorları açısından 24 haftada anlamlı uzun süreli iyileşme gösterdi. [341]. Başka bir RCT, 32 haftalık bir takip için önemli bir etki gösterdi [342]. Akupunkturu sahte kontrol veya oral tıbbi tedavi ile karşılaştıran toplam 471 katılımcı üzerinde yedi RCT'yi analiz eden 2016'da iki SR ve meta-analiz yayınlandı [343, 344]. Her ikisi de akupunkturun etkili ve güvenli olduğu, sahte veya tıbbi tedaviye kıyasla toplam NIH-CPSI puanlarını önemli ölçüde azalttığı ve bir tedavi seçeneği olarak düşünülmesi gerektiği sonucuna vardı. Bu, farmakolojik olmayan tedavi seçenekleriyle ilgili yakın tarihli bir Cochrane incelemesinin [337] sonucuyla uyumludur. Ancak bu etkinin kalıcılığı bilinmemektedir.
Posterior tibial sinir stimülasyonu. Bkz Bölüm 5.3.2, Nöromodülasyon.
TranskutanözElektriksinir stimülasyonu. Bkz Bölüm 5.3.2, Nöromodülasyon

5.1.3 Psikolojik Terapi
Psikolojik müdahaleler, ağrının kendisine veya ağrı azaltımı olsun veya olmasın, işlev ve ruh hali ve azaltılmış sağlık hizmeti kullanımı açısından ağrıya uyum sağlamaya yönelik olabilir. İdeal olarak, tedavi, kronik ağrı alanındaki genel prensipleri ve uygulamaları takip eder, ancak bunlar pelvik ağrıda ihmal edilmiştir. [345,346] İki sistemik derleme ve birkaç heterojen çalışmanın meta analizi pelvik ağrıda psikolojik temelli tedavin ağrı üzerinde farmakoterapi ile karşılaştırılabilir olduğunu ancak takiplerde bu etkinin devam etmediğini gösterdi. [347, 348]. Kronik pelvik ağrılı kadınlarda ağrıya bağlı korkulara maruz kalmanın, bu korkuları ve genel ağrı özürlülüğünü azaltmada manuel terapiye göre daha üstün olduğu kanıtlanmıştır, ancak yalnızca öz bildirimle değerlendirilmiştir. [349]. Multidisiplinli tedavinin önemi, çeşitli kronik ağrılar için müdahaleye ilişkin çeşitli incelemelerde [43, 350, 351] vurgulanmıştır, ancak pelvik ağrılar için standart çok bileşenli psikolojik temelli programlar çoğunlukla pilot aşamalardadır [352], karışık şimdiye kadar tedavi bulguları Daha az engelli ve sıkıntılı hastalar için uzaktan teslim edilebilir [353, 354]

5.1.4 Diyet Tedavisi

Bilimsel veriler sınırlıdır ve tek başına diyet kısıtlaması önemli semptomatik rahatlama sağlamaz; ancak tedaviye bir diyetisyenin katılımını düşünün.

5.2 Farmakolojik Yönetim

5.2.1 Primer Pelvik Ağrı Sendromunda İlaçlar

Bu bölümde, belirli CPPAS'ler için mevcut kanıtlar sunulmaktadır. Kanıt yoksa okuyucu, daha genel kullanımın tartışıldığı aşağıdaki analjeziklerle ilgili bölüme (Bölüm 5.2.2) yönlendirilir Vaka serilerinde ve kontrollü çalışmalardabir plasebo etkisinden veya yayın yanlılığından tedavi etkilerinde büyük bir tutarsızlık vardır.PPAS'nin multifaktöryel kökeninin bir sonucu olarak, bazı büyük plasebo kontrollü RKÇ'lerde tedavi başarısızlığının bir nedeni, hasta popülasyonunun heterojenliği olabilir. [355].Tedavi etkilerini iyileştirmeye yönelik bir strateji, hasta fenotiplerinin sınıflandırılması olabilir. CPPAS için prospektif bir dizi fenotipik olarak yönlendirilmiş tedavi, semptomlarda ve QoL'de önemli iyileşme göstermiştir. [356]. CPPAS tedavisi için monoterapötik stratejiler başarısız olabilir [357], bu nedenle çoğu hasta, ana semptomlara yönelik ve komorbiditeyi hesaba katan multimodal tedaviye ihtiyaç duyar. Son on yılda, RCT'lerden elde edilen sonuçlar standart ve yeni tedavi seçeneklerinde ilerlemelere yol açmıştır.

5.2.1.1 Etki Mekanizmaları

Etki mekanizmaları aşağıdaki ilaç başlıkları altında tartışılmıştır.

5.2.1.2 Pelvik ağrı sendromlarında kullanılan ajanların karşılaştırılması

<u>Primer Prostat Ağrı Sendormu (PPAS)</u>

Antienflamatuvar ilaçlar

Non steroid anti inflamatuarilaçlardan selecoxib ileyapılanbirçalışmadaağrı puanı, QoL vetoplam NIH-CPSO skorunda plaseboya gore daha etkili olduğu gözlendi ancak etkileri terapi süresiyle sınırlıydı [Bir meta-analizde, iki NSAID çalışması [269, 358] vebirprednizolon [359] çalışmasıbirarayagetirildi.Anti-inflamatuarilaçların, plaseboya gore olumluyanıtvermeolasılığı %80 daha fazlaydı.Daha kısıtlayıcı dahil etme kriterlerine sahip meta-analiz ve daha geniş bir ilaç yelpazesi (glikozaminoglikanlar, fitoterapi ve tanezumab dahil) toplam NIH-CPSI puanları ve tedaviye yanıt ranları hakkında önemli bir etki gösterebilirSonutça genel olarak, anti-inflamatuar ilaçlar için orta düzeyde bir etki görülmüştür ancak doğrulama için daha büyük çalışmalar ve uzun vadeli yan etkilere yönelik çalışmalara ihtiyaç vardır

α-blokörler

Terazosin [360, 361], alfuzosin [362], doksazosin [363, 364], tamsulosin [365, 366] ve silodosin [367] gibiα–blokerlerinRKÇ'lerinden elde edilenpozitifsonuçlar; son yıllarda PPAS'de α-antagonistlerininyaygınolarakkullanılmasınayol açmıştır.Bir SR ve meta-analiz, çalışma heterojenliği nedeniyle **α**-blokerlerin ilgili bir etkisini bildirmezken [368], α-blokerlerin başka bir ağ meta-analizi [367] toplam semptomlar, ağrı, işeme ve QoL'de anlamlı iyileşme göstermiştir. Plaseboya kıyasla daha yüksek bir olumlu yanıt oranına sahiptiler [göreceli risk (RR): 1.4; %95 GA: 1.1-1.8, p=0.013]. Bununla birlikte, tedaviye yanıt verme, yani klinik olarak algılanabilir veya anlamlı iyileşme, ortalama semptom puanlarındaki değişiklikten beklenenden daha düşük olabilir. Genel olarak, α-blokerlerin orta ancak önemli faydalı etkileri olduğu görülmektedir. Uzun süredir süregelen PPAS'li hastalar için muhtemelen geçerli değildir [369]. Gelecekteki çalışmalar, daha uzun tedavi süresinin veya bir tür fenotipik olarak yönlendirilmiş (örneğin, PPAS ve işeme disfonksiyonu olan hastalar) tedavi stratejilerinin tedavi sonuçlarını iyileştirip iyileştirmeyeceğini göstermelidir.

Antibiyotik Tedavisi

Ampirik antibiyotik tedavisi, bazı hastalarda antimikrobiyal tedavi ile düzeldiği için yaygın olarak kullanılmaktadır. Antibiyotiklere yanıt veren hastalar dört ila altı hafta veya daha uzun süre ilaç tedavisine devam etmelidir. Ne yazık ki, prostata özgü örneklerin kültürü, lökosit ve antikor durumu, PAS'li hastalarda antibiyotik yanıtını öngörmez [370] ve prostat biyopsi kültürü bulguları sağlıklı kontrollerinkinden farklı değildir [371]. Siprofloksasin (altı hafta) [372], levofloksasin (altı hafta) [373] ve tetrasiklin hidroklorür (on iki hafta) [374] ile oral antibiyotik tedavisi için yeterli kalitede tek plasebo kontrollü RKÇ yapılmıştır. Çalışmalar meta-analizlerde analiz edilmiştir [367, 375]. Doğrudan meta-analiz, sonuç ölçütlerinde anlamlı farklılıklar göstermese de, ağ meta-analizi, plaseboya kıyasla toplam semptom, ağrı, işeme ve QoL skorlarının azaltılmasında önemli etkiler önermiştir. Network meta-analizinde antibiyotiklerin α–blokerlerle kombinasyon tedavisi daha da iyi sonuçlar göstermiştir.

Semptom skorlarında anlamlı iyileşmeye rağmen, antibiyotik tedavisi istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek yanıt oranlarına yol açmadı [375]. Ek olarak, çalışmaların örneklem büyüklükleri nispeten küçüktü ve tedavi etkileri, çoğunlukla klinik anlamlılığın altında olmak üzere, yalnızca orta düzeydeydi. Tedaviden fayda gören hastalarda tanınmayan bazı üropatojenlerin olduğu tahmin edilebilir. Antibiyotik kullanılıyorsa, altı hafta boyunca başarısız bir kinolon veya tetrasiklin antibiyotik kürü sonrasında başka tedavi seçenekleri sunulmalıdır. Ayrıca gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınılması ve lokal direnç paternlerinin dikkate alınması çok önemlidir. Bu bağlamda, EAU Ürolojik Enfeksiyonlar Rehberinin ilgili tavsiyelerine uyulmalıdır[376].

5-α**-redüktaz inhibitörleri**

5-α-redüktaz inhibitörleri ile yapılan birkaç küçük pilot çalışma, finasteridin işeme ve ağrıyı iyileştirebileceği görüşünü desteklese de, hakemli dergide yayınlanmış ilk RCT bunu desteklemedi. [377].Başka bir RKÇ'de finasterid, bir yıllık bir süre boyunca saw palmetto'ya kıyasla semptomlarda daha iyi iyileşme sağladı, ancak bir plasebo-kontrol kolundan yoksundu [378]. Altı aylık plasebo kontrollü bir çalışma, muhtemelen istatistiksel güç eksikliği nedeniyle finasterid lehine daha iyi sonuca yönelik anlamlı olmayan bir eğilim gösterdi [366]. Bir prostat kanseri riski azaltma çalışmasına katılan dutaserid ile tedavi edilen erkek alt grubunda plaseboya göre NIH-CPSI skoraru anlamlı ölçüde azaldı [367].Hastalar (n=427, yaşları 50-75, prostat spesifik antijeni [PSA] yükselmiş) başlangıçta önemli "prostatit benzeri" semptomları varsa dahil edildi. Kanıtlara dayalı olarak, 5-α-redüktaz inhibitörlerinin genel olarak PPPS'de kullanılması önerilmemektedir, ancak yüksek PSA'sı olan kısıtlı bir yaşlı erkek grubunda semptom skorları azalabilir. [367].

Fitoterapi

Fitoterapi, bilimsel araştırmaları bitkisel ilaç uygulamalarına uygular. Bir polen ekstraktının (Cernilton) güçlü, plasebo kontrollü bir RCT'si, inflamatuar PPAS hastalarında (NIH Cat. IIIA) on iki haftalık bir süre boyunca klinik olarak anlamlı semptom iyileşmesi gösterdi.[379].Etki esas olarak ağrıdaki azalmaya dayanıyordu. Başka bir polen özütünün (DEPROX 500), ibuprofene kıyasla toplam semptomları, ağrıyı ve yaşam kalitesini önemli ölçüde iyileştirdiği gösterilmiştir [380]. Polen özü fitilleri (n=70) ile oral ibupofen (n=71) ile on günlük bir süre boyunca tedavi edilen hastalardan oluşan bir RCT'de, yazarlar polen grubunda daha az yan etki dahil olmak üzere altı aya kadar klinik olarak anlamlı bir etki bulmuşlardır. [381]. PPAS tedavisi için polen ekstraktının bir SD ve meta-analizi, genel QoL'de önemli iyileşme gösterdi [382]. Kanıtlanmış antioksidan ve antiinflamatuar özelliklere sahip bir polifenolik biyoflavonoid olan Quercetin, küçük bir RKÇ'de NIH-CPSI skorlarını önemli ölçüde iyileştirdi [383]. Buna karşılık, en yaygın olarak "bening prostat hiperplazisi" için kullanılan saw palmetto ile tedavi, bir yıllık bir süre boyunca semptomları iyileştirmedi [378]. Bir SD ve meta-analizde, fitoterapi ile tedavi edilen hastaların, plasebo ile tedavi edilenlerden önemli ölçüde daha düşük ağrı skorlarına sahip oldukları bulundu [367]. Ek olarak,meta-analizindeki genel RR fitoterapi lehineydi. (RR: 1.6; 95% CI:1.1-1.6).

Pregabalin nöropatik ağrıda kullanım için onaylanmış bir anti-epileptik ilaçtır. Yayınlanmış bir Cochrane incelemesinde [384] yer alan güçlü bir plasebo kontrollü RCT'de, plaseboya (n=106) kıyasla altı haftalık pregabalin (n=218) kürü anlamlı NIH-CPSI toplam skorunu düşürmede anlamlı bir sonuç vermedi.

Pentozan Polisülfat kayın ağacı hemiselülozundan üretilen yarı sentetik bir ilaçtır. Oral yüksek doz (3 x 300 mg/gün) kullanan bir çalışma, PPPS'li erkeklerde plaseboya göre klinik global değerlendirmede ve QoL'de önemli bir iyileşme olduğunu gösterdi ve olası bir ortak etiyolojiyi düşündürdü [386].

Kas Gevşeticiler (diazepam, baklofen) sfinkter disfonksiyonu veya pelvik taban/perineal kas spazmında yardımcı olduğu iddia edilmektedir, ancak bu iddiaları destekleyecek çok az prospektif klinik çalışma bulunmaktadır. Bir RKÇ'de, bir kas gevşetici (tiyokolşikosid), bir anti-inflamatuar ilaç (ibuprofen) ve bir α-blokerden (doksazosin) oluşan üçlü bir kombinasyon, daha önce tedavi görmemiş hastalarda etkiliydi, ancak tek başına bir α–blokerden üstün değildi [364].

Botulinum toksin tip A (BTX-A) KPPAS tedavisi için endikasyon dışı kullanımdadır, ancak yakın tarihli bir Sistematik Derleme PPAS tedavisi için intraprostatik BTX-A enjeksiyonlarını (100-200 ünite) değerlendiren iki RCT ve bir randomize olmayan karşılaştırmalı çalışma tanımlamıştır [387]. Her üç makale de ağrıyı puanlamak için NIH-CPSI'yi kullandı. Çalışmalardan ikisi ağrıda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma bildirmesine rağmen, eksik veriler ve doz ve çalışma metodolojisindeki farklılıklar, ağrıda BTX-A ile ilişkili iyileşme için bir özet etki tahmininin hesaplanmasını engelledi. İncelemeden kesin bir sonuç çıkarılamaz.

Zafirlukast, (lokotrien antagonisti) ve prednisone iki düşük güçlü pasebo kontrollü çalışmada fayda göstermedi [359, 388]. Daha yakın zamanlarda, ağrıya aracılık eden nörotrofini, sinir büyüme faktörünü spesifik olarak inhibe eden hümanize bir monoklonal antikor olan tanezumabın plasebo kontrollü faz IIa çalışması, anlamlı bir etki gösteremedi [389] bu yüzden sadece klinik çalışmalarda kullanılmalıdır.

Allopurinol
PPPS'de allopurinol kullanımına ilişkin yeterli kanıt yoktur [390, 391].

PrimerAğrılı Mesane Sendromu (PAMS)

PAMS için önemli değere sahip tedaviler

Anti-histaminler
Mast hücreleri PAMS'de rol oynayabilir. Histamin, mast hücreleri tarafından salınan maddelerden biridir. Histamin reseptör antagonistleri, H1 [392] ve H2 [393] reseptör alt tiplerini bloke etmek için kullanılmıştır. Prospektif, plasebo kontrollü bir RCT'deHidroksizin veya oral pentozan polisülfatın önemli bir etki göstermediği görüldü.[394].

Amitriptilin
Amitriptilin, trisiklik bir antidepresandır. Oral amitriptilinden sonra PAMS semptomlarının düzeldiğini göstermiştilmiştir.[395].Amitriptilinin, plasebo artı davranış değişikliği ile karşılaştırıldığında yararlı olduğu gösterilmiştir [396]. Uyku hali, amitriptilinde sınırlayıcı bir faktördür, bazen bunun yerine nortriptilin düşünülür..

Pentozan Polisülfat
Pentosan polisülfat, kayın ağacı hemiselülozundan üretilen yarı sentetik bir ilaçtır. Ağrı, urge, sıklık, subjektif iyileşme bildirilmiştir, nokturide iyileşme görülmedi[397, 398]. Pentozan polisülfat, PAMS tip 3 C'de lezyonsuz hastalıktan daha güçlü etkiye sahipti [399].Yanıt doza bağımlı değildi, daha çok tedavi süresiyle ilişkiliydi. 32 haftada, hastaların yaklaşık yarısı yanıt verdi. Kombinasyon tedavisi, plasebo ile %13'e kıyasla %40'lık bir RR gösterdi. Pentozan polisülfata başlangıçta minör yanıt veren hastalar için ek subkutan heparin yardımcı oldu [400,401].

Immünsüpresifler
Azatiyoprin tedavisi ağrı ve idrar sıklığında azalma ile sonuçlanmıştır. [402]. Siklosporin A (CyA) [403] ve metotreksatın [404] ilk değerlendirmesi iyi analjezik etki gösterdi, ancak urge ve sıklık için sınırlı etkinlik. Kanıt eksikliği nedeniyle PBPS'li hastaların tedavisinde kortikosteroidler önerilmemektedir.

İntravesikal Tedaviler
Düşük oral biyoyaralanımı olan ilaçların yüksek mesane için konstantrasyonları için intravesikal tedaviler uygulanır.. Dezavantajları arasında PMAS hastalarında ağrılı olabilen aralıklı kateterizasyon ihtiyacı, maliyet ve enfeksiyon riski yer alır. [405].

- **Lokal Anestezikler**

PBPS'nin intravezikal lidokain ile başarılı tedavisine ilişkin sporadik raporlar vardır [406, 407]. Lidokainin alkalileştirilmesi farmakokinetiğini iyileştirir [408]. Heparin, lidokain ve sodyum bikarbonat kombinasyonu, hastaların %94'ünde semptomlarda anında rahatlama sağladı ve %80'inde bu etki iki hafta kalıcı. [409]. Art arda beş gün boyunca alkalize lidokain veya plasebonun intravezikal damlatılması, bir aya kadar kalıcı semptom rahatlaması sağladı. [410].

- **Hyaluronik asit ve kondroitin sülfat**

GAG katmanındaki hasarları onarmak için tanımlanmıştır. PAMS/IS için intravezikal GAG takviyesinin yaklaşık yirmi yıldır kullanılıyor olmasına rağmen, çalışmaların çoğu kontrolsüz ve az sayıda hasta ile yapılmıştır.. Mevcut çalışmalara dayanarak, ister doğal GAG katmanı bileşenleri, ister dozaj formülasyonları veya konsantrasyonlar olsun, madde sınıfları nedeniyle farklılıklar vardır. Yakın tarihli bir RCT, GAG tabakasının yenilenmesini güçlendiriyor gibi görünmektedir, ancak bir plasebo kolundan yoksundur [411 Bir meta-analiz, GAG katmanı yenilemesinin faydasını doğrular ancakbununla birlikte, elde edilen çalışmaların çoğu randomize değildir ve kısıtlı sayıdadır [412].

- **İntravesikal Heparin**

Primer mesaneağrı sendromuhastalarıüç ay boyunca heparin iletedaviedildiyarısından fazlasında semptomlarda gelişme vardı bir yıllık tedaviden sonra iyileşme sürdü [413]. Kuo, sıklık ve urge sendromu olan ve pozitif potasyum testi olankadınlardaüç ay boyunca intravezikal heparin çalışması bildirdi. PAMS hastalarının %80'inde semptomatikiyileşmebildirilmiştir [414]. Dirençli PAMSli hastalarda intravezikal heparin artı periferik nöromodülasyon çalışılmış ve işeme sıklığı, ağrı skoru ve maksimum sistometrik kapasitenin ikive on iki ay sonra anlamlı olarak daha iyi olduğu gösterilmiştir [415].

- **Hiperbarik Oksijen**

PAMS'li hastalarının küçükbir alt grubu üzerinde orta derecede bir etkiyesahiptir. Yüksekmaliyet, tedavi alanlarının sınırlı olması ve zaman alıcı bir tedavi oluşu dezavantajlarındandır[400].

PAMS'da sınırlı yeri olan tedaviler

Simetidin

Simetidinin kısa vadede PAMS semptomlarını iyileştirdiğini gösteren sınırlı veri vardır. Üç aylık placebo ile karşılaştırıldığında, simetidin, her ikigrupta da mesane mukozasında hiçbir histolojik değişiklik göstermemesine rağmen semptom skorlarını, ağrıyı ve noktüriyi önemli ölçüde iyileştirdi [416].

Prostoglandinler

Misoprostol, çeşitl iimmünolojik basamakları düzenleyen bir prostaglandindir. Misoprostol ile üç aylık tedaviden sonra, 25 hastadan on dördü önemli ölçüde düzeldi ve on ikisi altı ay sonra sürekli bir yanıt gösterdi [417]. Yan etki insidansı %64 'tü

L-Arjinin

Nitrikoksit (NO) sentaz substratı olan L-arjinin oral alımı, PAMS'yle ilişkili semptomları azaltır [418,419]. PAMS'lıi hastalarda nitrikoksit yükselir [420]. Bununlabirlikte, tedaviden sonra semptomatik rahatlama veya NO üretiminde değişiklik görülmedi[421, 422].

Oksibutinin aşırı aktif detrusor disfonksiyonunda kullanılan bir antikolinerjik ilaçtır. Mesane eğitimi ile birlikte intravezikal oksibutinin, fonksiyonel mesane kapasitesini, ilk idrar hissindeki hacmi ve sistometrik mesane kapasitesini geliştirir [423]. Bununla birlikte, ağrı üzerinde bir etki bildirilmemişti.

Duloksetin (nöropatik ağrınında lisanslı bir serotonin-noradrenalin gerialım inhibitörü antidepresan) PAMS semptomlarını önemli ölçüde iyileştirmedi [424]. Uygulama güvenli ancak mide bulantısı nedeniyle tolere edilebilirlik zayıftı. Bu önverilere dayanarak, PAMS tedavisi için duloksetin önerilemez.

Primer Skrotal AğrıSendromu (PSAS)

Primer skrotal ağrı sendromunun tedavisi, kılavuzda anlatılan kronik ağrı sendromlarının tedavi prensiplerine dayanmaktadır.

İnguinal herni onarımı sonrası ağrısı olan erkeklerde, hasarlı sinirlerin nörektomisinin semptomatik fayda sağlayabileceğini gösteren vaka serilerinden sınırlı kanıt vardır[192,425].

Vazektomi sonrası skrotal ağrı için, vazektominin tersine çevrilmesinin, özellikle lümen açıklığının sağlandığı erkeklerde semptomları iyileştirebileceğini görebilir. [426]. Prospektif bir RKÇ'de, ilioinguinal ve genitofemoral sinirlere radyofrekans atımı yüksek oranda semptomatik iyileşme (%80) ile ilişkili ancak takip süresi üç ay ile sınırlıydı. [427]. Epididimektomi için kanıtlar zayıftır, epididim normal bir sonografik görünüme sahipse fayda sağlama olasılığı daha düşüktür. [428].

Kronik Jinekolojik Ağrı

Çok çeşitli semptom ve endikasyon nedeniyle bir çok ilaç kullanıldığından; ilaçları etkinlik ve güvenlik açısından karşılaştırmak zordur. Kronik pelvik ağrının iyi tanımlanmış koşullardan herhangi biriyle ilişkisiz olduğu jinekolojik hastalarda, multidisipliner bir kronik abdomino-pelvik ağrı yönetim planı dışında bir terapötik yol belirlemek genellikle zordur. Bir Cochrane incelemesi, progestojenlerin kullanımını destekleyen bazı makul kanıtlar olabileceğini düşündürmektedir. [347]. Etkili olmalarına rağmen, hekimlerin bazı hastaların bu tür ilaçları kabul etmesini engelleyebilecek progestojenik yan etkiler (örneğin en yaygın yanetkiler: kilo alımı, şişkinlik) hakkında bilgi sahibi olmaları gerekir. Goserelin gibi gonadotropin salgılatıcı hormonun (GnRH) da butür ağrılara yardımcı olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, progestojenlerle karşılaştırıldığında, etkinlikleri sınırlıkalmaktadır. Kanıt kalitesi genellikledüşüktür ve tekli çalışmalardan alınmıştır[347]. Gonadotropin

salgılatıcı hormone ise hipofiz gonadotroplarındaki spesifik reseptörlere bağlanarak desensitizasyona ve dolayısıyla gonadotropin salgısının baskılanmasına nedenolur. Buna karşılık, GnRH antagonistleri, reseptörler için GnRH ile rekabeteder, dolayısıyla gonadotropin salgılanması, fibroidlerin boyutunun küçültülmesi, endometriyal kanama ve endometriozis gibi bazı klinik uygulamalarda faydalı olabilir. [429].

Pelvik Taban, Abdominal ve Kronik Anal Ağrı

Botulinum toksin tip A(pelvik taban)

Pelvik taban kaslarının aşırı aktivitesi KPPAS'de rol oynar. Botulinum toksin tip A, bir kas gevşetici olarak pelvik taban kaslarının dinlenme basıncını azaltmak için kullanılabilir; levator ani spazmını tedavietmek için puborektal ve pubokoksigeus kaslara enjeksiyon yapılabilir. Vajinalmanometride>40 cm H2O vajinal dinlenme basıncı ile tanımlanan pelvik taban kas aşırı aktivitesine sahip 12 kadın üzerinde yapılan bir pilot çalışma, disparoni ve dismenorede iyileşme ile birlikte dinlenme basıncında bir azalma bildirdi, ancak menstrual olmayan pelvik ağrı skorlarında önemli bir değişiklik gözlenmedi[430]. BTX-A'yı pelvik tabana salin enjeksiyonlarıyla karşılaştıran üç RKÇ'yi içeren yeni bir sistemik derlemede, pelvik taban basıncında bir azalmaya rağmen, altı aylık takipte ağrı skorlarında hiçbir fayda bulamadı [387].

Tetik noktalara botulinum toksin tip A enjekte edildiğinde Lidokainden daha pahalı olmasına rağmen daha etkili olduğu kanıtlanmamıştır [431]. İncelemeler, BTX-A'nın tetik noktalarına enjeksiyonunu desteklememektedir [432].

Botulinum toksini tip A, idrara çıkma veya dışkılamayı iyileştirmek için sfinkter seviyesine de enjekte edilebilir. Üretral sfinkterin gevşemesi mesane problemlerini ve sekonder olarak spazmı hafifletir. KPPAS'li on üç hastadan oluşan bir kohort çalışmasında, BTX-A eksternal üretral sfinktere enjekte edildi. Subjektif olarak olarak, on bir hasta ağrı semptomlarında VAS'ta 7,2'den 1,6'ya kadarönemlibirdeğişiklikbildirdi.[433].

İntermittant Kronik Primer Anal Ağrı Sendromu

Episodların kısa sürmesi nedeniyle, tıbbi tedavi ve önleme çoğu zaman mümkün değildir. Bir RKÇ'de inhaler β-2 adrenerjik agonist salbutamolün, sıksemptomlarıolan hastarda etkili olduğu ve ağrı süresini kısalttığı gösterilmiştir [434]. Diğer tedavi seçenekleri Diltizem ve BTX-A'dır[435]. Bununla birlikte, aralıklı kronik ve kronik primer anal ağrı sendromunun ağrı süresi konusunda hala bazı tartışmalar vardır. RKÇ'ler genellikle daha fazla hastayı dahil etmek ve çalışma-ilaçetkisini daha iyi değerlendirmek için ağrı süresini uzatarak (kronik ağrıya geçişle birlikte) farklı tanımlar kullanır.

İrritabl Barsak Senromu ilişkili karın ağrısı

Günde bir 290 µg dozunda alınan Linaclotid (minimal olarak emilen bir peptitguanilatsiklaz-C agonisti) karın ağrısını, 26 haftalık tedavi boyunca karın ağrısını placeboya karşı (%48.9 - %34.5) ve İBS'yle ilişkili bağırsak semptomlarını önemli ölçüde iyileştirdi. IBS pelvik ağrısı ile örtüştüğü bilinmesine rağmen, bu çalışmada ikincisi üzerindeki etki değerlendirilmemiştir.

Delta-9-tetrahidrokanabinol (THC) kronik primer abdominal ağrıda analjezik etkilerin yalnızca belirsiz kanıtlarını gösterir. Yakın zamanda yayınlanan bir faz2 denemesinde, kronik karın ağrısı olan hastalarda ağrı sonucunu azaltmada THC tablet ve plasebo tablet arasında anlamlı fark bulunmadı [437].

5.2.2 Analjezikler

Basit analjeziklerin kullanımı yeterli fayda sağlamazsa, nöropatik ajanları kullanmayı düşünün ve iyileşme olmazsa, pelvik ağrıyla ilgilenen uzman bir ağrıyönetimmerkezinidahiletmeyidüşünün. Kronik pelvik ağrı iyi tanımlanmış ve önceki bölümlerde belirtildiği gibi multipl mekanizmalıdır.

Yönetim biyolojik, psikolojik ve sosyal bileşenleri ile bütüncül bir yaklaşım gerektirir. KPPAS'de kullanılan ilaçları özel olarak inceleyen az sayıda çalışmavardır. [438], bu nedenle, daha fazla spesifik araştırmaya ihtiyaç vardır. İlgili ajanlar, açıklama kolaylığı için bölünmüştür. Kombinasyonlar genellikle tekli ajanlardan daha fazla fayda sağlar [439]. Ayrıca daha düşük tekli dozajlara izin verebilir ve böylece yan etkileri en aza indirebilirler. Bu ilaçları kullanmanın amacı hastaların yaşam kalitelerinde iyileşme sağlamaktır. En iyi işlev ve ağrı şiddetini değerlendirerek ölçülür. Bu ajanların kullanımı buna izin vermiyorsa kullanılmamalıdır. Bir ajanın başarısızlığı, bir alternatifin potansiyel faydasını dışlamaz. Yarar yan etkilerle sınırlıysa, doz titrasyonuyla en düşük etkili doz bulunmalıdır. Bazen hastalar daha fazla ağrıyı ve daha az yan etkiyi tercih edebilirler.

Non Steroid Anti İnflamatuvar Ajanlar
Bu ajanlar, siklooksijenaz (COX) enzimini inhibe ederek etki gösteren anti-inflamatuar, anti piretik analjeziklerdir. Periferik bir etkiy esahiptirler, dolayısıyla periferik ve inflamatuar mekanizmaları içeren durumlarda kullanımları vardır. Genellikle pelvik ağrıiçin kullanılırlar; bir çoğu reçetesiz satılır ve genellikle iyi tolere edilir. Pelvik ağrı için bir NSAİİ'yi diğerine önermek için yeterli kanıt yoktur. NSAİİ'lerinve COX-2 seçici ajanların kullanımına yönelik kılavuzlar geliştirilmiştir. Parasetamolden daha fazla hazımsızlık, baş ağrısı ve uyuşukluk gibi yan etkileri vardır.

Kronik pelvik ağrıdaki yararlarına ilişkin kanıtlar zayıftır ve genellikle yan etkilerle sınırlıdır. Dismenore [442] gibi inflamatuar süreçlerin önemli olduğu düşünülen pelvik ağrı için, NSAİİ'ler placebo ve parasetamolden daha etkilidir, ancak yan etki insidansı daha yüksektir. Endometriozis [443] gibi santral mekanizmaların suçlanabileceği pelvik ağrı için, yaygın kullanımlarına rağmenNSAİİ'ler için kanıt yoktur.

Pratikte NSAİİ'lerin kullanılması düşünüldüğünde ilaçlar denenmeli (önlemler ve kontrendikasyonlar gözönünde bulundurularak) analjezinin yanı sıra işlevde iyileşme açısından değerlendirilmelidir. Bu sağlanamaz veya yan etkiler sınırlayıcıysa, ilaç kesilmelidir.

Nöromodülatörler
Bu ajanlar basitanaljezikler değildir, ancak nöropatik veya merkezi aracılı ağrıyı module etmek için kullanılır. Algolojide faydaları olan yaygın olarak kullanılan bir kaç sınıf vardır. Bağımlılık yaratma riskine sahip yan etkileri vardır. Birleşik Krallık'ta NICE, nöropatik ağrının farmakolojik yönetimini gözden geçirdi [444]. KPPAS tedavisi için kanıt yoktur, ancak diğer ağrılı durumlar için mevcuttur. Bu bölümde geçen kanıtların çoğu pelvik ağrı dışındaki kaynaklardan alınmıştır. Doz fayda ve yanetkilere karşı ayarlanmalıdır. Amaç hastaların yaşam kalitesini arttırmak ve fonksiyonel iyileşmeyi sağlamaktır. Kombine tedaviler sık olmasına rağmen kombinasyon karşılaştıran çalışmalar eksiktir. Ajanlardan bazıları spesifik koşullar için kullanılır. Basit bir anketle nöropatik ağrının erken teşhisi, nöromodülatörlerle hedefe yönelik tedaviyi kolaylaştırabilir [58].

Antidepresanlar
Trisiklik antidepresanlar
Trisiklikantidepresanlar (TSA'lar) multipl etki mekanizmasına sahiptir ve sıklıkla kullanımları yan etkileri ile sınırlıdır. Trisiklikantidepresanların algolojide uzun birkullanım geçmişi mevcuttur. Nöropatik ağrı için etkili olduklarını düşündüren bir Cochrane çalışması vardır [445]. En yaygın kullanılanı 10-75 mg/gün (bazen 150 mg/gün'eyükselen) dozlarda alınan Amitriptilin'dir. Yarar ve yan etkilere karşı titre edilir ve geceleri alınmalıdır [444]. Nortriptilin ve imipramin alternative olarak kullanılır.

Diğer Antidepresanlar
Duloksetin, depresyon, SUİ ve nöropatik ağrıda kullanım için lisanslı bir SNRI antidepresandır. 60 mg/gün dozun diyabetik nöropati ve fibromiyaljide yararlı olduğuna dair kanıtlar vardır [446,447]. Yan etkiler yaygındır ve ilaca devam edememeye neden olabilir.

Antikonvülsanlar
Antikonvülzanlar, nöropatik ağrının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Genel ağrı ve pelvik ağrıya yönelik çalışmala rmevcuttur ve ajanlar sistematik olarak gözden geçirilmiştir. Kullanımları NICE Nöropatik Ağrı Kılavuzlarında [444] önerilmektedir.

Gabapentinoidler
Gabapentinoidlerin bağımlılığı ve suistimali riskine ilişkin artan kanıtlar vardır [449]. En düşük etkili dozu belirlemek ve uzun süreli tedavide kullanılıp kullanılmayacağını belirlemek için hastayla birlikte yarar ve yan etkilere (ağrı ve yaşam kalitesi) dairdeğerlendirmeyapılmasıgerekir.

Gabapentin nöropatikağrıda sıkça kullanılır [450, 451]. Herpes sonrası nevralji ve diyabetik nöropatide kullanımında iyi kanıtlar mevcuttur ancak diğer nöropatiler için kanıtlar sınırlıdır. Belirgin bir patolojisi olmayan kadınlarda KPPAS'de çift kör RKÇ hiçbirfaydagöstermedi ve yüksek yan etki seviyeleri gözlendi [451].

Pregabalin iyi etkinlik kanıtı ile bazı nöropatik koşullarda yaygın olarak kullanılan bir nöromodülatördür [452]. Fayda için doz 300-600 mg/gün aralığındadır. Santral nöropatik ağrılariçin kanıtlar yetersizdir. Bazı hastada orta ila belirgin fayda sağlar, ancak çoğunda fayda sağlamaz ve ilaç kesilmelidir. Diğer ajanlar, nöropatik ağrı tedavisinde kullanılabilir, ancak bunlar en iyi kullanımlarına aşina ağrı yönetiminde uzmanlar tarafından uygulanır. Standart seçenekler tükendikten sonra dikkate alınma eğilimindedirler.

Opioidler
Son yıllarda opioidler, kanser dışı kronik ağrı yönetiminde sıkça kullanılmaktadır. Düşük dozda, az sayıda hastada faydalı olabilirler[453].Hem akut ağrı hem de özellikle terminal dönemde kanser ağrısı yönetiminde önemli faydası mevcuttur.

Hastalar yan etkiler veya yetersiz analjezik etki nedeniyle sıklıkla oral opioid almayı bırakabilir [454]. Endorkin ve immün sistem üzerine etkileri ve opioid kaynaklı hiperaljeziyle ilgili kanıtlar vardır [455].Minimal etklili dozu bulma, ilacı kesme, ilaç dozu azaltma üzerinde sınırlı kılavuz bilgisi vardır [456].

Opioidler, yalnızca kullanımlarında deneyimli klinisyenlere danışılan bir yönetim planıyla birlikte kullanılmalıdır. Hasta ve birinci basamak hekimi ile birlikte bir ağrı yönetim biriminin dahil edilmesi önerilmektedir. Resmi izleme, takip ve inceleme için düzenlemelerin olduğundan emin olunmalıdır. Opioid kullanımına rağmen ağrı devam ediyorsa alternatif olmasa bile kullanımı durdurdurmak gerekir [455].

120 mg/gün morfin eşdeğerinin üzerindeki dozlarda zarar riski önemli ölçüde artar [455] kılavuz 50 mg/gün morfin eşdeğerinde alan hastalar için düzenli (en az yıllık) incelemeyi ve 90 mg/gün morfin eşdeğerinin üzerindeyse ağrı uzmanı müdahalesini önerir [457].

Ağrı yönetimi ve potansiyel riskleri gözönünde bulundurarak opioidlerin kullanımı için oluşturulmuş kılavuzlar vardır [455, 457]. Opioidlerin net ölçülebilir fayda sağlamadığı durumlarda opioid azaltma ve optimizasyonu yapılmalıdır. Hastalar için de online bilgi mevcuttur [455].Opioids Aware, ağrıiçin opioid ilaçlarının reçetelenmesini desteklemek amacıyla Royal College of Anesthetists ve Public Health England Ağrı Tıbbı Fakültesi tarafından ortaklaşa üretilen, hastalar ves ağlıkuzmanları için web tabanlıbirkaynaktır. https://fpm.ac.uk/opioids-aware.

Kannabinoidler
Kannabinoidlerin tıbbi kullanım için kullanımına ilişkin ulusal düzenlemelerde artan bir ilgi ve değişiklikler olmuştur. Ağrıyla ilgili olarak, kannabinoidlerin kullanımına ilişkin kanıt temeli zayıftır [458-460] daha fazla iyi yürütülmüş klinik deney gereklidir. Gelecek yıllarda daha fazla araştırmanın muhtemel olduğu bir alandır.

5.3 İleri yönetim

5.3.1 ***Sinir Blokları***

Ağrı tedavisi için sinir blokları genellikle daha geniş bir yönetim planının parçası olarak algoloji uzmanları tarafından gerçekleştirilir [461]. Teşhis veya tedaviedici roller olabilir. Uygun hasta seçimi, endikasyonlar, riskler ve faydalarla ilgili kitaplar yazılmıştır, uygulayıcılar bu konularda eğitilmelidir. Müdahalelerin çoğu bloğu doğru bir şekilde gerçekleştirmek için görüntüleme tekniklerini kullanma konusunda uzmanlık gerektirir. Ağrılı durum veya sendromun altında yatan karmaşık mekanizmalar nedeniyle tanı bloklarının yorumlanması zor olabilir. Sürekli ancak sınırlı fayda, daha kalıcı prosedürlere (örneğin radyofrekans prosedürleri) yol açabilir. Kronik non-malign ağrıda bu müdahaleler için zayıf bir kanıt temeli vardır [462]

Pudendal Nevralji

Enjeksiyonların rolü ikiye ayrılabilir. İlk olarak, sinir hasarı görüldüğünde steroidli veya steroidsiz lokal anestezik enjeksiyonu iyileştirici etki yaratabilir. [463, 464]. İkinci olası yarar ise tanısaldır [260,465-472] Pudendal sinir yaralandığında bunun meydana gelebileceği birkaç bölge olduğundan bahsedilmişti. Pudendal sinirin diferansiyel bloğu, sinirin sıkışabileceği bölgeyle ilgili bilgi sağlamaya yardımcı olur.

Spina ischiadica'da infiltratasyon, sinir stimülatörükullanmayı gerektirir. Hem motor hem de duyusal sonlanımlar not edilebilir. Anatomik hedef floroskopi, bilgisayarlı tomografi (BT) veya ultrason kullanımı ile lokalize edilebilir. Ultrasonda radyasyondan kaçınırken, BT eşliğinde yapıldığında önemli miktarda radyasyon alınır. Şuanda floroskopi en sık kullanılan görüntüleme yönetimidir çünkü bloğu uygulayan anestezist tarafından kolaylıkla erişilmektedir. Şu anda, Alcock kanalı içinde Pudendal sinir infiltrasyonu genelde BT kullılarak yapılmaktadır. Pudenal sinir etrafına enjeksiyon yapılabileceği gibi pelvisten çıkan diğer sinirlerin de spesifik blokları yapılabilir. Tedavide radyofrekans atım stimülasyonu önerilmiştir [473]. Pudendal nevraljide radyofrekans atımın potansiyel faydasını gösteren bir makale mevcuttur. Takip kısa sürelidir ve ağrı yönetimindeki yerini daha iyi açıklamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır [474].

5.3.2 ***Nöromodülasyon***

Pelvik ağrı yönetiminde nöromodülasyon sadece pelvik ağrı yönetiminde uzmanlar tarafından düşünülmelidir. Bu teknikler daha geniş bir yönetim planının parçası olarak kullanılır ve düzenli takip gerektirir. Araştırma tekniği gelişmekte ve yeni tekniklerle genişlemektedir(örneğin, omurilik stimülasyonu, sakral kök stimülasyonu, dorsal kök ganglion stimülasyonu veya periferik sinir stimülasyonu). Diğer tedavilere dirençli hastalar için pahalı girişimsel tekniklerdir. Nöromodülasyon hala pelvik ağrı yönetiminde rolünü bulmaktadır. Daha ayrıntılı, yüksek kaliteli araştırmalar gerekiyor [475]. Aşırı aktif mesane (OAB) ve fekal inkontinansta rolü daha güçlüdür ancak ağrı için sınırlıdır. İki SD, KPAS için nöromodülasyon tekniklerini değerlendirdi [476, 477]. Her iki çalışma da, nöromodülasyonun KPAS'Lİ hastalarda ağrıyı azaltmada ve yaşam kalitesini iyileştirmede etkili olabileceği sonucuna varmıştır; ancak çalışmalar düşük kalitedeydi ve uzun vadeli sonuçlara ihtiyaç vardır.

Transkutanöz Elektriksel Sinir Stimülasyonu

Transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS), birçok ağrıda kullanılan non-invaziv bir tekniktir. Bir SD kronik pelvik ağrı durumlarında, dört RKÇ'yi içeren on iki TENS çalışmasını tanımladı [476]. Tüm RKÇ'ler, dismenore ve KPPAS dahil olmak üzere ağrı durumları için on iki haftalık tedaviyi takiben ağrıda önemli bir azalma göstermiştir. Uyarılmış vestibüler ağrı için TENS'i takiben ağrının da düzeldiği bulundu. TENS'i takiben QoL'nin iyileştirilmesine ilişkin çelişkili veriler vardı; valide edilmiş anketlerkullanıldığında anlamlı bir iyileşme bulunmazken, uzman tarafından tanımlanan çalışmalarda TENS ile dismenore ve KPPAS için bir iyileşme görüldü. Bir çalışmada KPPAS'li erkeklerin %73'ünde 43 ayda kalıcı bir fayda gösterildi bir diğerinde ise vestibüler ağrısı olan kadınlarda on ay sonra anlamlı gelişme görüldü. Bildirilen çalışmalarda hiçbir advers olay kaydedilmemiştir. Transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu, CPPPS'li hastalar için etkili bir non-invaziv tedavi seçeneği sunabilir.

Perkütan Tibial Sinir Stimülasyonu

Perkütan tibial sinir uyarımı (PTNS), poliklinikte kullanılabilecek minimal invaziv bir tekniktir. İki SD, PTNS'nin KPPAS'li hastalarda ağrıyı azaltmada etkili olduğunu göstermiştir [476, 477]. Tanımlanan üç RKÇ, onaylanmış anketlerle ölçüldüğü üzere ağrı skorlarında ve QoL'de önemli bir gelişme gösterdi. Uygulama bölgeisnde hafif ağrı ve hematom dahil olmak üzere advers olaylar nadir ve hafiftir.

Sakral Sinir Stimülasyonu
Sakral sinir stimülasyonu (sacral nerve stimulation; SNS), deneme stimülasyonunun ardından bir cihazın implantasyonu için sedasyon veya genel anestezi gerektiren invaziv bir tekniktir. Bir SD, KPPAS'de ya retrtospektif vaka serileri ya da prospektif kohort çalışmaları olmak üzere, RKÇ içermeyen on SNS çalışmasını tanımladı. Katılımcıların ortalama %69'u test stimülasyonunu takiben cihazın implantasyonuna ilerlemiştir (%52-91).Tüm çalışmalar ağrıda iyileşme bildirdi, beşi istatistiksel olarak anlamıydı.Yaşam Kalitesi üç çalışmada ölçülmüştü ve üç çalışmanın ikisinde önemli bir gelişme gösterildi.%0-50 arasında değişen bildirilen advers olaylarda büyük bir varyasyon vardı. Cerrahi müdahale gerektirmeyen komplikasyonlar ağrı, cihaz arızası, yara enfeksiyonu ve seromadır.Plak migrasyonu, sistemik enfeksiyon, intratekal implantasyon, etkinlik kaybı ve erozyon gibi komplikasyonlar için yeniden ameliyat oranı %11-50 arasında değişiyordu. Klinik uygulamada, bir hastaya bir deneme uyarısı periyodu ihtiyacı konusunda uygun şekilde danışmanlık yapılmalı ve semptomlarda bir iyileşme olsa da, bu dikkate değer bir komplikasyon oranına karşı değerlendiirlmelidir.

2018'deki bir SD on dört çalışma belirlediToplamda 403 hasta perkütan sinir değerlendirmesine tabi tutulmuş ve/veya SNM evre 1 ve %54,8'i daha önce bildirilene benzer şekilde kalıcı implantasyon aşamasına ilerlemiştir. had 170 olguda (%42,2) ağrı nedeni İS/AMS olarak bildirilmiştir. 210 hastada SNM öncesi ve sonrası Görsel Analog Skala ağrı skorları mevcuttu ve ağrı skorlarında genel iyileşme anlamlıydı. Sakral sinir stimülasyonu, dirençli kronik pelvik ağrı için umut verici bir tedavi seçeneğidir. Bu, temel olarak seviye 2b çalışmaları tarafından desteklenmektedir.Kronik pelvik ağrı tedavisi için SNS ile diğer modaliteleri karşılaştıran için randomize prospektif çalışmalar gereklidir. Antegrad ve retrograd yaklaşımları karşılaştırmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır [478].

Diğer Nöromodülasyon Teknikleri
SD'lerde KPPAS'li hastalar için çeşitli başka nöromodülasyon teknikleri tanımlanmıştır [476, 479]. Bu teknikler intravajinal elektrik stimülasyonu, KPPAS için pudendal sinir stimülasyonu, pudendal nevralji için omurilik stimülasyonu, IBS için transkutanöz interferansiyel elektrik stimülasyonu, dismenore için elektrik akupunkturu ve KPPAS'li erkekler için elektrik stimülasyonu/biyofeedback ve elektromanyetik stimülasyonu içerir. Çalışmalarda ağrıda bir iyileşme bildirilmiş olsa da, bunların genelde düşük kalitede olduklarından sağlam klinik önerilerin yapılabilmesi için bu alanda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu belirtilmektedir. Derin endometrioziste hormonal tedavi ile kombinasyon halinde nöromodülasyonun bir miktar faydası olabilir [480].

5.3.3 Cerrahi

Primer Ağrılı Mesane Sendorumu(PAMS)

Mesane Distansiyonu
Mesane hidrodistansiyonu PAMS için yaygın bir tedavi olmasına rağmen, bilimsel gerekçesi azdır. Tanısal değerlendirmenin bir parçası olabilir, ancak terapötik rolü sınırlıdır.

Hidrodistansiyon ve Botulinum toksin tip A
Botulinum toksin tip A, mesane afferent yolları üzerinde anti-nosiseptif bir etkiye sahip olabilir ve semptomatik ve ürodinamik iyileşmeler sağlayabilir. [481].Hidrodistansiyon ve hidrodistansiyonla birlikte intravezikal BTX-A ile tedavi karşılaştırılmıştır. [482].Tüm hastalarda semptomatik düzelme görülmüş ancaksadece hidrodistansiyon grubunda %70'i bir ay sonra önceki semptomlarına dönerken, BTX-A ile tedavi edilen hastalarda VAS skoru ve fonksiyonel ve sistometrik mesane kapasitesi üç ayda düzeldi.Sadece Trigona yapılan Botunlinum toksin tip A enjeksiyonu efektif ve uzun etkili görünmektedir, hastaların %87'si üç aylık izlemde iyileşme bildirmiştir[483].%50'den fazlası, ilk tedaviden dokuz ay sonra faydanın devam ettiğini bildirdi. Yeniden tedavi gerektiğinde, benzer sonuçlar elde edildi.İS/PAMS için BTX-A uygulamasının yan etkileri, artan postmiksiyonel rezidüel hacim ve azalan işeme verimliliği gibi AAM için uygulanmasından önemli ölçüde daha azdı [484]. Yakın tarihli RKÇ'ler, BTX-A uygulamasının yararlarını ve uzun süreli etkinliğini bildirmiştir [485-488], ancak yakın tarihli bir SR'de BTX-A enjeksiyonlarını takiben ağrıdaki genel değişiklik için özet bir tahmin yapmak mümkün olmamıştır [387].Sonuçlarla ilgili çelişkili veriler, PAMS fenotiplerinde Botox kullanımı için net bir kılavuzun yayınlanmasını engellemektedir. Buna rağmen, Amerikan Üroloji Derneği (AUA) kılavuz paneli BTX-A tedavisini beşinci basamaktan dördüncü basamak tedaviye yükseltmiştir [489] Ayrıca intravezikal plazmadan zengin (PRP) enjeksiyonlarla yapılan tedavinin sonuçları da araştırılmaktadır.

Yakın tarihli bir prospektif çalışma, GRA (küresel yanıt değerlendirmesi) > 2 olan hastaların 4. PRP enjeksiyonundan sonraki bir ayda ve üç ayda sırasıyla %70.6 ve %76.7 başarı oranlarına sahip olduğunu göstermiştir. VAS ağrı skoru, sıklığı ve noktüri anlamlı bir düşüş gösterdi (tümü $p<0.05$). Ancak bulguları doğrulamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır [490].

Transüretral rezeksiyon, koagulasyon ve lazer ablasyon
Mesane dokusunun endoürolojik yıkımı Hunner lezyonlarını ortadan kaldırmayı amaçlar. 1970'lerden beri, rezeksiyon ve fulgurasyonun, genellikle üç yıldan uzun bir sure boyunca semptomlarda rahatlama sağladığı bildirilmiştir [491-493]. Trans üretral lazerablasyon için ağrı ve urgede uzun sureli iyileşme tariff edilmiştir [494].

PAMS için açık cerrahi
Primer mesane ağrısı sendromu benigndir ve ömrü kısaltmaz, bu nedenle operatif prosedürler tedavi algoritmasında en son sırada yer alır. Ağrıyı azalttığına dair bir kanıt yoktur. PAMS için cerrahi, refrakter hastalığı olan hastalar için yalnızca son çare olarak uygundur. Major cerrahiden önce, hastalık yeri ve alt tipinin belirlenmesine vurgu yapılarak, kapsamlı preoperatif değerlendirme yapılmalıdır. Ameliyat düşünülürse, panelin tavsiyesi hastayı multidisipliner bir ekip yaklaşımıyla KPPAS yönetiminde deneyimli uzman bir merkeze sevk etmektir.

Yaygın dört major cerrahi Teknik mevcuttur:

1. Sistektomi yapılmaksızın Ürinerdiversiyon ile ameliyat süresi ve karmaşıklığı en aza indirilir ancak genellikle tutulan mesane ile ilgilli komplikasyonlar ortaya çıkar. Rezeke edilmemiş PAMS mesanelerin, idrarla temas kaybı sonrası semptomları kesilir[103,495].
2. Supra trigonal sistektomi ve mesane augmentasyonu; özellikle genç hastalarda en çok tercih edilen kontinans koruyucu cerrahi tekniktir [496]. Çeşitli bağırsak segmentleri kullanılmıştır [497-499]. Ortotopik mesane büyütme işlemsinden sonra, mesane boşalması tam olmayabilir, bu nedenle aralıklı kendi kendine kateterizasyon gerekebilir. Sistektomi ve ortotopik ileal mesane sonrası kadın cinselliği üzerine bir çalışma, tüm hastalarda ağrının azaldığını ve cinsel olarak aktif kalan kadınlarda cinsel işlev öğelerinde iyileşme olduğunu göstermiştir [500]. İleosistoplasti sonrası alt segment sezaryenle doğumlar bildirilmiştir [501].
3. Subtrigonal veya basit mesane boynu seviyesinde mesanenin tamamının çıkarılmasını ifade eder. Bu yaklaşım, trigonun olası bir hastalık bölgesi olarak çıkarılması avantajına sahiptir, ancak üreterin yeniden implantasyonunu gerektirir. Hastaların %50'sinde trigonal hastalıkbildirilmiştir ve özellikle lezyonsuz tipteki hastalarda [503, 504] trigonun yerinde bırakılması cerrahi başarısızlıkta suçlanmıştır [502] Bir çalışmada, subtrigonalsistektomi geçirenlerin %82'sine kıyasla, tüm hastalar supratrigonal rezeksiyon iles emptomsuz hale getirildi. İşeme disfonksiyonunun trigonal rezeksiyondan sonra ortaya çıkması muhtemeldir ve augmentasyon ve özellikle ikame prosedürlerini düşünen hastalar kendi kendine kateterizasyonu Kabul etme, gerçekleştirme ve tolere etme yeteneğine sahip olmalıdır [505].
4. Sistektomi ve ileal konduit daha önceden enteroplasti sonrası kontinan poş veya kontinan üriner diversiyon geçiren ağrısı devam eden PAMS'lı hastalar için düşünülür. Üriner konduit oluşturmak için önceden kullanılmış bir barsak segmentinin yeniden tübülerizasyonu önerilmiştir. [506].

Primer Prostat Ağrı Sendromu
PPAS'li hastalarda kronik ağrı tedavisinde mesane boynunun transüretral insizyonu, prostatın radikal transüretral rezeksiyonu veya özellikle radikal prostatektomi dahil olmak üzere cerrahi tedavi için hiçbir kanıt yoktur. PPAS'li hastalarda sünnet ve üçlü oral tedavi (siprofloksasin, ibuprofen, tamsulosin) ve tek başına oral tedaviyi karşılaştıran geniş bir Çin RCT'si yayınlandı (toplamn=774) [507]. Hipotez olarak sünnet derisindeki antijen sunan hücrelerle CD4+ T hücrelerin prostat bezinde otoimmuntieye neden olabileceği sunuldu. On iki haftada toplam NIH-CPSI skorunda ve alt alan skorlarında bir iyileşme bildirdiler. Geniş bir kohorta rağmen zayıf teorik arkaplan ve tahlit kontrolünden yoksun potansiyel bir placebo etkisi nedenyile çalışmanın sonuçları sorgulanabilir. Ek olarak uzun vadeli bir etkinlik bildirilmemiştir. Öneriler üzerinde bir etki yaratmadan önce, bu çalışmanın sonuçları bağımsız olarak doğrulanmalı ve tedavi etkisi devam etmelidir.

Primer Testiküler Ağrı Sendoromu
Testis ağrısı olan hastalara spermatik kordun mikrocerrahi denervasyonu önerilebilir. Uzun süreli bir takip çalışmasında, spermatik kordun bloke edilmesinde pozitif sonuç alınan hastalarda denervasyon sonrası iyi bir sonuç elde edildi. [508,509].

Kronik Primer Anal ve Abdominal Ağrı Sendromu
Hemoroidopeksi veya stapler transanal rektal rezeksiyon gibi zımbalı prosedürlerden sonra gelişen kronik primer anal ağrı sendromu, skatrize stapler hattının eksizonuna yanıt verebilir, 21 hastada eksizyon cerrahisi

sonrasında hastaların %85.7sinde ağrıda iyileşme görülmüştür[510]. Ağrı başlangıcından üç ila altı ay sonra erken bir skar eksizyonu, daha iyi ağrı kontrolü ile ilişkilidir. Pelvis ve batında farklı cerrahi endikasyonlar için laparotomi/laparoskopi sonrası ağrı yönetiminde adezyolizis halen tartışılmaktadır. Bir RKÇ, tek başına laparoskopiye kıyasla adezyolizin artan operatif komplikasyon riski ve ek operasyonlar ve artan maliyetlerle ilişkili olduğunu göstermiştir. [511].

Primer Üretral Ağrı Sendromu

Önerilebilecek spesifik bir tedavi yoktur. Yönetim multidisipliner ve multimodal olmalıdır[512]. Trigonal bölgenin lazer tedavisi spesifik bir tedavi olabilir. İki lazer formunu karşılaştıran bir deneme, iyi sonuçlar bildirdi, ancak sahte tedavi ile karşılaştırmadı[513]. Primer üretral ağrı sendromunun tedavisine ilişkin yayınların çoğu psikologlardan gelmiştir. [167,514].

Tahmini intra-abdominal Adezyonlar

CPPAS ve tahmini adezyonları olan jinekolojik hastalarda, ağrı kontrolü için adezyolizin yapılması gerekip gerekmediği konusunda konsensus yoktur [514].

Endometriozis için kapsamlı cerrahi zorludur ve erken yaygın endometriozis ve sahte cerrahinin çıkarılmasından sonra ağrının giderilmesinde hiçbir fayda göstermeyen en az bir RKÇ olduğu için hala tartışmalı olarak kabul edilmektedir. [272,515].Multidisipliner bir yaklaşım kullanılarak giderek artan şekilde tedavi algoritmaları geliştirilmektedir, ancak şimdiye kadar hiçbiri klinik olarak kanıtlanmamıştır. [516]. Adenomyozisli hastalarda tek küratif cerrahi histerektomidir ancak hastalar hormonal tedavi ve analjeziklerden fayda görebilir. (Bölüm 5.2.2).

Pudental Nevralji ve Ameliyat

Sıkışmış veya yaralanmış bir sinirin dekompresyonu rutin bir yaklaşımdır ve muhtemelen diğer tüm sinirlere uygulandığı gibi pudendal sinire de uygulanmalıdır. Patolojinin doğasına göre birkaç yaklaşımdan biri tercih edilebilri. En en geleneksel yaklaşım transglutealdir; bununla birlikte, özellikle sinir hasarının önceki pelvik cerrahi ile ilişkili olduğu düşünülüyorsa, transperineal bir yaklaşım bir alternatif olabilir. [198,260,517-520]. Şu anda tek bir prospektif RCT mevcuttur(transgluteal yaklaşım) [519]. Bu çalışma, hastanın ağrısı altı yıldan daha kısa bir süredir varsa, hastaların %66'sının ameliyatla bir miktar iyileşme göreceğini (ağrı altı yıldan uzun süredir mevcutsa %40'a karşılık) göstermektedir. Ameliyat her hasta için çözüm değildir. Ameliyat geçirmiş hastalarla konuşurken, çoğu hasta (tanılarının net olması koşuluyla) ameliyat oldukları için memundu; ancak birçoğunun hala tedavi edilmesi gereken semptomları mevcuttu.

Kronik Pelvik Ağrı ve Prolapsus/İnkontinans Meşi

Meşin çıkarılması kompleks bir işlemdir[521].Her hastaya, meş tipine ve komplikasyonların derecesine bağlı olarak bireysel olarak yaklaşılır. [522]. Ameliyat genellikle yoğun skar dokusunun çıkarılmasını, inflamatuvar vajinal derinin düzeltilmesini, üretra ve mesanenin cerrahi olarak rekonstruksiyonunu içerir. [523]. Bu cerrahi multidisipliner üçüncü basamakta sağlanabilecek uzmanlık becerilerini gerektirir. Olası komplikasyonlar arasında kanama, enfeksiyon, çevre organlarda hasar ve ayrıca AÜSS, persistan kronik ağrı ve meşin çıkarılmasından sonra ortaya çıkan tekrarlayan stres üriner inkontinans yer alır.[524].

Meşin çıkarılması kompleks olsa da genel olarak yararlı ve kronik ağrıda uzun etkili sonuçlara sahiptir. [525]. Meş çıkarıldıktan sonraki uzun vadeli sonuçlar, yalnızca kronik kalıcı ağrıyı değil, aynı zamanda otoimmün tepkileri ve pelvis ve alt ekstremiteyi etkileyen karmaşık nöropatileri de içerebilir. [526, 527]. Bunlardan bazıları, multidisipliner bir algoloji yaklaşımı kullanılarak etkili bir şekilde tedavi edilebilir [528] [528]. Diğer durumlarda, rezidual semptomlar bir immünolog, romatolog veya semptomlara yönelik başka bir uzmanın yardımını gerektirebilir.

Kontinans ve prolapsus meş cerrahisine alternatif, o sıradaki klinik bulgulara bağlıdır. Davranış değişikliği, fizyoterapi (SUİ ve Grade I-II uterovajinal prolapsus için) veya geleneksel cerrahi teknikleri içerir. Çalışmalarda SUİ için fizyoterapi uygulananların %70'den fazlasının ileri müdaheleye ihtiyaç duymadığı gösterilmiştir[529]. Birçok doktor ameliyatı düşünmeden once konservatif tedavilere yönelmektedir. Aynı zamanda hekimler meş öncesi çağda geleneksel kontinans cerrahi teknikleri olan Burch kolposüspansiyon, Otolog fasyal askı gibi operasyonlar ve sakrospinöz fiksasyon, vajinal histerektomi gibi uterovajinal prolapsus teknikleri konusunda yeniden eğitim almaktadır.

5.4 Kanıt ve Tavsiye Özeti: Yönetim

5.4.1 Primer Prostat Ağrı Sendromu Yönetimi

Kanıt Özeti	LE
Fenotipik olarak yönlendirilmiş tedavi, tedavi başarısını artırabilir.	3
α-blokerler, PPAS'de ağrı, işeme ve QoL skorları açısından orta derecede tedavi etkisine sahiptir..	1a
Antimikrobiyal tedavi, PPAS'de ağrı, işeme ve QoL skorları üzerinde orta derecede etkiye sahiptir.	1a
Non steroid anti-inflamatuar ilaçlar, PPAS üzerinde orta düzeyde tedavi etkilerine sahiptir.	1a
Fitoterapinin PPAS'de ağrı ve genel olarak olumlu tedavi yanıtı üzerinde bazı yararlı etkileri vardır.	1a
Pentosan polisülfat, PPAS'de global değerlendirmeyi ve QoL skorunu iyileştirir.	1b
PPAS'de kas gevşeticilerin etkinliği hakkında yeterli veri yoktur.	2b
Pregabalin, PPAS tedavisinde etkili değildir.	1b
Pelvik tabana (veya prostata) botulinum toksini tip A enjeksiyonu, PPAS'de hafif bir etkiye sahip olabilir.	2b
Akupunktur, semptomları ve yaşam kalitesini iyileştirmede sahte akupunkturdan üstündür.	1a
Posterior tibial sinir stimülasyonu muhtemelen PPAS tedavisi için etkilidir.	1b
Ekstrakorporeal şok dalgası tedavisi muhtemelen kısa vadede etkilidir.	1b
Mesane boynunun transüretral insizyonu, prostatın transüretral rezeksiyonu veya PPAS'li hastalarda radikal prostatektomi gibi diğer cerrahi tedavilerin kullanımını destekleyen veriler yetersizdir.	3
PPAS için tasarlanmış bilişsel davranışçı terapi, ağrıyı ve yaşam kalitesini iyileştirebilir.	3

Öneriler	Öneri Gücü
Primer Prostat Ağrı Sendromu (PPAS) için multimodal ve fenotipik olarak yönlendirilmiş tedavi seçenekleri sunun.	Zayıf
PPAS süresi bir yıldan az olan; tedavi görmemiş hastalarda en az altı hafta boyunca antimikrobiyal tedavi (kinolonlar veya tetrasiklinler) kullanın.	Güçlü
PPAS süresi bir yıldan az olan hastalarda α–blokerleri kullanın.	Güçlü
PPAS için yüksek doz oral pentozan polisülfat önerin.	Zayıf
PPAS'de akapunktur önerin.	Güçlü
Non steroid anti-inflamatuar ilaçları önerin ancak ucun vadeli yan etkilerini göz önünde bulundurun.	Zayıf

5.4.2 Primer Mesane Ağrı Sendromu Yönetimi

Kanıt Özeti	LE
Kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımı için yeterli veri yoktur.	3
PAMS'de simetidinin etkinliği hakkında sınırlı veri mevcuttur.	2b
Amitriptilin, PAMS'nin ağrı ve ilişkili semptomları için etkilidir.	1b
Oral pentosan polisülfat, PAMS'nin ağrı ve ilgili semptomları için etkilidir.	1a
Oral pentozan polisülfat ve subkutan heparin kombinasyonu, özellikle başlangıçta tek başına pentozan polisülfata düşük yanıt verenlerde ağrı ve ilişkili semptomları için etkilidir.	1b
Kısa dönemde intravezikal lidokain ve sodyum bikarbonat etkilidir.	1b
Sınırlı verilere dayanarak intravezikal pentozan polisülfat etkilidir ve oral tedaviyi yükseltebilir.	1b
İntravezikal heparinin etkinliği hakkında sınırlı veri vardır.	3
İntravezikal kondroitin sülfat etkili olabilir.	2b
Terapötik bir müdahale olarak mesane distansiyonunun kullanımı için yeterli veri yoktur.	3
Hidrodistansiyon ve BTX-A, tek başına hidrodistansiyondan üstündür.	1b
PAMS'de intravezikal BCG etkili değildir.	1b
PAMS tip 3 C'de transüretral rezeksiyon (koagulasyon ve lazer) etkili olabilir.	3
PAMS'de sakral nöromodülasyon etkili olabilir.	3
PAMS tedavisinde pudendal sinir stimülasyonu sakral nöromodülasyondan üstündür.	1b
Bazı yiyecek ve içeceklerden kaçınmak semptomları azaltabilir.	3
PAMS için sistektominin sonucu değişkendir.	3

Öneriler	Öneri Gücü
Primer Ağrılı Mesane Sendromu(PAMS) tedavisi için alt tip ve fenotip odaklı tedavi önerin	Güçlü
PAMS'nin oral veya invaziv tedavilerinin yanı sıra her zaman multimodal davranışsal, fiziksel ve psikolojik teknikler sunmayı düşünün.	Güçlü
Diyet tavsiyesi verin	Zayıf
PAMS tedavisi için amitriptilin verin.	Güçlü
PAMS tedavisi için oral pentozan polisülfat önerin.	Güçlü
Tek başına pentozan polisülfata düşük yanıt verenlerde oral pentozan polisülfat ve subkutan heparin önerin.	Zayıf
Uzun süreli tedavi için oral kortikosteroidleri önermeyin.	Güçlü
Daha invaziv yöntemlerden önce intravezikal hyaluronik asit veya kondroitin sülfat önerin.	Zayıf
Daha invaziv yöntemlerden önce intravezikal lidokain artı sodyum bikarbonat verin.	Zayıf
Daha invaziv yöntemlerdenonce tek başına veya kombinasyon tedavisi halindeintravezikal heparin önerin.	Zayıf
PAMS tedavisinde mesane distansiyonunu tek başına kullanmayın.	Zayıf
İntravezikal instilasyon tedavileri başarısız olursa, submukozal mesane duvarı ve trigonal botulinum toksin tip A ve hidrodistansiyon enjeksiyonunu düşünün.	Güçlü
Daha invaziv müdahalelerden önce nöromodülasyon önerin.	Zayıf
Ablatif ve/veya rekonstrüktif cerrahiyi yalnızca ağrı yönetimine multidisipliner yaklaşımla değerlenirmenin ardından, son çare olarak deneyimli, PAMS konusunda bilgili cerrahlar tarafından gerçekleştirilmelidir.	Güçlü
Sadece PAMS tip 3C'de Mesane lezyonlarının transüretral rezeksiyonunu (veya koagulasyon veya lazer) önerin	Güçlü

5.4.3 Skrotal Ağrı Sendromu Yönetimi

Kanıt Özeti	LE
Spermatik kordun mikrocerrahi denervasyonu, primer skrotal ağrı sendromu için etkili bir tedavidir.	2b
Vazovazostomi, vazektomi sonrası ağrıda etkilidir.	2b

Öneriler	Öneri Gücü
Vazektomi planlanan hastalara vazektomi sonrası ağrı riski hakkında bilgi verin.	Güçlü
Skrotal ağrı riskini azaltmak için laparoskopik kasık fıtığı onarımı yerine açık yapın.	Güçlü
Spermatik bloktan sonra testiküler ağrısı düzelen hastalarda, spermatik kordun mikrocerrahi denervasyonunu önerin.	Zayıf

5.4.4 Primer Üretral Ağrı Sendromu Yönetimi

Kanıt Özeti	LE
Primer üretral ağrı sendromu için spesifik bir tedavi yoktur.	4

5.4.5 Kronik Pelvik Ağrının Jinekolojik Yönlerinin Yönetimi

Kanıt Özeti	LE
Farmakoterapi ve cerrahi dahil olmak üzere tedavi seçenekleri, endometriozisi etkili bir şekilde tedavi edebilir.	1b
Psikolojik tedavi (Kongitiv Davranışçı Terapi veya destekleyici psikoterapi), vajinal ve vulvar ağrı sendromunda ağrıyı ve cinsel ve duygusal işlevi iyileştirebilir.	1b
Çoğu jinekolojik ağrı durumu (dismenore, meş sonrasıağrı ve jinekolojik malignite dahil) farmakoterapi kullanılarak etkili bir şekilde tedavi edilebilir.	3
Diğer tüm jinekolojik durumlar (obstetrik yaralanma, pelvik organ prolapsusu dahil) ameliyatla etkili bir şekilde tedavi edilebilir.	2

Öneriler	Öneri Gücü
İyi bilinen hastalık durumlarında hormonal tedavi veya cerrahi gibi terapötik seçenekler sağlamak için bir jinekologu dahil edin.	Güçlü
İnaçtı hastalık durumlarında ağrı yönetimine multidisipliner bir yaklaşım sağlayın.	Güçlü
Meş yerleştirilmesinden sonra komplikasyon gelişen tüm hastalar multidisipliner bir kliniğe (algoloji ve cerrahi dahil) sevk edilmelidir.	Güçlü

5.4.6 Primer Anorektal Ağrı Sendromu Yönetimi

Kanıt Özeti	LE
Biofeedback, Kronik Primer Anal Ağrı Sendromu için tercih edilen tedavidir.	1a
Elektro-galvanik stimülasyon biofeedback'ten daha az etkilidir.	1b
Mevcut kanıtlar, Kronik Primer Anal Ağrı Sendromunun yönetiminde BTX-A'nın etkinliğini doğrulamakta başarısızdır.	3
Perkütan tibial sinir stimülasyonu anal ağrıda etkilidir.	3
Sakral nöromodülasyonanal ağrıda etkilidir.	3
İnhaler salbutamol, intermittan Kronik Primer Anal Ağrı Sendromunda etkilidir.	3

Öneriler	Öneri Gücü
Kronik anal ağrısı olan hastalarda biofeedback tedavisi yapın.	Güçlü
Kronik Primer Anal Ağrı Sendromunda perkütan tibial sinir stimülasyonu önerin.	Zayıf
Kronik Primer Anal Ağrı Sendromunda sakral nöromodülasyon önerin.	Zayıf
Aralıklı Kronik Primer Anal Ağrı Sendromunda inhaler salbutamol önerin.	Zayıf

5.4.7 Pudendal nevraljinin yönetimi

Kanıt Özeti	LE
Değişen kanıt seviyelerine sahip farklı tedavi seçenekleri vardır.	3

Öneriler	Öneri Gücü
Nöropatik ağrı kılavuzları iyi yapılandırılmıştır. Nöropatik ağrının yönetimi için standart yaklaşımları kullanın.	Güçlü

5.4.8 **Kronik pelvik ağrıda cinsel yönlerin yönetimi**

Kanıt Özeti	LE
Pelvik taban kas fizik tedavisi ağrının giderilmesini ve cinsel şikayetlerin azalmasını sağlayabilir.	2b

Öneriler	Öneri Gücü
Cinsel işlev bozukluklarını azaltmak için hastaya ve eşine davranışsal stratejiler sunun.	Zayıf
Yaşam kalitesini ve cinsel işlevi iyileştirmek için tedavi planının bir parçası olarak pelvik taban kas tedavisi sunun.	Zayıf

5.4.9 Kronik pelvik ağrıda psikolojik yönetim

Öneriler	Öneri Gücü
Belirgin psikolojik sıkıntıya sahip kronik pelvik ağrı için hastayı kronik pelvik ağrı odaklı psikolojik tedaviye yönlendirin.	Güçlü

5.4.10 ***Pelvik taban disfonksiyonu yönetimi***

Kanıt Özeti	LE
Miyofasyal tedavi etkilidir.	1b
Biofeedback, miyofasyal tedavinin sonucunu iyileştirir.	1a

Öneriler	Öneri Gücü
Miyofasyal tedaviyi birinci basamak tedavi olarak uygulayın.	Zayıf
Aşırı aktif pelvik taban nedeniyle anal ağrısı olan hastalarda kas egzersizlerine yardımcı tedavi olarak biofeedback önerin.	Güçlü

5.4.11 ***Opioidlerle kronik/akut olmayan ürogenital ağrının yönetimi***

Öneriler	Öneri Gücü
Opioidler ve diğer bağımlılık/yoksunluk ilaçları, yalnızca çok disiplinli değerlendirmenin ardından ve yalnızca diğer makul tedaviler denendikten ve başarısız olduktan sonra reçete edilmelidir.	Güçlü
Uzun süreli opioid tedavisine başlama kararı, uygun eğitim almış bir uzman tarafından hasta ve aile hekimine danışılarak verilmelidir.	Güçlü
Uyuşturucu suistimal geçmişi veya şüphesi varsa, ağrı yönetimi ve uyuşturucu bağımlılığı ile ilgilenen bir psikiyatrist veya psikoloğu dahil edin.	Güçlü

6. TEDAVİYE YANITIN DEĞERLENDİRİLMESİ

6.1 Tedavinin Değerlendirilmesi

Kronik primer organ ağrısı olan hastalarda, klinisyen ziyareti önemlidir çünkü sorular sorabilir, sürecin nasıl gittiği hakkında konuşabilir ve ağrılarının doğasını anlayan profesyonel ile zaman geçirebilirler. Tedavinin başarılı olup olmadığını görmek için ilk değerlendirme yaklaşık altı hafta sonra yapılmalıdır, gerekli değişiklikler ve planlamalar bu vizitte yapılabilir.

6.1.1 ***Tedavi Etkili Olmadı***

6.1.1.1 Alternatif Tedavi

Başlanan tedavinin yeterli etki göstermediği durumlarda alternatif bir yaklaşım önerilir. Yapılacak ilk şey, hastaların veya bakıcının başlatılan tedaviye uyumunun kapsamlı bir değerlendirmesidir. Hastaya ilacını reçetesine uygun alıp almadığını, yan etkilerini ve ağrı ve fonksiyon kaybı olup olmadığını sorun.İlaç veya doz şemalarının ayarlanması yardımcı olabilir. Yapılması gereken bir diğer önemli şey de fizyoterapist ve psikolog gibi diğer bakıcıların raporlarını okumaktır.Terapi sonuna kadar takip edildi mi, gözlemlenen değişikliklerle ilgili terapistin görüşü neydi? Seansların hasta tarafından sonlandırıldığı durumlarda hastaya neden bu kararı verdiğini sorun. Hastanın zamanından önce durdurulan tedavinin arkasındaki fikri anlayıp anlamadığını kontrol edin.

6.1.1.2 Bir üst basamağa yönlendirme

Hastalar ve doktorlar, verilen tedavilerin hiçbirinin yeterli etki göstermediği sonucuna varırsa, bir üst basamağa sevk edilmesi önerilir.Maalesef viseral ağrı hastalarına özel bakım sağlayan merkezlerin yapısını ve uzmanlık düzeyini tanımlamak için kullanılan terminoloji standart değildir ve bölge bazlıdır.Bu sevk planlarını zorlaştırır. Hastaların çok disiplinli bir ekiple çalışan ve ulusal olarak pelvik ağrı konusunda uzmanlaşmış olarak tanınan bir merkeze sevk edilmesi tavsiye edilir. Böyle bir merkez, yapılanları yeniden değerlendirecek ve uygun görülürseuzmanlaşmış bakım sağlayacaktır.

6.1.1.3 Öz Yönetim ve Ortak Bakım

Özel bir tedavi seçeneği bulunmayan KPPAS ile karşı karşıya kalan hastalar, ağrılarıyla yaşamak zorunda kalacaklardır. Acılarını yönetmeleri, yani ağrılarının yaşamın tüm alanlarındaki günlük aktiviteleri üzerindeki etkisiyle başa çıkmanın bir yolunu bulmaları gerekecektir bu yüzdenkendi kendine yardım programları öne-

rilebilir.Hastalar aynı zamanda ortak bakımdan da fayda görebeilir. Bakıcı ile hasta hastalığığa karşı yönetim statejilerini kullanabilir.

6.1.2 ***Tedavi Etkili Oldu***

Tedavinin etkili olduğu durumlarda bakıcı, geri dönüşü önlemeye dikkat edebilir. Hasta aynı ağrıyı tekrar hissederse, önceki tedavi sırasında öğrendiği öz yönetim stratejileri ile önde başlamasına yardımcı olur. Bunu yaparak, pelvik ağrı sendromlarının yeniden gelişmesini önlemek için en iyi şansa sahip olacaklardır.

7. REFERANSLAR

1. Fall, M., *et al*., EAU Guidelines on Chronic Pelvic Pain., In: EAU Guidelines on Chronic Pelvic Pain. Presented at the 18th EAU Annual Congress Madrid 2003. European Association of Urology: Arnhem.
2. Fall, M., *et al*. EAU guidelines on chronic pelvic pain. Eur Urol, 2004. 46: 681.
3. Fall, M., *et al*., EAU Guidelines on Chronic Pelvic Pain. In: EAU Guidelines on Chronic Pelvic Pain. Presented at the 18th EAU Annual Congress Barcelona 2010. EAU: Arnhem.
4. Fall, M., *et al*. EAU guidelines on chronic pelvic pain. Eur Urol, 2010. 57: 35.
5. Engeler, D.S., *et al*. The 2013 EAU guidelines on chronic pelvic pain: is management of chronic pelvic pain a habit, a philosophy, or a science? 10 years of development. Eur Urol, 2013. 64: 431.
6. McMahon, S.B., *et al*. Visceral pain. Br J Anaesth, 1995. 75: 132.
7. Shoskes, D.A., *et al*. Clinical phenotyping of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and correlation with symptom severity. Urology, 2009. 73: 538.
8. Magri, V., *et al*. Use of the UPOINT chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome classification in European patient cohorts: sexual function domain improves correlations. J Urol, 2010. 184: 2339.
9. W.H.O. International Classification of Diseases (11th Revision). 2018.
10. Aziz, Q., *et al*. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic secondary visceral pain. Pain, 2019. 160: 69.
11. Häuser, W., *et al*. Taxonomies for chronic visceral pain. Pain, 2020. 161: 1129.
12. NICE, Chronic pain in over 16s: assessment and management guideline. 2020.
13. Merskey, H., *et al*., Classification of Chronic Pain. 1994, Seattle.
14. Afari, N., *et al*. A MAPP Network Case-control Study of Urological Chronic Pelvic Pain Compared With Nonurological Pain Conditions. Clin J Pain, 2020. 36: 8.
15. Krieger, J.N., *et al*. NIH consensus definition and classification of prostatitis. JAMA, 1999. 282: 236.
16. van de Merwe, J.P., *et al*. Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC proposal. Eur Urol, 2008. 53: 60.
17. Longstreth, G.F., *et al*. Functional bowel disorders. Gastroenterology, 2006. 130: 1480.
18. Guyatt, G.H., *et al*. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ, 2008. 336: 924.
19. Phillips B, *et al*. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick March 2009. 1998.
20. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet, 2015. 386: 743.
21. Ayorinde, A.A., *et al*. Chronic pelvic pain in women of reproductive and post-reproductive age: a population-based study. Eur J Pain, 2017. 21: 445.
22. Choung, R.S., *et al*. Irritable bowel syndrome and chronic pelvic pain: a population-based study. J Clin Gastroenterol, 2010. 44: 696.
23. Fenton, B.W. Measuring quality of life in chronic pelvic pain syndrome. Exp Rev Obstet Gynecol, 2010. 5: 115.
24. Baranowski, A.P. Chronic pelvic pain. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2009. 23: 593.
25. Krieger, J., *et al*. Non-urological syndromes and severity of urological pain symptoms: Baseline evaluation of the national institutes of health multidisciplinary approach to pelvic pain study. J Urol, 2013. 1: e181.
26. Chuang, Y.C., *et al*. Increased risks of healthcare-seeking behaviors of anxiety, depression and insomnia among patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis: a nationwide population-based study. Int Urol Nephrol, 2015. 47: 275.
27. Riedl, A., *et al*. Somatic comorbidities of irritable bowel syndrome: A systematic analysis. J Psycho Res, 2008. 64: 573.

28. Savidge, C.J., *et al*. Psychological aspects of chronic pelvic pain. J Psychosom Res, 1997. 42: 433.
29. Anda, R.F., *et al*. The enduring effects of abuse and related adverse experiences in childhood. A convergence of evidence from neurobiology and epidemiology. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2006. 256: 174.
30. Raphael, K.G., *et al*. Childhood victimization and pain in adulthood: a prospective investigation. Pain, 2001. 92: 283.
31. Tunitsky, E., *et al*. Bladder pain syndrome/interstitial cystitis in twin sisters. J Urol, 2012. 187: 148.
32. Vehof, J., *et al*. Shared genetic factors underlie chronic pain syndromes. Pain, 2014. 155: 1562.
33. Dybowski, C., *et al*. Predictors of pain, urinary symptoms and quality of life in patients with chronic pelvic pain syndrome (CPPS): A prospective 12-month follow-up study. J Psychosom Res, 2018. 112: 99.
34. Roth, R.S., *et al*. Patient beliefs about pain diagnosis in chronic pelvic pain: relation to pain experience, mood and disability. J Reprod Med, 2011. 56: 123.
35. Berman, S.M., *et al*. Reduced brainstem inhibition during anticipated pelvic visceral pain correlates with enhanced brain response to the visceral stimulus in women with irritable bowel syndrome. J Neurosci, 2008. 28: 349.
36. Naliboff, B.D., *et al*. Clinical and Psychosocial Predictors of Urological Chronic Pelvic Pain Symptom Change in 1 Year: A Prospective Study from the MAPP Research Network. J Urol, 2017. 198: 848.
37. Bajaj, P., *et al*. Endometriosis is associated with central sensitization: a psychophysical controlled study. J Pain, 2003. 4: 372.
38. Vincent, K., *et al*. Dysmenorrhoea is associated with central changes in otherwise healthy women. Pain, 2011. 152: 1966.
39. Savidge, C.J., *et al*. Women's Perspectives on their Experiences of Chronic Pelvic Pain and Medical Care. J Health Psychol, 1998. 3: 103.
40. Zondervan, K.T., *et al*. The community prevalence of chronic pelvic pain in women and associated illness behaviour. Br J Gen Pract, 2001. 51: 541.
41. Price, J., *et al*. Attitudes of women with chronic pelvic pain to the gynaecological consultation: a qualitative study. BJOG, 2006. 113: 446.
42. Martin, C.E., *et al*. Catastrophizing: A predictor of persistent pain among women with endometriosis at 1 year. Human Reprod, 2011. 26: 3078.
43. Riegel, B., *et al*. Assessing psychological factors, social aspects and psychiatric co-morbidity associated with Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome (CP/CPPS) in men - A systematic review. J Psycho Res, 2014. 77: 333.
44. Chung, S.D., *et al*. Association between chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and anxiety disorder: a population-based study. PLoS ONE, 2013. 8.
45. Latthe, P., *et al*. Factors predisposing women to chronic pelvic pain: systematic review. BMJ, 2006. 332: 749.
46. Hilden, M., *et al*. A history of sexual abuse and health: a Nordic multicentre study. BJOG, 2004. 111: 1121.
47. McGowan, L., *et al*. Chronic pelvic pain: A meta-analytic review. Psychol Health, 1998. 13: 937.
48. Walker, E.A., *et al*. Psychiatric diagnoses and sexual victimization in women with chronic pelvic pain. Psychosomatics, 1995. 36: 531.
49. Nickel, J.C., *et al*. Childhood sexual trauma in women with interstitial cystitis/bladder pain syndrome: a case control study. Can Urol Assoc J, 2011. 5: 410.
50. Schrepf, A., *et al*. Adverse Childhood Experiences and Symptoms of Urologic Chronic Pelvic Pain Syndrome: A Multidisciplinary Approach to the Study of Chronic Pelvic Pain Research Network Study. Ann Behav Med, 2018. 52: 865.
51. Paras, M.L., *et al*. Sexual abuse and lifetime diagnosis of somatic disorders: a systematic review and meta-analysis. JAMA, 2009. 302: 550.
52. Campbell, R., *et al*. Gynecological health impact of sexual assault. Res Nurs Health, 2006. 29: 399.
53. Hu, J.C., *et al*. The association of abuse and symptoms suggestive of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: results from the Boston Area Community Health survey. J Gen Intern Med, 2007. 22: 1532.
54. Linley, J.E., *et al*. Understanding inflammatory pain: ion channels contributing to acute and chronic nociception. Pflugers Arch, 2010. 459: 657.
55. Nickel, J.C., *et al*. Prevalence and impact of bacteriuria and/or urinary tract infection in interstitial cystitis/painful bladder syndrome. Urology, 2010. 76: 799.
56. Tripp, D.A., *et al*. Sexual functioning, catastrophizing, depression, and pain, as predictors of quality of life in women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. Urology, 2009. 73: 987.
57. Tripp, D.A., *et al*. Catastrophizing and pain-contingent rest predict patient adjustment in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. J Pain, 2006. 7: 697.
58. Whitaker, L.H., *et al*. An Exploratory Study into Objective and Reported Characteristics of Neuropathic Pain in Women with Chronic Pelvic Pain. PLoS One, 2016. 11: e0151950.
59. Kutch, J.J., *et al*. Altered resting state neuromotor connectivity in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: A MAPP: Research Network Neuroimaging Study. Neuroimage Clin, 2015. 8: 493.
60. Abrams, P., *et al*. A new classification is needed for pelvic pain syndromes--are existing terminologies of spurious diagnostic authority bad for patients? J Urol, 2006. 175: 1989.

61. Hanno, P., *et al*. Bladder Pain Syndrome Committee of the International Consultation on Incontinence. Neurourol Urodyn, 2010. 29: 191.
62. Yoon, B.I., *et al*. Clinical courses following acute bacterial prostatitis. Prostate Int, 2013. 1: 89.
63. Giamberardino, M.A., *et al*. Viscero-visceral hyperalgesia: characterization in different clinical models. Pain, 2010. 151: 307.
64. Pezet, S., *et al*. Neurotrophins: mediators and modulators of pain. Annu Rev Neurosci, 2006. 29: 507.
65. Cervero, F., *et al*. Understanding the signaling and transmission of visceral nociceptive events. J Neurobiol, 2004. 61: 45.
66. Kobayashi, H., *et al*. Mechanism of pain generation for endometriosis-associated pelvic pain. Arch Gynecol Obstet, 2014. 289: 13.
67. Melzack, R., *et al*. Central neuroplasticity and pathological pain. Ann N Y Acad Sci, 2001. 933: 157.
68. Fulbright, R.K., *et al*. Functional MR imaging of regional brain activation associated with the affective experience of pain. AJR Am J Roentgenol, 2001. 177: 1205.
69. Rygh, L.J., *et al*. Cellular memory in spinal nociceptive circuitry. Scand J Psychol, 2002. 43: 153.
70. Malykhina, A.P. Neural mechanisms of pelvic organ cross-sensitization. Neuroscience, 2007. 149: 660.
71. Sanford, M.T., *et al*. The role of environmental stress on lower urinary tract symptoms. Curr Opin Urol, 2017. 27: 268.
72. Binik, Y.M. The DSM diagnostic criteria for dyspareunia. Arch Sex Behav, 2010. 39: 292.
73. Bergeron, S., *et al*. Genital pain in women: Beyond interference with intercourse. Pain, 2011. 152: 1223.
74. Davis, S.N., *et al*. Sexual dysfunction and pelvic pain in men: a male sexual pain disorder? J Sex Marital Ther, 2009. 35: 182.
75. Leserman, J., *et al*. Identification of diagnostic subtypes of chronic pelvic pain and how subtypes differ in health status and trauma history. Am J Obstet Gynecol, 2006. 195: 554.
76. Meltzer-Brody, S., *et al*. Trauma and posttraumatic stress disorder in women with chronic pelvic pain. Obstet Gynecol, 2007. 109: 902.
77. Iglesias-Rios, L., *et al*. Depression and Posttraumatic Stress Disorder Among Women with Vulvodynia: Evidence from the Population-Based Woman to Woman Health Study. J Women's Health, 2015. 24: 557.
78. Anderson, A.B., *et al*. Associations Between Penetration Cognitions, Genital Pain, and Sexual Well-being in Women with Provoked Vestibulodynia. J Sex Med, 2016. 13: 444.
79. Roth, R.S., *et al*. Psychological factors and chronic pelvic pain in women: a comparative study with women with chronic migraine headaches. Health Care Women Int, 2011. 32: 746.
80. Souza, P.P., *et al*. Qualitative research as the basis for a biopsychosocial approach to women with chronic pelvic pain. J Psychosom Obstet Gynaecol, 2011. 32: 165.
81. Allaire, C., *et al*., History-taking, physical examination and psychological assessment. In: Consensus guidelines for the management of chronic pelvic pain. Jarrell JF, Vilos GJ (editors). J Obstet Gynaecol Can, 2005. 27: 869.
82. Toye, F., *et al*. A meta-ethnography of patients' experiences of chronic pelvic pain: struggling to construct chronic pelvic pain as 'real'. J Adv Nurs, 2014. 70: 2713.
83. Dworkin, R.H., *et al*. Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. Pain, 2005. 113: 9.
84. Awad, S.A., *et al*. Long-term results and complications of augmentation ileocystoplasty for idiopathic urge incontinence in women. Br J Urol, 1998. 81: 569.
85. Slocumb, J.C. Neurological factors in chronic pelvic pain: trigger points and the abdominal pelvic pain syndrome. Am J Obstet Gynecol, 1984. 149: 536.
86. Barry, M.J., *et al*. Overlap of different urological symptom complexes in a racially and ethnically diverse, community-based population of men and women. BJU Int, 2008. 101: 45.
87. Roberts, R.O., *et al*. Low agreement between previous physician diagnosed prostatitis and national institutes of health chronic prostatitis symptom index pain measures. J Urol, 2004. 171: 279.
88. Krieger, J.N., *et al*. Epidemiology of prostatitis. Int J Antimicrob Agents, 2008. 31 Suppl 1: S85.
89. Mehik, A., *et al*. Epidemiology of prostatitis in Finnish men: a population-based cross-sectional study. BJU Int, 2000. 86: 443.
90. Bade, J.J., *et al*. Interstitial cystitis in The Netherlands: prevalence, diagnostic criteria and therapeutic preferences. J Urol, 1995. 154: 2035.
91. Burkman, R.T. Chronic pelvic pain of bladder origin: epidemiology, pathogenesis and quality of life. J Reprod Med, 2004. 49: 225.
92. Curhan, G.C., *et al*. Epidemiology of interstitial cystitis: a population based study. J Urol, 1999. 161: 549.
93. Held, P., *et al*., Interstitial Cystitis. In: Epidemiology of interstitial cystitis. Hanno PM, Staskin DR, Krane RJ, Wein AJ, eds. 1990, Springer Verlag: London.
94. Jones, C., *et al*. Prevalence of interstitial cystitis in the United States. Proc Am Urol Ass J Urol, 1994. 151 (Suppl). [No abstract available].

95. Leppilahti, M., *et al*. Prevalence of clinically confirmed interstitial cystitis in women: a population based study in Finland. J Urol, 2005. 174: 581.
96. Oravisto, K.J. Epidemiology of interstitial cystitis. Ann Chir Gynaecol Fenn, 1975. 64: 75.
97. Parsons, C.L., *et al*. Prevalence of interstitial cystitis in young women. Urology, 2004. 64: 866.
98. Roberts, R.O., *et al*. Incidence of physician-diagnosed interstitial cystitis in Olmsted County: a community-based study. BJU Int, 2003. 91: 181.
99. Temml, C., *et al*. Prevalence and correlates for interstitial cystitis symptoms in women participating in a health screening project. Eur Urol, 2007. 51: 803.
100. Berry, S.H., *et al*. Prevalence of symptoms of bladder pain syndrome/interstitial cystitis among adult females in the United States. J Urol, 2011. 186: 540.
101. Song, Y., *et al*. Prevalence and correlates of painful bladder syndrome symptoms in Fuzhou Chinese women. Neurourol Urodyn, 2009. 28: 22.
102. Koziol, J.A., *et al*. Discrimination between the ulcerous and the nonulcerous forms of interstitial cystitis by noninvasive findings. J Urol, 1996. 155: 87.
103. Messing, E.M., *et al*. Interstitial cystitis: early diagnosis, pathology, and treatment. Urology, 1978. 12: 381.
104. Parsons, C. Interstitial cystitis: clinical manifestations and diagnostic criteria in over 200 cases. Neurourol Urodyn, 1990. 9.
105. Peeker, R., *et al*. Toward a precise definition of interstitial cystitis: further evidence of differences in classic and nonulcer disease. J Urol, 2002. 167: 2470.
106. Mattox, T.F. Interstitial cystitis in adolescents and children: a review. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2004. 17: 7.
107. Berghuis, J.P., *et al*. Psychological and physical factors involved in chronic idiopathic prostatitis. J Psychosom Res, 1996. 41: 313.
108. Lee, S.W., *et al*. Adverse impact of sexual dysfunction in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Urology, 2008. 71: 79.
109. Liang, C.Z., *et al*. Prevalence of sexual dysfunction in Chinese men with chronic prostatitis. BJU Int, 2004. 93: 568.
110. Bartoletti, R., *et al*. Prevalence, incidence estimation, risk factors and characterization of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in urological hospital outpatients in Italy: results of a multicenter case-control observational study. J Urol, 2007. 178: 2411.
111. Gonen, M., *et al*. Prevalence of premature ejaculation in Turkish men with chronic pelvic pain syndrome. J Androl, 2005. 26: 601.
112. Mehik, A., *et al*. Fears, sexual disturbances and personality features in men with prostatitis: a population-based cross-sectional study in Finland. BJU Int, 2001. 88: 35.
113. Weidner, W., *et al*. Acute bacterial prostatitis and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: andrological implications. Andrologia, 2008. 40: 105.
114. van Ophoven, A., *et al*. Safety and efficacy of hyperbaric oxygen therapy for the treatment of interstitial cystitis: a randomized, sham controlled, double-blind trial. J Urol, 2006. 176: 1442.
115. Rosen, R.C., *et al*. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. Urology, 1997. 49: 822.
116. Anderson, R.U., *et al*. Sexual dysfunction in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: improvement after trigger point release and paradoxical relaxation training. J Urol, 2006. 176: 1534.
117. Trinchieri, A., *et al*. Prevalence of sexual dysfunction in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Arch Ital Urol Androl, 2007. 79: 67.
118. Zondervan, K.T., *et al*. The prevalence of chronic pelvic pain in women in the United Kingdom: a systematic review. Br J Obstet Gynaecol, 1998. 105: 93.
119. Grace, V., *et al*. Chronic pelvic pain in women in New Zealand: comparative well-being, comorbidity, and impact on work and other activities. Health Care Women Int, 2006. 27: 585.
120. Pitts, M.K., *et al*. Prevalence and correlates of three types of pelvic pain in a nationally representative sample of Australian women. Med J Aust, 2008. 189: 138.
121. Verit, F.F., *et al*. The prevalence of sexual dysfunction and associated risk factors in women with chronic pelvic pain: a cross-sectional study. Arch Gynecol Obstet, 2006. 274: 297.
122. Florido, J., *et al*. Sexual behavior and findings on laparoscopy or laparotomy in women with severe chronic pelvic pain. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2008. 139: 233.
123. Ambler, N., *et al*. Sexual difficulties of chronic pain patients. Clin J Pain, 2001. 17: 138.
124. Loving, S., *et al*. Pelvic floor muscle dysfunctions are prevalent in female chronic pelvic pain: A cross-sectional population-based study. Eur J Pain, 2014. 18: 1259.
125. Chiarioni, G., *et al*. Biofeedback is superior to electrogalvanic stimulation and massage for treatment of levator ani syndrome. Gastroenterology, 2010. 138: 1321.
126. Rao, S.S., *et al*. ANMS-ESNM position paper and consensus guidelines on biofeedback therapy for anorectal disorders. Neurogastroenterol Motil, 2015. 27: 594.

127. Zermann, D., *et al*. Chronic prostatitis: a myofascial pain syndrome? Infect Urol, 1999. 12: 84. [No abstract available].
128. Shoskes, D.A., *et al*. Muscle tenderness in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: the chronic prostatitis cohort study. J Urol, 2008. 179: 556.
129. Peters, K.M., *et al*. Prevalence of pelvic floor dysfunction in patients with interstitial cystitis. Urology, 2007. 70: 16.
130. Reissing, E.D., *et al*. Pelvic floor muscle functioning in women with vulvar vestibulitis syndrome. J Psychosom Obstet Gynaecol, 2005. 26: 107.
131. Nickel, J.C., *et al*. Chronic Prostate Inflammation Predicts Symptom Progression in Patients with Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain. J Urol, 2017. 198: 122.
132. Nickel , J., *et al*. Management of men diagnosed with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome who have failed traditional management. Rev Urol, 2007. 9: 63.
133. Peters, K.M., *et al*. Childhood symptoms and events in women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. Urology, 2009. 73: 258.
134. Rudick, C.N., *et al*. O-antigen modulates infection-induced pain states. PLoS One, 2012. 7: e41273.
135. Richter, B., *et al*. YKL-40 and mast cells are associated with detrusor fibrosis in patients diagnosed with bladder pain syndrome/interstitial cystitis according to the 2008 criteria of the European Society for the Study of Interstitial Cystitis. Histopathology, 2010. 57: 371.
136. Dundore, P.A., *et al*. Mast cell counts are not useful in the diagnosis of nonulcerative interstitial cystitis. J Urol, 1996. 155: 885.
137. Peeker, R., *et al*. Recruitment, distribution and phenotypes of mast cells in interstitial cystitis. J Urol, 2000. 163: 1009.
138. Anderstrom, C.R., *et al*. Scanning electron microscopic findings in interstitial cystitis. Br J Urol, 1989. 63: 270.
139. Johansson, S.L., *et al*. Clinical features and spectrum of light microscopic changes in interstitial cystitis. J Urol, 1990. 143: 1118.
140. Logadottir, Y.R., *et al*. Intravesical nitric oxide production discriminates between classic and nonulcer interstitial cystitis. J Urol, 2004. 171: 1148.
141. Lokeshwar, V.B., *et al*. Urinary uronate and sulfated glycosaminoglycan levels: markers for interstitial cystitis severity. J Urol, 2005. 174: 344.
142. Parsons, C.L., *et al*. Epithelial dysfunction in nonbacterial cystitis (interstitial cystitis). J Urol, 1991. 145: 732.
143. Parsons, C.L., *et al*. Successful therapy of interstitial cystitis with pentosanpolysulfate. J Urol, 1987. 138: 513.
144. Sanchez-Freire, V., *et al*. Acid-sensing channels in human bladder: expression, function and alterations during bladder pain syndrome. J Urol, 2011. 186: 1509.
145. Hang, L., *et al*. Cytokine repertoire of epithelial cells lining the human urinary tract. J Urol, 1998. 159: 2185.
146. Parsons, C.L., *et al*. Cyto-injury factors in urine: a possible mechanism for the development of interstitial cystitis. J Urol, 2000. 164: 1381.
147. Chelimsky, G., *et al*. Autonomic Testing in Women with Chronic Pelvic Pain. J Urol, 2016. 196: 429.
148. Charrua, A., *et al*. Can the adrenergic system be implicated in the pathophysiology of bladder pain syndrome/interstitial cystitis? A clinical and experimental study. Neurourol Urodyn, 2015. 34: 489.
149. Alagiri, M., *et al*. Interstitial cystitis: unexplained associations with other chronic disease and pain syndromes. Urology, 1997. 49: 52.
150. Buffington, C.A. Comorbidity of interstitial cystitis with other unexplained clinical conditions. J Urol, 2004. 172: 1242.
151. Erickson, D.R., *et al*. Nonbladder related symptoms in patients with interstitial cystitis. J Urol, 2001. 166: 557.
152. Warren, J.W., *et al*. Antecedent nonbladder syndromes in case-control study of interstitial cystitis/painful bladder syndrome. Urology, 2009. 73: 52.
153. Weissman, M., *et al*. Interstitial Cystitis and Panic Disorder - A Potential Genetic Syndrome. Arch Gen Psych, 2004. 61.
154. Warren, J.W., *et al*. Numbers and types of nonbladder syndromes as risk factors for interstitial cystitis/painful bladder syndrome. Urology, 2011. 77: 313.
155. Peters, K.M., *et al*. Are ulcerative and nonulcerative interstitial cystitis/painful bladder syndrome 2 distinct diseases? A study of coexisting conditions. Urology, 2011. 78: 301.
156. Rab, M., *et al*. Anatomic variability of the ilioinguinal and genitofemoral nerve: implications for the treatment of groin pain. Plast Reconstr Surg, 2001. 108: 1618.
157. Eklund, A., *et al*. Chronic pain 5 years after randomized comparison of laparoscopic and Lichtenstein inguinal hernia repair. Br J Surg, 2010. 97: 600.
158. Nariculam, J., *et al*. A review of the efficacy of surgical treatment for and pathological changes in patients with chronic scrotal pain. BJU Int, 2007. 99: 1091.
159. Manikandan, R., *et al*. Early and late morbidity after vasectomy: a comparison of chronic scrotal pain at 1 and 10 years. BJU Int, 2004. 93: 571.
160. Leslie, T.A., *et al*. The incidence of chronic scrotal pain after vasectomy: a prospective audit. BJU Int, 2007. 100: 1330.

161. Hallen, M., *et al*. Laparoscopic extraperitoneal inguinal hernia repair versus open mesh repair: long-term follow-up of a randomized controlled trial. Surgery, 2008. 143: 313.
162. Grant, A.M., *et al*. Five-year follow-up of a randomized trial to assess pain and numbness after laparoscopic or open repair of groin hernia. Br J Surg, 2004. 91: 1570.
163. Alfieri, S., *et al*. Influence of preservation versus division of ilioinguinal, iliohypogastric, and genital nerves during open mesh herniorrhaphy: prospective multicentric study of chronic pain. Ann Surg, 2006. 243: 553.
164. Rönkä, K., *et al*. Role of orchiectomy in severe testicular pain after inguinal hernia surgery: audit of the Finnish Patient Insurance Centre. Hernia, 2015. 19: 53.
165. Parsons, C.L. The role of a leaky epithelium and potassium in the generation of bladder symptoms in interstitial cystitis/overactive bladder, urethral syndrome, prostatitis and gynaecological chronic pelvic pain. BJU Int, 2011. 107: 370.
166. Parsons, C.L., *et al*. Intravesical potassium sensitivity in patients with interstitial cystitis and urethral syndrome. Urology, 2001. 57: 428.
167. Kaur, H., *et al*. Urethral pain syndrome and its management. Obstet Gynecol Surv, 2007. 62: 348.
168. Gurel, H., *et al*. Urethral syndrome and associated risk factors related to obstetrics and gynecology. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1999. 83: 5.
169. Gornall, J. How mesh became a four letter word. BMJ, 2018. 363: k4137.
170. Heneghan, C., *et al*. Surgical mesh and patient safety. BMJ, 2018. 363: k4231.
171. Nilsson, C.G. Creating a gold standard surgical procedure: the development and implementation of TVT. Int Urogynecol J, 2015. 26: 467.
172. Waltregny, D. TVT-O: a new gold standard surgical treatment of female stress urinary incontinence? Eur Urol, 2013. 63: 879.
173. NICE. Urinary incontinence and pelvic organ prolapse in women: management. National Institute for Health and Care Excellence Guideline, 2019. NG123.
174. Höfner, K., *et al*. [Use of synthetic slings and mesh implants in the treatment of female stress urinary incontinence and prolapse : Statement of the Working Group on Urological Functional Diagnostics and Female Urology of the Academy of the German Society of Urology]. Urologe A, 2020. 59: 65.
175. Keltie, K., *et al*. Complications following vaginal mesh procedures for stress urinary incontinence: an 8 year study of 92,246 women. Sci Rep, 2017. 7: 12015.
176. Wang, C., *et al*. Synthetic mid-urethral sling complications: Evolution of presenting symptoms over time. Neurourol Urodyn, 2018.
177. Vancaillie, T., *et al*. Pain after vaginal prolapse repair surgery with mesh is a post-surgical neuropathy which needs to be treated - and can possibly be prevented in some cases. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2018.
178. Mellano, E.M., *et al*. The Role of Chronic Mesh Infection in Delayed-Onset Vaginal Mesh Complications or Recurrent Urinary Tract Infections: Results From Explanted Mesh Cultures. Female Pelvic Med Reconstr Surg, 2016. 22: 166.
179. Ubertazzi, E.P., *et al*. Long-term outcomes of transvaginal mesh (TVM) In patients with pelvic organ prolapse: A 5-year follow-up. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2018. 225: 90.
180. Mateu Arrom, L., *et al*. Pelvic Organ Prolapse Repair with Mesh: Mid-Term Efficacy and Complications. Urol Int, 2018: 1.
181. Khatri, G., *et al*. Diagnostic Evaluation of Chronic Pelvic Pain. Phys Med Rehabil Clin N Am, 2017. 28: 477.
182. Bendavid, R., *et al*. A mechanism of mesh-related post-herniorrhaphy neuralgia. Hernia, 2016. 20: 357.
183. Treede, R.D., *et al*. A classification of chronic pain for ICD-11. Pain, 2015. 156: 1003.
184. Schug, S.A., *et al*. Risk stratification for the development of chronic postsurgical pain. Pain Rep, 2017. 2: e627.
185. Strik, C., *et al*. Risk of Pain and Gastrointestinal Complaints at 6Months After Elective Abdominal Surgery. J Pain, 2019. 20: 38.
186. Bouman, E.A., *et al*. Reduced incidence of chronic postsurgical pain after epidural analgesia for abdominal surgery. Pain Pract, 2014. 14: E76.
187. van den Beukel, B.A.W., *et al*. Analgesia in patients with adhesions-related chronic abdominal and pelvic pain after surgery: a systematic review. Acta Chir Belg, 2021: 1.
188. Mala, T., *et al*. Abdominal Pain After Roux-En-Y Gastric Bypass for Morbid Obesity. Scand J Surg, 2018. 107: 277.
189. Alsulaimy, M., *et al*. The Utility of Diagnostic Laparoscopy in Post-Bariatric Surgery Patients with Chronic Abdominal Pain of Unknown Etiology. Obes Surg, 2017. 27: 1924.
190. Han, C., *et al*. Incidence and risk factors of chronic pain following hysterectomy among Southern Jiangsu Chinese Women. BMC Anesthesiol, 2017. 17: 103.
191. Behera, M., *et al*. Laparoscopic findings, histopathologic evaluation, and clinical outcomes in women with chronic pelvic pain after hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy. J Minim Invasive Gynecol, 2006. 13: 431.
192. Amid, P.K., *et al*. Surgical treatment of chronic groin and testicular pain after laparoscopic and open preperitoneal inguinal hernia repair. J Am Coll Surg, 2011. 213: 531.

193. Hahn, L. Treatment of ilioinguinal nerve entrapment - a randomized controlled trial. Acta Obstet Gynecol Scand, 2011. 90: 955.
194. Antolak, S.J., Jr., *et al*. Anatomical basis of chronic pelvic pain syndrome: the ischial spine and pudendal nerve entrapment. Med Hypotheses, 2002. 59: 349.
195. Mahakkanukrauh, P., *et al*. Anatomical study of the pudendal nerve adjacent to the sacrospinous ligament. Clin Anat, 2005. 18: 200.
196. Labat, J.J., *et al*. Diagnostic criteria for pudendal neuralgia by pudendal nerve entrapment (Nantes criteria). Neurourol Urodyn, 2008. 27: 306.
197. Robert, R., *et al*. Anatomic basis of chronic perineal pain: role of the pudendal nerve. Surg Radiol Anat, 1998. 20: 93.
198. Shafik, A. Pudendal canal syndrome as a cause of vulvodynia and its treatment by pudendal nerve decompression. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1998. 80: 215.
199. Amarenco, G., *et al*. Electrophysiological analysis of pudendal neuropathy following traction. Muscle Nerve, 2001. 24: 116.
200. Goldet, R., *et al*. [Traction on the orthopedic table and pudendal nerve injury. Importance of electrophysiologic examination]. Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot, 1998. 84: 523.
201. Alevizon, S.J., *et al*. Sacrospinous colpopexy: management of postoperative pudendal nerve entrapment. Obstet Gynecol, 1996. 88: 713.
202. Fisher, H.W., *et al*. Nerve injury locations during retropubic sling procedures. Int Urogynecol J, 2011. 22: 439.
203. Moszkowicz, D., *et al*. Where does pelvic nerve injury occur during rectal surgery for cancer? Colorectal Dis, 2011. 13: 1326.
204. Ashton-Miller, J.A., *et al*. Functional anatomy of the female pelvic floor. Ann N Y Acad Sci, 2007. 1101: 266.
205. Amarenco, G., *et al*. [Perineal neuropathy due to stretching and urinary incontinence. Physiopathology, diagnosis and therapeutic implications]. Ann Urol (Paris), 1990. 24: 463.
206. Fleming, M., *et al*. Sexuality and chronic pain. J Sex Educ Sci Ther, 2001. 26: 204.
207. Chen, X., *et al*. The effect of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS) on erectile function: A systematic review and meta-analysis. PLoS ONE, 2015. 10: e0141447.
208. Jacobsen, S.J., *et al*. Frequency of sexual activity and prostatic health: fact or fairy tale? Urology, 2003. 61: 348.
209. Tripp, D.A., *et al*. Prevalence, symptom impact and predictors of chronic prostatitis-like symptoms in Canadian males aged 16-19 years. BJU Int, 2009. 103: 1080.
210. Pereira, R., *et al*. Sexual Functioning and Cognitions During Sexual Activity in Men With Genital Pain: A Comparative Study. J Sex Marital Ther, 2016. 42: 602.
211. Muller, A., *et al*. Sexual dysfunction in the patient with prostatitis. Curr Opin Urol, 2005. 15: 404.
212. Smith, K.B., *et al*. Sexual and relationship functioning in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and their partners. Arch Sex Behav, 2007. 36: 301.
213. Gunter, J. Chronic pelvic pain: an integrated approach to diagnosis and treatment. Obstet Gynecol Surv, 2003. 58: 615.
214. Latthe, P., *et al*. WHO systematic review of prevalence of chronic pelvic pain: a neglected reproductive health morbidity. BMC Public Health, 2006. 6: 177.
215. Pearce, C., *et al*. A multidisciplinary approach to self care in chronic pelvic pain. Br J Nurs, 2007. 16: 82.
216. ter Kuile, M.M., *et al*. Sexual functioning in women with chronic pelvic pain: the role of anxiety and depression. J Sex Med, 2010. 7: 1901.
217. Collett, B.J., *et al*. A comparative study of women with chronic pelvic pain, chronic nonpelvic pain and those with no history of pain attending general practitioners. Br J Obstet Gynaecol, 1998. 105: 87.
218. McCabe, M.P., *et al*. Intercorrelations among general arousability, emerging and current sexual desire, and severity of sexual dysfunction in women. Psychol Rep, 1989. 65: 147.
219. Flor, H., *et al*. The role of spouse reinforcement, perceived pain, and activity levels of chronic pain patients. J Psychosom Res, 1987. 31: 251.
220. Paice, J. Sexuality and chronic pain. Am J Nurs, 2003. 103: 87.
221. Verit, F.F., *et al*. Validation of the female sexual function index in women with chronic pelvic pain. J Sex Med, 2007. 4: 1635.
222. Maruta, T., *et al*. Chronic pain patients and spouses: marital and sexual adjustment. Mayo Clin Proc, 1981. 56: 307.
223. Hetrick, D.C., *et al*. Musculoskeletal dysfunction in men with chronic pelvic pain syndrome type III: a case-control study. J Urol, 2003. 170: 828.
224. Clemens, J.Q., *et al*. Biofeedback, pelvic floor re-education, and bladder training for male chronic pelvic pain syndrome. Urology, 2000. 56: 951.
225. Ishigooka, M., *et al*. Similarity of distributions of spinal c-Fos and plasma extravasation after acute chemical irritation of the bladder and the prostate. J Urol, 2000. 164: 1751.
226. Liao, C.H., *et al*. Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome is associated with Irritable Bowel Syndrome: A Population-based Study. Sci Rep, 2016. 6: 26939.

227. Zondervan, K.T., *et al*. Prevalence and incidence of chronic pelvic pain in primary care: evidence from a national general practice database. Br J Obstet Gynaecol, 1999. 106: 1149.
228. Drossman, D.A., *et al*. U.S. householder survey of functional gastrointestinal disorders. Prevalence, sociodemography, and health impact. Dig Dis Sci, 1993. 38: 1569.
229. Prior, A., *et al*. Gynaecological consultation in patients with the irritable bowel syndrome. Gut, 1989. 30: 996.
230. Longstreth, G.F., *et al*. Irritable bowel syndrome in women having diagnostic laparoscopy or hysterectomy. Relation to gynecologic features and outcome. Dig Dis Sci, 1990. 35: 1285.
231. Sperber, A.D., *et al*. Development of abdominal pain and IBS following gynecological surgery: a prospective, controlled study. Gastroenterology, 2008. 134: 75.
232. Monnikes, H. Quality of life in patients with irritable bowel syndrome. J Clin Gastroenterol, 2011. 45 Suppl: S98.
233. Canavan, C., *et al*. Review article: the economic impact of the irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther, 2014. 40: 1023.
234. Morgan, C.J., *et al*. Ketamine use: a review. Addiction, 2012. 107: 27.
235. Lorencatto, C., *et al*. Depression in women with endometriosis with and without chronic pelvic pain. Acta Obstet Gynecol Scand, 2006. 85: 88.
236. Howard, F.M. Chronic pelvic pain. Obstet Gynecol, 2003. 101: 594.
237. Fitzgerald, M.P., *et al*. Beyond the lower urinary tract: the association of urologic and sexual symptoms with common illnesses. Eur Urol, 2007. 52: 407.
238. Davis, S.N., *et al*. Is a sexual dysfunction domain important for quality of life in men with urological chronic pelvic pain syndrome? Signs "UPOINT" to yes. J Urol, 2013. 189: 146.
239. Cleeland, C.S. The Brief Pain Inventory User Guide. 2009.
240. Turk, D.C., *et al*. Core outcome domains for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. Pain, 2003. 106: 337.
241. Fall, M., *et al*. Chronic interstitial cystitis: a heterogeneous syndrome. J Urol, 1987. 137: 35.
242. Warren, J.W., *et al*. Evidence-based criteria for pain of interstitial cystitis/painful bladder syndrome in women. Urology, 2008. 71: 444.
243. Rao, S.S., *et al*. Functional Anorectal Disorders. Gastroenterology, 2016.
244. Lacy, B.E., *et al*. Bowel Disorders. Gastroenterology, 2016. 150: 1393.
245. McNaughton Collins, M., *et al*. Quality of life is impaired in men with chronic prostatitis: the Chronic Prostatitis Collaborative Research Network. J Gen Intern Med, 2001. 16: 656.
246. Wenninger, K., *et al*. Sickness impact of chronic nonbacterial prostatitis and its correlates. J Urol, 1996. 155: 965.
247. Gerlinger, C., *et al*. Defining a minimal clinically important difference for endometriosis-associated pelvic pain measured on a visual analog scale: analyses of two placebo-controlled, randomized trials. Health Qual Life Outcomes, 2010. 8: 138.
248. Litwin, M.S., *et al*. The National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index: development and validation of a new outcome measure. Chronic Prostatitis Collaborative Research Network. J Urol, 1999. 162: 369.
249. Mebust, W., *et al*., Symptom evaluation, quality of life and sexuality. In: 2ndConsultation on Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). Cockett ATK, Khoury S, Aso Y, (Eds). 1993, Jersey, Channel Islands.
250. Lubeck, D.P., *et al*. Psychometric validation of the O'leary-Sant interstitial cystitis symptom index in a clinical trial of pentosan polysulfate sodium. Urology, 2001. 57: 62.
251. Francis, C.Y., *et al*. The irritable bowel severity scoring system: a simple method of monitoring irritable bowel syndrome and its progress. Aliment Pharmacol Ther, 1997. 11: 395.
252. Spiegel, B.M., *et al*. Characterizing abdominal pain in IBS: guidance for study inclusion criteria, outcome measurement and clinical practice. Aliment Pharmacol Ther, 2010. 32: 1192.
253. Slieker-ten Hove, M.C., *et al*. Face validity and reliability of the first digital assessment scheme of pelvic floor muscle function conform the new standardized terminology of the International Continence Society. Neurourol Urodyn, 2009. 28: 295.
254. Wyndaele, J.J., *et al*. Reproducibility of digital testing of the pelvic floor muscles in men. Arch Phys Med Rehabil, 1996. 77: 1179.
255. Davis, S.N., *et al*. Use of pelvic floor ultrasound to assess pelvic floor muscle function in urological chronic pelvic pain syndrome in men. J Sex Med, 2011. 8: 3173.
256. Anderson, R.U., *et al*. Painful myofascial trigger points and pain sites in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. J Urol, 2009. 182: 2753.
257. Sanses, T.V., *et al*. The Pelvis and Beyond: Musculoskeletal Tender Points in Women With Chronic Pelvic Pain. Clin J Pain, 2016. 32: 659.
258. Yang, C.C., *et al*. Physical Examination for Men and Women With Urologic Chronic Pelvic Pain Syndrome: A MAPP (Multidisciplinary Approach to the Study of Chronic Pelvic Pain) Network Study. Urology, 2018. 116: 23.
259. Antolak, S.J., Jr., *et al*. Therapeutic pudendal nerve blocks using corticosteroids cure pelvic pain after failure of sacral neuromodulation. Pain Med, 2009. 10: 186.

260. Filler, A.G. Diagnosis and treatment of pudendal nerve entrapment syndrome subtypes: imaging, injections, and minimal access surgery. Neurosurg Focus, 2009. 26: E9.
261. Labat, J.J., *et al*. [Electrophysiological studies of chronic pelvic and perineal pain]. Prog Urol, 2010. 20: 905.
262. Lee, J.C., *et al*. Neurophysiologic testing in chronic pelvic pain syndrome: a pilot study. Urology, 2001. 58: 246.
263. Lefaucheur, J.P., *et al*. What is the place of electroneuromyographic studies in the diagnosis and management of pudendal neuralgia related to entrapment syndrome? Neurophysiol Clin, 2007. 37: 223.
264. Poldrack, R., *et al*. Scanning the Horizon: challenges and solutions for neuroimaging research. bioRxiv, 2016.
265. Salomons, T.V., *et al*. The “pain matrix” in pain-free individuals. JAMA Neurology, 2016. 73: 755.
266. Meares, E.M., *et al*. Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. Invest Urol, 1968. 5: 492.
267. Nickel, J.C. The Pre and Post Massage Test (PPMT): a simple screen for prostatitis. Tech Urol, 1997. 3: 38.
268. Nickel, J.C., *et al*. How does the pre-massage and post-massage 2-glass test compare to the Meares-Stamey 4-glass test in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome? J Urol, 2006. 176: 119.
269. Nickel, J.C., *et al*. A randomized, placebo controlled, multicenter study to evaluate the safety and efficacy of rofecoxib in the treatment of chronic nonbacterial prostatitis. J Urol, 2003. 169: 1401.
270. Manganaro, L., *et al*. Diffusion tensor imaging and tractography to evaluate sacral nerve root abnormalities in endometriosis-related pain: a pilot study. Eur Radiol, 2014. 24: 95.
271. Howard, F.M. The role of laparoscopy as a diagnostic tool in chronic pelvic pain. Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2000. 14: 467.
272. Jacobson, T.Z., *et al*. Laparoscopic surgery for pelvic pain associated with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev, 2009: CD001300.
273. Porpora, M.G., *et al*. The role of laparoscopy in the management of pelvic pain in women of reproductive age. Fertil Steril, 1997. 68: 765.
274. Collings, R., *et al*. Effect of investigative laparoscopy on bladder pain syndrome: a prospective cohort trial. Int Urogynecol J, 2020. 31: 1583.
275. Seracchioli, R., *et al*. Cystoscopy-assisted laparoscopic resection of extramucosal bladder endometriosis. J Endourol, 2002. 16: 663.
276. Wyndaele, J.J., *et al*. Cystoscopy and bladder biopsies in patients with bladder pain syndrome carried out following ESSIC guidelines. Scand J Urol Nephrol, 2009. 43: 471.
277. Elcombe, S., *et al*. The psychological effects of laparoscopy on women with chronic pelvic pain. Psychol Med, 1997. 27: 1041.
278. Peters, A.A., *et al*. A randomized clinical trial to compare two different approaches in women with chronic pelvic pain. Obstet Gynecol, 1991. 77: 740.
279. Cole, E.E., *et al*. Are patient symptoms predictive of the diagnostic and/or therapeutic value of hydrodistention? Neurourol Urodyn, 2005. 24: 638.
280. Lamale, L.M., *et al*. Symptoms and cystoscopic findings in patients with untreated interstitial cystitis. Urology, 2006. 67: 242.
281. Ottem, D.P., *et al*. What is the value of cystoscopy with hydrodistension for interstitial cystitis? Urology, 2005. 66: 494.
282. Shear, S., *et al*. Development of glomerulations in younger women with interstitial cystitis. Urology, 2006. 68: 253.
283. Tamaki, M., *et al*. Possible mechanisms inducing glomerulations in interstitial cystitis: relationship between endoscopic findings and expression of angiogenic growth factors. J Urol, 2004. 172: 945.
284. Aihara, K., *et al*. Hydrodistension under local anesthesia for patients with suspected painful bladder syndrome/interstitial cystitis: safety, diagnostic potential and therapeutic efficacy. Int J Urol, 2009. 16: 947.
285. Messing, E., *et al*. Associations among cystoscopic findings and symptoms and physical examination findings in women enrolled in the Interstitial Cystitis Data Base (ICDB) Study. Urology, 1997. 49: 81.
286. Waxman, J.A., *et al*. Cystoscopic findings consistent with interstitial cystitis in normal women undergoing tubal ligation. J Urol, 1998. 160: 1663.
287. Geurts, N., *et al*. Bladder pain syndrome: do the different morphological and cystoscopic features correlate? Scand J Urol Nephrol, 2011. 45: 20.
288. Johansson, S.L., *et al*. Pathology of interstitial cystitis. Urol Clin North Am, 1994. 21: 55.
289. Ness, R.B., *et al*. Effectiveness of inpatient and outpatient treatment strategies for women with pelvic inflammatory disease: results from the Pelvic Inflammatory Disease Evaluation and Clinical Health (PEACH) Randomized Trial. Am J Obstet Gynecol, 2002. 186: 929.
290. Corey, L., *et al*. Genital herpes simplex virus infections: clinical manifestations, course, and complications. Ann Intern Med, 1983. 98: 958.
291. Young, H., *et al*. Screening for treponemal infection by a new enzyme immunoassay. Genitourin Med, 1989. 65: 72.
292. Culley, L., *et al*. The social and psychological impact of endometriosis on women's lives: A critical narrative review. Human Reprod Update, 2013. 19: 625.
293. Souza, C.A., *et al*. Quality of life associated to chronic pelvic pain is independent of endometriosis diagnosis--a cross-sectional survey. Health Qual Life Outcomes, 2011. 9.

294. Barri, P.N., *et al*. Endometriosis-associated infertility: surgery and IVF, a comprehensive therapeutic approach. Reprod Biomed Online, 2010. 21: 179.
295. Heim, L.J. Evaluation and differential diagnosis of dyspareunia. Am Fam Physician, 2001. 63: 1535.
296. Fauconnier, A., *et al*. Relation between pain symptoms and the anatomic location of deep infiltrating endometriosis. Fertil Steril, 2002. 78: 719.
297. Vercellini, P., *et al*. Medical treatment for rectovaginal endometriosis: what is the evidence? Hum Reprod, 2009. 24: 2504.
298. Walters, C., *et al*. Pelvic girdle pain in pregnancy. Aust J Gen Pract, 2018. 47: 439.
299. Khan, K.S., *et al*. MRI versus laparoscopy to diagnose the main causes of chronic pelvic pain in women: a test-accuracy study and economic evaluation. Health Technol Assess, 2018. 22: 1.
300. Kaminski, P., *et al*. The usefulness of laparoscopy and hysteroscopy in the diagnostics and treatment of infertility. Neuro Endocrinol Lett, 2006. 27: 813.
301. Hay-Smith, E.J. Therapeutic ultrasound for postpartum perineal pain and dyspareunia. Cochrane Database Syst Rev, 2000: CD000495.
302. Cappell, J., *et al*. Clinical profile of persistent genito-pelvic postpartum pain. Midwifery, 2017. 50: 125.
303. Landau, R., *et al*. Chronic pain after childbirth. Int J Obstet Anesth, 2013. 22: 133.
304. Roovers, J.P., *et al*. A randomised controlled trial comparing abdominal and vaginal prolapse surgery: effects on urogenital function. BJOG, 2004. 111: 50.
305. Niro, J., *et al*. [Postoperative pain after transvaginal repair of pelvic organ prolapse with or without mesh]. Gynecol Obstet Fertil, 2010. 38: 648.
306. Reid, F.M., *et al*. How common are complications following polypropylene mesh, biological xenograft and native tissue surgery for pelvic organ prolapse? A secondary analysis from the PROSPECT trial. Bjog, 2021. 128: 2180.
307. Vancaillie, T., *et al*. Sacral neuromodulation for pelvic pain and pelvic organ dysfunction: A case series. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2018. 58: 102.
308. Eisenberg, V.H., *et al*. Ultrasound visualization of sacrocolpopexy polyvinylidene fluoride meshes containing paramagnetic Fe particles compared with polypropylene mesh. Int Urogynecol J, 2018.
309. Kim, K.Y., *et al*. Translabial Ultrasound Evaluation of Pelvic Floor Structures and Mesh in the Urology Office and Intraoperative Setting. Urology, 2018. 120: 267.
310. Sindhwani, N., *et al*. Short term post-operative morphing of sacrocolpopexy mesh measured by magnetic resonance imaging. J Mech Behav Biomed Mater, 2018. 80: 269.
311. Zacharakis, D., *et al*. Pre- and postoperative magnetic resonance imaging (MRI) findings in patients treated with laparoscopic sacrocolpopexy. Is it a safe procedure for all patients? Neurourol Urodyn, 2018. 37: 316.
312. Ford, A.C., *et al*. Irritable Bowel Syndrome. N Engl J Med, 2017. 376: 2566.
313. McGowan, L., *et al*. How do you explain a pain that can't be seen?: the narratives of women with chronic pelvic pain and their disengagement with the diagnostic cycle. Br J Health Psychol, 2007. 12: 261.
314. European Association of Urology (EAU). EAU Survey: What do you tell your patients?
315. Windgassen, S., *et al*. Cognition, Emotion, and the Bladder: Psychosocial Factors in bladder pain syndrome and interstitial cystitis (BPS/IC). Curr Bladder Dysfunct Rep, 2020. 15: 9.
316. Loving, S., *et al*. Does evidence support physiotherapy management of adult female chronic pelvic pain? Scand J Pain, 2012. 3: 70.
317. Haugstad, G.K., *et al*. Mensendieck somatocognitive therapy as treatment approach to chronic pelvic pain: results of a randomized controlled intervention study. Am J Obstet Gynecol, 2006. 194: 1303.
318. Fitzgerald, M.P., *et al*. Randomized multicenter feasibility trial of myofascial physical therapy for the treatment of urological chronic pelvic pain syndromes. J Urol, 2013. 189: S75.
319. de las Penas, C., *et al*. Manual therapies in myofascial trigger point treatment: a systematic review. J Bodyw Mov Ther, 2005. 9: 27.
320. Tough, E.A., *et al*. Acupuncture and dry needling in the management of myofascial trigger point pain: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Eur J Pain, 2009. 13: 3.
321. Oyama, I.A., *et al*. Modified Thiele massage as therapeutic intervention for female patients with interstitial cystitis and high-tone pelvic floor dysfunction. Urology, 2004. 64: 862.
322. Langford, C.F., *et al*. Levator ani trigger point injections: An underutilized treatment for chronic pelvic pain. Neurourol Urodyn, 2007. 26: 59.
323. FitzGerald, M.P., *et al*. Randomized multicenter clinical trial of myofascial physical therapy in women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome and pelvic floor tenderness. J Urol, 2012. 187: 2113.
324. Kellog-Spadt, S., *et al*., Role of the female urologist/urogynecologist. In: Women's sexual function and dysfunction: Study, diagnosis and treatment., Goldstein I, Meston CM, Davis SR, Traish AM, eds. 2006, Taylor and Francis: London.
325. Webster, D.C., *et al*. Use and effectiveness of physical self-care strategies for interstitial cystitis. Nurse Pract, 1994. 19: 55.

326. Hayes, R.D., *et al*. What can prevalence studies tell us about female sexual difficulty and dysfunction? J Sex Med, 2006. 3: 589.
327. Berghmans, B. Physiotherapy for pelvic pain and female sexual dysfunction: an untapped resource. Int Urogynecol J, 2018. 29: 631.
328. Fuentes-Marquez, P., *et al*. Trigger Points, Pressure Pain Hyperalgesia, and Mechanosensitivity of Neural Tissue in Women with Chronic Pelvic Pain. Pain Med, 2019. 20: 5.
329. Ghaderi, F., *et al*. Pelvic floor rehabilitation in the treatment of women with dyspareunia: a randomized controlled clinical trial. Int Urogynecol J, 2019.
330. Rowe, E., *et al*. A prospective, randomized, placebo controlled, double-blind study of pelvic electromagnetic therapy for the treatment of chronic pelvic pain syndrome with 1 year of followup. J Urol, 2005. 173: 2044.
331. Kastner, C., *et al*. Cooled transurethral microwave thermotherapy for intractable chronic prostatitis--results of a pilot study after 1 year. Urology, 2004. 64: 1149.
332. Montorsi, F., *et al*. Is there a role for transrectal microwave hyperthermia of the prostate in the treatment of abacterial prostatitis and prostatodynia? Prostate, 1993. 22: 139.
333. Zimmermann, R., *et al*. Extracorporeal shock wave therapy for the treatment of chronic pelvic pain syndrome in males: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Eur Urol, 2009. 56: 418.
334. Zeng, X.Y., *et al*. Extracorporeal shock wave treatment for non-inflammatory chronic pelvic pain syndrome: A prospective, randomized and sham-controlled study. Chinese Medical Journal, 2012. 125: 114.
335. Vahdatpour B, *et al*. Efficacy of extracorporeal shock wave therapy for the treatment of chronic pelvic pain syndrome: A randomized, controlled trial. ISRN Urology, 2013. 1.
336. Moayednia, A., *et al*. Long-term effect of extracorporeal shock wave therapy on the treatment of chronic pelvic pain syndrome due to non bacterial prostatitis. J Red Med Sci, 2014. 19: 293.
337. Franco, J.V., *et al*. Non-pharmacological interventions for treating chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Cochrane Database Syst Rev, 2018. 1: Cd012551.
338. Mykoniatis, I., *et al*. Low-intensity shockwave therapy for the management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a systematic review and meta-analysis. BJU Int, 2021. 128: 144.
339. Chuang, Y.C., *et al*. Pain reduction realized with extracorporeal shock wave therapy for the treatment of symptoms associated with interstitial cystitis/bladder pain syndrome-A prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Neurourol Urodyn, 2020. 39: 1505.
340. Lee, S.H., *et al*. Electroacupuncture relieves pain in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: three-arm randomized trial. Urology, 2009. 73: 1036.
341. Sahin, S., *et al*. Acupuncture relieves symptoms in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: A randomized, sham-controlled trial. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2015. 18: 249.
342. Qin, Z., *et al*. Acupuncture for Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome: A Randomized, Sham Acupuncture Controlled Trial. J Urol, 2018. 200: 815.
343. Chang, S.C., *et al*. The efficacy of acupuncture in managing patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: A systemic review and meta-analysis. Neurourol Urodyn, 2016. 6: 6.
344. Qin, Z., *et al*. Systematic review of acupuncture for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Medicine (United States), 2016. 95: e3095.
345. Nickel, J.C., *et al*. Sexual function is a determinant of poor quality of life for women with treatment refractory interstitial cystitis. J Urol, 2007. 177: 1832.
346. Williams, A.C., *et al*. Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults. Cochrane Database Syst Rev, 2012. 11: CD007407.
347. Cheong, Y.C., *et al*. Non-surgical interventions for the management of chronic pelvic pain. Cochrane Database Syst Rev, 2014. 3: CD008797.
348. Champaneria, R., *et al*. Psychological therapies for chronic pelvic pain: Systematic review of randomized controlled trials. Acta Obstet Gynecol Scand, 2012. 91: 281.
349. Ariza-Mateos, M.J., *et al*. Effects of a Patient-Centered Graded Exposure Intervention Added to Manual Therapy for Women With Chronic Pelvic Pain: A Randomized Controlled Trial. Arch Phys Med Rehabil, 2019. 100: 9.
350. Daniels, J.P., *et al*. Chronic pelvic pain in women. BMJ, 2010. 341: c4834.
351. Rosenbaum, T.Y. How well is the multidisciplinary model working? J Sex Med, 2011. 8: 2957.
352. Brunahl, C.A., *et al*. Combined Cognitive-Behavioural and Physiotherapeutic Therapy for Patients with Chronic Pelvic Pain Syndrome (COMBI-CPPS): study protocol for a controlled feasibility trial. Trials, 2018. 19: 20.
353. Meissner, K., *et al*. Psychotherapy With Somatosensory Stimulation for Endometriosis-Associated Pain: A Randomized Controlled Trial with 24-month follow-up. Obstet Gynecol Surv, 2017. 73: 163.
354. Macea, D.D., *et al*. The efficacy of Web-based cognitive behavioral interventions for chronic pain: a systematic review and meta-analysis. J Pain, 2010. 11: 917.
355. Stakeholder feedback from the Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care (PaPaS) Review Group on the National Institute of Health and Care Excellence (NICE) draft clinical guideline GID- NG10069. Chronic pain: assessment and management. 2020.

356. Shoskes, D.A., *et al*. Phenotypically directed multimodal therapy for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a prospective study using UPOINT. Urology, 2010. 75: 1249.
357. Nickel, J.C., *et al*. Treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome with tamsulosin: a randomized double blind trial. J Urol, 2004. 171: 1594.
358. Zhao, W.P., *et al*. Celecoxib reduces symptoms in men with difficult chronic pelvic pain syndrome (Category IIIA). Braz J Med Biol Res, 2009. 42: 963.
359. Bates, S.M., *et al*. A prospective, randomized, double-blind trial to evaluate the role of a short reducing course of oral corticosteroid therapy in the treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. BJU Int, 2007. 99: 355.
360. Cheah, P.Y., *et al*. Terazosin therapy for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized, placebo controlled trial. J Urol, 2003. 169: 592.
361. Gul, O., *et al*. Use of terazosine in patients with chronic pelvic pain syndrome and evaluation by prostatitis symptom score index. Int Urol Nephrol, 2001. 32: 433.
362. Mehik, A., *et al*. Alfuzosin treatment for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot study. Urology, 2003. 62: 425.
363. Evliyaoglu, Y., *et al*. Lower urinary tract symptoms, pain and quality of life assessment in chronic non-bacterial prostatitis patients treated with alpha-blocking agent doxazosin; versus placebo. Int Urol Nephrol, 2002. 34: 351.
364. Tugcu, V., *et al*. A placebo-controlled comparison of the efficiency of triple- and monotherapy in category III B chronic pelvic pain syndrome (CPPS). Eur Urol, 2007. 51: 1113.
365. Chen, Y., *et al*. Effects of a 6-month course of tamsulosin for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a multicenter, randomized trial. World J Urol, 2011. 29: 381.
366. Nickel, J.C., *et al*. A randomized placebo-controlled multicentre study to evaluate the safety and efficacy of finasteride for male chronic pelvic pain syndrome (category IIIA chronic nonbacterial prostatitis). BJU Int, 2004. 93: 991.
367. Anothaisintawee, T., *et al*. Management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a systematic review and network meta-analysis. JAMA, 2011. 305: 78.
368. Cohen, J.M., *et al*. Therapeutic intervention for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS): A systematic review and meta-analysis. PLoS ONE, 2012. 7: e41941.
369. Nickel, J.C., *et al*. Alfuzosin and symptoms of chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome. N Engl J Med, 2008. 359: 2663.
370. Nickel, J.C., *et al*. Predictors of patient response to antibiotic therapy for the chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a prospective multicenter clinical trial. J Urol, 2001. 165: 1539.
371. Lee, J.C., *et al*. Prostate biopsy culture findings of men with chronic pelvic pain syndrome do not differ from those of healthy controls. J Urol, 2003. 169: 584.
372. Alexander, R.B., *et al*. Ciprofloxacin or tamsulosin in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized, double-blind trial. Ann Intern Med, 2004. 141: 581.
373. Nickel, J.C., *et al*. Levofloxacin for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in men: a randomized placebo-controlled multicenter trial. Urology, 2003. 62: 614.
374. Zhou, Z., *et al*. Detection of nanobacteria infection in type III prostatitis. Urology, 2008. 71: 1091.
375. Thakkinstian, A., *et al*. alpha-blockers, antibiotics and anti-inflammatories have a role in the management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. BJU Int, 2012. 110: 1014.
376. Bonkat, G., *et al*. EAU Guidelines on Urological Infections. EAU Guidelines edn. presented at the 37th EAU Annual Congress, Amsterdam, 2022.
377. Leskinen, M., *et al*. Effects of finasteride in patients with inflammatory chronic pelvic pain syndrome: a double-blind, placebo-controlled, pilot study. Urology, 1999. 53: 502.
378. Kaplan, S.A., *et al*. A prospective, 1-year trial using saw palmetto versus finasteride in the treatment of category III prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. J Urol, 2004. 171: 284.
379. Wagenlehner, F.M., *et al*. A pollen extract (Cernilton) in patients with inflammatory chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome: a multicentre, randomised, prospective, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Eur Urol, 2009. 56: 544.
380. Cai, T., *et al*. Pollen extract in association with vitamins provides early pain relief in patients affected by chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Exp Ther Med, 2014. 8: 1032.
381. Cai, T., *et al*. The efficacy and tollerability of pollen extract in combination with hyaluronic acid and vitamins in the management of patients affected by chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a 26 weeks, randomized, controlled, single-blinded, phase III study. Minerva Urol Nephrol, 2021.
382. Cai, T., *et al*. The role of flower pollen extract in managing patients affected by chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a comprehensive analysis of all published clinical trials. BMC Urol, 2017. 17: 32.
383. Shoskes, D.A., *et al*. Quercetin in men with category III chronic prostatitis: a preliminary prospective, double-blind, placebo-controlled trial. Urology, 1999. 54: 960.
384. Aboumarzouk, O.M., *et al*. Pregabalin for chronic prostatitis. Cochrane Database Syst Rev, 2012. 8: CD009063.

385. Pontari, M.A., *et al*. Pregabalin for the treatment of men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized controlled trial. Arch Intern Med, 2010. 170: 1586.
386. Nickel, J.C., *et al*. Pentosan polysulfate sodium therapy for men with chronic pelvic pain syndrome: a multicenter, randomized, placebo controlled study. J Urol, 2005. 173: 1252.
387. Parsons, B.A., *et al*. The Benefits and Harms of Botulinum Toxin-A in the Treatment of Chronic Pelvic Pain Syndromes: A Systematic Review by the European Association of Urology Chronic Pelvic Pain Panel. Eur Urol Focus. 2021. S2405.
388. Goldmeier, D., *et al*. Treatment of category III A prostatitis with zafirlukast: a randomized controlled feasibility study. Int J STD AIDS, 2005. 16: 196.
389. Nickel, J.C., *et al*. Preliminary assessment of safety and efficacy in proof-of-concept, randomized clinical trial of tanezumab for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Urology, 2012. 80: 1105.
390. McNaughton, C.O., *et al*. Allopurinol for chronic prostatitis. Cochrane Database Syst Rev, 2002: CD001041.
391. Ziaee, A.M., *et al*. Effect of allopurinol in chronic nonbacterial prostatitis: a double blind randomized clinical trial. Int Braz J Urol, 2006. 32: 181.
392. Theoharides, T.C. Hydroxyzine in the treatment of interstitial cystitis. Urol Clin North Am, 1994. 21: 113.
393. Seshadri, P., *et al*. Cimetidine in the treatment of interstitial cystitis. Urology, 1994. 44: 614.
394. Sant, G.R., *et al*. A pilot clinical trial of oral pentosan polysulfate and oral hydroxyzine in patients with interstitial cystitis. J Urol, 2003. 170: 810.
395. Hanno, P.M., *et al*. Use of amitriptyline in the treatment of interstitial cystitis. J Urol, 1989. 141: 846.
396. Foster, H.E., Jr., *et al*. Effect of amitriptyline on symptoms in treatment naive patients with interstitial cystitis/ painful bladder syndrome. J Urol, 2010. 183: 1853.
397. Hwang, P., *et al*. Efficacy of pentosan polysulfate in the treatment of interstitial cystitis: a meta-analysis. Urology, 1997. 50: 39.
398. Mulholland, S.G., *et al*. Pentosan polysulfate sodium for therapy of interstitial cystitis. A double-blind placebo-controlled clinical study. Urology, 1990. 35: 552.
399. Fritjofsson, A., *et al*. Treatment of ulcer and nonulcer interstitial cystitis with sodium pentosanpolysulfate: a multicenter trial. J Urol, 1987. 138: 508.
400. van Ophoven, A., *et al*. Safety and efficacy of concurrent application of oral pentosan polysulfate and subcutaneous low-dose heparin for patients with interstitial cystitis. Urology, 2005. 66: 707.
401. Nickel, J.C., *et al*. Pentosan polysulfate sodium for treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: insights from a randomized, double-blind, placebo controlled study. J Urol, 2015. 193: 857.
402. Oravisto, K.J., *et al*. Treatment of interstitial cystitis with immunosuppression and chloroquine derivatives. Eur Urol, 1976. 2: 82.
403. Forsell, T., *et al*. Cyclosporine in severe interstitial cystitis. J Urol, 1996. 155: 1591.
404. Moran, P.A., *et al*. Oral methotrexate in the management of refractory interstitial cystitis. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 1999. 39: 468.
405. Barua, J.M., *et al*. A systematic review and meta-analysis on the efficacy of intravesical therapy for bladder pain syndrome/interstitial cystitis. Int Urogynecol J, 2016. 27: 1137.
406. Asklin, B., *et al*. Intravesical lidocaine in severe interstitial cystitis. Case report. Scand J Urol Nephrol, 1989. 23: 311.
407. Giannakopoulos, X., *et al*. Chronic interstitial cystitis. Successful treatment with intravesical idocaine. Arch Ital Urol Nefrol Androl, 1992. 64: 337.
408. Henry, R., *et al*. Absorption of alkalized intravesical lidocaine in normal and inflamed bladders: a simple method for improving bladder anesthesia. J Urol, 2001. 165: 1900.
409. Parsons, C.L. Successful downregulation of bladder sensory nerves with combination of heparin and alkalinized lidocaine in patients with interstitial cystitis. Urology, 2005. 65: 45.
410. Nickel, J.C., *et al*. Intravesical alkalinized lidocaine (PSD597) offers sustained relief from symptoms of interstitial cystitis and painful bladder syndrome. BJU Int, 2009. 103: 910.
411. Cervigni, M., *et al*. A randomized, open-label, multicenter study of the efficacy and safety of intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate versus dimethyl sulfoxide in women with bladder pain syndrome/ interstitial cystitis. Neurourol Urodyn, 2017. 36: 1178.
412. Pyo, J.S., *et al*. Systematic Review and Meta-Analysis of Intravesical Hyaluronic Acid and Hyaluronic Acid/ Chondroitin Sulfate Instillation for Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome. Cell Physiol Biochem, 2016. 39: 1618.
413. Parsons, C.L., *et al*. Treatment of interstitial cystitis with intravesical heparin. Br J Urol, 1994. 73: 504.
414. Kuo, H.C. Urodynamic results of intravesical heparin therapy for women with frequency urgency syndrome and interstitial cystitis. J Formos Med Assoc, 2001. 100: 309.
415. Baykal, K., *et al*. Intravesical heparin and peripheral neuromodulation on interstitial cystitis. Urol Int, 2005. 74: 361.
416. Thilagarajah, R., *et al*. Oral cimetidine gives effective symptom relief in painful bladder disease: a prospective, randomized, double-blind placebo-controlled trial. BJU Int, 2001. 87: 207.

417. Kelly, J.D., *et al*. Clinical response to an oral prostaglandin analogue in patients with interstitial cystitis. Eur Urol, 1998. 34: 53.
418. Korting, G.E., *et al*. A randomized double-blind trial of oral L-arginine for treatment of interstitial cystitis. J Urol, 1999. 161: 558.
419. Smith, S.D., *et al*. Improvement in interstitial cystitis symptom scores during treatment with oral L-arginine. J Urol, 1997. 158: 703.
420. Lundberg, J.O., *et al*. Elevated nitric oxide in the urinary bladder in infectious and noninfectious cystitis. Urology, 1996. 48: 700.
421. Cartledge, J.J., *et al*. A randomized double-blind placebo-controlled crossover trial of the efficacy of L-arginine in the treatment of interstitial cystitis. BJU Int, 2000. 85: 421.
422. Ehren, I., *et al*. Effects of L-arginine treatment on symptoms and bladder nitric oxide levels in patients with interstitial cystitis. Urology, 1998. 52: 1026.
423. Barbalias, G.A., *et al*. Interstitial cystitis: bladder training with intravesical oxybutynin. J Urol, 2000. 163: 1818.
424. van Ophoven, A., *et al*. The dual serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor duloxetine for the treatment of interstitial cystitis: results of an observational study. J Urol, 2007. 177: 552.
425. Shiraishi, K., *et al*. High Inguinal Microsurgical Denervation of the Spermatic Cord for Chronic Scrotal Content Pain: A Novel Approach for Adult and Pediatric Patients. Urology, 2019. 131: 144.
426. Lee, J.Y., *et al*. Efficacy of vasectomy reversal according to patency for the surgical treatment of postvasectomy pain syndrome. Int J Impot Res, 2012. 24: 202.
427. Hetta, D.F., *et al*. Pulsed Radiofrequency Treatment for Chronic Post-Surgical Orchialgia: A Double-Blind, Sham-Controlled, Randomized Trial: Three-Month Results. Pain Physician, 2018. 21: 199.
428. West, A.F., *et al*. Epididymectomy is an effective treatment for scrotal pain after vasectomy. BJU Int, 2000. 85: 1097.
429. Sauvan, M., *et al*. [Medical treatment for the management of painful endometriosis without infertility: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines]. Gynecol Obstet Fertil Senol, 2018. 46: 267.
430. Jarvis, S.K., *et al*. Pilot study of botulinum toxin type A in the treatment of chronic pelvic pain associated with spasm of the levator ani muscles. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2004. 44: 46.
431. Kamanli, A., *et al*. Comparison of lidocaine injection, botulinum toxin injection, and dry needling to trigger points in myofascial pain syndrome. Rheumatol Int, 2005. 25: 604.
432. Ho, K.Y., *et al*. Botulinum toxin A for myofascial trigger point injection: a qualitative systematic review. Eur J Pain, 2007. 11: 519.
433. Zermann, D., *et al*. Perisphincteric injection of botulinum toxin type A. A treatment option for patients with chronic prostatic pain? Eur Urol, 2000. 38: 393.
434. Eckardt, V.F., *et al*. Treatment of proctalgia fugax with salbutamol inhalation. Am J Gastroenterol, 1996. 91: 686.
435. Atkin, G.K., *et al*. Patient characteristics and treatment outcome in functional anorectal pain. Dis Colon Rectum, 2011. 54: 870.
436. Chey W.D., *et al*. Effects of 26 weeks of linaclotide treatment on adequate relief and IBS severity in patients with irritable bowel syndrome with constipation. Gastroenterology, 2012. 142.
437. de Vries, M., *et al*. Tetrahydrocannabinol Does Not Reduce Pain in Patients With Chronic Abdominal Pain in a Phase 2 Placebo-controlled Study. Clin Gastroenterol Hepatol, 2017. 15: 1079.
438. Stones, R.W., *et al*. Interventions for treating chronic pelvic pain in women. Cochrane Database Syst Rev, 2000: CD000387.
439. Chaparro, L.E., *et al*. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev, 2012. 2012: CD008943.
440. Remy, C., *et al*. State of the art of paracetamol in acute pain therapy. Curr Opin Anaesthesiol, 2006. 19: 562.
441. Moore, R.A., *et al*. Overview review: Comparative efficacy of oral ibuprofen and paracetamol (acetaminophen) across acute and chronic pain conditions. Eur J Pain, 2015. 19: 1213.
442. Marjoribanks, J., *et al*. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. Cochrane Database Syst Rev, 2010: CD001751.
443. Brown, J., *et al*. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev, 2017. 1: CD004753.
444. NICE, NCG 173. Neuropathic pain. The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. 2020.
445. Saarto, T., *et al*. Antidepressants for neuropathic pain. Cochrane Database Syst Rev, 2007: CD005454.
446. Lunn, M.P., *et al*. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. Cochrane Database Syst Rev, 2014: CD007115.
447. Welsch, P., *et al*. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia. Cochrane Database Syst Rev, 2018. 2: Cd010292.
448. Wiffen, P.J., *et al*. Carbamazepine for acute and chronic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev, 2011: CD005451.

449. England, P.H., Report of the review of the evidence for dependence on, and withdrawal from, prescribed medicines. 2019.
450. Wiffen, P.J., *et al*. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev, 2017. 6: CD007938.
451. Horne, A.W., *et al*. Gabapentin for chronic pelvic pain in women (GaPP2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet, 2020. 396: 909.
452. Derry, S., *et al*. Pregabalin for neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev, 2019. 1: CD007076.
453. Sommer, C., *et al*. Opioids for chronic non-cancer neuropathic pain. An updated systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety in randomized placebo-controlled studies of at least 4 weeks duration. Eur J Pain, 2020. 24: 3.
454. Noble, M., *et al*. Long-term opioid management for chronic noncancer pain. Cochrane Database Syst Rev, 2010: CD006605.
455. Faculty of Pain Medicine, Opioids Aware: A resource for patients and healthcare professionals to support prescribing of opioid 2021.
456. Sandhu, H., *et al*. What interventions are effective to taper opioids in patients with chronic pain? BMJ, 2018. 362: k2990.
457. 136, S., Management of chronic pain A national clinical guideline 2019.
458. Stockings, E., *et al*. Cannabis and cannabinoids for the treatment of people with chronic noncancer pain conditions: a systematic review and meta-analysis of controlled and observational studies. Pain, 2018. 159: 1932.
459. NICE, Cannabis-based medicinal products. NICE guideline [NG144]. 2019
460. Moore, R.A., *et al*. Cannabinoids, cannabis, and cannabis-based medicines for pain management: an overview of systematic reviews. Pain, 2021. 162: S67.
461. Baranowski, A., *et al*., Urogenital Pain in Clinical Practice. 2008, New York.
462. Li, C.B., *et al*. The efficacy and safety of the ganglion impar block in chronic intractable pelvic and/or perineal pain: A systematic review and meta-analysis. Int J Clin Exp Med, 2016. 9: 15746.
463. Eker, H.E., *et al*. Management of neuropathic pain with methylprednisolone at the site of nerve injury. Pain Med, 2012. 13: 443.
464. Labat, J.J., *et al*. Adding corticosteroids to the pudendal nerve block for pudendal neuralgia: a randomised, double-blind, controlled trial. Bjog, 2017. 124: 251.
465. Bolandard, F., *et al*. Nerve stimulator guided pudendal nerve blocks. Can J Anaesth, 2005. 52: 773; author reply 773.
466. Kim, S.H., *et al*. Nerve-stimulator-guided pudendal nerve block by pararectal approach. Colorectal Dis, 2012. 14: 611.
467. Kovacs, P., *et al*. New, simple, ultrasound-guided infiltration of the pudendal nerve: ultrasonographic technique. Dis Colon Rectum, 2001. 44: 1381.
468. Naja, M.Z., *et al*. Nerve-stimulator-guided repeated pudendal nerve block for treatment of pudendal neuralgia. Eur J Anaesthesiol, 2006. 23: 442.
469. Peng, P.W., *et al*. Ultrasound-guided interventional procedures for patients with chronic pelvic pain - a description of techniques and review of literature. Pain Physician, 2008. 11: 215.
470. Rigaud, J., *et al*. [Somatic nerve block in the management of chronic pelvic and perineal pain]. Prog Urol, 2010. 20: 1072.
471. Romanzi, L. Techniques of pudendal nerve block. J Sex Med, 2010. 7: 1716.
472. Thoumas, D., *et al*. Pudendal neuralgia: CT-guided pudendal nerve block technique. Abdom Imaging, 1999. 24: 309.
473. Rhame, E.E., *et al*. Successful treatment of refractory pudendal neuralgia with pulsed radiofrequency. Pain Physician, 2009. 12: 633.
474. Fang, H., *et al*. Clinical effect and safety of pulsed radiofrequency treatment for pudendal neuralgia: a prospective, randomized controlled clinical trial. J Pain Res, 2018. 11: 2367.
475. Fariello, J.Y., *et al*. Sacral neuromodulation stimulation for IC/PBS, chronic pelvic pain, and sexual dysfunction. Int Urogynecol J, 2010. 21: 1553.
476. Cottrell, A.M., *et al*. Benefits and Harms of Electrical Neuromodulation for Chronic Pelvic Pain: A Systematic Review. Eur Urol Focus, 2019.
477. Tutolo, M., *et al*. Efficacy and Safety of Sacral and Percutaneous Tibial Neuromodulation in Non-neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction and Chronic Pelvic Pain: A Systematic Review of the Literature. Eur Urol, 2018. 73: 406.
478. Mahran, A., *et al*. Sacral neuromodulation treating chronic pelvic pain: a meta-analysis and systematic review of the literature. Int Urogynecol J, 2019. 30: 1023.
479. Stelter, B., *et al*. Dorsal Root Ganglion Stimulation for the Treatment of Non-Complex Regional Pain Syndrome Related Chronic Pain Syndromes: A Systematic Review. Neuromodulation, 2021. 24: 622.

480. Mira, T.A.A., *et al*. Hormonal treatment isolated versus hormonal treatment associated with electrotherapy for pelvic pain control in deep endometriosis: Randomized clinical trial. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2020. 255: 134.
481. Smith, C.P., *et al*. Botulinum toxin a has antinociceptive effects in treating interstitial cystitis. Urology, 2004. 64: 871.
482. Kuo, H.C., *et al*. Comparison of intravesical botulinum toxin type A injections plus hydrodistention with hydrodistention alone for the treatment of refractory interstitial cystitis/painful bladder syndrome. BJU Int, 2009. 104: 657.
483. Pinto, R., *et al*. Trigonal injection of botulinum toxin A in patients with refractory bladder pain syndrome/interstitial cystitis. Eur Urol, 2010. 58: 360.
484. Kuo, Y.C., *et al*. Adverse Events of Intravesical Onabotulinum Toxin A Injection between Patients with Overactive Bladder and Interstitial Cystitis-Different Mechanisms of Action of Botox on Bladder Dysfunction? Toxins, 2016. 8.
485. Akiyama, Y., *et al*. Botulinum toxin type A injection for refractory interstitial cystitis: A randomized comparative study and predictors of treatment response. Int J Urol, 2015. 22: 835.
486. Lee, C.L., *et al*. Long-term efficacy and safety of repeated intravescial onabotulinumtoxinA injections plus hydrodistention in the treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. Toxins, 2015. 7: 4283.
487. Pinto, R., *et al*. Persistent therapeutic effect of repeated injections of onabotulinum toxin A in refractory bladder pain syndrome/interstitial cystitis. J Urol, 2013. 189: 548.
488. Pinto, R.A., *et al*. Intratrigonal OnabotulinumtoxinA Improves Bladder Symptoms and Quality of Life in Patients with Bladder Pain Syndrome/Interstitial Cystitis: A Pilot, Single Center, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Trial. J Urol, 2018. 199: 998.
489. Hanno, P.M., *et al*. Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: AUA guideline amendment. J Urol, 2015. 193: 1545.
490. Jiang, Y.H., *et al*. Repeated intravesical injections of platelet-rich plasma improve symptoms and alter urinary functional proteins in patients with refractory interstitial cystitis. Sci Rep, 2020. 10: 15218.
491. Kerr, W.S., Jr. Interstitial cystitis: treatment by transurethral resection. J Urol, 1971. 105: 664.
492. Peeker, R., *et al*. Complete transurethral resection of ulcers in classic interstitial cystitis. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysf, 2000. 11: 290.
493. Ko, K.J., *et al*. Comparison of the Efficacy Between Transurethral Coagulation and Transurethral Resection of Hunner Lesion in Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome Patients: A Prospective Randomized Controlled Trial. Eur Urol, 2020. 77: 644.
494. Rofeim, O., *et al*. Use of the neodymium: YAG laser for interstitial cystitis: a prospective study. J Urol, 2001. 166: 134.
495. Freiha, F.S., *et al*. The surgical treatment of intractable interstitial cystitis. J Urol, 1980. 123: 632.
496. Kim, H.J., *et al*. Efficacy and safety of augmentation ileocystoplasty combined with supratrigonal cystectomy for the treatment of refractory bladder pain syndrome/interstitial cystitis with Hunner's lesion. Int J Urol, 2014. 21 Suppl 1: 69.
497. Shirley, S.W., *et al*. Experiences with colocystoplasties, cecocystoplasties and ileocystoplasties in urologic surgery: 40 patients. J Urol, 1978. 120: 165.
498. von Garrelts, B. Interstitial cystitis: thirteen patients treated operatively with intestinal bladder substitutes. Acta Chir Scand, 1966. 132: 436.
499. Webster, G.D., *et al*. The management of chronic interstitial cystitis by substitution cystoplasty. J Urol, 1989. 141: 287.
500. Volkmer, B.G., *et al*. Cystectomy and orthotopic ileal neobladder: the impact on female sexuality. J Urol, 2004. 172: 2353.
501. Shaikh, A., *et al*. Pregnancy after augmentation cystoplasty. J Pak Med Assoc, 2006. 56: 465.
502. Nurse, D.E., *et al*. The problems of substitution cystoplasty. Br J Urol, 1988. 61: 423.
503. Rössberger, J., *et al*. Long-term results of reconstructive surgery in patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis: subtyping is imperative. Urology, 2007. 70: 638.
504. Peeker, R., *et al*. The treatment of interstitial cystitis with supratrigonal cystectomy and ileocystoplasty: difference in outcome between classic and nonulcer disease. J Urol, 1998. 159: 1479.
505. Linn, J.F., *et al*. Treatment of interstitial cystitis: comparison of subtrigonal and supratrigonal cystectomy combined with orthotopic bladder substitution. J Urol, 1998. 159: 774.
506. Elzawahri, A., *et al*. Urinary conduit formation using a retubularized bowel from continent urinary diversion or intestinal augmentations: ii. Does it have a role in patients with interstitial cystitis? J Urol, 2004. 171: 1559.
507. Zhao, Y., *et al*. Circumcision plus antibiotic, anti-inflammatory, and alpha-blocker therapy for the treatment for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a prospective, randomized, multicenter trial. World J Urol, 2015. 33: 617.
508. Chaudhari, R., *et al*. Microsurgical Denervation of Spermatic Cord for Chronic Idiopathic Orchialgia: Long-Term Results from an Institutional Experience. World J Mens Health, 2019. 37: 78.

509. Oomen, R.J.A., *et al*. Prospective double-blind preoperative pain clinic screening before microsurgical denervation of the spermatic cord in patients with testicular pain syndrome. Pain, 2014. 155: 1720.
510. Menconi, C., *et al*. Persistent anal and pelvic floor pain after PPH and STARR: surgical management of the fixed scar staple line. Int J Colorectal Dis, 2016. 31: 41.
511. Molegraaf, M.J., *et al*. Twelve-year outcomes of laparoscopic adhesiolysis in patients with chronic abdominal pain: A randomized clinical trial. Surgery, 2017. 161: 415.
512. Yoon, S.M., *et al*. Treatment of female urethral syndrome refractory to antibiotics. Yonsei Med J, 2002. 43: 644.
513. Costantini, E., *et al*. Treatment of urethral syndrome: a prospective randomized study with Nd:YAG laser. Urol Int, 2006. 76: 134.
514. Ploteau, S., *et al*. [Minimal and mild endometriosis: Impact of the laparoscopic surgery on pelvic pain and fertility. CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines]. Gynecol Obstet Fertil Senol, 2018. 46: 273.
515. de Paula Andres, M., *et al*. The current management of deep endometriosis: a systematic review. Minerva Ginecol, 2017. 69: 587.
516. Findeklee, S., *et al*. Treatment algorithm for women with endometriosis in a certified Endometriosis Unit. Minerva Ginecol, 2020. 72: 43.
517. Bautrant, E., *et al*. [Modern algorithm for treating pudendal neuralgia: 212 cases and 104 decompressions]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 2003. 32: 705.
518. Possover, M., *et al*. Laparoscopic neurolysis of the sacral plexus and the sciatic nerve for extensive endometriosis of the pelvic wall. Minim Invasive Neurosurg, 2007. 50: 33.
519. Robert, R., *et al*. Decompression and transposition of the pudendal nerve in pudendal neuralgia: a randomized controlled trial and long-term evaluation. Eur Urol, 2005. 47: 403.
520. Robert, R., *et al*. [Pudendal nerve surgery in the management of chronic pelvic and perineal pain]. Prog Urol, 2010. 20: 1084.
521. Duckett, J., *et al*. Mesh removal after vaginal surgery: what happens in the UK? Int Urogynecol J, 2017. 28: 989.
522. Lee, D., *et al*. Transvaginal mesh kits--how "serious" are the complications and are they reversible? Urology, 2013. 81: 43.
523. Shah, K., *et al*. Surgical management of lower urinary mesh perforation after mid-urethral polypropylene mesh sling: mesh excision, urinary tract reconstruction and concomitant pubovaginal sling with autologous rectus fascia. Int Urogynecol J, 2013. 24: 2111.
524. Ramart, P., *et al*. The Risk of Recurrent Urinary Incontinence Requiring Surgery After Suburethral Sling Removal for Mesh Complications. Urology, 2017. 106: 203.
525. Jong, K., *et al*. Is pain relief after vaginal mesh and/or sling removal durable long term? Int Urogynecol J, 2018. 29: 859.
526. Hansen, B.L., *et al*. Long-term follow-up of treatment for synthetic mesh complications. Female Pelvic Med Reconstr Surg, 2014. 20: 126.
527. Ridgeway, B., *et al*. Early experience with mesh excision for adverse outcomes after transvaginal mesh placement using prolapse kits. Am J Obstet Gynecol, 2008. 199: 703 e1.
528. Gyang, A.N., *et al*. Managing chronic pelvic pain following reconstructive pelvic surgery with transvaginal mesh. Int Urogynecol J, 2014. 25: 313.
529. Ferreira, M., *et al*. [Pelvic floor muscle training programmes: a systematic review]. Acta Med Port, 2011. 24: 309.

8. ÇIKAR ÇATIŞMASI

All members of the EAU Chronic Pelvic Pain Guidelines working panel have provided disclosure statements on all relationships that they have that might be perceived to be a potential source of conflict of interest. This information is publically accessible through the European Association of Urology website https://uroweb.org/guidelines/.

This document was developed with the financial support of the European Association of Urology. No external sources of funding and support have been involved. The EAU is a non-profit organisation and funding is limited to administrative assistance and travel and meeting expenses. No honoraria or other reimbursements have been provided.

9. KAYNAK BİLGİLERİ

The format in which to cite the EAU Guidelines will vary depending on the style guide of the journal in which the citation appears. Accordingly, the number of authors or whether, for instance, to include the publisher, location, or an ISBN number may vary.

The compilation of the complete Guidelines should be referenced as:
EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022. ISBN 978-94-92671-16-5.

If a publisher and/or location is required, include:
EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/

References to individual guidelines should be structured in the following way:
Contributors' names. Title of resource. Publication type. ISBN. Publisher and publisher location, year.

Avrupa Üroloji Derneği (EAU) Kılavuzu

Non-Nörojenik, Kadın Alt Üriner Sistem Semptomlarının Yönetimi

C.K. Harding (Chair), M.C. Lapitan (Vice-chair), S. Arlandis, K. Bø, H. Cobussen-Boekhorst, E. Costantini, J. Groen, A.K. Nambiar, M.I. Omar, V. Phé, C.H. van der Vaart
Guidelines Associates: F. Farag, M. Karavitakis, M. Manso, S. Monagas, A. Nic an Riogh, E. O'Connor, B. Peyronnet, V. Sakalis, N. Sihra, L. Tzelves
Guidelines Patient Advocates: M. de Heide, T. van den Bos, M.L. van Poelgeest-Pomfret
Guidelines office: K. Plass, N. Schouten

Çeviri: Dr. Hasan Batuhan ARABACI
Dr. Mehmet ÖZALEVLİ
Dr. Recep Serhan TEPE

© European Association of Urology 2022

European Association of Urology

İÇİNDEKİLER SAYFA

1. GİRİŞ 10
   1.1. Amaç ve hedefler 10
   1.2. Panel 10
   1.3. Yayınlar 10
   1.4. Yayın tarihçesi 10

2. YÖNTEM 11
   2.1. Giriş 11
   2.2. Değerlendirme 11
   2.3. Gelecek hedefleri 11

3. TANI 11
   3.1. Öykü ve fizik muayene 11
      3.1.1. Öykü alma ve fizik muayene için kanıt ve öneri özeti 12
   3.2. Hasta sorgulama formları 12
      3.2.1. Hasta sorgulama formları için kanıt ve öneri özeti 13
   3.3. Mesane günlüğü 13
      3.3.1. Mesane günlüğü için kanıt ve öneri özeti 13
   3.4. İdrar analizi ve idrar yolu enfeksiyonu 14
      3.4.1. İdrar analizi için kanıt ve öneri özeti 14
   3.5. Postmiksiyonel rezidü hacim 14
      3.5.1. Postmiksiyonel rezidü hacim için kanıt ve öneri özeti 15
   3.6. Ürodinami 15
      3.6.1. Değişkenlik 15
      3.6.2. Tanının doğruluğu 15
      3.6.3. Prediktif değer 16
      3.6.4. Ürodinami için kanıt ve öneri özeti 17
   3.7. Ped testi 17
      3.7.1. Ped testi için kanıt ve öneri özeti 17
   3.8. Görüntüleme 18
      3.8.1. Ultrason 18
      3.8.2. Detrüsör duvar kalınlığı 18
      3.8.3. Manyetik rezonans görüntüleme 18
         3.8.3.1. Görüntüleme için kanıt ve öneri özeti 19
   3.9. İdrar biyobelirteçleri ve mikrobiyota 19
      3.9.1. İdrar biyobelirteçleri için kanıt ve öneri özeti 19

4. HASTALIK YÖNETİMİ 19
   4.1. Aşırı aktif mesane 19
      4.1.1. Epidemiyoloji, etyoloji, patofizyoloji 19
      4.1.2. Sınıflandırma 20
      4.1.3. Tanısal değerlendirme 20
         4.1.3.1. Mesane günlüğü 20
         4.1.3.2. Ürodinami 20
         4.1.3.3. Mesane günlüğü ve ürodinami için kanıt ve öneri özeti 20
         4.1.3.4. İdrar biyobelirteçleri 20
      4.1.4. Hastalık yönetimi 20
         4.1.4.1. Konservatif yönetim 20
            4.1.4.1.1. Altta yatan hastalığın tanımlanması 21
               4.1.4.1.1.1. Altta yatan hastalık tanımlanmasıyla ilgili kanıt ve öneri özeti 21
            4.1.4.1.2. Diğer ilaçların düzenlenmesi 21
               4.1.4.1.2.1. Diğer ilaçların kullanımı için kanıt ve öneri özeti 21
            4.1.4.1.3. İdrar bariyerleri 21

4.1.4.1.3.1. İdrar bariyerleri için kanıt ve öneri özeti 22
4.1.4.1.4. Yaşam tarzı değişiklikleri 22
4.1.4.1.4.1. Kafein tüketimi 23
4.1.4.1.4.2. Sıvı alımı 23
4.1.4.1.4.3. Obezite ve kilo verme 23
4.1.4.1.4.4. Tütün kullanımı 23
4.1.4.1.4.5. Yaşam tarzı değişiklikleri için kanıt ve öneri özeti 23
4.1.4.1.5. Davranışsal ve fiziksel tedaviler 23
4.1.4.1.5.1. Zamanlı işeme 24
4.1.4.1.5.2. Mesane eğitimi 24
4.1.4.1.5.3. Pelvik taban kas egzersizi 24
4.1.4.1.5.4. Elektriksel uyarım 24
4.1.4.1.5.5. Akupunktur 24
4.1.4.1.5.6. Posterior tibial sinir uyarımı 24
4.1.4.1.5.6.1. Perkütan posterior tibial sinir uyarımı 25
4.1.4.1.5.6.2. Transkütan posterior tibial sinir uyarımı 25
4.1.4.1.5.7. Davranışsal ve fiziksel tedaviler için kanıt ve öneri özeti 25
4.1.4.2. Farmakolojik tedavi 26
4.1.4.2.1. Antikolinerjik ilaçlar 26
4.1.4.2.1.1. Farklı antikolinerjik ajanların karşılaştırılması 27
4.1.4.2.1.2. Antikolinerjik ilaçlarla konservatif tedavinin karşılaştırılması 27
4.1.4.2.1.3. Antikolinerjik ilaçlar: Uyum ve devamlılık 28
4.1.4.2.1.4. Antikolinerjik ilaçlar için kanıt ve öneri özeti 28
4.1.4.2.2. Beta-3 agonistler 29
4.1.4.2.2.1. Beta-3 agonistler için kanıt ve öneri özeti 30
4.1.4.2.3. Antikolinerjikler ve Beta-3 agonistler: Yaşlı hastalar ve bilişsel durum 30
4.1.4.2.3.1. Genel yaşlı popülasyonda uygulanabilirlik kanıtı 31
4.1.4.2.3.2. Antikolinerjik yük 31
4.1.4.2.3.3. Antikolinerjik ilaçların yaşlı hastalarda kullanımı için kanıt ve ek öneri özeti 31
4.1.4.2.4. Östrojenler 32
4.1.4.2.4.1. Östrojen tedavisi için kanıt ve öneri düzeyi 32
4.1.4.2.5. Plasebo 32
4.1.4.3. Cerrahi yönetim 32
4.1.4.3.1. Mesane duvarına botilinum toksin A enjeksiyonu 32
4.1.4.3.1.1. Mesane duvarına botilinum toksin A enjeksiyonu için kanıt ve öneri özeti 33
4.1.4.3.2. Sakral sinir uyarımı 33
4.1.4.3.2.1. Sakral sinir uyarımı için kanıt ve öneri özeti 34
4.1.4.3.3. Lazer tedavisi 34
4.1.4.3.3.1. Lazer tedavisi için kanıt ve öneri özeti 35
4.1.4.3.4. Sistoplasti/üriner diversiyon 35
4.1.4.3.4.1. Ogmentasyon sistoplasti 35
4.1.4.3.4.2. Detrüsör miyektomi (mesane oto-ogmentasyonu) 36
4.1.4.3.4.3. Üriner diversiyon 36

4.1.4.3.4.4. Sistoplasti ve üriner diversiyon için kanıt ve öneri özeti 36
4.1.5. Takip 37
4.1.5.1. Aşırı aktif mesane hastalarında takip önerileri 37
4.2 Stres üriner inkontinans 37
4.2.1 Epidemiyoloji, etiyoloji, patofizyoloji 37
4.2.2 Sınıflandırma 37
4.2.3 Tanısal değerlendirme 38
4.2.3.1 Öykü ve fizik muayene 38
4.2.3.1.1 Öykü ve fizik muayene için kanıt ve öneri özeti 38
4.2.3.2 Hasta sorgulama formları 38
4.2.3.2.1 Hasta sorgulama formlar için kanıt ve öneri özeti 38
4.2.3.3 İşeme sonrası rezidü idrar hacmi 38
4.2.3.3.1 İşeme sonrası rezidü idrar hacmi için kanıt ve önerilerin özeti 39
4.2.3.4 Ürodinami 39
4.2.3.4.1 Ürodinami için kanıt ve önerilerin özeti 40
4.2.3.5 Ped testi 40
4.2.3.5.1 Ped testi için kanıt ve önerilerin özeti 40
4.2.3.6 Görüntüleme 40
4.2.3.6.1 Görüntüleme için kanıt ve öneri özeti 41
4.2.4 Hastalık yönetimi 41
4.2.4.1 Konservatif tedavi 41
4.2.4.1.1 Obezite 41
4.2.4.1.1.1 Obezite ve kilo kaybı için kanıt ve öneri özeti 41
4.2.4.1.2 İdrar bariyerleri 42
4.2.4.1.2.1 İdrarın bariyerlerine ilişkin kanıt ve önerilerin özeti 42
4.2.4.1.3 Pelvik taban kas eğitimi 42
4.2.4.1.3.1 Pelvik taban kas eğitiminin etkinliği 42
4.2.4.1.3.2 Elektriksel stimülasyonun (ES) etkinliği 43
4.2.4.1.3.3 Pelvik taban kas eğitiminin uzun vadeli etkinliği 43
4.2.4.1.3.4 Doğurgan kadınlarda pelvik taban kas eğitimi etkinliği 43
4.2.4.1.3.5 Yaşlı kadınlarda pelvik taban kas eğitimi 44
4.2.4.1.3.6 Pelvik taban kas eğitimi için kanıt ve önerilerin özeti 44
4.2.4.1.4 Elektromanyetik stimülasyon 44
4.2.4.1.5 Elektroakupunktur 45
4.2.4.2 Farmakolojik tedavi 45
4.2.4.2.1 Östrojen 45
4.2.4.2.1.1 Östrojenler için kanıt ve önerilerin özeti 45
4.2.4.2.2 Duloksetin 45
4.2.4.2.2.1 Duloksetin için kanıt ve önerilerin özeti 46
4.2.4.2.3 Adrenerjik agonistler 46
4.2.4.3 Cerrahi yönetim 46
4.2.4.3.1 Genel hususlar 46
4.2.4.3.1.1 Cerrahi tedavi önerileri 47
4.2.4.3.1.2 Paylaşılmış karar verme 47
4.2.4.3.2 Komplike olmayan stres üriner inkontinans cerrahisi 48
4.2.4.3.2.1 Açık ve laparoskopik kolposüspansiyon cerrahisi 48

4.2.4.3.2.1.1 Açık ve laparoskopik kolposüspansiyon cerrahisi için kanıt ve öneri özeti 49
4.2.4.3.2.2 Otolog askı 49
4.2.4.3.2.2.1 Otolog askı için kanıt ve öneri özeti 49
4.2.4.3.2.3 Uretral hacim arttırıcı ajanlar 50
4.2.4.3.2.3.1 Uretral hacim arttırıcı ajanlar için kanıt ve önerilerin özeti 50
4.2.4.3.2.4 Lazer tedavisi 51
4.2.4.3.2.4.1 Lazer tedavisi için kanıt ve önerilerin özeti 51
4.2.4.3.2.5 Miduretral askı (MUS) cerrahileri 51
4.2.4.3.2.5.1 Miduretral askı için kanıt ve önerilerin özeti 54
4.2.4.3.2.6 Komplike olmayan stres üriner inkontinans için diğer tedaviler 55
4.2.4.3.2.6.1 Komplike olmayan stres üriner inkontinansı için diğer tedavilere ilişkin kanıt ve önerilerin özeti 55
4.2.4.3.3 Komplike stres üriner inkontinansı olan kadınlar için cerrahi 56
4.2.4.3.3.1 Başarısız primer stres üriner inkontinans ameliyatını takiben kolposüspansiyon veya orta uretral askı (sentetik veya otolog) 56
4.2.4.3.3.1.1 Başarısız primer cerrahi sonrası tekrarlayan stres üriner inkontinansı olanlarda ameliyat için kanıtların özeti 57
4.2.4.3.3.2 Ayarlanabilir askılar 57
4.2.4.3.3.2.1 Ayarlanabilir askılar için kanıt özeti 57
4.2.4.3.3.3 Harici sıkıştırma cihazları 57
4.2.4.3.3.3.1 Harici sıkıştırma cihazları için kanıt özeti 58
4.2.4.3.3.4 Komplike stres üriner inkontinans için öneriler 58
4.2.4.3.4 Özel hasta gruplarında stres üriner inkontinans cerrahisi 59
4.2.4.3.4.1 Obez kadınlarda stres üriner inkontinans cerrahisi 59
4.2.4.3.4.2 Yaşlı kadınlarda stres üriner inkontinans cerrahisi 59
4.2.4.3.4.3 Özel hasta gruplarında stres üriner inkontinans cerrahisi için kanıt ve önerilerin özeti 59
4.2.5 Takip 60
4.3 Mikst üriner inkontinans (MÜİ) 60
4.3.1 Epidemiyoloji, etiyoloji ve patofizyoloji 60
4.3.2 Tanısal değerlendirme 60
4.3.2.1 Mikst üriner inkontinansın tanısı için kanıtların ve önerilerin özeti 61
4.3.3 Hastalık Yönetimi 61
4.3.3.1 Konservatif Tedavi 61
4.3.3.1.1 Pelvik taban kas eğitimi 61
4.3.3.1.2 Mesane eğitimi (ME) 61

4.3.3.1.3 Elektriksel stimülasyon (ES) 62
4.3.3.2 Mikst üriner inkontinansta konservatif tedavi için kanıt ve önerilerin özeti 62
4.3.3.3 Farmakolojik yönetim 62
4.3.3.3.1 Tolterodin 62
4.3.3.3.2 Duloksetin 62
4.3.3.3.3 Mikst üriner inkontinansın farmakolojik yönetimi için kanıt ve önerilerin özeti 62
4.3.3.4 Cerrahi yönetim 63
4.3.3.4.1 Mikst üriner inkontinansı olan hastalarda cerrahi için kanıt ve önerilerin özeti 64
4.4 Underaktif mesane (UM) 64
4.4.1 Epidemiyoloji, etiyoloji, patofizyoloji 64
4.4.1.1 Epidemiyoloji 64
4.4.1.2 Etiyoloji 64
4.4.1.3 Patofizyoloji 65
4.4.2 Sınıflandırma 65
4.4.3 Tanısal değerlendirme 65
4.4.3.1 Detrüsör yetersiz aktivitesi ile ilişkili semptomlar 65
4.4.3.2 Ürodinamik çalışmalar 66
4.4.4 Hastalık yönetimi 67
4.4.4.1 Konservatif Tedavi 67
4.4.4.1.1 Davranışsal müdahaleler 67
4.4.4.1.2 Biofeedback ile pelvik taban kas gevşeme eğitimi 67
4.4.4.1.3 Temiz aralıklı kateterizasyon (TAK) 68
4.4.4.1.4 Uriner kalıcı sonda 68
4.4.4.1.5 İntravezikal elektriksel stimülasyon 68
4.4.4.1.6 İntrauretral protez 68
4.4.4.2 Farmakolojik yönetim 68
4.4.4.2.1 Parasempatomimetikler 68
4.4.4.2.2 Alfa-adrenerjik blokerler 68
4.4.4.2.3 Prostaglandinler 68
4.4.4.3 Cerrahi yönetim 69
4.4.4.3.1 Sakral sinir stimülasyonu (SNS) 69
4.4.4.3.2 Onabotulinum toksin A 69
4.4.4.3.3 Mesane boynu transuretral insizyonu 69
4.4.4.3.4 Redüksiyon sistoplasti 69
4.4.4.3.5 Miyoplasti 69
4.4.4.4 Detrüsör yetersizliğine ilişkin terapötik kanıtların özeti 69
4.4.4.4.1 Underaktif mesane için kanıt ve önerilerin özeti 69
4.4.5 Takip 70
4.5 Mesane çıkış obstruksiyonu (MÇO) 70
4.5.1 Giriş 70
4.5.2 Epidemiyoloji, etiyoloji, patofizyoloji 70
4.5.2.1 Epidemiyoloj 70
4.5.2.2 Patofizyoloji 71
4.5.2.3 Etiyoloji 71
4.5.3 Sınıflandırma 71
4.5.3.1 Anatomik mesane çıkış obstrüksiyonu 71
4.5.3.2 Fonksiyonel mesane çıkış obstrüksiyonu 71
4.5.3.3 Mesane çıkış tıkanıklığının sınıflandırılması için öneri 72
4.5.4 Tanısal değerlendirme 72
4.5.4.1 Klinik öykü 72
4.5.4.2 Klinik muaye 72
4.5.4.3 Üroflowmetri ve postmiksiyonel rezidu hacim 72
4.5.4.4 Ultrason 73
4.5.4.5 Manyetik rezonans görüntüleme 73
4.5.4.6 Elektromiyografi 73
4.5.4.7 Sistouretroskopi 73

4.5.4.8 Ürodinami ve video-ürodinami 73
4.5.4.9 Mesane çıkım obstrüksiyonu tanısı için kanıt ve tavsiyelerin özeti 74
4.5.5 Hastalık yönetimi 75
4.5.5.1 Konservatif yaklaşım 75
4.5.5.1.1 Davranış modifikasyonu 75
4.5.5.1.2 Pelvik taban kas eğitimi +/- biofeedback 75
4.5.5.1.3 Elektriksel uyarım 75
4.5.5.1.4 Vajinal Pesser 75
4.5.5.1.5 İdrar kontinansı 75
4.5.5.1.6 Üriner kateterizasyon 76
4.5.5.1.7 İntrauretral cihazlar 76
4.5.5.1.8 Ekstrakorporeal manyetik stimülasyon 76
4.5.5.1.9 Mesane çıkım obstrüksiyonunun konservatif tedavisi için kanıt ve tavsiyelerin özeti 76
4.5.6 Farmakolojik yönetim 77
4.5.6.1 Alfa-adrenerjik blokerler 77
4.5.6.2 Çizgili kas gevşeticiler 77
4.5.6.3 Östrojenler 78
4.5.6.4 Sildenafil 78
4.5.6.5 Tirotropin salgılatıcı hormon 78
4.5.6.6 Farmakolojik yönetim için kanıt ve tavsiyelerin özeti 78
4.5.7 Cerrahi yönetim 79
4.5.7.1 İntra-sfinkterik botulinum toksin enjeksiyonu 79
4.5.7.2 Sakral sinir uyarımı 79
4.5.7.3 Pelvik organ prolapsus cerrahisi 80
4.5.7.4 Uretral dilatasyon 80
4.5.7.5 Üretrotomi 80
4.5.7.6 Mesane boynu insizyonu/rezeksiyon 81
4.5.7.7 Üretroplasti/uretral rekonstrüksiyon 81
4.5.7.8 Üreterolizis 82
4.5.7.9 Miduretral sling çıkarma/eksizyon/kesit/gevşetme 82
4.5.7.9.1 Askı revizyonunun zamanlaması 82
4.5.7.10 Mesane çıkım obstrüksiyonunun cerrahi tedavisi için kanıt ve tavsiyelerin özeti 82
4.5.8 Takip 83
4.6 Nokturi 84
4.6.1 Epidemiyoloji, etiyoloji, patofizyoloji 84
4.6.2 Sınıflandırma 84
4.6.3 Teşhis değerlendirmesi 84
4.6.3.1 Nokturi tanısı için kanıt ve tavsiyelerin özeti 85
4.6.4 Hastalık yönetimi 85
4.6.4.1 Konservatif yönetim 85
4.6.4.1.1 Nokturinin konservatif tedavisi için kanıt ve tavsiyelerin özeti 86
4.6.4.2 Farmakolojik yönetim 87
4.6.4.2.1 Desmopressin 87
4.6.4.2.2 Antikolinerjikler 87
4.6.4.2.3 Östrojenler 88
4.6.4.2.4 Diüretik tedavisi 88
4.6.4.3 Nokturinin farmakolojik yönetimi için kanıt ve tavsiyelerin özeti 88
4.6.4.4 Cerrahi yönetim 88
4.6.5 Takip 88
4.7 Pelvik organ prolapsusu ve alt üriner sistem semptomları 89
4.7.1 Epidemiyoloji, etiyoloji, patofizyoloji 89
4.7.2 Sınıflandırma 89
4.7.3 Teşhis değerlendirmesi 90

4.7.3.1 Pelvik organ prolapsuslu kadınlarda SUI tespiti için kanıt ve öneri özeti 91
4.7.3.2 Pelvik organ prolapsusu ve AÜSS (stres üriner inkontinans olmaksızın) olan kadınlarda ürodinami 91
4.7.4 Hastalık yönetimi 91
4.7.4.1 Pelvik organ prolapsusunun konservatif yönetimi 91
4.7.4.1.1 Pelvik taban kas eğitimi ile yaşam tarzı tavsiyesi 92
4.7.4.1.2 Pesser ile pelvik taban kas eğitimiyle yalnızca pelvik taban kas eğitiminin karşılaştırılması 92
4.7.4.1.3 Pelvik taban kas eğitimi ile sadece pesser'in karşılaştırılması 92
4.7.4.1.4 Pelvik taban kas eğitimiyle beraber cerrahi ile tek başına cerrahi karşılaştırılması 92
4.7.4.1.5 Pesser ile tek başına cerrahi karşılaştırılamsı 93
4.7.4.1.6 Pelvik organ prolapsusu ve alt üriner sistem semptomlarının konservatif tedavisi için kanıt ve öneri özeti 93
4.7.4.2 Pelvik organ prolapsus cerrahisi ve aşırı aktif mesane 93
4.7.4.3 Pelvik organ prolapsus cerrahisi ve mesane çıkım obstrüksiyonu 94
4.7.4.4 Pelvik organ prolapsus cerrahisi ve stres üriner inkontinans 94
4.7.4.4.1 Stres üriner inkontinanslı kadınlarda vajinal pelvik organ prolapsus cerrahisi 94
4.7.4.4.2 Stres üriner inkontinanslı kadınlarda abdominal pelvik organ prolapsusu cerrahisi 94
4.7.4.5 Kontinan kadınlarda vajinal pelvik organ prolapsus ameliyatı 94
4.7.4.5.1 Kontinan kadınlarda karın pelvik organ 94
prolapsus ameliyatı 94
4.7.4.5.2 Prolapsus ve gizli stres üriner inkontinanslı kadınlarda vajinal pelvik organ prolapsus cerrahisi 94
4.7.4.6 Kombine pelvik organ prolapsusu ve stres üriner inkontinans cerrahisi ile ilişkili advers olaylar 94
4.7.5 Hem pelvik organ prolapsusu hem de stres üriner inkontinansı olan kadınlarda cerrahi için kanıt ve önerilerin özeti 95
4.8 Üriner fistül 95
4.8.1 Epidemiyoloji, etiyoloji ve patofizyoloji 95 95
4.8.1.1 Obstetrik fistül 95
4.8.1.2 İyatrojenik fistül 95
4.8.1.2.1 Jinekolojik cerrahi sonrası 95
4.8.1.2.2 Radyasyon fistülü 96
4.8.1.2.3 Veziko-vajinal fistülün nadir nedenleri 96
4.8.1.3 Üriner fistül epidemiyolojisi, etiyolojisi ve patofizyolojisi için kanıt özeti 96
4.8.2 Sınıflandırma 96
4.8.2.1 Üriner fistül sınıflandırması için öneri 97
4.8.3 Teşhis değerlendirmesi 97
4.8.4 Fistül hastalık yönetimi 97
4.8.4.1 Veziko-vajinal fistül tedavisi 97
4.8.4.1.1 Konservatif Yönetim 97
4.8.4.1.1.1 Spontan kapanma 97
4.8.4.1.1.2 Farmakoterapi 97
4.8.4.1.1.3 Palyasyon ve cilt bakımı 97
4.8.4.1.1.4 Beslenme 97
4.8.4.1.1.5 Fizyoterapi 97
4.8.4.1.1.6 Antimikrobiyal terapi 97
4.8.4.1.1.7 Danışmanlık 97
4.8.4.1.2 Cerrahi yönetim 97
4.8.4.1.2.1 Cerrahi zamanlaması 97
4.8.4.1.2.2 Cerrahi yaklaşımlar 98
4.8.4.1.3 Veziko-vajinal fistül komplikasyonlarının yönetimi 98
4.8.4.2 Radyasyon fistüllerinin yönetimi 98
4.8.4.3 Üreter fistüllerinin yönetimi 99
4.8.4.3.1 Genel ilkeler 99
4.8.4.3.2 Üreterovajinal fistül 99

4.8.4.3.3 Üretrovajinal fistül tedavisi 99
4.8.4.3.3.1 Etiyoloji 99
4.8.4.3.3.2 Tanısal yaklaşım 99
4.8.4.3.3.3 Cerrahi yönetim 99
4.8.4.3.3.4 Flepler ve neo-uretra 100
4.8.4.3.3.5 Martius flep 100
4.8.4.3.3.6 Rektus kas flep 100
4.8.4.3.3.7 Alternatif yaklaşımlar 100
4.8.4.4 Üriner fistül tedavisi için kanıt ve önerilerin özeti 100
4.9 Uretral divertikül 101
4.9.1 Epidemiyoloji, etiyoloji, patofizyoloji 101
4.9.2 Sınıflandırma 101
4.9.3 Tanısal değerlendirme 102
4.9.3.1 İlişkili işeme disfonksiyonu 102
4.9.4 Hastalık yönetimi 103
4.9.4.1 Cerrahi tedavi 103
4.9.4.2 Eşzamanlı stres üriner inkontinansın yönetimi 103
4.9.4.3 Patolojik bulgular 104
4.9.5 Uretral divertikül için kanıt ve tavsiyelerin özeti 105

5. REFERANSLAR 105

6. ÇIKAR ÇATIŞMASI 148

7. KAYNAK BİLGİLERİ 148

1. GİRİŞ

Alt üriner sistem semptomları (AÜSS); idrarın depolanması ve boşaltılması ile ilgili işeme sonrası görülen semptomlardan oluşur [1]. Depolama semptomları içinde sık idrara çıkma, ani sıkışma, nokturi ve üriner inkontinans (UI) (stres UI [SUI], urgency (sıkışma) UI [UUI] ve mikst (karışık) UI [MUI]) bulunur. İşeme semptomları arasında idrara geç başlama (hesitancy), kesintili idrar akımı, zayıf idrar akımı, zorlanarak idrar yapma, çatallı/dağınık idrar yapma ve terminal damlama yer alır. İşeme sonrası semptomlar; işeme sonrası damlama ve idrar boşaltımının tam olmaması duyumundan oluşur. Alt üriner sistem semptomları genellikle aşırı aktif mesane (AAM), under aktif mesane (UM), UI, nokturi, disfonksiyonel işeme veya genitoüriner fistül gibi klinik sendromlar/varlıklar olarak sınıflandırılır.

AÜSS kadınlarda oldukça sık görülür [2-5] bireyler ve toplum için önemli maliyetlerin [7] yanı sıra büyük sıkıntı ve utanmaya [6] neden olur. Prevalans tahminleri, çalışmalardaki popülasyona ve tanıma göre değişkenlik gösterir. Bununla birlikte, sorunun kişide meydana getirdiği sıkıntı ve ekonomik maliyet konusunda evrensel bir konsensus vardır [7].

1.1 Amaç ve hedefler

Avrupa Üroloji Derneği (European Association of Urology, EAU) Nörojenik Olmayan Kadın AÜSS Çalışma panelinin bu kılavuzu, başta ürologlar olmak üzere multidisipliner bir grup tarafından yazılmıştır, ancak muhtemelen diğer profesyonel gruplara da atıfta bulunulacaktır. Kılavuzlar, kapsamlı bir anlatı incelemesinden ziyade kadın AÜSS ile ilişkili klinik problemler hakkında mantıklı ve pratik kanıta dayalı rehberlik sağlamayı amaçlamaktadır. UI ve diğer AÜS sendromları için bu tür incelemeler, Uluslararası İnkontinans Konsültasyonu [8] ve diğer kaynaklarda zaten mevcuttur. Bu nedenle, bu EAU Yönergeleri, AÜSS/UI'nın nedenselliğini, temel bilimini, epidemiyolojisini ve psikolojisini ayrıntılı olarak açıklamamaktadır. Bu kılavuzların odak noktası, klinik uygulamayı yansıtan değerlendirme ve tedavi üzerinedir. Bu kılavuzlar tamamlayıcı EAU Kılavuzları [9, 10] tarafından kapsanan, kadınlarda nörolojik hastalıktan kaynaklanan AÜSS'leri veya çocuklarda meydana gelen AÜSS'leri içermez.

Mevcut kılavuzla şunları sağlar:

- Sık görülen klinik problemlerin değerlendirilmesi ve tedavisinin net bir şekilde tanımlanması. Bu, hem bireysel hasta yönetimi hem de klinik hizmetlerin planlanması ve tasarlanması için temel sağlayabilir.
- Klinik konularda, orijinal kaynaklara referanslarla birlikte güncel kanıt durumunun özet ve aynı zamanda güvenilir özetini sunma.
- Yüksek kalitede kanıtın çok az olduğu veya hiç olmadığı uygulama alanlarında net rehberlik etme.

Kılavuzun en son baskısında; UI'den nörojenik olmayan kadın AÜSS'ye kadar önemli bir kapsam genişlemesine gidildi. Bu genişlemedeki temel düşünce; şimdiye kadar önceki kılavuzlarda açıklanmayan ve Üİ ile ilişkili olmayan fonksiyonel ürolojik durumları olan önemli bir kadın popülasyonunu kapsamaktır. Bir diğer düşünce, mevcut Nörojenik Olmayan Erkek AÜSS kılavuzu ile daha uyumlu bir kılavuz oluşturmaktır. Erkek ve kadın AÜS'si arasındaki anatomik ve fizyolojik farklılıkların bir sonucu olarak, erkek ve kadın AÜS'lerinin prevalansı, patofizyolojisi, tanısal yaklaşımı ve yönetimi büyük farklılıklar göstermektedir. Bu nedenle EAU Kılavuz Ofisi, AÜSS ve UI hakkında cinsiyete özel kılavuzlar oluşturmaya karar verdi.

1.2 Panel yapısı

EAU Nörojenik Olmayan Kadın AÜSS Paneli; ürologlar, bir üro-jinekolog, ürodinami konusunda uzman bir bilim insanı, fizyoterapistler, bir kontinans bakımı hemşiresi ve hasta savunucuları dahil olmak üzere farklı disiplinden uzmanların bulunduğu bir gruptan oluşur. Bu belgenin hazırlanmasında yer alan tüm uzmanlar, potansiyel çıkar çatışması ile ilgili EAU sitesinden görüntülenebilecek beyanlarda bulunmuşlardır. (link: https://uroweb.org/guideline/non-neurogenicfemalelut)

1.3 Kılavuz ile ilgili yayınlar

Hem basılı olarak hem de iOS/Android cihazları için bir uygulamadan ulaşılabilecek hızlı başvuru imkanı sağlayan Cep Kılavuzları mevcuttur. Bunlar, tam metin sürümleriyle birlikte değerlendirilmesi gereken kısaltılmış sürümlerdir. Tüm belgelere EAU web sitesinden erişilebilir: https://uroweb.org/guideline/non-neurogenic-female-luts/.

1.4 Yayın tarihçesi

İlk EAU Üriner İnkontinans Kılavuzları 2001 yılında yayınlandı. Kılavuzlar, kapsamını özellikle 2021 itibariyle diğer kadın AÜSS'lerini içerecek şekilde yeniden düzenlenmiştir. Pelvik organ prolapsusu başlığı hariç, 2022 Kadın AÜSS Kılavuzunun diğer tüm bölümleri tamamen güncellenmiştir.

2. YÖNTEM

2.1 Giriş

2021 Nörojenik Olmayan Kadın Alt İdrar Yolu Belirtileri kılavuzu için, 2018 İdrar Kaçırma Kılavuzunun mevcut metni yeniden yapılandırıldı ve genişletildi. Metnin Hasta/Popülasyon, Müdahale, Karşılaştırma ve Sonuç (Patient/population, Intervention, Comparison, Outcome; PICO) soru tabanlı formatı okunabilirliği artırmak için değiştirildi, ancak temeldeki PICO yapısı hala arama stratejilerini bilgilendiriyor.

2022 Nörojenik Olmayan Kadın Alt İdrar Yolu Semptomları kılavuzları için, 12 Haziran 2020 ile 07 Eylül 2021 arasındaki zaman dilimini kapsayan ve yalnızca üst düzey kanıtlara odaklanan yayınlar açısından Medline, Embase ve Cochrane veritabanları arandı (sistematik incelemeler ve meta-analizler). Toplam 187 benzersiz kayıt belirlendi, alındı ve uygunluk açısından tarandı. Ayrıntılı arama stratejileri çevrimiçi olarak mevcuttur: https://uroweb.org/guideline/non-neurogenic-female-luts/?type=appendices-publications.

Kılavuzların 2022 baskısı için, Panel tarafından aşırı aktif mesane sendromu [11] konusunda de novo sistematik bir inceleme (Systematic Reviw, SR) yapılmıştır. SR sonuçlarının tam olarak yayınlanması bekleniyor; ancak, ön sonuçlar bu kılavuz güncellemesinin ilgili bölümlerini aydınlatmıştır.

Kılavuzlardaki her bir tavsiye için, temeli revize edilmiş; Önerilerin değerlendirilmesini, geliştirilmesini ve ölçülmesini sağlayan metodoloji (Grading of Recomendations Assessment, Development and Evulation, GRADE) olan, çevrimiçi güç derecelendirme formu vardır [12, 13]. Her bir güç derecelendirme formu, bir dizi temel unsuru ele alır, şöyle ki:

1. Tavsiye için var olan kanıtların genel kalitesi; bu metinde kullanılan referanslar, Oxford Kanıta Dayalı Tıp Kanıt Düzeyleri Merkezi'nden değiştirilmiş bir sınıflandırma sistemine göre derecelendirilir [14];
2. Etkinin büyüklüğü (bireysel veya birleşik etkiler);
3. Sonuçların kesinliği (kesinlik, tutarlılık, heterojenlik ve diğer istatistiksel veya çalışmayla ilgili faktörler);
4. İstenen veya istenmeyen sonuçlar arasındaki denge;
5. Hastanın değerlerinin ve tercihlerinin müdahale üzerindeki etkisi;
6. Bu hasta değerlerinin ve tercihlerinin kesinliği.

Bu ana unsurlar, panellerin her bir tavsiyenin güç derecesini tanımlamak için kullandığı temeli ifade eder. Her tavsiyenin gücü, güçlü veya zayıf kelimeleri ile temsil edilir [15]. Güç derecelendirme formları çevrimiçi olarak sunulacaktır.

Ek bilgiler bu baskının genel Metodoloji bölümünde ve çevrimiçi olarak EAU web sitesinde bulunabilir: https://uroweb.org/guidelines/policies-and-methodological-documents/.

EAU Kılavuzlarını onaylayan Derneklerin bir listesi de yukarıdaki adresten çevrimiçi olarak görüntülenebilir.

2.2 Değerlendirme

Kılavuzlar, 2021'de yayınlanmadan önce kapsamlı bir şekilde hakem tarafından gözden geçirilmiştir.

2.3 Gelecek hedefleri

- Pelvik organ prolapsusu hakkında sistematik derleme
- Sentetik/mesh ilişkili orta-uretra askı cerrahi komplikasyonlarının sistematik derlenmesi
- Underaktif mesane (UM) tanı ve tedavisinin sistematik derlenmesi

3. TANI

3.1 Öykü ve fizik muayene

Kapsamlı bir klinik öykünün alınması, klinik değerlendirme süreci için esastır. Öykü almayı destekleyen yüksek düzeyde kanıt olmamasına rağmen, AÜSS'si olan herhangi birinin değerlendirilmesinde ilk adımın bu olması gerektiği konusunda evrensel bir fikir birliği vardır. Öykü; cinsel, gastrointestinal ve nörolojik semptomlar dahil olmak üzere AÜSS'nin tam bir değerlendirmesini içermelidir. Sıkışma aralıkları; Üriner inkontinansın tipi, zamanı, şiddeti; semptomların ölçümlendirilmesi detaylıca değerlendirilmelidir. Öykü, AÜSS'yi depolama, işeme ve işeme sonrası semptomlar olarak sınıflandırmaya ve Üriner inkontinansı; Stres üriner

inkontinans, Urgency üriner inkontinans, Karışık üriner inkontinans veya overflow inkontinans olarak sınıflandırmaya yardımcı olmalıdır [16].

Öykü ayrıca uygun bir kliniğe/uzmana sevk edilmesi gereken hastaları da tanımlamalıdır. Bunlar; eşlik eden ağrı, hematüri, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu (İYE), pelvik cerrahi veya radyoterapi öyküsü, fistül düşündüren sürekli idrar kaçağı (bkz. Bölüm 4.8), yeni başlayan enürezisi veya şüpheli nörolojik hastalığı olan hastaları içerebilir. Nörolojik, obstetrik ve jinekolojik öykü, altta yatan nedeni anlamaya ve tedavi kararlarını etkileyebilecek faktörleri belirlemeye yardımcı olabilir. İdrar yolu enfeksiyonu, nörolojik durumlar ve kronik pelvik ağrı ile ilişkili öykü alma ve tanı koyma süreçlerine rehberlik etmesi açısından ilgili EAU kılavuzlarına başvurulabilir [9, 17, 18]. AÜSS'yi etkileyebileceği için hastalar diğer komorbiditelerinin yanı sıra sigara içme durumu, geçirilmiş cerrahi girişimler, mevcut kullanılan ilaçlar açısından sorgulanmalıdır.

Klinik muayenenin sonuçları iyileştirdiğine dair klinik çalışmalardan elde edilen çok az kanıt vardır, ancak yaygın fikir birliği, klinik muayenenin AÜSS'li hastaların değerlendirilmesinin önemli bir parçası olmaya devam ettiğini göstermektedir. Muayene, genişlemiş bir mesane veya olası abdominal kitleyi saptamak için karın muayenesini, vajina ve/veya rektumun dijital muayenesini içermelidir. Kadınlarda pelvik muayene; östrojen durumunun değerlendirilmesini, pelvik taban kas (PTK) fonksiyonunu ve eşlik eden herhangi bir pelvik organ prolapsusunu (POP) dikkatli değerlendirilmesini içermelidir. Stres üriner inkontinansı değerlendirmek açısından öksürük stres testi gereklidir. Genital prolapsusu olan kadınlarda öksürük testinin; stres üriner inkontinansın saptanmasında, ürodinamik çalışmalarla (ÜDS) iyi bir uyum gösterdiği bulunmuştur [19]. Uretral mobilite değerlendirilebilir. Pelvik taban kas kontraksiyon gücü, parmak ile değerlendirilebilir. Hedefe yönelik nöro-ürolojik muayene de rutin olarak yapılabilir.

3.1.1 Öykü alma ve fizik muayene için öneri ve kanıt özeti

Kanıt Özeti	Kanıt Düzeyi
Semptomları ve komorbiditeyi içeren öykü alma ve hedefe yönelik fizik muayene, AÜSS'li kadınların değerlendirilmesinin temel parçalarıdır.	4

Öneri	Güç derecesi
Semptomlar ve komorbiditeler dahil olmak üzere eksiksiz bir tıbbi öykü alın ve AÜSS'li kadınların değerlendirilmesi için hedefe yönelik bir fizik muayene yapın.	Güçlü

3.2 Hasta sorgulama formları

Bu bölüm semptom skorlarını, semptom anketlerini/ölçeklerini/endekslerini, hasta tarafından bildirilen sonuç ölçümlerini (Patient-reported outcome measures, PROMs) ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesi (Quality of Life, QoL) ölçümlerini içerir. QoL, genel veya duruma özel ölçümleri içerebilir. Anketlerin, kullanıldıkları dil için geçerli olduğu doğrulanmış olmalı ve sonuç değerlendirmesi için kullanılıyorsa, değişime duyarlı olduğu gösterilmelidir. ABD Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration, FDA), 2009'da sorgulama formları hakkında endüstri için kılavuz yayınladı [20]. Birçok çalışma üriner semptom anketlerinin ve PROM'lerin geçerliliğini ve güvenilirliğini araştırmış olsa da bu çalışmaların çoğu karışık popülasyonları (erkekler ve kadınlar) içermiştir. Bu, çalışmalardan elde edilen bulguların ve sonuçların, kadınlarda belirli alt üriner sistem sendromlarında ne kapsamda uygulanabileceğini kısıtlamaktadır. Bazı anketler (ICIQ-FLUTS, QUID, 3IQ, ICIQ-SF) kadınlarda UI tiplerini ayırt etme potansiyeline sahiptir [21-23]. Diğerleri, Aşırı aktif mesane (OABQ-SF, B-SAQ) ve diğer spesifik durumlarda semptomları ve rahatsızlığı ölçmek için geliştirilmiştir. Yeni geliştirilen bir hasta değerlendirme aracı olan OAB- Mesane Değerlendirme Aracının (OAB-BAT), semptomları, rahatsızlığı, etkileri ve tedaviden duyulan memnuniyeti içeren geçerli ve güvenilir bir aşırı aktif mesane-hasta tarafından bildirilen sonuç ölçütü olduğu bulunmuştur (OAB-PROM) [24]. Bir sistematik derleme; aşırı aktif mesane için, on bir adet vaka bulma aracını değerlendiren 22 çalışmayı inceliyordu. Bu derlemede tüm araçların, aşırı aktif mesane veya üriner inkontinans semptomları için iyi bir duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olduğu bulundu. B-SAQ, bu sistemik derlemede, hematüri ve ağrı gibi "kırmızı alarm" semptomlarının taranmasını içeren tek araçtı ve aynı zamanda birinci basamakta doğrulandı [25]. Bazı formlar değişime duyarlıdır ve buna ilişkin kanıtlar tutarsız olsa da sonuçları ölçmek için kullanılabilir [26, 27].

73 çalışmayı içeren bir sistemik derlemede; üriner inkontinanslı kadınlarda yaşam kalitesini ölçen, 27'si özgül ve 6'sı kapsamlı ölçüm aygıtı değerlendirildi. Bu derlemede; IQoL, ingilizce konuşan üriner inkontinanslı kadınlarda psikometrik olarak en kapsamlı hastalığa özgü ölçüm aracı olarak bulundu. IQoL, yapı sağlamlığı için; kendi içinde tutarlılık, tekrarlayan ölçümlerdeki güvenilirliği, ölçüm hatası, hipotezi test etme açısından en

yüksek kanıt düzeyine sahipti. Bu anket aynı zamanda diğer dillere en çok çevrilen ölçüm aracıdır. Bu popülasyonda, yaşam kalitesi ölçüm anketlerinin performansına yönelik kanıtlar sınırlıdır [28]. Yaşam kalitesi veya hastalığa özel formların kullanımının tedavinin sonucu üzerinde bir etkisi olup olmadığını gösteren hiçbir kanıt yoktur.

Farklı üriner semptom formlarının ve PROM'ların ayrıntılı açıklaması bu kılavuzun kapsamı dışındadır. Daha fazla bilgi için, PRO değerlendirmesine ilişkin 6. Uluslararası İnkontinans incelemesini tavsiye ediyoruz [29]. Bugüne kadar AÜSS'li kadınların değerlendirilmesi için tüm gereksinimleri karşılayan tek bir anket bulunmamaktadır. Klinisyenler, tedavi sonucunun değerlendirilmesi ve tedavi izlemi için, tek başına veya kombinasyon halinde kullanım için mevcut araçları gözden geçirmelidir [30].

3.2.1 Hasta anketleri için öneri ve kanıt özeti

Kanıt özeti	Kanıt Düzeyi
Geçerliliği onaylanmış, duruma özgü semptom skorları, AÜSS'nin taranmasında ve kategorize edilmesine yardımcı olur.	3
Geçerliliği onaylanmış, semptom skorları; AÜSS ve üriner inkontinansın şiddetini ölçer.	3
Hem duruma özel hem de genel sağlık durumu anketleri, mevcut sağlık durumunu ve tedaviden sonraki değişimi ölçer.	3
Hasta anketleri, ayrıntılı bir hasta muayenesinin yerini alamaz ve yalnızca eksiksiz tıbbi öykünün parçası olarak kullanılmalıdır.	4

Öneri	Güç Derecesi
Kadın AÜSS'nin standartlaştırılmış ilk değerlendirmesi ve takibinin bir parçası olarak geçerliliği onaylanmış uygun bir anket kullanın.	Güçlü

3.3 Mesane günlüğü

AÜSS'nin sıklığının ve şiddetinin ölçülmesi, AÜS disfonksiyonunun değerlendirilmesinde ve yönetiminde önemli bir adımdır. Mesane günlükleri, üriner inkontinansın sıklığı, nokturi epizodlarının sayısı vb. gibi semptomları ölçmek için yarı objektif bir yöntemdir. Ayrıca; işeme hacmi, 24 saatlik idrar hacmi veya gece atılan toplam idrar hacmi gibi ürodinamik değişkenleri de sayısal olarak belirler.

Günlükten elde edilen kanıtlar ile hastanın semptom derecelendirmesi arasındaki tutarsızlık, örneğin üriner inkontinans sıklığı, hasta danışmanlığı için faydalı olabilir. Sıvı alımı ve işeme hacmi ölçümü, tanıyı desteklemede, tedavi yönetiminde, 24 saatlik veya nokturnal poliüri tanımlamada faydalı olabilir. Günlükler ayrıca tedavi yanıtını izlemede ve klinik çalışmalarda yaygın olarak kullanılabilir. Şiddetli Üİ olan hastalarda, mesane günlüğünün 24 saatlik idrar çıkışını doğru olarak bildirmesi pek olası değildir.

Ortak terminoloji iyi bir şekilde tanımlanmıştır ve geniş ölçekte kabul görmüştür [1, 31]. Bununla birlikte, işeme günlüğü, sıklık/hacim tablosu, mesane günlüğü ve işeme günlüğü terimleri uzun yıllardır birbirinin yerine kullanılmaktadır; ancak yalnızca mesane günlükleri sıvı alımı, işeme sayısı, işeme hacimleri, üriner inkontinans sıklıkları, ped kullanımı, sıkışma şiddeti ve üriner inkontinans şiddeti hakkında bilgileri içerir, bunun için en az 24 saatlik bir kayıt olmalı. Kanıtları gözden geçirirken, tüm eşanlamlı arama terimleri dahil edilmiştir. İki çalışma, günlüklerin hem erkeklerde hem de kadınlarda tekrarlanabilirliğini göstermiştir [32, 33]. Diğer iki çalışma, mesane günlüğünün uygulanabilirliğini, güvenilirliğini ve geçerliliğini göstermiştir [34, 35]. Daha ileri çalışmalar, 24 saatlik bir süre içindeki günlük verilerin ve günlüklerde kaydedilen işeme hacimleri ile üroflowmetri çalışmalarındaki işeme hacimlerinin değişkenlik gösterdiğini ortaya koymuştur [36, 37].

Bir dizi gözlemsel çalışma, mesane günlüklerinden elde edilen veriler ile standart semptom değerlendirmesi arasında yakın bir korelasyon olduğunu göstermiştir [39-42]. Mesane günlükleri için gereken optimum gün sayısı, doğruluk ve uyum arasındaki dengeye dayalı gibi görünmektedir [43, 44]. Üç ila yedi gün arasındaki günlük süreleri literatürde rutin olarak bildirilmektedir.

3.3.1 Mesane günlüğü için öneriler ve kanıt özeti

Kanıt Özeti	Kanıt Düzeyi
3-7 günlük mesane günlükleri; ortalama işeme hacminin, gündüz ve gece sıklığının ve ürier inkontinans epizod sıklığının objektif ölçümü için güvenilir araçlardır.	2b
Mesane günlükleri değişime duyarlıdır ve güvenilir bir ölçüm sonucudur.	2b

Öneriler	Güç Derecesi
AÜSS'li kadın hastalardan, AÜSS'nin standart değerlendirmesinin bir parçası olarak bir mesane günlüğü doldurmalarını isteyin.	Güçlü
3 gün ve üzerinde sürelerde kaydedilmiş mesane günlüğü kullanın.	Güçlü

3.4 İdrar analizi ve idrar yolu enfeksiyonu

Ayıraç çubuğu (ölçüm çubuğu) ile yapılan idrar analizi; proteinüri, hematüri veya glikozüriyi gösterebilir, yine ileri inceleme gerektiren idrar yolu enfeksiyonu hakkında fikir verebilir. İYE'nin tanı ve tedavisi için lütfen ürolojik enfeksiyonlar kılavuzuna bakın [17].

İdrar ölçüm çubuğu testi, idrar semptomlarının İYE'ye bağlı olduğundan şüphelenilen hastalarda klinik değerlendirmede faydalı bir yardımcıdır. Nitrit ve lökosit esteraz için negatif idrar tahlili, AÜSS'li kadınlarda bakteriüriyi dışlayabilir [45] ve AÜSS'li tüm hastaların değerlendirilmesinde gerektiğinde idrar kültürü ile birlikte değerlendirilmelidir. İYE sırasında yeni başlangıçlı üriner inkontinans veya var olan AÜSS'nin kötüleşmesi meydana gelebilir [46] ve mevcut üriner inkontinans kötüleşebilir [47]. Huzurevinde kalanlarda asemptomatik bakteriüri eradikasyonundan sonra üriner inkontinans oranı ve şiddeti değişmedi [48].

3.4.1 İdrar analizi için öneriler ve kanıt özeti

Kanıt özeti	Kanıt Düzeyi
Nitrit ve lökosit esteraz için negatif idrar tahlili, AÜSS'li kadınlarda bakteriüriyi dışlayabilir.	3
Üriner inkontinans, İYE sırasında bir semptom olabilir ve İYE sırasında AÜSS artabilir.	3
İYE'nin gelişmesi, var olan üriner inkontinans semptomlarını kötüleştirir.	3
Üriner inkontinansı olan yaşlı huzurevi hastaları, asemptomatik bakteriüri tedavisinden fayda görmezler.	2

Öneriler	Güç Derecesi
AÜSS'li hastanın başlangıç değerlendirilmesinde idrar analizini uygulayın.	Güçlü
Eğer AÜSS'ye eşlik eden İYE mevcut ise hastayı enfeksiyon tedavisi sonrası tekrar değerlendirin.	Güçlü
Üriner inkontinansı iyileştirmek için asemptomatik bakteriüriyi tedavi etmeyin.	Güçlü

3.5 Postmiksiyonel rezidü hacim

Postmiksiyonel Rezidü (PMR) hacim, işeme sonrasında mesanede kalan idrar miktarıdır. Bu, işeme etkinliğinin bir ölçüsüdür ve bir dizi katkıda bulunan faktörden etkilenir. Anlamlı PMR hacminin saptanması önemlidir çünkü semptomları kötüleştirebilir ve daha nadir olarak İYE, üst üriner sistem dilatasyonu ve böbrek yetmezliği ile ilişkili olabilir. Hem mesane çıkım tıkanıklığı hem de detrüsör yetersiz etkinliği (DU), anlamlı PMR hacminin geliştirilmesine potansiyel olarak katkıda bulunabilir. PMR, mesane kateterizasyonu veya ultrason yardımı ile ölçülebilir.

PMR hacmini araştıran çoğu çalışma, nörojenik üriner inkontinansı olanlar da dahil olmak üzere karışık popülasyonları değerlendirmiştir. Genel olarak, PMR hacmine ilişkin veriler, nörojenik olmayan AÜSS'si olan kadınlara dikkatle uygulanabilir. PMR hacmini ölçmek için en iyi yöntemi araştıran çalışmaların sonuçları [48-53], olumlu risk-fayda profili nedeniyle PMR hacminin ultrason ölçümünün kateterizasyona tercih edilmesi konusunda fikir birliğine varmıştır.

AÜSS'li hastalarda anlamlı PMR hacminin prevalansı, anormal bir PMR hacminin standart bir tanımının olmaması nedeniyle belirsizdir. Anlamlı AÜSS veya pelvik organ semptomları olmayan peri- ve postmenopozal kadınlarda, %95'inde PMR hacmi < 100 mL oalrak bulunmuştur [54]. Sıkışma tipi üriner inkontinanslı kadınlarda, vakaların sadece %10'unda PMR hacmi > 100 mL bulundu [55]. Diğer araştırmalar, yüksek bir PMR hacminin pelvik organ prolapsusu, işeme semptomları ve stres üriner inkontinans yokluğu ile ilişkili olduğunu bulmuştur [54, 56-58]. Stres üriner inkontinanslı kadınlarda; ortalama PMR hacmi, kateterizasyon ile ölçülen 39 mL ve US ile ölçülen 63 mL'dir ve bu kadınların %16'sında PMR hacmi > 100 mL'dir [59]. Bazı yazarlar, çoğu kadının asemptomatik kalabilmesine ve dolayısıyla klinik durumun dikkate alınasını zorunlu kılmasına rağmen [55], PMR hacminin > 100 mL'nin anlamlı olduğunu düşünmenin makul olduğunu öne sürmüşlerdir. Kadınlarda anlamlı bir PMR hacmi sınırının ne olduğu konusunda fikir birliği yoktur; bu nedenle Panel, mesane hacmi verimliliğinin (Bladder Volume Efficiency, BVE) ek kullanımını önerir. Mesane hacmi verimliliği, hasta tarafından boşaltılan hacmin toplam mesane hacmine oranıdır. Mesane hacmi verimliliği yüzde olarak hesaplanabilir: BVE = işeme hacmi (Voiding Volume, VV)/(VV+PMR) × 100. Bu, kötü işemeyi değerlendirmek için daha güvenilir bir parametre olabilir [46].

3.5.1 *Postmiksiyonel rezidü hacim için öneriler ve kanıt özeti*

Kanıt Özeti	Kanıt Düzeyi
AÜSS, asemptomatik popülasyon gruplarına kıyasla daha yüksek bir PMR hacmi ile ilişkilidir.	2

Öneriler	Güç Derecesi
AÜSS'li hastalarda ilk değerlendirme sırasında postmiksiyonel rezidü (PMR) hacmi ölçün.	Güçlü
PMR hacmi ölçümü için ultrason kullanın.	Güçlü
İşeme disfonksiyonuna neden olabilecek veya kötüleştirebilecek tedavileri alan hastalarda PMR hacmini izleyin.	Güçlü
PMR hacmini ölçerken ek bir parametre olarak mesane hacmi verimliliğini hesaplayın.	Zayıf

3.6 Ürodinami

Ürodinamik testler, tanı koymayı sağlamaya veya tanıyı doğrulamaya, tedavi sonucunu tahmin etmeye veya sonuçlarla ilgili tartışmayı kolaylaştırmaya yardımcı olabileceği inancıyla, klinik tanıya ek olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Ürodinamik değerlendirmenin en basit şekli üroflowmetridir. PMR hacmine (Önceki bölümde bahsedilmiştir) ek olarak maksimum akış hızı (Qmax), işeme hacmi ve işeme eğrisinin şekli, değerlendirilmesi gereken en önemli hususlardır [29]. Qmax'ın hacme bağımlı olması nedeniyle mesane yeterince dolu olmalıdır [60, 61]. Erkeklerde minimum 150 mL'lik bir işeme hacmi tavsiye edilir, ancak kadınlarda bir hacim eşiği önermek için çok az kanıt vardır. Hastaya işemenin günlük hayatındaki işemenin temsili olup olmadığını sormak önemlidir.

İnvaziv ürodinamik testler bazen AÜSS'nin invaziv tedavisinden önce yapılır. Bu testler çok kanallı sistometri ve basınç-akım çalışmalarını, ambulatuar ürodinamik ölçüm, video-ürodinamiyi ve uretral basınç profilometrisi ve valsalva kaçak noktası basıncı (Valsalva Leak Point Pressure, VLPP) gibi farklı uretral fonksiyon testlerini içerir. International Continence Society (ICS) ve United Kingdom Continence Society (UKCS), ürodinamik test performansını ve raporlamayı optimize etmek için standartlar belirlemiştir [62, 63]. İyi bir ürodinamik çalışmada, hastanın semptomlarının tekrarlanması, kayıtların kalite kontrol için belgelenmesi ve sonuçların klinik problem bağlamında yorumlanması gerekmektedir; aynı bireyde fizyolojik değişkenlik olabileceği akılda tutulmalıdır [62]. Detrüsör basıncı ve mesane çıkım tıkanıklığı ölçümü için non-invaziv alternatifler arasında transabdominal yoldan kızılötesine yakın spektroskopisi ve ultrason detrüsör duvar kalınlığı analizi yer alır, ancak bu teknikler henüz rutin klinik uygulamada benimsenmemiştir.

Aşırı aktif mesane, stres üriner inkontinans, mesane çıkım tıkanıklığı ve yetersiz aktif mesanede ürodinamik testin rolüyle ilgili ayrıntılı bilgi bu kılavuzun ilgili bölümlerinde bulunabilir.

3.6.1 *Değişkenlik*

Çoğu fizyolojik testte olduğu gibi, ürodinamik sonuçlarda değişkenlik vardır. Bu değişkenliğin ürodinamik testin tekrarlanabilirliği, tanısal doğruluğu ve tahmin değeri açısından sonuçları vardır. Sistometri ve basınç-akım çalışmalarında, bir dizi ölçümün yalnızca hastanın semptomlarının tekrarlanması halinde yeterli olduğu belirtilmiştir [62]. Sistometrik ve basınç-akım çalışmalarının aynı seansta tekrarlanabilirliğini değerlendiren çalışmalarda çelişkili bulgular bildirilmiştir [64, 65]. Maksimum uretral kapanma basıncı (Maximum Urethral Closure Pressure, MUCP) ölçümünün tekrarlanabilirliği hakkında da çelişkili kanıtlar vardır [64, 65]. MUCP kaydetmenin bir yöntemi, anlamlı bir şekilde bir başkasıyla karşılaştırılamaz [65, 66]. Valsava kaçak noktası basınç ölçümü (VLPP) standart değildir ve tekrarlanabilirliği hakkında çok az kanıt vardır. Nörolojik olmayan hastalarda ambulatuar ölçümün tekrarlanabilirliği üzerine hiçbir çalışma yayınlanmamıştır [29].

3.6.2 *Tanının doğruluğu*

Klinik tanı ve sistometrik bulgular bazen korelasyon göstermez [67, 68] ve asemptomatik kadınlarda ürodinamik testlerde anormallikler olabilir. AÜS fonksiyonunun değerlendirilmesinde ürodinamik tanı sıklıkla referans olarak alındığından, bu AÜS fonksiyonu değerlendiren diğer testlerinin yanlı olabileceği anlamına gelir. Stres üriner inkontinansta uretral basınç profilometrisinin [69] ve uretral geri-direnç basıncı ölçümünün tanısal doğruluğu zayıftır [29]. Stres üriner inkontinansın cerrahi tedavisi için seçilen bir kadın kohortunda; valsava kaçak noktası basıncının, üriner inkontinansın şiddetini güvenilir bir şekilde değerlendirmediği gösterildi. [70]. Uretral basınç reflektometrisinin tanısal doğruluğu daha yüksek olabilir ancak klinik rolü belirsizliğini koruyor [71]. Ambulatuvar ürodinami, normalden beklenmeyen fizyolojik değişikliği konvansiyonel sistometriden daha sık saptayabilir, ancak bunun klinik önemi de belirsizdir [72, 73].

İşeme sırasında akış hızı ve detrüsör basıncının eş zamanlı ölçüldüğü bir basınç-akım çalışmasında; zayıf akım hızı ve PMR hacminin, mesane çıkım tıkanıklığı, yetersiz mesane kasılma gücü/detrüsör yetersizliği veya bunların bir kombinasyonundan mı kaynaklandığını ortaya çıkarabilir. Ayrıca pelvik taban gevşemesinin derecesi hakkında bilgi verebilir ve böylece disfonksiyonel işemeyi teşhis edebilir. Kadınlarda mesane çıkım tıkanıklığını tanımlamak için çeşitli öneriler yapılmıştır. Bu tanımlar basınç akım çalışması veya üroflowmetri sırasında elde edilen $P_{detQmax}$, maksimum P_{det} veya Q_{max} değerlerini temel alır. Bu ölçümler bazen floroskopik görüntüleme sırasındaki bulgularla birleştirilir (bkz. Bölüm 4.5.4.8) [74, 75]. Erkeklerdeki durumun aksine, kadınlarda mesane çıkım tıkanıklığı tanısı için yaygın olarak kabul edilen bir eşik yoktur. Mesane kasılma gücü parametreleri; bir basınç-akım çalışması veya durdurma testlerinde [75] saptanan detrüsör basıncı ve akış hızından elde edilir, ancak yine, doğruluğu zayıftır. Bu parametreler kasılmanın gücünü tahmin etmesine rağmen, hızını ve sürdürülebilirliğini göz ardı ederler (bkz. Bölüm 4.4.3.2) [76]. Anatomik veya fonksiyonel olabilen tıkalı işeme bölgesini saptamak için bir video-ürodinamik çalışma yararlı olabilir [77]. Ayrıca, videoürodinami, mesane divertikülünü veya büyük reflüyü (basıncı düşüren bir rezervuar) saptayabilir.

3.6.3 ***Prediktif değer***

Ürodinamik değerlendirmenin yapılması, yalnızca daha etkili klinik bakıma ve daha iyi sonuçlara yol açması halinde faydalıdır. Sekiz randomize kontrollü çalışmanın (RCT) yer aldığı bir Cochrane incelemesinde; üriner inkontinanslı kadınlarda, ürodinamik testlerin kullanılmasının ilaç yazma olasılığını artırdığını ve ameliyat olma olasılığını artırmadığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, karar verme üzerindeki bu etkinin tedavinin klinik sonucunu değiştirdiğine dair bir kanıt yoktu [78]. Çoğu RCT, komplike olmayan SUI'si olan kadınlar da dahil olmak üzere, sadece SUI üzerinde ürodinamik testlerin faydasını ele almıştır. Sadece muayenehane değerlendirmesi olan kadınlar ile hastanın kendisinin bildirdiği SÜİ'si (veya stres baskın MÜİ) olup ürodinami yoluyla araştırılan kadınlarda, cerrahi sonuçları karşılaştıran dört RCT'yi içeren bir meta-analiz, kür ve komplikasyon oranlarında hiçbir fark olmadığını bulmuştur [79]. Buna karşılık, büyük bir retrospektif çok merkezli çalışma, büyük RCT'lerde kullanılan tanımlara göre, hastaların sadece %36'sının komplikasyonsuz olarak tanımlandığını bulmuştur [80]. 2053 hastanın 1276'sında (%62,2) ürodinamik gözlemler pre-ürodinamik tanı ile uyumlu değildi. 394 hastada (%19.2) işeme disfonksiyonları ürodinamik olarak teşhis edildi ve verileri mevcut olan 1582 hastanın 304'ünde (%19.2) ürodinamik bulgular nedeniyle planlanan cerrahi iptal veya modifiye edildi [81].

Uretral fonksiyon testlerinin prediktif değeri belirsizliğini koruyor. Gözlemsel çalışmalarda, bu testlerin sonuçları ile SUI cerrahisinden sonraki başarı veya başarısızlık arasında tutarlı bir korelasyon yoktu [40-42, 82]. Aynısı, bir RCT'nin [83] ikincil analizi için de geçerliydi.

Stresin baskın olduğu MUI'li kadınlarda preoperatif detrüsör aşırı aktivitesinin (Detrüsör Overactivity, DO) varlığı, postoperatif UUI ile ilişkilendirilmiştir, ancak orta uretral askı (MUS) cerrahisi veya kolpo-süspansiyonunu takiben genel tedavi başarısızlığını öngörmemiştir [83]. AAM semptomları olan hastalarda antimuskarinikler, onabotulinumtoksinA ve sakral sinir stimülasyonu üzerine yapılan çalışmalarda; DO'nun ürodinamik tanısının, tedavi yanıtı için hiçbir prediktif değeri yoktu [84, 85]. Ogmentasyon sistoplastisi, DO'yu ortadan kaldırmayı, mesane kompliyansını iyileştirmeyi ve fonksiyonel mesane kapasitesini artırmayı amaçlar; ancak preoperatif ürodinaminin, sonucu öngörüp görmediğine dair rehberlik edecek hiçbir kanıt yoktur. Bununla birlikte çoğu klinisyen, büyütme sistoplastisini düşünmeden önce ameliyat öncesi ürodinamiyi gerekli görür.

Bir basınç-akış çalışması, işeme disfonksiyonunun bir nedeni olarak mesane çıkım tıkanıklığını detrüsör yetersiz etkinliğinde (Detrüsör Underactivity, DU) ayırt edebilir. Bununla birlikte, SUI nedeni ile cerrahi bir prosedürden sonra işeme disfonksiyonu için yapılan bir çalışmada, parametrelerin tahmin değeri düşüktür. Düşük preoperatif akış hızı ve düşük detrüsör işeme basıncının; sırasıyla, gerilimsiz vajinal bant (TVT) ve otolog fasyal askı prosedüründen sonra işeme disfonksiyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [86-88]. Akış hızı ve detrüsör basıncını birleştiren mesane kontraksiyon gücü parametreleri, otolog fasyal sling sonrası işeme disfonksiyonunu yalnızca kötü bir şekilde öngördü [89]. TVT, Burch kolpo-süspansiyon ve otolog fasyal slingin iki yüksek kaliteli cerrahi çalışmasının post hoc analizi; düşük preoperatif PMR hacmi olan seçilmiş bir kadın popülasyonunda, hiçbir preoperatif ürodinamik parametrenin postoperatif işeme disfonksiyonunu öngörmediğini gösterdi [90, 91].

Panel, optimum yönetim stratejisini seçmek için ürodinami test sonuçlarını kullanmanın değerli olabileceğini kabul etmektedir; ancak, bu tür testlerin tahmin değerine ilişkin tutarsız kanıtlar vardır. Ürodinami ve klinik değerlendirme (yani, öykü ve muayene ile) uyumsuz olduğunda, invaziv tedaviler düşünülmeden önce tanının doğru olduğundan emin olmak için klinik semptomların ve araştırma sonuçlarının dikkatli bir şekilde yeniden değerlendirilmesi gerekir. Uzman görüşü, ürodinamik testi AÜS fonksiyonunun en kapsamlı analizi olarak kabul eder. Ürodinaminin birincil amacı, hastanın semptomlarının yeniden gerçekleştirilmesini içerir. Ürodinamiden elde edilen bilgiler, invaziv tedaviye ilişkin beklentileri tartışmak ve yönetmek için çok değerli olabilir.

3.6.4 *Ürodinami için öneriler ve kanıt özeti*

Kanıt Özeti	Kanıt Düzeyi
Ürodinami AÜS fonksiyonu hakkında kapsamlı bilgi sağlar	4
Çoğu ürodinamik parametre aynı seans içinde ve zaman içinde değişkenlik gösterir ve bu klinik yorumu sınırlayabilir.	3
Uretral fonksiyonu ölçmek için farklı teknikler; iyi bir test-tekrar test güvenilirliğine sahip olabilir, ancak diğer ürodinamik testlerle veya üriner inkontinansın ciddiyeti ile tutarlı bir şekilde korelasyon göstermez.	3
Öykü ve ürodinamik sonuçlar arasında tutarsızlık olabilir.	3
Detrüsör aşırı aktivitesinin ürodinamik tanısı, aşırı aktif mesaneli hastalarda tedavi sonuçlarını etkilemez.	1a
Komplike olmayan, klinik olarak gösterilebilir stres ürine inkontinansı olan kadınlarda ameliyat öncesi ürodinami, stres üriner inkontinans cerrahisinin sonucunu iyileştirmez.	1b
Uretral fonksiyon testlerinin sonuçları ile stres üriner inkontinans cerrahisinden sonraki başarı veya başarısızlık arasında tutarlı bir ilişki yoktur.	3
Preoperatif detrüsör aşırı aktivitesinin, mikst üriner inkontinanslı kadınlarda cerrahi başarısızlığı ile ilişkili olduğuna dair tutarlı bir kanıt yoktur.	3
Preoperatif detrüsör aşırı aktivitesinin varlığı, stres üriner inkontinans için cerrahi geçiren kadınlarda postoperatif sıkışmanın devam etmesi ile ilişkili olabilir.	3

Öneriler	Güç Derecesi
AÜSS'li hastalarda ürodinami gerçekleştirirken Uluslararası Kontinans Derneği tarafından açıklanan iyi ürodinamik uygulama standartlarına uyun.	Güçlü
Komplike olmayan stres üriner inkontinans için tedavi sunarken rutin olarak ürodinami yapmayın.	Güçlü
Komplike olmayan aşırı aktif mesane semptomları olan hastalara birinci basamak tedavi sunarken rutin olarak ürodinami yapmayın.	Güçlü
Bulgular invaziv tedavi seçimini değiştirebilecekse ürodinami yapın.	Zayıf
Esas olarak uretral fonksiyon testleri olduklarından, idrar kaçırma şiddetini derecelendirmek için uretral basınç profilometrisi veya kaçak noktası basıncını kullanmayın.	Güçlü

3.7 Ped testi

Belirli bir süre boyunca veya bir fiziksel egzersiz protokolü sırasında giyilen bir emici ped kullanılarak idrar kaybının ölçülmesi, üriner inkontinansın varlığını ve şiddetini ölçmek, ayrıca tedaviye yanıtın nesnel bir kanıtını sağlamak için kullanılabilir.

Üriner inkontinanslı kadında, ped testlerinin klinik faydası iki sistemik derlemede değerlendirilmiştir [92, 93]. Standart bir egzersiz protokolü ve 1,4 g tanı eşiği kullanan 1 saatlik bir ped testi, stres ve mikst üriner inkontinans semptomları için iyi bir özgüllük ancak daha düşük duyarlılık gösterir. 4,4 g'lık bir eşik kullanan 24 saatlik bir ped testi daha tekrarlanabilirdir ancak aktivite düzeyine göre değişkenlik göstererek standardize edilmesi zordur [94]. Bir piridyum ped testi, genital prolapsusu olan kadınlarda stres üriner inkontinansın saptanmasında, özellikle prolapsus hastalarında %10'a varan oranda gizli inkontinansın belirlenmesinde ürodinami çalışmaları ile orta düzeyde uyum göstermiştir [19]. Bir piridyum ped testi, günde üç kez 200 mg piridyum alan hastaların, pedde turuncu bir leke olup olmadığını kaydetmesinden ve boyama ile ilişkili sızıntı tipini stres veya aciliyet olarak nitelendirilmesinden oluşur.

Belirli bir kısa dereceli egzersiz protokolüne sahip bir ped testinin de tanısal değeri vardır; ancak negatif bir test, artan provokasyon derecesi ile tekrarlanmalıdır [95]. Ped testlerinin şiddeti ölçmede ve tedavinin sonucunu tahmin etmedeki faydası belirsizdir [92, 96, 97]. Ped testleri, başarılı tedaviyi takiben değişime yanıt verir [98]. 25 kadından oluşan küçük bir çalışmada, Standart bir mesane hacmi (sistometrik kapasitenin %50'si) kullanılarak yapılan ped testinin, üriner inkontinansın daha güvenilir bir şekilde değerlendirilmesine olanak sağladığı önerilmiştir [99]. Bir tip ped testinin diğerinden üstün olduğuna dair bir kanıt yoktur.

3.7.1 Ped testi için öneriler ve kanıt özeti

Kanıt Özeti	Kanıt Düzeyi
Bir ped testi, üriner inkontinansı doğru bir şekilde teşhis edebilir.	2
Mesane hacminin ve provokasyon derecesinin standardizasyonu, tekrarlanabilirliği artırır.	2

Yirmi dört saat, tanısal doğruluk ve uyumu dengelemek için evde yapılan testler için yeterli bir süredir.	2
Ped testlerinde sızan idrar hacmindeki değişiklik, tedavi sonucunu ölçmek için kullanılabilir.	2
Ped testleri, araştırma ortamında yararlı bir araç olabilir ve klinik uygulamada isteğe bağlı kullanılabilir.	4

Öneriler	Güç Derecesi
Bir ped testi yapıldığında standart süre ve aktivite protokolü kullanın.	Güçlü
Özellikle tedaviye yanıtı değerlendirmek için üriner inkontinans miktarının sayısal olarak belirlenmesi gerektiğinde bir ped testi kullanın.	Zayıf

3.8 Görüntüleme

Görüntüleme, AÜSS'ye neden olabilecek anatomik ve fonksiyonel anormallikleri anlamamızı geliştirir. Klinik uygulamada, anatomi ve fonksiyon arasındaki ilişkiyi anlamak için görüntüleme kullanılır. Ultrason ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG), pelvik tabanın değerlendirilmesinde röntgen görüntülemenin yerini büyük ölçüde almıştır. Ultrason, üç boyutlu (3B) ve 4 boyutlu (dinamik) görüntüleri daha düşük maliyetle ve daha geniş kullanılabilirlik yeteneği nedeniyle bazen MRG'ya tercih edilir

Yüksek basınçlı mesane, şiddetli pelvik organ prolapsusu veya kronik idrar retansiyonundan şüphelenilmedikçe, teşhis edilmedikçe veya anormal böbrek fonksiyon testleri gözlemlenmedikçe üst üriner sistemi görüntülemeye gerek yoktur. Bir üst üsriner sistem anomalisinin veya üretero-vajinal fistülün neden olduğu şüpheli üriner inkontinans vakalarında, Üst üriner sistem görüntülemesi (ürografi, bilgisayarlı tomografi [BT]) gerçekleştirilebilir [100].

*3.8.1 **Ultrason***

AÜS ultrasonografisi, AÜSS'li kadınlarda ve hematüri ile başvuran olgularda ayırıcı tanıda rol oynar.

Ultrasonografi, 1980'lerden beri üriner inkontinans ve pelvik tabanın değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Abdominal, transvajinal, transrektal, perineal ve transuretral gibi farklı görüntüleme yaklaşımları tariflenmiştir. Mesane boynu ve uretra kolayca görülebilir ve istirahatte, ıkınma, öksürme ve pelvik taban kasılması sırasında ölçümler yapılabilir. Örneğin stres üriner inkontinans tanısında değerlendirilen parametreler arasında mesane boynu mobilitesi , üretro-vezikal açı ve uretral rotasyon yer alır [101, 102]. Ultrasonografi, pelvik taban kasını ve işlevini değerlendirmek için kullanılabilir. Pelvik taban kasının kasılması, pelvik yapıların yer değiştirmesine neden olur ve bu ultrasonda kolayca görüntülenebilir. Levator ani kasının bütünlüğü 3 boyutlu transperineal ultrason ile belirlenebilir. Ultrason ayrıca, tedavi sonrası semptomların devam etmesiyle ilişkili durumlarda, AÜS ve pelvik taban anatomisindeki değişiklikler hakkında bilgi sağlayabilir [103]. Ultrasonun özel rolü, uygulanabilir olduğunda bu kılavuzun duruma özel bölümlerinde tartışılmaktadır.

*3.8.2 **Detrüsör duvar kalınlığı***

Aşırı aktif mesane sendromu detrüsör aşırı aktivitesi ile bağlantılı olduğundan, sık detrüsör kasılmalarının detrüsör/mesane duvar kalınlığını (Detrüsör/Bladder Wall Thickness, DWT/BWT) artırabileceği varsayılmıştır. Detrüsör duvar kalınlığı ölçümü için; transvajinal ultrason, transabdominal ve transperineal yaklaşımlardan daha az gözlemciler arası değişkenlik ile daha doğru görünmektedir [104]. Detrüsör duvar kalınlığı için 4,4 ila 6,5 mm arasında birkaç eşik değeri önerilmiştir. Diğer çalışmalar çelişkilidir ve bu korelasyonu bulamadı. Aşırı aktif mesane ile artan BWT/DWT [105] arasındaki ilişki konusunda bir fikir birliği yoktur ve BWT/DWT görüntülemenin, aşırı aktif mesane yönetimini iyileştirdiğine dair bir kanıt yoktur. Mesane duvar kalınlığı ölçümü için yaygın olarak kabul edilen, standardize edilmiş bir mesane doluluk hacmi yoktur.

İşeme güçlüğü semptomları (idrara geç başlama, kesintili ve zayıf idrar akımı) olan 227 kadını içeren retrospektif bir çalışmada, serbest üroflovmetri ve rezidüel idrar ölçümleri ile 74 kadına (%32.6) işeme disfonksiyonu tanısı kondu. Detrüsör aşırı aktivitesinin etkisi kontrol edilirken, detrüsör duvar kalınlığı ile basınç-akım çalışmalarında ve serbest üroflovmetride, işeme fonksiyonunun farklı parametreleri arasındaki ilişkiler incelenmiştir. Sonuçlar, detrüsör duvar kalınlığının mesane çıkım tıkanıklığını gösterebilecek herhangi bir ürodinamik parametre ile ilişkili olmadığını gösterdi [106].

*3.8.3 **Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)***

MRG'nin, pelvik organ prolapsusu ve pelvik taban desteğinin bütünlüğü dahil olmak üzere iyi bir global pelvik taban değerlendirmesi sağladığı konusunda genel bir fikir birliği vardır [107]. Bununla birlikte, gözlemciler arasında MRG yorumunda büyük bir farklılık vardır [108] ve AÜSS/Üriner inkontinans yönetiminde klinik yararlılığını destekleyen çok az kanıt vardır. Pelvik organ prolapsusunun MRG değerlendirmesinin klinik olarak vajinal muayeneden daha yararlı olduğuna dair kesin bir kanıt yoktur. Çalışmalar, stres üriner inkontinansta, mid-uretral sling yerleştirme mekanizmasını değerlendirmek için görüntüleme kullanımını değerlendirdi. Bir çalışma, mid-uretral sling yerleştirilmesinin orta uretranın hareketliliğini azalttığını, ancak mesane boynunun hareketini azaltmadığını öne sürdü [109]. Mid-uretral sling'i takiben, symphysis pubis ve askı (görüntüleme ile değerlendirilen) arasındaki mesafenin fazla olmasının, stres üriner inkontinansın daha düşük kür şansı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [110].

3.8.3.1 ***Görüntüleme için öneri ve kanıt özeti***

Kanıt Özeti	Kanıt Düzeyi
AÜSS'nin değerlendirilmesinde veya yönetiminde rutin üriner sistem görüntülemenin yararlı olduğuna dair tutarlı bir kanıt yoktur.	3
Aşırı aktif mesane yönetiminde mesane/detrüsör duvar kalınlık ölçümünün yararlı olduğuna dair tutarlı bir kanıt yoktur.	3

Öneri	Güç Derecesi
AÜSS değerlendirmesinin bir parçası olarak rutin olarak üst üriner sistem veya alt üriner sistem görüntülemesi yapmayın.	Güçlü

3.9 İdrar Biyobelirteçleri ve mikrobiyota

AÜS disfonksiyonunun tanısında üriner biyobelirteçlerin rolüne ilgi son yıllarda artmıştır. Nerve growth factor (NGF), brain derived neurotrophic factor (BDNF), prostaglandin E2, adenosin trifosfat (ATP) ve mesane dokusundaki purinerjik reseptörler (P2X), aşırı aktif mesane için biyobelirteçler olarak incelenmiştir. Serum beta natriuretic peptide (BNP), idrar 6-sülfatoksimelatonin ve C-reaktif protein (CRP), melatonin, vazopressin düzeyleri nokturi ile ilişkili olarak incelenmiştir. Stres üriner inkontinans için üriner IL 12-70, üriner NGF, tip I kollajenin N-telopeptidi (NTx) ve idrar mikrobiyomu incelenmiştir. Halihazırda, üriner biyobelirteçleri araştıran çalışmalar, karıştırıcı değişkenlerin kontrol edilememesi nedeniyle metodolojik olarak sınırlıdır ve sonuçlar çelişkilidir [111].

Başka bir keşif alanı, kadınlarda çeşitli üriner inkontinans ve diğer AÜS hastalıklarının tanımlanmasında ve ayırt edilmesinde üriner mikrobiyomun rolüdür. Bir sistemik derleme, sağlıklı kontrollere kıyasla farklı üriner inkontinans türleri olan kadınlar arasında Lactobacillus, Gardnerella ve Atopobium vajinae gibi bakterilerin türleri ve göreli oranlarındaki farklılıkları gösteren çalışmaları tanımladı. İdrar mikrobiyomunun, kadınların antikolinerjik tedavi yanıtına verdiği yanıta bağlı olarak da farklılık gösterdiği gösterilmiştir [112]. AÜSS'li kadınlar için klinik incelemede, idrar mikrobiyomu değerlendirmesinin yeri tam olarak tanımlanmadan önce daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

AAM'deki biyobelirteçlerin tanısal etkinliği hakkında daha fazla bilgi bölüm 4.1.3.3'te bulunabilir.

3.9.1 ***İdrar biyobelirteçleri için öneri ve kanıt özeti***

Kanıt Özeti	Kanıt Düzeyi
Kadınlarda AÜS hastalığı için üriner biyobelirteçlerin tanısal doğruluğu ve geçerliliği hakkında yeterli kanıt yoktur.	3
Üriner mikrobiyomdaki farklılıkların, üriner inkontinans dahil olmak üzere kadınlarda farklı AÜS işlev bozukluğu tipleri ve tedaviye farklı yanıtlarla ilişkili olduğu bulunmuştur.	3

Öneri	Güç Derecesi
Kadınlarda AÜS hastalığının tanı ve tedavisinde idrar biyobelirteçlerine veya idrar mikrobiyomunu değerlendirmeye rutin olarak başvurmayın.	Güçlü

4. HASTALIK YÖNETİMİ

4.1 Aşırı Aktif Mesane

4.1.1 ***Epidemiyoloji, etyoloji, patofizyoloji***

Aşırı aktif mesane (AAM), ICS tarafından "Üriner sistem enfeksiyonu veya başka belirgin bir patolojinin yokluğunda; üriner inkontinansın varlığı veya yokluğunda, genellikle sıklık ve nokturinin eşlik ettiği ani idrar sıkışması (üriner urgency)" olarak tanımlanır [113]. Aşırı aktif mesane QoL üzerinde olumsuz etkileri olabilen kronik bir durumdur. Ayırt edici ürodinamik özellik detrüsör aşırı aktivitesidir; ancak bu, kısmen ürodinamik değerlendirme sırasında semptomların yeniden tekrarlanamaması nedeniyle aşırı aktif mesane hastalarının büyük bir kısmında gösterilemeyebilir.

EPIC (EPidemiology of InContinence) çalışması, AÜSS ve AAM prevalansına ilişkin en büyük nüfus temelli araştırmalardan biriydi [114]. Kanada, Almanya, İtalya, İsveç ve Birleşik Krallık dahil olmak üzere beş ülkede gerçekleştirilen, 18 yaşından büyük yetişkinlere yönelik kesitsel bir telefon anketidir. Çalışma 19.000'nin üze-

rinde katılımcıyı içeriyordu ve AAM semptomlarının genel prevalansının %11.8 (erkeklerde %10,8 ve kadınlarda %12.8) olduğunu gösterdi. Diğer çalışmalar, genel olarak yaşla birlikte artan oranlarla, %30 ila %40'a varan prevalanslar bildirmiştir [5].

AAM'nin patofizyolojisini açıklamak için, esas olarak mesaneye ve uretraya giden inhibitör ve uyarıcı nöral yollardaki dengesizlikler veya mesane kas reseptörlerinin duyarlılığı ile ilgili çeşitli teoriler önerilmiştir. Bununla birlikte, kesin olarak tanımlanabilir bir neden tespit edilmemiştir.

4.1.2 ***Sınıflandırma***

Aşırı aktif mesane, eşlik eden üriner inkontinansın varlığına veya yokluğuna bağlı olarak genellikle ıslak ve kuru olarak sınıflandırılır.

4.1.3 ***Tanısal değerlendirme***

AAM semptomlarının değerlendirilmesi, AÜSS'li kadınların genel değerlendirme yolunu takip eder.

4.1.3.1 Mesane günlüğü

Günlükler, özellikle sıklık, sıkışma(urgency) ve üriner inkontinans semptomlarını belirlemede ve ölçmede yardımcıdır, zaman içindeki değişimi veya tedaviye yanıtı değerlendirmede değerli olabilir. Birkaç gözlemsel çalışma, mesane günlüklerinden elde edilen veriler ile standart semptom değerlendirmesi arasında yakın bir ilişki olduğunu göstermiştir [39-42]. Mesane günlükleri için gereken optimum gün sayısı, doğruluk ve uyum arasındaki dengeye dayalı gibi görünmektedir. Üç ila yedi günlük süreler literatürde rutin olarak kullanılmaktadır.

4.1.3.2 Ürodinami

Ürodinami, detrüsör aşırı aktivitesinin varlığını belirlemede esastır; ancak yokluğu, yalnızca semptomlara dayanan AAM tanısının konulmasını engellemez.

Yedi randomize kontrollü çalışmanın bir Cochrane incelemesinde, ürodinamik testlerin kullanılmasının ilaç yazma veya ameliyattan kaçınma olasılığını artırdığını gösterdi. Bununla birlikte, karar verme üzerindeki bu etkinin tedavinin klinik sonucunu değiştirdiğine dair bir kanıt yoktu [78]. Fesoterodin ile plaseboyu karşılaştıran bir randomize kontrollü çalışmanın alt analizi [85], detrüsör aşırı aktivitesinin ürodinamik tanısının, tedavi yanıtı için hiçbir prediktif değeri olmadığını gösterdi.

4.1.3.3 Mesane günlüğü ve ürodinami için öneriler ve kanıt özeti

Kanıt Özeti	**Kanıt Düzeyi**
Üç ila yedi günlük mesane günlükleri, AAM semptomlarını ölçmede ve tedaviye yanıtı değerlendirmede yardımcı olabilir.	3
Detrüsör aşırı aktivitesinin ürodinamik tanısı, AAM'li hastalarda tedavi sonuçlarını etkilemez.	1a

Öneriler	**Güç Derecesi**
Aşırı aktif mesane (OAB) için ilk değerlendirmede, hastalardan en az üç günlük bir mesane günlüğü doldurmasını isteyin.	Güçlü
Komplike olmayan AAM semptomları olan hastalara birinci basamak tedavi sunarken rutin olarak ürodinami yapmayın.	Güçlü

4.1.3.4 İdrar biyobelirteçleri

Bir sistemik derleme ve meta-analiz, idrar NGF'sinin (standart ortalama fark [SMD]: 1.45; %95 güven aralığı [CI]: 0.53-2.36), NGF/Cr oranının (SMD: 1.23; %95 CI: 0.67-1.78), BDNF/Cr oranının (SMD: 0,78; %95 CI: 0,006-1,50) ve BDNF/Cr oranının (Risk oranı [RR]: 0,78; %95 CI: 0,006-1,50) kadın AAM hastalarında sağlıklı kontrollere göre arttığını göstermiştir; ancak PGE2/Cr ve ATP/Cr oranları için bir fark bulunmadı [115]. Mevcut veriler, kadın hastalarda AAM yönetiminde üriner malondialdehit (UMDA), ATP ve sitokinler gibi diğer potansiyel biyobelirteçleri değerlendirmek için yetersizdir. AAM kadınlarda teşhis ve yönetim araçları olarak bu belirteçlerin potansiyellerini belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

4.1.4 ***Hastalık yönetimi***

4.1.4.1 Konservatif yönetim

Klinik uygulamada, genellikle en düşük zarar riskini taşıdıkları için cerrahi olmayan tedavilerin ilk olarak önerilmesi uzun zamandır bir gelenek olmuştur. Bu, farmakolojik olmayan konservatif tedaviler [örn., pelvik taban kas eğitimi (PTKE)] için geçerli olsa da AÜSS tedavisinde kullanılan bazı farmakolojik tedavilerin (örn. antikolinerjik ilaçlar), özellikle bilişsel işlevle ilgili yan etkilerine ilişkin artan endişeler ortaya çıkmıştır. Hastalar bu potansiyel risk konusunda tam olarak bilgilendirilmelidir.

4.1.4.1.1 Altta yatan hastalığın tanımlanması

AÜSS, özellikle yaşlı hastalarda, aşağıdakileri içeren çoklu komorbid durumlarla ilişkilidir:

- Kalp yetmezliği
- Kronik böbrek hastalığı
- Diyabet
- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
- Nörolojik hastalık
- Genel bilişsel bozukluk
- Uyku bozuklukları (Ör; Uyku apnesi)
- Depresyon
- Metabolik sendrom

İlişkili hastalığın iyileştirilmesinin üriner semptomların şiddetini azaltması mümkündür. Bununla birlikte, hastaların sıklıkla birden fazla durumu olduğundan bunu değerlendirmek genellikle zordur. Bununla birlikte, herhangi bir ilişkili komorbidite için başlanan yeni tedavi (genellikle hasta veya bakıcı tarafından) AÜSS'de bir bozulma ile ilişkilendirilmişse, bu durum gözden geçirilmelidir.

Tip 1 diyabetli orta yaşlı kadınları içeren bir çalışma, çalışmaya katılanların %10'unda sıkışma (urgency) üriner inkontinansı olduğunu gösterdi. Çalışma, tip 1 diyabetes mellitusun erken yoğun insülin tedavisi ile geleneksel insülin tedavisi arasında bir korelasyon göstermedi ve bu hastalarda hayatlarının sonraki dönemlerinde UI prevalansında hiçbir fark bulamadı [113].

4.1.4.1.1.1 Altta yatan hastalık tanımlamasıyla ilgili öneri ve kanıt özeti

Kanıt Özeti	**Kanıt Düzeyi**
Herhangi bir ilişkili komorbid durumu iyileştirmenin AAM'yi iyileştirdiğine dair kanıt eksikliği vardır.	3

Öneri	**Güç Derecesi**
Üriner inkontinansın gelişmesi veya kötüleşmesi ile ilişkili yeni ilaçları gözden geçirin.	Zayıf

4.1.4.1.2 Diğer ilaçların düzenlenmesi

AÜSS birçok ilacın yan etkileri olarak listelense de bu esas olarak kontrolsüz bireysel hasta raporlarından ve pazarlama sonrası izlemden elde edilmiştir. Az sayıda kontrollü çalışma AÜSS oluşumunu birincil sonuç olarak kullanmıştır veya plaseboya karşı istatistiksel olarak anlamlı AÜSS oluşumunu veya kötüleşme oranlarını değerlendirmek için güçlendirilmiştir. Bu nedenle çoğu durumda herhangi bir ilacın AAM/AÜSS'ye neden olduğundan emin olmak mümkün değildir.

Yapılandırılmış bir kapsam belirleme incelemesi, belirli ilaçların ayarlanmasının mevcut AAM semptomlarını değiştirip değiştiremeyeceğini ele alan herhangi bir çalışmayı belirleyemedi.

4.1.4.1.2.1 Diğer ilaçların (non-LUTS medication) düzenlenmesiyle ilgili öneriler ve kanıt özeti

Kanıt Özeti	**Kanıt Düzeyi**
Üroselektif olmayan ilaçların değiştirilmesinin AAM semptomlarını iyileştirebileceğine veya ortadan kaldırabileceğine dair çok az kanıt vardır.	3

Öneriler	**Güç Derecesi**
Aşırı aktif mesanesi olan tüm hastalardan güncel ilaç kullanım öyküsü alın.	Güçlü
AAM semptomlarının gelişimi veya kötüleşmesi ile ilişkili yeni ilaçları gözden geçirin.	Zayıf

4.1.4.1.3 İdrar bariyerleri

Aktif tedavi; sorunu tamamen ortadan kaldırmadığında, ertelendiğinde, mevcut olmadığında veya mümkün olmadığında; ıslak AAM veya sıkışma üriner inkontinansı olan kişiler için idrar bariyer yöntemleri önemlidir. Bazı kişiler, ilişkili riskleri olan aktif tedaviden ziyade idrar bariyer yöntemlerini tercih edebilir. Bu yöntemler; emici pedlerin, idrar sondalarının, harici toplama cihazlarının ve intravajinal cihazların kullanımını içerir. Ayrıntılı literatür özetleri, güncel Uluslararası Ürolojik Hastalıklar Konsültasyonu (ICUD) monografında [8] ve Avrupa Üroloji Hemşireleri Birliği kılavuz belgesinde [116] bulunabilir.

Farklı ped türlerini karşılaştıran altı randomize kontrollü çalışmadan oluşan bir sistemik derlemede, süper emici malzeme ile doldurulmuş pedlerin standart pedlerden daha iyi olduğu bulunmuştur, ancak tek kullanımlık pedlerin yıkanabilir pedlerden daha iyi olduğuna dair kanıtlar tutarsızdır [117]. Bir dizi üç çapraz randomize kontrollü çalışmada, farklı popülasyonlar için farklı ped tasarımlarının performansı incelendi [118, 119]. Hafif üriner inkontinansa sahip kadınlar için, tek kullanımlık yerleştirme pedleri(insert pads) (yıkanabilir iç çamaşırının içinde, washable pouch pants) en etkiliydi. Orta/şiddetli üriner inkontinansı olan yetişkinlerde, tek kullanımlık giyilebilir pedler (pull-up pants) kadınlar için daha etkiliydi.

Bir Cochrane incelemesi, farklı tipte uzun süreli kalıcı kateterleri karşılaştıran üç randomize kontrollü çalışamayı özetledi; bir kateter malzemesinin veya kateter tipinin diğerine üstün olduğuna dair hiçbir kanıt bulamadı [120]. Randomize olmayan çalışmaların bir sistemik derlemesinde; suprapubik veya uretral kateter drenajı kullanımı arasında İYE sonuçların veya üst üriner sistem değişiklikleri açsından hiçbir fark bulmadı; bununla birlikte, suprapubik kateteri olan hastalarda uretral komplikasyon görülme olasılığı daha düşüktü [121].

Kadınlarda katetere bağlı mesane rahatsızlığı önemli olabilir. Bu sorunu önlemek veya azaltmak için antikolinerjikler önerilmiştir, ancak kanıtların çoğu postoperatif dönemdeki klinik çalışmalardan gelmektedir ve sonuçlar tartışmalıdır [122-125]. Uzun süreli mesane kateterleri olan 40 kadın hasta (çoğu nörojenik) içeren retrospektif bir çalışma, intravezikal botulinum toksin enjeksiyonlarının mesane ağrısını, rahatsızlığını ve kateter baypasını/sızıntısını önlemeye yardımcı olduğunu buldu. Hastalar QoL'de bir iyileşme ve idrar sızıntısında %83'lük gibi önemli bir azalma bildirdiler [126].

Temiz aralıklı kendi kendine kateterizasyon (TAK), yüksek postmiksiyonel rezidü hacmini ve idrar retansiyonunu yönetmek için en sık kullanılan tedavidir [116]. TAK; İYE, üst üriner sistem bozulması, mesane taşları ve taşma üriner inkontinansı vb. komplikasyon riskini azaltır. İYE insidansının, diğer komplikasyonların ve kullanıcı memnuniyetinin; steril veya temiz aralıklı kateterizasyondan (IC), kaplanmış veya kaplanmamış kateterlerden veya başka bir stratejiden etkilenip etkilenmediği henüz belirlenmemiştir, [127]. Hidrofilik kateterlerin kullanımı daha düşük bir İYE oranı ile ilişkilendirilebilir, ancak mevcut veriler nörojenik hastalardan geldiği için daha fazla kanıt gereklidir [128]. Ortalama kateterizasyon sıklığı günde dört ila altı defadır [129] ve en sık kullanılan kateter boyutları 12-16 Fr'dir. Aseptik IC'de, beş katlık bir optimum frekans, İYE'de bir azalma gösterdi [129]. Mesanenin kronik ve tekrarlayan aşırı dolumunu önlemek için kateterizasyon sıklığının bireysel ihtiyaç ve kapasiteye dayalı olması gerekir [130]. Tüm potansiyel hastalara iyi tıbbi uygulamalar doğrultusunda CISC'nin teknikleri, sıklığı, ekipmanı ve yan etkileri hakkında kapsamlı danışmanlık verilmelidir.

TAK kullanan kişiler için, bir Cochrane incelemesi, bir kateter tipinin veya kateterizasyon rejiminin diğerinden daha iyi olduğuna dair hiçbir kanıt bulamadı [131]. Bununla birlikte, yakın tarihli bir literatür derlemesi, belirli popülasyonlarda tek kullanımlık kateterlerin uretral travmayı ve İYE'yi azaltabileceğini düşündürmektedir [132]. Kalıcı üriner kateterli erişkinlerde mesane yıkama uygulamalarını karşılaştıran beş çalışmayı özetleyen bir Cochrane incelemesi, fayda kanıtı açısından bunu tutarsız bulmuştur [133].

TAK veya kalıcı kateterizasyon kullanan yetişkinler için antibiyotik profilaksisinin faydalı olup olmadığına dair sekiz çalışmayı özetleyen bir başka Cochrane incelemesi, semptomatik İYE insidansını azalttığını buldu, ancak olası zararlar değerlendirilmedi [134]. Birleşik Krallık'tan çok merkezli bir RCT, profilaksinin iyi tolere edildiğini ancak antibiyotik direncinin gelişmesinin endişe verici olduğunu bildirmiştir [135].

4.1.4.1.3.1 İdrar bariyerleri için öneriler ve kanıt özeti

Kanıt Özeti	**Kanıt Düzeyi**
Pedler idrarı muhafaza etmede etkilidir.	1b
Antibiyotik profilaksisi, kendi kendine kateterizasyon uygulayan veya kalıcı bir kateteri olan hastalarda İYE insidansını azaltmaya yardımcı olabilir, ancak bu antimikrobiyal direnci arttırmaya neden olabilir.	1a

Öneriler	**Güç Derecesi**
Aşırı aktif mesanesi olan kadınların ve/veya bakıcılarının, tek başına idrar bariyer yöntemlerini uygulamaya karar vermeden önce mevcut tedavi seçenekleri hakkında bilgilendirildiğinden emin olun.	Güçlü
Geçici semptom kontrolü için veya diğer tedaviler planlanmadığında ıslak AAM'nin yönetimi için inkontinans pedleri ve/veya bariyer cihazları önerin.	Güçlü
Antimikrobiyal direnci artırma riskiyle ilgili tartıştıktan sonra, temiz aralıklı kateterizasyon yapan tekrarlayan İYE'li hastalara profilaktik antibiyotik önerin.	Güçlü

4.1.4.1.4 Yaşam tarzı müdahaleleri

Üriner inkontinans ile ilişkili olabilecek yaşam tarzı faktörlerinin örnekleri arasında obezite, sigara içme, fiziksel aktivite düzeyi, barsak alışkanlığının düzenlenmesi ve sıvı alımı sayılabilir. Bu faktörlerin modifikasyonu AAM semptomlarını iyileştirebilir.

4.1.4.1.4.1 Kafein tüketimi
Birçok içecek, özellikle kahve, çay ve kola kafein içerir. Kafein alımıyla şiddetlenen üriner semptomların çelişkili epidemiyolojik kanıtları, kafein azalmasının AÜSS'yi iyileştirip iyileştirmediğine odaklanmıştır [136, 137]. On dört girişimsel ve on iki gözlemsel çalışmanın kapsam belirleme incelemesi, kafein alımındaki azalmanın sıkışma(urgency) semptomlarını azaltabileceğini bildirdi, ancak çalışma popülasyonlarında önemli heterojenlik ile birlikte kanıtların kesinliği düşüktür [138].

4.1.4.1.4.2 Sıvı tüketimi
Sıvı alımının değiştirilmesi, özellikle kısıtlama, AAM'li kişiler tarafından semptomları hafifletmek için yaygın olarak kullanılan bir stratejidir. Sağlık uzmanları tarafından verilen sıvı alımına ilişkin herhangi bir tavsiye, mesane günlüğünden alınan 24 saatlik sıvı alımı ve idrar çıkışı ölçümlerine dayanmalıdır. Genel sağlık açısından bakıldığında, susuzluğu önlemek için sıvı alımının yeterli olması ve 24 saatlik anormal derecede düşük veya yüksek idrar çıkışının araştırılması tavsiye edilmelidir. Yayımlanmış az sayıdaki randomize kontrollü çalışma tutarsız kanıtlar sunmaktadır [139-141]. Çoğu çalışmada, sıvı alımına yönelik talimatlar bireyselleştirilmiştir ve katılımcı uyumunu değerlendirmek zordu. Mevcut tüm çalışmalar kadınlar üzerinde yapılmıştır. Bir randomize kontrollü çalışma, sıvı alımında %25'lik bir azalmanın AAM'si olan ancak üriner inkontinansı olmayan hastalarda semptomları iyileştirdiğini göstermiştir [141]. Kişiselleştirilmiş sıvı tavsiyesi, genel tavsiyeye kıyasla; tek başına ilaç tedavisini, davranışsal tavsiyeye ek olarak ilaç tedavisi uygulanması ile karşılaştıran bir randomize kontrollü çalışmaya göre, AAM için antikolinerjik alan kişilerde kontinans sonuçlarında hiçbir fark yaratmadı [142]. Hastalar, kabızlığın kötüleşmesi veya İYE gelişimi gibi sıvı kısıtlamasının olası sonuçları konusunda uyarılmalıdır.

4.1.4.1.4.3 Obezite ve kilo verme
Fazla kilolu veya obez olmak birçok epidemiyolojik çalışmada AÜSS için bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır [143, 144]. Hem sıkışma üriner inkontinnas hem de stres üriner inkontinans prevalansının vücut kitle indeksi ile orantılı olarak arttığına dair kanıtlar vardır [145]. Bununla birlikte, kanıt temeli büyük ölçüde sıkışma üriner inkontinas ve AAM'den ziyade, obezite ve stres üriner inkontinans ile ilgilidir. Bu nedenle obezite ile AAM prevalansı arasında kesin bir çıkarım yapılamaz.

4.1.4.1.4.4 Sigara içiciliği
Sigarayı bırakma, genel bir halk sağlığı önlemidir ve sıkışma(urgency), sıklık ve üriner inkontinansın iyileştirilmesiyle zayıf bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir [146, 147]. Sigarayı bırakmanın AÜSS üzerindeki etkisi, bir sağlık teknolojisi değerlendirme incelemesinde belirsiz olarak tanımlanmıştır [148].

4.1.4.1.4.5 Yaşam tarzı müdahaleleri için öneriler ve kanıt özeti

Kanıt Özeti	**Kanıt Düzeyi**
Kafein alımının azaltılması, sıklık ve sıkışma (urgency) semptomlarını azaltabilir.	2
Farmakoterapiye bireyselleştirilmiş sıvı alımı tavsiyesinin eklenmesi, AAM'li hastalarda ek bir fayda sağlamaz.	2
Sıvı alımında %25 oranında azalma AAM semptomlarını iyileştirmeye yardımcı olabilir, ancak üriner inkontinansta olmaz.	1b
Obezite, kadınlarda üriner inkontinans için bir risk faktörüdür, ancak diğer AAM semptomlarıyla ilişkisi belirsizliğini koruyor.	1b
Sigarayı bırakmanın AAM semptomlarını iyileştirdiğine dair zayıf kanıtlar vardır.	3

Öneriler	**Güç Derecesi**
Aşırı aktif mesane/idrar inkontinansı olan aşırı kilolu ve obez yetişkinleri, kilo vermeye ve kilo kaybını sürdürmeye teşvik edin.	Güçlü
AAM'li yetişkinlere kafein alımını azaltmanın sıkışma(urgency) ve sıklık semptomlarını iyileştirebileceğini, ancak inkontinansı iyileştirmediğini tavsiye edin.	Güçlü
AAM'li hastalarda sıvı alımının tipini ve miktarını gözden geçirin.	Zayıf
Sigara içen AAM hastalarına sigarayı bırakma stratejileri sağlayın.	Güçlü

4.1.4.1.5 Davranışsal ve fiziksel tedaviler
Yaklaşımlar mesane eğitimi ve pelvik taban kas eğitimini (PTKE) içerir. Neredeyse her zaman klinik uygulamada bunlar, yaşam tarzı değişiklikleri, hasta eğitimi ve muhtemelen bazı bilişsel terapileri içeren bir bakım paketinin parçası olarak sunulur. Bireysel terapistlerin bu müdahaleleri motive etme, denetleme ve izleme derecesi muhtemelen değişebilir; ancak bu etkilerin, özellikle eğitime bağlılık için tüm tedavi paketinin önemli bileşenleri olduğu kabul edilmektedir.

AAM için davranışsal terapilerin bilişsel bileşenleri ile ilgili yapılan bir sistemik derleme, bunların ne iyi tanımlandığı ne de rasyonelleştirildiği sonucuna varmıştır. Bilişsel bir bileşen içeren davranışsal terapi, AAM teda-

visi için umut vaat etmektedir, ancak bunun göreceli önemi değerlendirilmemiş veya detaylı çalışılmamıştır. Bilişsel stratejiler arasında zihinsel oyalama (en yaygın), gevşeme ve farkındalık uygulamaları yer alır [149].

4.1.4.1.5.1 Hatırlatmalı ve zamanlı işeme
Hatırlatmalı işeme (prompted voiding) terimi, üriner inkontinansı önlemek veya azaltmak amacıyla hastadan ziyade bakıcıların işemeyi başlattığını ima eder. Bu, büyük ölçüde bir yardımlı bakım ortamı için geçerlidir. Standart bakıma kıyasla istemli işemeyi karşılaştıran bir sistemik derleme (dokuz randomize kontrollü çalışmayı içeren), üriner inkontinans yönetimi için kısa dönemde faydaya dair kanıt öne sürdü, ancak daha uzun dönem etkiler bilinmiyor [150].

Zamanlı işeme, bilişsel bozukluğu olan veya olmayanlar için geçerli olan, tuvalete gitme arasındaki sabit, önceden belirlenmiş zaman aralıkları olarak tanımlanır. Zamanlanmış işemeye ilişkin bir Cochrane incelemesi, iki randomize kontrollü çalışmayı gözden geçirmiş ve bilişsel olarak bozulmuş erişkinlerde standart bakımla karşılaştırıldığında kontinansta tutarsız bir iyileşme bulmuştur [151].

4.1.4.1.5.2 Mesane eğitimi
Mesane eğitimi, kademeli olarak uzayan aralıklarla planlanmış bir işeme rejimi ile giden hasta eğitimi programıdır. Spesifik hedefler; hatalı sık idrara çıkma modellerini düzeltmek, mesane sıkışması (urgency) üzerindeki kontrolü iyileştirmek, işeme aralıklarını uzatmak, mesane kapasitesini artırmak, inkontinans olaylarını azaltmak ve mesane fonksiyonunu kontrol etmede hastanın güvenini yeniden sağlamaktır. AAM ve üriner inkontinans için bir mesane eğitim programının ideal biçimi veya yoğunluğu belirsizdir. Mesane eğitiminin AAM/Üriner inkontinans gelişimini önleyip önleyemeyeceği de belirsizdir.

Standart bakımla mesane eğitiminin etkisini kıyaslayan 3 sistemik derlemede, mesane eğitiminin; sıkışma üriner inkontinansını iyileştirmede, herhangi bir tedavi almamaya göre daha etkili olduğu bulunmuştur [67, 148, 152]. Antikolinerjik tedaviye mesane eğitiminin eklenmesi, tek başına antikolinerjiklere kıyasla sıkışma üriner inkontinansını değil ancak sıklığı ve nokturiyi iyileştirdi [153]. Yedi randomize kontrollü çalışmayı içeren bir derlemede; mesane eğitimi, tek başına ilaç tedavisi ile karşılaştırıldı ve sıkışma üriner inkontinasın tedavisi veya iyileştirilmesi için yalnızca oksibutinin için bir fayda gösterildi [153].

4.1.4.1.5.3 Pelvik taban kas eğitimi
Pelvik taban kas kontraksiyonunun erken dönemdeki etkisi; ani sıkışma, detrüsör kontraksiyonu ve inkontinansın eşzamanlı inhibisyonudur [154]. Zaman içinde pelvik taban kaslarının yoğun ve düzenli kuvvet eğitimi, hem pelvik tabanda kasılma gücünü hem de dayanıklılığını arttırır ve pelvik tabanın morfolojisini değiştirir, bu da detrüsörün daha etkili inhibisyonunu sağlayabilir ve proksimal uretranın stabilize edilmesine ve uretral fonksiyonun iyileştirilmesine yardımcı olabilir. Pelvik taban morfolojisindeki değişikliğin AAM semptomlarını iyileştirdiğini doğrulamak için temel ve mekanik çalışmalar eksikliği vardır.

AAM'li kadınları içeren on bir randomize kontrollü çalışmadan oluşan bir sistemik derleme [155], Pelvik taban kas eğitiminin etkinliğini; inaktif kontrol, olağan bakım, diğer yaşam tarzı değişikliği veya diğer müdahalelerle karşılaştırdı. Pelvik taban kas eğitimi, beş randomize kontrollü çalışmada AAM semptomlarını (sıklık ve sıkışma üriner inkontinans) önemli ölçüde azaltırken, geri kalan altı tanesi anlamlı bir fark bildirmedi. Protokollerdeki önemli heterojenlik, anlamlı karşılaştırmaları engelledi.

4.1.4.1.5.4 Elektriksel uyarım
Elektrik stimülasyonunun (ES) ile iletilme yöntemleri değişiklik gösterir. Pelvik taban kasının elektrikle uyarılması, diğer konservatif tedavi biçimleriyle de birleştirilebilir; örneğin, biyolojik geri bildirimli ve geri bildirimsiz pelvik taban kas eğitimi. Elektrik stimülasyonu genellikle kasılmaları başlatamayan kadınlara pelvik taban kaslarını kişinin fark etmesine yardımcı olmak için, AAM ve sıkışma (urgency) üriner inkontinans hastalarında detrüsör kontraksiyonunu inhibe etmek amacıyla kullanılır. Bununla birlikte, bu teoriyi doğrulamak için temel ve mekanik çalışmaların eksikliği vardır.

Elektriksel stimülasyonun etkisinin bir sistemik derlemesi, AAM semptomları olan 3.443 erişkinle [156], kanıt kalitesi çok düşük ile orta arasında değişen 51 çalışmayı içeriyordu. Orta kalitede kanıtlar, elektriksel stimülasyonun AAM semptomlarını iyileştirme olasılığının; kontrol grubu (sham control), tedavi uygulanmamasına veya plaseboya kıyasla daha yüksek olduğunu göstermektedir. Orta kalitede kanıtlar, elektriksel stimülasyonun antikolinerjik tedaviye kıyasla AAM semptomlarını iyileştirme olasılığının daha yüksek olduğunu göstermektedir. Pelvik taban kas eğitimi ile ve farklı elektriksel stimülasyon tipleri arasında karşılaştırmalar için yeterli kanıt yoktur.

4.1.4.1.5.5 Akupunktur
794 hastayı (590 kadın) içeren on randomize kontrollü çalışmanın meta-analizini içeren bir sistemik derleme; akupunkturun, plasebo tedaviye kıyasla AAM semptomlarını azaltmada bir etkisi olabileceğini bildirmiştir [157]. Çalışmalar düşük kalitedeydi ve elektro-akupunktur ile taklit akupunktur veya elektro-akupunktur + tolterodin ile tek başına tolterodin ile karşılaştırıldı. 2022 için Cochrane iş birliğinden güncel bir sistemik derleme planlanıyor [158].

4.1.4.1.5.6 Posterior tibial sinir uyarımı
Posterior tibial sinirin elektriksel uyarımı (PTNS), S2-S4 sakral pleksus yoluyla sakral işeme merkezine elektriksel uyarılar iletir. Stimülasyon, ayak bileğinin medial yüzünün hemen üstüne batırılan ince (34-G) bir iğne ile perkütandır (P-PTNS). Deriye nüfuz etmeyen yüzey elektrotları aracılığıyla stimülasyon sağlayan transkutanöz stimülasyon da mevcuttur (T-PTNS). Tedavi döngüleri tipik olarak 30 dakikalık on iki haftalık tedaviden oluşur.

4.1.4.1.5.6.1 Perkütan posterior tibial sinir uyarımı
Biri sistemik derleme de içeren gözden geçirilen çalışmalar; taklit tedaviyle P-PTNS (Percutaneous posterior tibial nerve stimulation)'nin karşılaştırıldığı on iki haftalık iki randomize kontrollü çalışmayı [159-161], biri PTNS'yi tolterodin ile karşılaştıran ve sıkışma üriner inkontinans hastalarda bir idame protokolü kullanan üç yıllık bir uzatma çalışmasını içeriyordu [162, 163]. Dirençli sıkışma üriner inkontinanslı kadınlarda PTNS çalışmalarının sonuçları tutarlıdır. Bu sonuçlar, PTNS'nin yeterli düzelme olmayan veya antimuskarinik tedaviyi tolere edemeyen kadınlarda sıkışma üriner inkontinansını iyileştirdiğini göstermektedir. İşeme sıklığı, nokturi, sıkışma, inkontinans epizodları, sistometrik kapasite ve kompliyansta iyileşmeler sistemik derlemede tanımlanmıştır [161]. Başlıca komplikasyon ponksiyon yerinde ağrıydı, ancak insidans düşüktü. Ancak, PTNS'nin kadınlarda sıkışma üriner inkontinansını tamamen iyileştirdiğine dair iyi bir kanıt yoktu. Ek olarak; PTNS, kadınlarda sıkışma üriner inkontinansının iyileştirilmesinde tolterodinden daha etkili değildir.

4.1.4.1.5.6.2 Transkütanöz posterior tibial sinin uyarımı
Küçük bir randomize kontrollü çalışma (RKÇ), yaşlı kadınlarda T-PTNS (Transcutaneous posterior tibial nerve stimulation) + standart tedaviyi (PFMT ve mesane eğitimi); sadece PFMT ve sadece mesane eğitimi ile karşılaştırdı [164]. T-TPNS grubundaki kadınların, tedavinin sonunda iyileşme elde etme olasılıkları daha yüksekti. On üç araştırmadan (on RCT ve üç kohort çalışması) oluşan bir sistemik derleme, AAM semptomları olan erişkinlerin tedavisinde T-PTNS'nin (dört ila on iki hafta süren) etkinliğini taklit tedavi (sham treatment), antikolinerjikler ve egzersizle karşılaştırdı [165]. Dikkat çekici bir şekilde, popülasyonlar yetişkin kadınlar ve erkeklerdi ve bazı çalışmalar nörojenik AAM'li hastaları içeriyordu. T-PTNS'yi sahte tedavi ile karşılaştıran iki randomize kontrollü çalışmada meta-analiz mümkün olmuştur, (ICIQ) ve (ICIQ-UI SF) formlarında T-PTNS ile ilişkili -3.79 puanlık ortalama bir azalma elde edilmiştir.

Üç RKÇ'yi (P-PTNS'yi solifenasin ile karşılaştıran iki RKÇ ve T-PTNS'yi oksibutinin ile karşılaştıran bir RKÇ) içeren meta-analizli bir sistemik derleme, kısa süreli takipte (12 haftaya kadar AAM'si olan kadınlarda sıkışma üriner inkontinansını iyileştirmede PTNS'nin antikolinerjiklerden daha etkili olduğunu bulmuştur. (ortalama fark [MD]: -0.67; %95 GA: -1.31 ila -0.02). Kanıtların kesinliği düşük ila orta düzeydeydi. Ancak meta-analiz; geçerliliği doğrulanmış anketlerin ortalama semptom skorunu, sıklık veya sıkışma (urgency) epizodlarını iyileştirilmede; PTNS ve antikolinerjikler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark ortaya koymadı [11]. Tek başına PTNS'ye kıyasla, PTNS'ye antikolinerjiklerin eklenmesi; AAM semptomlarının herhangi birinin iyileştirilmesinde istatistiksel olarak anlamlı bir artı değer katmadı [166].

Küçük bir RKÇ, idiyopatik AAM'li kadınlarda tek başına mesane eğitimi, mesane eğitimi artı P-PTNS ve mesane eğitimi artı T-PTNS'yi karşılaştırdı. Hem P-PTNS hem de T-PTNS, tek başına mesane eğitiminden daha etkiliydi. Bu iki tibial sinir stimülasyon yöntemi benzer klinik etkinliğe sahipti, ancak küçük farklılıklar vardı: TTNS, PTNS'den daha kısa hazırlık süresine, daha az rahatsızlık düzeyine ve daha yüksek hasta memnuniyetine sahipti [166].

4.1.4.1.5.7 Davranışsal ve fizik tedavilerle ilgili öneriler ve kanıt özeti

Kanıt Özeti	**Kanıt Düzeyi**
Mesane eğitimi sıkışma üriner inkontinansı olan kadınlarda etkilidir.	1b
Mesane eğitiminin antikolinerjik ilaçlarla kombinasyonu, sıkışma üriner inkontinansında daha fazla iyileşme sağlamaz, ancak sıklığı ve nokturiyi iyileştirebilir.	1b
Hatırlatmalı işeme (prompted voiding), ya tek başına ya da bir davranış değişikliği programının parçası olarak, yaşlı, bakıma bağımlı kişilerde kontinansı iyileştirir.	1b
Pelvik taban kas eğitimi, kadınlarda sıklık ve inkontinans semptomlarını iyileştirebilir.	1b
Elektriksel stimülasyon (ES) bazı kadınlarda AAM semptomlarını iyileştirebilir, ancak ES'nin türü ve veriliş şekli değişkendir ve yeterli standardize edilmemiştir.	1a
Perkütan-posterior tibial sinir uyarımı(P-PTNS), antikolinerjik ilaçlardan fayda görmemiş kadınlarda sıkışma üriner inkontinansını iyileştirmek için kısa vadede etkili görünmektedir; ama genel olarak tedavi edici değildir.	2b
P-PTNS bakım programının 3 yıla kadar etkili olduğu gösterilmiştir.	1b
Perkütan-PTNS, kadınlarda sıkışma üriner inkontinansını iyileştirilmede, tolterodin ile karşılaştırılabilir bir etkinliğe sahiptir.	1b
Sıkışma üriner inkontinansı tedavisinde P-PTNS için ciddi bir advers olay bildirilmemiştir.	3
Transkütanöz-PTNS, taklit tedaviye (Sham treatment) kıyasla AAM semptomlarını azaltmada etkili görünmektedir.	1a

Öneriler	**Güç Derecesi**
Bilişsel bozukluğu olan aşırı aktif mesanesi (AAM) olan yetişkinler için hatırlatmalı işeme (Prompted Voiding) önerin.	Güçlü
AAM/Sıkışma ürier inkontinanslı yetişkinlere birinci basamak tedavi olarak mesane eğitimi önerin.	Güçlü
Pelvik taban kas eğitim programlarının mümkün olduğunca yoğun olduğundan emin olun.	Güçlü
Antikolinerjik ilaçlardan fayda görmemiş kadınlarda AAM/Sıkışma üriner inkontinansının iyileştirilmesi için bir seçenek olarak posterior tibial sinir stimülasyonunu düşünün.	Güçlü

4.1.4.2 Farmakolojik yönetim

4.1.4.2.1 Antikolinerjik ilaçlar

Antikolinerjik (antimuskarinik) ilaçlar şu anda AAM tedavisinin temel dayanağıdır. Muskarinik reseptör afinitesi, diğer etki biçimleri gibi farmakolojik profillerinde ve lipid çözünürlüğü, yarı ömür gibi farmakokinetik özelliklerinde farklılık gösterirler.

AAM'nin iyileştirilmesinin veya tamamen tedavi edilmesinin değerlendirilmesi, standart tanımların olmaması nedeniyle daha da zorlaşmaktadır. Genel olarak; bir sistemik derleme, ilaçların genel tedavi etkisinin genellikle küçük ama plasebodan daha fazla olduğunu kaydetti. Antikolinerjik ilaçlarla kabızlık, bulanık görme, yorgunluk ve bilişsel işlev bozukluğu ortaya çıkabilmesine rağmen, ağız kuruluğu en yaygın yan etkidir [152].

Hızlı salınmlı (IR) antikolinerjik preparatlar, on-demand ve off-label kullanım da dahil olmak üzere maksimum dozaj esnekliği sağlar. Farklı farmakokinetikler nedeniyle, hızlı salınan ilaçlar; uzun süreli salınan (ER) formülasyonlardan daha fazla yan etki riskine sahiptir. Oksibutinin için geliştirilmiş jel form transdermal uygulama olanağı sağlar.

Plaseboya karşı antikolinerjik ilaçların karşılaştırıldığı yedi sistemik derleme gözden geçirilmiştir [152, 167-172]. Çoğu çalışma, ortalama yaşı 55-60 olan hastaları içeriyordu. İncelenen kanıtlar tutarlıydı ve antikolinerjiklerin ER ve IR formülasyonlarının plaseboya kıyasla klinik olarak anlamlı kısa vadeli AAM iyileşmesi sunduğunu gösteriyordu. Dengede, IR formülasyonları, ER formülasyonlarına kıyasla daha olumsuz etkilerle ilişkilendirilme eğilimindedir [171].

Antikolinerjikleri plasebo veya diğer antikolinerjiklerle karşılaştıran 128 RKÇ'nin ağ meta-analizi, imidafenasin hariç tüm antikolinerjiklerin, her iki cinsiyette de AAM semptomları için anlamlı iyileşme veya şifa oranları gösterdiğini ortaya koydu [173].

Sıkışma üriner inkontinansın tedavisinde şifa, en önemli sonuç ölçüsü olarak kabul edilir. Tablo 1, sistemik derlemelerden elde edilen bulguların bir özetini göstermektedir [152]. Sıkışma üriner inkontinas tedavisi için mevcut olan her ilaç; plaseboya kıyasla üstünlük gösterdi, ancak etkinin mutlak boyutu küçüktü. Birinci basamak antikolinerjik tedaviye yanıt vermeyen hastaların daha yüksek bir doza veya farklı bir antikolinerjik ajana yanıt verdiğine dair sınırlı kanıt vardır [174, 175]. Advers olay riski, klinik uygulamayı yansıtmasa da genellikle araştırmanın geri çekilmesiyle temsil edilir. Darifenasinin kür oranları, ABD Sağlık Araştırmaları ve Kalite Ajansı (AHRQ) incelemesine dahil edilmemiştir. Kontinans oranları darifenasin için %29-33 iken plasebo için %17-18 idi [152]. Transdermal oksibutinin; günlük inkontinans epizodları ve işeme sayısında, plasebo ve diğer oral formülasyonlara kıyasla hastalarda önemli bir iyileşme sağladı, ancak üriner inkontinans tedavisi bir sonuç olarak bildirilmedi [152].

Oksibutinin topikal jeli, sıkışma üriner inkontinansının iyileştirilmesinde, plaseboya göre daha üstündü ve daha yüksek oranda katılımcı şifa gördü [152, 176].

Tablo 1: RCT'lerden antikolinerjik ilaçların tedavi ve kesilme oranlarının özeti [152]

İlaç	Çalışma Sayısı	Hasta Sayısı	RR (%95 GA) (ÜİI'ta şifa)	NNT (%95 GA) (ÜİI ta bir şifa için)
İnkontinansın şifası				
Fesoterodin	2	2465	1.3 (1.1-1.5)	8 (5-17)
Oksibutinin(IR dahil)	4	992	1.7 (1.3-2.1)	9 (6-16)
Propiverin(IR dahil)	2	691	1.4 (1.2-1-7)	6 (4-12)
Solifenasin	5	304	1.5 (1.4-1.6)	9 (6-17)
Tolterodin(IR dahil)	4	3404	1.2 (1.1-1.4)	12 (8-25)
Trospium(IR dahil)	4	2677	1.7 (1.5-2.0)	9 (7-12)
Advers olaylardan dolayı bırakma				
			RR (%95 GA) (Bırakma)	NNT (Bir bırakmaya
Darifenasin	7	3138	1.2 (0.8-1.8)	
Fesoterodin	4	4433	2.0 (1.3-3.1)	33 (18-102)
Oksibutinin(IR dahil)	5	1483	1.7 (1.1-2.5)	16 (8-86)
Propiverin(IR dahil)	2	1401	2.6 (1.4-5)	29 (16-77)

Solifenasin	7	9080	1.3 (1.1-1.7)	78 (39-823)
Tolterodin(IR dahil)	10	4466	1.0 (0.6-1.7)	
Trospium(IR dahil)	6	3936	1.5 (1.1-1.9)	56 (30-228)

GA= güven aralığı; IR=hızlı salınım; NNT=tedavi edilecek sayı (number to treat); RR=Rölatif risk; Üİ=üriner inkontinans

4.1.4.2.1.1 Farklı antikolinerjik ajanların karşılaştırılması
Farklı antikolinerjik ajanların etkinliği ve yan etkilerine ilişkin kafa kafaya karşılaştırma denemeleri, karar verme açısından ilgi çekicidir.

Bir meta-analiz, kür veya iyileştirme için net bir en iyi antikolinerjik preparat olmadığını ortaya koymuştur [173]. Darifenasin (%40), tolterodin IR (%13) ve oksibutinin ER (%13) dolaylı karşılaştırmalarda en yüksek puanı aldılar. Fesoterodin ve oksibutinin IR; oksibutinin (transdermal) ve tolterodin ER'den daha etkiliydi. İşeme ve üriner inkontinans sonuçları açısından antikolinerjikler arasında klinik olarak anlamlı bir fark yoktu.

53 RKÇ'nin bir başk meta-analizi, AAM semptomları olan yetişkinlerin tedavisinde 5 mg solifenasinin etkinliğini ve tolere edilebilirliğini diğer oral antikolinerjiklerle karşılaştırmıştır [177]. Solifenasin 5 mg/gün; sıkışma üriner inkontinans epizodlarını azaltmak için 4 mg/gün tolterodine göre anlamlı ölçüde daha etkiliydi, ancak miksiyon epizodlarını azaltmak için 10 mg/gün solifenasinden anlamlı ölçüde daha az etkiliydi. Solifenasin 5 mg/gün, diğer antikolinerjiklere kıyasla önemli ölçüde daha düşük ağız kuruluğu riski gösterdi. Bulanık görme veya kabızlık riski açısından anlamlı bir fark yoktu.

Bu kategorideki neredeyse tüm birincil çalışmaların endüstri sponsorluğunda olması dikkate değerdir. Yüksek doz titrasyonu, genellikle deney kolu protokolüne dahil edilir; ancak karşılaştırma kolu için bu geçerli değildir. Genel olarak, bu çalışmalar düzenleyici onay almak için tasarlanmıştır. Kısa tedavi süreleri (on iki hafta) ve genellikle ikincil sonuçlar olarak analiz edilen sıkışma üriner inkontinansın tedavisi veya kür yerine, AAM semptomlarındaki değişiklik birincil sonuçlar olarak yer almakta. Bu nedenle, gerçek yaşam pratiğinde bu denemelerin klinik faydası tartışmalıdır. Çoğu deneme düşük veya orta kalitedeydi [169]. 2012 AHRQ incelemesi, antikolinerjik ilaçların karşılaştırmalarını ele alan özel bir bölüm içeriyordu (Tablo 1).

Hiçbir antikolinerjik ajan QoL'yi diğerinden daha fazla iyileştirmedi [169]. Ağız kuruluğu en yaygın yan etkidir. Kısa ve uzun etkili ilaçların uzatılmış salınımlı formülasyonları, IR preparatlardan daha düşük ağız kuruluğu oranları ile ilişkilidir [169, 178]. Oxybutynin IR; tolterodin IR ve trospium IR'nin gösterdiğinden daha yüksek ağız kuruluğu oranları gösterir, ancak günlük 15 mg darifenasinden daha düşük ağız kuruluğu oranları gösterir [169, 178]. Genel olarak, oksibutinin ER; orta veya şiddetli ağız kuruluğu insidansı benzer olmasına rağmen, tolterodin ER'den daha yüksek ağız kuruluğu oranlarına neden olur. Transdermal oksibutinin; oksibutinin IR ve tolterodin ER'nin sahip olduğundan daha düşük ağız kuruluğu oranına sahiptir, ancak advers cilt reaksiyonları nedeniyle genel olarak hasta tarafından daha yüksek bir tedavinin bırakılması oranı vardır [169]. Günde 10 mg solifenasin, tolterodin ER'den daha yüksek ağız kuruluğu oranlarına sahiptir [169]. Günde 8 mg fesoterodin, günde 4 mg tolterodine göre daha yüksek ağız kuruluğu oranına sahiptir [179-181]. Ağız kuruluğu oluşumundaki farklılıklardan bağımsız olarak, tedavide benzer devamsızlık oranları gözlemlenmiştir.

4.1.4.2.1.2 Antikolinerjik ilaçlarla konservatif tedavinin karşılaştırılması
AAM hastalarının farmakolojik ve konservatif tedavisinin seçimi önemli bir sorudur. 100'den fazla RCT ve yüksek kaliteli inceleme mevcuttur [153, 169, 170, 182-184]. Bunların çoğu bağımsız çalışmalardı. İncelemelerin ana odağı, sıkışma üriner inkontinansını tedavi etmek için kullanılan farklı ilaçları karşılaştırmaktı. Bir ABD sağlık teknolojisi değerlendirmesi [182], çalışmaların düşük veya orta kalitede olduğunu buldu.

AAM'li kadın hastalarda mesane eğitimi ve solifenasin kombinasyonu, solifenasin monoterapisine kıyasla kontinans açısından ek bir fayda sağlamaz [185]. Kadınlarda üriner inkontinansın diğer aktif tedavilerine pelvik taban kas eğitimi (PFMT) eklenmesinin yararına ilişkin yakın tarihli bir Cochrane incelemesi, PFMT'nin ilaç tedavisine eklenmesinin herhangi bir yararı olduğuna dair yetersiz kanıt gösterdi [186].

Bir randomize kontrollü çalışma, transkütan posterior tibial sinir stimulasyonu (T-PTNS) veya oksibutinin ile sübjektif parametrelerde benzer bir iyileşme bildirdi [187]. Bir çalışmada, AAM semptomları ve/veya sıkışma üriner inkontinansı olan kadınlarda tolterodin ER ile transvajinal/anal elektriksel stimulasyonu karşılaştırdı, üriner inkontinans sonuçlarında herhangi bir farklılık göstermedi [188].

Meta-analizli bir SR, antikolinerjikleri pregabalin, topikal östrojen ve fizyoterapi dahil olmak üzere çeşitli invaziv olmayan yöntemlerle birleştiren RKÇ'leri içeriyordu. İnceleme, bu kombinasyonların, onaylanmış anketlerde ortalama semptom skorunda (6 RCT, MD: 0,55; %95 GA: 0.16-0.95), aciliyet epizodlarında (4 RCT, MD:

0.68; %95 CI: 0.04-1.32) ve sıkışma üriner inkontinansı epizodlarında (5 RCT, MD: 1.18; %95 CI 0.18-2.17) anlamlı iyileşme gösterdi. Kanıt kalitesi düşük ile orta arasındaydı [11].

57 RKÇ'nin meta-analizini içeren bir SR, AAM'li hastalarda plasebonun rolünü değerlendirdi, plasebonun; günlük sıkışma epizodları (MD: -0.51; 95% CI: -0.60 to -0.43) ve sıkışma üriner inkontinansı epizodları (MD: -0.05; 95% CI: -0.61 to -0.39) dahil olmak üzere AAM semptomlarının iyileştirilmesi üzerinde yaşa bağlı istatistiksel olarak anlamlı bir etkiye sahip olduğunu gösterdi [189].

4.1.4.2.4.3 Antikolinerjik ilaçlar: uyum ve devamlılık
Antikolinerjik ilaçlarla ilgili çalışmaların çoğu kısa sürelidir (on iki hafta). Klinik araştırmalarda uyumun, klinik uygulamaya göre daha yüksek olduğu kabul edilmektedir [191]. Bu konu, bu kılavuzların önceki versiyonunun geliştirilmesi için gözden geçirilmiştir [192]. İncelenen ana ilaçlar oksibutinin ve tolterodin IR ve ER idi. On iki ayda tolterodin için devamlı olmamma oranları yüksekti ve özellikle oksibutinin için yüksekti (%68-95). 8 mg fesoterodin içeren RKÇ'lerin iki açık çalışması, iki yılda %49-84 arasında uyum oranları gösterdi [193, 194].

Beş makale, tedavinin kesilmesine kadar geçen medyan gün sayısını bildirdi, ancak takip süreleri < 30 ila 50 gün arasında değişiyordu [195-199]. Ücretsiz ilacın sağlandığı bir askeri sağlık sisteminde, ilacın kesilmesine kadar geçen medyan süre 273 güne uzadı [196].

Open-label extension çalışmasından gelen uyum/kalıcılığa ilişkin veriler, bu hastaların uyumlarına göre kendi seçtikleri iddia edilebileceğinden şüphelidir. Uzunlamasına bir hastalık analizörü veri tabanı çalışması, antikolinerjiklerle tedaviyi takiben, bir yılda %74,8'den üç yılda %87'ye kadar artan bir devamsızlık oranı göstermiştir [200].

RCT'lerin birçoğu, antikolinerjiklerin düşük uyumu veya kalıcılığı ile ilişkili faktörleri belirlemeye çalıştı. Bunlar şu şekilde tanımlandı:
- Düşük etkinlik düzeyi (%41,3);
- Advers olaylar (%22.4);
- Maliyet (%18.7), ancak ilaçlar hastalara ücretsiz olarak sağlandığında daha yüksek uyum oranları gözlemlendi [196].

Zayıf uyumun diğer nedenleri arasında şunlar yer almaktadır:
- Hemen salınan formülasyonlar (ER formülasyonları ile karşılaştırıldığında daha düşük kalıcılık);
- Yaş (genç yetişkinler arasında daha düşük kalıcılık);
- Gerçekçi olmayan tedavi beklentileri;
- Cinsiyet dağılımı (kadın hastalarda daha iyi uyum/sebat);
- Etnik grup (Afrikalı-Amerikalılar ve diğer etnik azınlıkların tedaviye devam etmemeleri veya tedaviyi değiştirmeleri daha olasıdır).

4.1.4.2.1.4 Antikolinerjik ilaçlarla ilgili öneriler ve kanıt özeti

Kanıt Özeti	**Kanıt Düzeyi**
Hiçbir antikolinerjik ilaç, AAM/sıkışma üriner inkontinansın tedavisi veya iyileştirilmesi için bir diğerinden açıkça üstün değildir.	1a
Daha yüksek dozlarda antikolinerjik ilaçlar, AAM semptomlarını iyileştirmede daha etkilidir, ancak daha yüksek yan etki riskine sahip olurlar.	1a
Günde bir kez (ER) formülasyonlar, IR preperatlara kıyasla daha düşük yan etki oranları ile ilişkilidir.	1b
Transdermal oksibutinin (yama), oral antikolinerjik ilaçlardan daha düşük ağız kuruluğu oranları ile ilişkilidir, ancak cilt reaksiyonları nedeniyle hastaların tedaviyi bırakma oranı yüksektir.	1b
AAM tedavisi için ilaç tedavisinin konservatif tedaviye üstünlüğünü gösteren tutarlı bir kanıt yoktur.	1b
Davranışsal tedavi, ilaç tedavisine göre daha yüksek hasta memnuniyet oranlarına sahip olabilir.	1b
AAM için ilaç tedavisine PFMT eklenmesinin yararına dair yeterli kanıt yoktur.	1b

Antikolinerjik tedaviye uyum düşüktür ve düşük etkinlik, yan etkiler ve/veya maliyet nedeniyle zamanla azalır.	2a
Çoğu hasta ilk üç ay içinde antikolinerjik ajanları kesecektir.	2a

Öneriler	**Güç Derecesi**
Konservatif tedavide başarısız olan aşırı aktif mesaneli (OAB) kadınlara antikolinerjik ilaçlar önerin.	Güçlü
Mümkün olduğunda, antikolinerjik ilaçların uzatılmış salım formülasyonlarını düşünün.	Güçlü
Bir antikolinerjik tedavinin etkisiz olduğu kanıtlanırsa, alternatif bir antikolinerjik formülasyon sunarak veya mirabegronun (tek başına veya bir antikolinerjik ile kombinasyon halinde) kullanımını önererek doz artırmayı düşünün.	Güçlü
AAM için antikolinerjik ilaç kullanan hastaların (etkililik ve yan etkiler açısından) erken gözden geçirilmesini teşvik edin.	Güçlü

4.1.4.2.2 Beta-3 Agonistler

Beta-3 adrenoseptörleri, detrüsör düz kas hücrelerinde eksprese edilen baskın beta reseptörleridir ve bunların uyarılmasının detrüsör gevşemesini indüklediği düşünülmektedir. Mirabegron, klinik olarak mevcut ilk beta-3 agonistiydi. Vibegron, bazı ülkelerde ticari olarak temin edilebilen başka bir beta-3 agonistidir.

Mirabegron, endüstri destekli faz II ve III denemelerinde [201-204] değerlendirmeden geçmiştir. Mirabegronun klinik etkinliğini değerlendiren üç SR [201, 202, 205] mirabegronun 25, 50 ve 100 mg dozlarında üriner inkontinans epizodlarında, aciliyet epizodlarında ve işeme sıklığında plaseboya göre anlamlı derecede daha fazla azalmaya yol açtığını ve advers olaylar açısından hiçbir fark olmadığını bildirmiştir [202]. Bu denemelerin çoğunda kuru oranlar plasebo için %35-40 ve mirabegron için %43-50'dir. Tüm denemelerde, önemli farklılıklar yalnızca iyileştirme için tutarlıydı, ancak üriner inkontinansın (UI) tedavisi için değildi. Hastaların daha önce antikolinerjik ajanları denemiş olup olmamasına bakılmaksızın, UI epizodlarının sıklığında ve işeme sıklığında benzer gelişmeler bulundu. Bir SR, mirabegronun sıkışma üriner inkontins (UUI) epizodlarını azaltmada çoğu antikolinerjikler kadar etkili olduğunu göstermiştir [206]. Bir SR [207], AAM'li kadınlarda mirabegronun sonuçlarını değerlendirdi. Yedi RKÇ, üç RKÇ olmayan ve on bir gözlemsel çalışmayı içeriyordu. İnceleme, işeme günlüklerinde AAM semptomlarını azaltmada ve kısa süreli takipte (on iki haftaya kadar) semptom anketlerinde mirabegron ve antikolinerjikler arasında istatistiksel bir fark olmadığını bildirdi. Ancak, bir yıllık takipte AAM semptomlarında (MD: -0.35; %95 GA: -0.51 ila -0.19) mirabegron lehine istatistiksel olarak anlamlı bir azalma vardı.

Mirabegron gruplarındaki en yaygın yan etkiler hipertansiyon (%7.3), nazofarenjit (%3.4) ve İYE (%3) olup, genel oran plaseboya benzer [201, 204, 208].

AAM'li 2120 hastada vibegron (75 mg veya 100 mg) ile plaseboyu karşılaştıran üç RKÇ'den toplanan verilerin meta-analizini içeren bir sistemik derleme; sıkışma epizodlarında (MD: -0.77; 95% CI: -1.03 to -0.52), sıkışma üriner inkontinansı epizdodlarında (MD: -0.45; 95% CI: -0.64 to -0.34), ortalama işeme hacminde (MD: 22.2; 95% CI: 17.36 to 27.7) vibegron ile önemli bir iyileşme olduğunu ortaya koydu. İnceleme ayrıca vibegron'un olumlu bir güvenlik profili gösterdiğini bildirdi. Üç yüksek kaliteli RKÇ içeren başka bir SR, vibegron ile antikolinerjik monoterapiyi (imidasin ve tolterodin) karşılaştırdı ve ortalama işeme sayısı, aciliyet ve sıkışma üriner inkontinansı epizodlarındaki iyileşmeler açısından benzer etkinlik sonucuna vardı, ancak vibegron gruplarında daha az ağız kuruluğu vardı [210].

Mirabegron 50/100 mg ve tolterodin ER 4 mg'a karşı on iki aylık, aktif kontrollü bir RCT'de, on ikinci haftadada iyileşmedeki etkinlik, tüm gruplarda on ikinci ayda sürdürülmüştür. On ikinci ayda rapor edilen kuruluk oranları; mirabegron 50 mg, 100 mg ve 4 mg tolterodin için sırasıyla %43, %45 ve %45 idi [208]. RKÇ'lerin post hoc analizleri, AAM şiddetindeki klinik iyileşmenin sağlıkla ilişkili yaşam kalitesindeki (HRQoL) iyileşmeye yansıdığını ve daha şiddetli üriner inkontinansı olan hastalarda etkinliğin korunduğunu göstermiştir [211, 212]. 100 mg doza kadar QTc uzaması riski [213] ve göz içi basıncı artışı [214] gözlenmedi; bununla birlikte, kontrolsüz hipertansiyonu veya kardiyak aritmisi olan hastalar bu çalışmalardan çıkarılmıştı. Farklı mirabegron dozlarında yan etki oranlarında önemli bir fark yoktur [208]. Eşzamanlı ilaç (örneğin, metoprolol) kullanan hastalara, ortak metabolik yollara giren ilaçlar nedeniyle ilaç dozlarının ayarlanması gerekebileceği konusunda bilgi verilmelidir. Farklı mirabegron dozlarında yan etki oranlarında önemli bir fark yoktur [208]. Eşzamanlı ilaç (örneğin, metoprolol) kullanan hastalara, yaygın metabolik yollar nedeniyle ilaç dozlarının ayarlanması gerekebileceği konusunda bilgi verilmelidir.

Tolterodin grubunda ağız kuruluğu insidansı anlamlı olarak daha yüksek olmasına rağmen, on iki ayda tolterodin ve mirabegron için eşdeğer uyum (%5.5 ve %3.6) gözlendi [208]. Mirabegron ile tedavi edilen hasta-

larda, objektif sonuç ölçütlerindeki iyileşme, klinik olarak ilgili PROM'lar (Aşırı Aktif Mesane anketi ve Hasta Mesane Durumu Algısı) ile doğrudan ilişkilidir [211, 215]. Büyük bir Kanada Özel İlaç Planı veri tabanından elde edilen veriler, antikolinerjiklere kıyasla mirabegron için daha yüksek bir uyum oranı bildirmektedir [216].

5mg solifenasin monoterapisine yetersiz yanıt veren hastalarda yapılan bir RKÇ, 50 mg mirabegron ile kombinasyon tedavisinin; solifenasin dozunun artırılmasına kıyasla üriner inkontinansta klinik olarak anlamlı bir iyileşme sağlama şansının daha yüksek olduğunu göstermiştir [217].

4.1.4.2.2.1 beta-3 agonistlerle ilgili öneri ve kanıt özeti

Kanıt Özeti	**Kanıt Düzeyi**
Mirabegron ve vibegron, plasebodan daha iyidir ve AAM/sıkışma üriner inkontinansı semptomlarının iyileştirilmede antikolinerjikler kadar etkilidir.	1a
Mirabegron ve vibegron ile advers olay oranları plaseboya benzer.	1a
Solifenasin 5 mg ile yetersiz tedavi edilen hastalar, solifenasin dozunun artırılmasından ziyade mirabegronun eklenmesinden daha fazla fayda görebilir.	1b

Öneri	**Güç Derecesi**
Konservatif tedavide başarısız olan AAM'li kadınlara, antikolinerjiklere alternatif olarak beta-3 agonistleri önerin.	Güçlü

1.1.1.1.3 Antikolinerjikler ve Beta-3 agonistler; yaşlı hastalar ve bilişsel durum

AAM'li yaşlı hastalarda çalışmalar yapılmıştır. Bu hasta grubundaki önemli hususlar arasında; AAM'nin çok faktörlü etiyolojisi, komorbiditeler (kognitif bozukluk gibi), eşlik eden ilaçların etkisi ve advers olay riski yer alır. Antikolinerjik ajanların biliş üzerindeki etkileri daha ayrıntılı olarak incelenmiştir.

Sistematik incelemeler (SR), yaşlı hastalarda antikolinerjiklerin etkinliği ve güvenliğine ilişkin bölümleri içermektedir [152, 169]. 2012 tarihli bir SR, antikolinerjiklerin biliş üzerindeki etkisine dair yetersiz kanıtlar bulmuştur [218].

Antikolinerjik ilaçlar kullanan hastalarda yakın zamanda yapılan iki kohort çalışması, bilişsel işlevde bozulma, merkezi sinir sistemi metabolizmasında değişiklik ve beyin atrofisi ile bir ilişki gösterdi [219, 220]. Çalışma periyodlarının çoğu kısa (dört ila on iki hafta) olduğundan, AAM tedavisi için özel olarak onaylanmış antikolinerjik ajanların belirli hasta grupları üzerindeki uzun vadeli etkisi tam olarak anlaşılamamıştır [221-224].

- Oksibutinin: Oksibutinin IR'nin yetişkinlerde bilişsel işlev bozukluğuna neden olabileceğine/kötüleştirebileceğine dair kanıtlar vardır [221, 223, 225, 226]. Bir haftalık tedaviden sonra bilişsel ve psikomotor işleve odaklanan ve oksibutinin topikal jeli içeren bir RCT, sağlıklı yaşlı erişkinlerde yakın zamanlı bellek veya diğer bilişsel işlevler üzerinde klinik olarak anlamlı bir etki göstermedi [226]. Başka bir retrospektif çalışmada, transdermal oksibutinin ile dört haftalık tedaviden sonra bilişsel bozulma gösterilmedi [223]. Yakın zamandaki kanıtlar; oksibutinin [219] dahil olmak üzere antikolinerjik ilaçların uzun süreli kullanımı (ortalama takip süresi 7.3 yıl) ile ilişkili kümülatif bilişsel bozulmayı gösteren ileriye dönük bir kohort çalışmasından ortaya çıkmıştır. Oksibutinin ve tolterodin alan 65 yaş ve üstü 376 huzurevi sakinini dahil olduğu bir başka prospektif kohort çalışması, kolinesteraz inhibitörleri ile eş zamanlı tedaviye rağmen, medyan 141 günlük takipten sonra günlük yaşam aktivitesinde bir düşüş gösterdi [227].

- Solifenasin: Bir analiz [228], solifenasinin yaşlı hastalarda bilişsel bozulmayı artırmadığını göstermiştir. Farklı yaş gruplarında solifenasinin farmakokinetiğinde yaşa bağlı farklılıklar bulunmamakla birlikte, >80 yaş hastalarda advers olaylar daha sık gözlenmiştir. Sağlıklı yaşlı gönüllüler üzerinde herhangi bir bilişsel etki gösterilmemiştir [229]. Büyük bir araştırmanın alt analizinde, solifenasin 5-10 mg; tolterodine yanıt vermeyen ve 75 yaşından büyük kişilerde semptomları ve yaşam kalitesini iyileştirmiştir [230]. 65 yaş üstü hafif bilişsel bozukluğu olan hastalarda, solifenasin, oksibutinin IR [226, 231] ile karşılaştırıldığında, yaş grupları arasında etkinlik açısından bir fark göstermedi ve solifenasinde çoğu yan etkinin insidansı daha düşüktü.

- Tolterodin: Yaşlı hastalarda hem tolterodin hem de plasebo için daha yüksek bir bırakma oranı bulunmasına rağmen, etkinlikte değişiklik veya yaşa bağlı yan etkiler bildirilmemiştir [221]. Yaşlı hastalardaki iki RCT, genç hastalardakine benzer etkinlik ve yan etki profili bulmuştur [232-235]. Post hoc analiz,

tolterodinin biliş üzerinde çok az etkili olduğunu göstermiştir. Randomize olmayan bir karşılaştırma, tolterodin ER ile tedavi edilen yaşlı katılımcılarda oksibutinin IR'ye kıyasla daha düşük depresyon oranları gösterdi [236]. RCT'lerin süresi kısaydı (on iki hafta).

- Darifenasin: Yaşlı popülasyonda yapılan iki RKÇ (biri sıkışma üriner inkontinanslı hastalarda ve diğeri gönüllülerde), plaseboya kıyasla darifenasinin (bellek tarama testleriyle ölçülmüştür) bilişsel değişiklik riski olmadan etkili olduğu sonucuna varmıştır [237, 238]. Yaşlı insanlarda darifenasin ve oksibutinin ER üzerine yapılan başka bir çalışma, iki ajanın benzer etkinliğe sahip olduğu, ancak bilişsel işlevin oksibutinin ER kolunda daha sık etkilendiği sonucuna varmıştır [223].

- Trospiyum klorür: Trospiyum, moleküler özelliklerinden (kuaterner amin yapısı ve hidrofilik olması) dolayı sağlıklı bireylerde kan-beyin bariyerini geçmiyor gibi görünmektedir. Elektroensefalografi kullanan sağlıklı gönüllülerde yapılan iki çalışma, trospiyumda hiçbir etki göstermezken, tolterodinde nadiren değişikliklere neden oldu ve oksibutininde istikarlı değişikliklere neden oldu [239, 240]. Farklı yaş gruplarında trospium'un etkinliği ve yan etki profillerine ilişkin hiçbir karşılaştırmalı kanıt mevcut değildir. Bununla birlikte, trospium'un Alzheimer hastalarında kolinesteraz inhibitörleri ile altı aylık bir süre kombine edildiğinde [224] veya bilişsel bozukluğu olmayan hastalarda daha kısa sürelerde (oniki hafta) [241] kombine edildiğinde bilişsel işlevi bozmadığına dair bazı kanıtlar vardır ve yaşlılarda plaseboya kıyasla etkilidir [242].

- Fesoterodin: Fesoterodin ile ilgili RKÇ'lerin toplu analizleri, 75 yaş üzerindeki hastalarda 4 mg doz yerine 8 mg'ın etkililiğini doğrulamıştır [193]. 75 yaş üzeri hastalarda uyum daha düşüktü ancak mental durum üzerindeki etkiler bildirilmedi [181, 193, 243]. Daha yakın tarihli bir RCT, on iki haftada bilişsel işlevde hiçbir değişiklik olmadan, hassas yaşlı kişilerde fesoterodinin etkin olduğunu göstermiştir [244].

- Mirabegron: Üç RKÇ'den toplanan verilerin analizi, yaşlı hastalarda mirabegronun etkili ve güvenli olduğunu göstermiştir [245].

4.1.4.2.3.1 Genel yaşlı popülasyonda uygulanabilirlik kanıtı
Büyük RCT'lerden elde edilen havuzlanmış ve alt grup analizlerinden elde edilen verilerin ne kadarıyla, genel bir yaşlı popülasyon için sonuca varılıp varılamayacağı açık değildir. En faydalısı, toplum temelli çalışmalardan elde edilen antikolinerjiklerin yan etki prevelanslarına ilişkin veriler olabilir [246]. Yaşlı hastalarda antikolinerjiklere başlarken, zihinsel işlev objektif olarak değerlendirilmeli ve izlenmelidir [247]. Bilişteki değişiklikleri saptamak için en iyi zihinsel işlev testi konusunda bir fikir birliği yoktur [227, 248].

4.1.4.2.3.2 Antikolinerjik yük
Birtakım ilacın antikolinerjik etkileri vardır ve başka antikolinerjik ilaçlar reçete edilirse, biliş üzerindeki olası kümülatif etkiler göz önünde bulundurulmalıdır. Antikolinerjik özelliklere sahip ilaçların listeleri çeşitli kaynaklarda mevcuttur [249].

AÜSS'li yaşlı kişilerde spesifik olarak hiçbir çalışma tanımlanmamıştır, ancak genel bir yaşlı popülasyondaki riskle ilgili gözlemsel kohort çalışmalarından elde edilen kanıtlar mevcuttur.

Başlıca retrospektif kohort çalışmalarının iki SR'si, uzun süreli antikolinerjik kullanım ile bilişsel işlev bozukluğu arasında tutarlı bir ilişki olduğunu göstermiştir [250, 251]. İki ila dört yıl boyunca antikolinerjik veya antikolinerjik etkileri olan ilaçlar kullanan yaşlı hastalarda yapılan longitudinal çalışmalar, bilişsel gerileme oranlarının arttığını bulmuştur [219, 220, 252, 253]. İlaçların neden olduğu bilişsel işlev bozukluğu ile uzun vadeli demans gelişme riski arasında doğrudan bir ilişki olup olmadığı açık değildir.

4.1.4.2.3.3 Antikolinerjik ilaçların yaşlı hastalarda kullanımıyla ilgili ek öneriler ve kanıt özeti

Kanıt Özeti	**Kanıt Düzeyi**
Antikolinerjik ilaçlar, AAM/sıkışma üriner inkontinansında yaşlı kadınlarda etkilidir.	1b
Mirabegron'un AAM'li yaşlı kadınlarda etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir.	1b
Yaşlı kadınlarda antikolinerjik etkileri olan ilaçların bilişsel etkisi kümülatiftir ve maruz kalma süresi ile artar.	2
Oksibutinin yaşlı kadınlarda bilişsel işlevi kötüleştirebilir.	2
Kısa süreli çalışmalarda darifenasin, fesoterodin, solifenasin ve trospium'un yaşlı kadınlarda bilişsel işlev bozukluğuna neden olduğu gösterilmemiştir.	1b

Öneriler	Güç Derecesi
Uzun süreli antikolinerjik tedavi, özellikle risk altında olan veya önceden bilişsel işlev bozukluğu olan yaşlı kadınlarda dikkatli kullanılmalıdır.	Güçlü
Aşırı aktif mesane sendromu için antikolinerjik tedavi planlanan kadınlarda antikolinerjik yükü ve ilişkili komorbiditeyi değerlendirin.	Zayıf

4.1.4.2.4 Östrojenler

Üriner inkontinans için östrojen tedavisi; oral, transdermal ve vajinal uygulama yolları kullanılarak test edilmiştir. Vajinal (lokal) tedavi öncelikle postmenopozal kadınlarda vajinal atrofi semptomlarını tedavi etmek için kullanılır. Mevcut kanıtlar esas olarak stres üriner inkontinans ile ilgilidir ve bazı incelemeler sıkışma üriner inkontinanslı katılımcıları içermesine rağmen, sonuçları ağırlıklı olarak AAM/Sıkışma üriner inkontinansı olan kadınlara genellemek zordur.

AÜSS'nin genitoüriner menopoz sendromu (GSM) ile ilişkisi düşünülmelidir [254]. Genitoüriner menopoz sendromu (GSM); vulva, vajina ve alt üriner sistemdeki fiziksel değişikliklerle ilişkili çeşitli menopoz semptomlarını ve belirtilerini tanımlayan yeni bir terimdir. Bunlara mukozal solgunluk/eritem, vajinal ruga kaybı, doku frajilitesi/fissürler, vajinal peteşi, uretral mukozal prolapsus, introital retraksiyon ve vajinal kuruluk dahildir. GSM'de vajinal östrojen tedavisinden fayda sağlandığını gösteren bir sistemik derlemede kanıtlar elde edilmiştir [255]. Tüm vajinal östrojenler; GSM'in nesnel ve öznel sonlanma noktalarında plaseboya kıyasla üstünlük gösterdi. Sadece bazı araştırmalar ürogenital semptomlarda (üriner inkontinans, tekrarlayan İYE, sıkışma ve sıklık) plaseboya karşı üstünlük gösterdi. Vajinal östrojen ürünlerinin çeşitli dozları ve dozaj formları arasında anlamlı bir fark gözlenmedi. Vajinal östrojen, vulvovajinal atrofinin objektif klinik sonlanma noktalarının iyileştirilmesi için, vajinal kayganlaştırıcılar ve nemlendiricilere göre üstünlük gösterdi, ancak subjektif sonlanma noktalar için göstermedi [255].

Mevcut kanıtlar, östradiol ve östriol ile vajinal tedavinin; sistemik uygulamada görülen artmış tromboembolizm, endometriyal hipertrofi ve meme kanseri riski ile ilişkili olmadığını göstermektedir [256-258].

4.1.4.2.4.1 Öströjen tedavisi için öneri ve kanıt özeti

Kanıt Özeti	Kanıt Düzeyi
Vajinal östrojen tedavisi, AAM'nin bir bileşeni olabilen GSM ile ilişkili semptomları iyileştirebilir.	1a

Öneri	Güç Derecesi
AÜSS ve ilişkili semptomları olan kadınlara vajinal östrojen tedavisi önerin.	Zayıf

4.1.4.2.5 Plasebo

Plasebo, AAM belirti ve semptomlarının iyileştirilmesi üzerinde açık bir etkiye sahiptir ve çalışılan çeşitli sonuçlardaki genel plasebo yanıtları istatistiksel olarak anlamlıdır ve bazı sonuçlar muhtemelen klinik olarak anlamlıdır. 12901 hastayı içeren 57 çalışmayı içeren yakın tarihli bir SR, günlük işeme epizodları için -0,45'lik bir standart MD (%95 GA: -0,51 ila -0,40; $p < 0,001$), günlük nokturi epizodları için -0,33'lik standart MD (%95 GA: -0,42 ila -0,24; $p < 0,001$), sıkışma üriner inkontinans epizodları için -0,46'lık standart MD (%95 GA: -0,55 ila -0,37; $p < 0,001$), günlük sıkışma epizodları için -0,50'lik standart MD (%95 GA: -0,61 ila -0,39; $p < 0,001$), günlük inkontinans epizodları için -0.51'lik standart MD (%95 GA: -0.60 ila -0.43; $p < 0.001$) ve işeme başına işenen hacim için 0.25'lik standart MD (%95 GA: 0.211-0.290; $p < 0.001$) [189] gösterdi. AAM'de plasebo yanıtı göz ardı edilemez gibi görünmekte, bu da randomize kontrollü çalışmalarda plasebo kontrolü gereksinimini desteklemektedir.

4.1.4.3 Cerrahi yönetim

4.1.4.3.1 Mesane duvarına botulinum toksin A enjeksiyonu

Onabotulinum toksin A (onabotA; BOTOX®) 100 U, her iki cinsiyetten yetişkinlerde kalıcı veya dirençli sıkışma üriner inkontinansı ile AAM'yi tedavi etmek için Avrupa'da lisanslıdır [259, 260]. Cerrahlar; onabotA'nın diğer dozlarının ve botulinumtoksin A, abobotulinumtoksin A ve inkobotulinumtoksin A'nın diğer formülasyonlarının OAB/Sıkışma üriner inkontinansında kullanım için lisanslı olmadığını bilmelidir. OnabotA'nın dozları diğer botulinumtoksin A markalarına aktarılamaz. Tekrarlanan enjeksiyonların devam eden etkinliği olağandır, ancak kesilme oranları yüksek olabilir [261, 262]. Düzenleyici çalışmalarda tespit edilen onabotA 100 U enjeksiyonu ile ilgili en önemli yan etkiler İYE ve TAK (temiz aralıklı kendi kendine kateterizasyon) gerektirebilecek PMR hacmindeki artıştı [263].

Optimum doz olarak 100 U onabotA'nın belirlendiği bir doz bulma çalışmasının ardından, bir faz III denemesi, semptomları antikolinerjiklerle yeterince yönetilmeyen 557 ıslak-AAM hastasından oluşan aynı grubu mesane duvarına onabotA (100 U) veya salin enjeksiyonu ile randomize etti (1:1). Başlangıçta, popülasyonda günde; ortalama > 5 sıkışma üriner inkontinans, yaklaşık 12 miksiyon ve küçük bir PMR hacmi vardı. On ikinci haftada, onabotA ile tedavi edilen hastalarda, sıkışma üriner inkontinans epizodları/gün yarıya indi ve işeme/gün sayısı 2'den fazla azaldı. OnabotA kolundaki hastaların toplam %22.9'u tamamen kuruydu, buna karşın salin kolunda bu oran %6.5'idi [263]. SR'lerde idrar retansiyonu oranları bildirilmemiştir ve bir Cochrane incelemesi, onabotA ve plasebo grupları arasında PMR hacminde anlamlı bir fark olmadığını bildirmiştir [264].

İnkontinans Yaşam Kalitesi Anketi (I-QOL) puanlarında başlangıca kıyasla 2,5 kattan fazla iyileşme ile gösterildiği gibi, onabotA kolunda yaşam kalitesi önemli ölçüde iyileştirildi. Kohort çalışmaları, yaşlı ve kırılgan yaşlı kişilerde onabotA'nın mesane duvarı enjeksiyonlarının etkinliğini göstermiştir [265], ancak bu grupta başarı oranı daha düşük olabilir ve PMR hacmi (> 150 ml) daha yüksek olabilir.

İki RKÇ'nin birleştirilmiş analizinde yeniden tedavi talebinde bulunmak için medyan süre 24 haftaydı [260, 263]. 3.5 yıllık takipte, ortalama 7.5 ay olmak üzere, takip eden her tedavi için tutarlı veya artan etki süresi gösterdi. İkincil analizde hasta sonuçlarında önemli farklılıklar kaydedilmiştir [266].

Bir RCT, 100 U onabotA enjeksiyonunu solifenasin ile karşılaştırdı (solifenasin grubunda doz artışı veya trospium'a geçiş mümkündür) ve 6 ay boyunca sıkışma üriner inkontinansında benzer iyileşme oranları gösterdi [267]. Bununla birlikte, onabotA alan hastaların sıkışma üriner inkontinanslarındaki iyileşme daha yüksekti (%27'ye karşı %13), aynı zamanda ilk 2 ay boyunca idrar retansiyonu (%5'e karşı %0) ve İYE'lerin (%33'e karşı %0) oranları daha yüksekti. Antikolinerjik alan hastalarda ağız kuruluğu olma olasılığı daha yüksekti. Bu sonuçlar, 2017 sistemik derleme ve on iki haftada AAM için oral tedavilere (antikolinerjikler ve mirabegron) karşı onabotilinum toksin A'yı karşılaştıran 65 RCT'yi içeren ağ meta-analizi ile daha da güçlendirildi [268]. Bu derleme, onabotulinum toksinA alan hastalarda sıkışma üriner inkontinnas epizodlarında, sıkışma epizodlarında, işeme sıklığında ve kuruluğa ulaşma olasılığında en büyük azalmanın yanı sıra gün başına düşen başlangıç üriner inkontinans epizdolarında %50'den fazşa azalmaya (tip belirtilmemiş) sahip olduğunu bildirdi. Ancak, bu ağ meta-analizinde advers olaylar bildirilmemiştir.

Ürodinamide detrüsör aşırı aktivitesinin tanımlanması, sıkışma üriner inkontinanslı hastalarda, onabotulinum toksin A enjeksiyonlarının sonucunu etkilemiyor gibi görünmektedir [269].

4.1.4.3.1.1 Mesane duvarına botulinum toksin A enjeskiyonu ile ilgili öneriler ve kanıt özeti

Kanıt Özeti	**Kanıt Düzeyi**
Mesane duvarına enjekte edilen tek bir onabotulinum toksin A (100 U) tedavi seansı, Sıkışma üriner inkontinansı/AAM semptomlarını iyileştirmede ve tedavide ve yine QoL'yi iyileştirmede plasebodan daha etkilidir.	1a
Onabotulinum toksin A'nın tekrarlanan enjeksiyonlarının etkinliği azalttığına dair bir kanıt yoktur, ancak kesilme oranları yüksektir.	2a
Onabotulinum toksin A enjeksiyonlarında PMR hacminde artış ve İYE riski vardır.	2
Onabotulinum toksin A (100 U) enjeksiyonundan sonra bakteriüri riski yüksektir ancak bunun klinik önemi belirsizliğini korumaktadır.	1b
Onabotulinum toksin A (100 U), on iki haftada sıkışma üriner inkontinansı tedavisi ve AAM semptomlarının iyileştirilmesi için antikolinerjikler ve mirabegrondan üstündür.	1a

Öneriler	**Güç Dereccesi**
Konservatif tedaviye veya ilaç tedavisine dirençli AAM/Sıkışma üriner inkontinas hastalarına mesane duvarına onabotulinum toksin A (100 U) enjeksiyonları önerin.	Güçlü
Onabotulinum toksin A ile tedaviden önce hastaları sınırlı yanıt süresi, İYE riski ve olası uzun süreli temiz aralıklı kendi kendine kateterizasyon ihtiyacı konusunda uyarın.	Güçlü

4.1.4.3.2 Sakral sinir uyarımı (stimülasyonu) (SNS)
Sakral sinir stimülasyonu, elektrotların sakral sinir köklerine bitişik yerleştirilmesini ve kalçaya implante edilen bağlı bir pil aracılığıyla bölgeye bir elektrik akımı iletilmesini içerir; bu, düşük genlikli stimülasyon ile henüz tam anlaşılmamış bir mekanizma aracılığıyla, nöral aktivitenin modülasyonu ve mesane elektriksel aktivitesinin stabilizasyonu ile sonuçlanır. Çoğu merkezde, kalıcı stimülatör implantasyonu yapılmadan önce yanıtı değerlendirmek için geçici veya kalıcı elektrotla test stimülasyonu yapılır. Şu anda, SNS'de tedavi başarısının tek güvenilir

belirleyicisi test stimülasyonudur. Bir sistemik derleme, dahil edilen çalışmaların (küçük, geriye dönük ve heterojen popülasyonlar) düşük kanıt düzeyi nedeniyle başarının öngörücü faktörlerini bulamadı [270].

Tüm randomize çalışmalar, dahil edilen tüm hastaların randomizasyondan önce bir test aşamasına yanıt vermesi gerektiğinden, hastaların tedavi randomizasyon sınırlamasından zarar görmektedir. Mart 2008'de bir Cochrane incelemesi [271], dirençli sıkışma üriner inkontinanslı hastalarda SNS'yi araştıran üç RKÇ belirledi. Çalışmaların çoğu, ertelenmiş implantasyon ile hemen implantasyon stratejisini karşılaştırdı.

Bir çalışma; implantasyonu, tıbbi tedaviye devam eden ve altı ayda gecikmiş implantasyon alan kontrollerle karşılaştırdı. Hemen implante edilen grubun yüzde ellisi sıkışma üriner inkontinansında %90'dan fazla iyileşme gösterdi, kontrol grubunda bu oran %1.6'idi [272]. SF-36 ile ölçülen QoL üzerindeki etki, sekiz boyuttan sadece birinde gruplar arasında farklılık gösterdiğinden belirsizdi. Bu hastalar zaten ilk rapora dahil edilmiş olmasına rağmen, diğer RCT benzer sonuçlar elde etti [273].

SNS ile erken tedavi edilen sıkışma üriner inkontinanslı hastalardan oluşan on yedi vaka serisinin sonuçları gözden geçirildi [274]. Bir ila üç yıllık takipten sonra, sıkışma üriner inkontinanslı hastaların yaklaşık %50'si üriner inkontinansta %90'dan fazla bir oranda azalma, %25'i %50-90 oranında iyileşme ve %25'i %50'den daha az oranda iyileşme gösterdi. Ortalama veya medyan takip süresi > 4 yıl olan [275, 276] SNS'nin sonucunu tanımlayan iki vaka serisi, takip için uygun hastalarda başarının devam ettiğini (orijinal semptomlarda %50'den fazla iyileşme) bildirdi. Sıkışma üriner inkontinans için şifa oranları %15 idi [276].

Gerektiğinde tekrarlanan bir onabotulinum toksin A enjeksiyonu (200 IU) stratejisini, bir test stratejisinden sonra endikasyon gerçekleşirse, kalıcı SNS tedavisi verilen grubu karşılaştıran yeni bir RCT, altı ayda SNS ile daha düşük kür oranları gösterdi: onabotulinum toksin A grubunda %20 ve SNS grubunda %4'ü üriner inkontinansta tam iyileşme gözlendi [277]. Onabotulinum toksin A grubundakilerin %46'sında ve SNS grubundakilerin %26'sında sıkışma üriner inkontinans epizodlarının sayısında %75'in üzerinde azalma vardı [278]. Bu denemedeki katılımcıların %87'sinden alınan iki yıllık takip verileri, onabotulinum toksini ile memnuniyet oranları ve tedavi onayı daha yüksek olmasına rağmen, 2 yıl boyunca tedavi sonuçlarında önemli bir farklılık olmadığını göstermektedir. Üriner inkontinasın tam düzelme oranları (her ikisi için %5) ve sıkışma üriner inkontinans epizodlarında %75'ten fazla oranda azalma (%22 onabotulinum toksin A'ya karşı %21 SNS) 2 yıllık tedavi sonunda eşdeğerdi [279]. Bu kohortta sırasıyla %3 ve %9'unda sakral sinir stimülasyonu revizyonu ve çıkarılması meydana geldi.

6 ay'dan fazla süreli takipli, SNS uygulamasını içeren 2018 çalışmanın derlemesi, %43-56 oranında kuruluk oranları bildirmiştir [280]. İmplant uygulanan vakaların %50'sinde ters olaylar meydana geldi ve %33-41'inde cerrahi revizyon gerekliydi [276, 277]. RCT'nin bir alt analizinde, ürodinamik detrüsör aşırı aktivitesi olan veya olmayan hastalarda benzer başarı oranları bulundu [281].

4.1.4.3.2.1 Sakral sinir uyarımı ile ilgili öneri ve kanıt özeti

Kanıt Özeti	**Kanıt Düzeyi**
Sakral sinir stimülasyonu, AAM/Sıkışma üriner inkontinansta, başarısız konservatif tedaviye devam etmekten daha etkilidir, ancak hiç plasebo kontrol kullanılmamıştır.	1b
Sakral sinir stimülasyonu, 24 ayda onabotulinum toksin A 200 U enjeksiyonu ile benzer şekilde etkilidir.	1b
İmplant uygulanan hastalarda, hastaların %50'sinde sıkışma üriner inkontinasında iyileşme sağlanır, bu iyileşenlerin %50'sinde etki devam eder ve dört yıl sonudan %15'i şifa bulabilir.	3
Tined ve kalıcı elektrotların aşamalı bir yaklaşımla kullanılması, geçici test stimülasyonu uygulananlara kıyasla daha fazla hastanın nihai implantı almasıyla sonuçlanır.	4

Öneri	**Güç Derecesi**
Antikolinerjik tedaviye dirençli aşırı aktif mesane/sıkışma üriner inkontinansı olan hastalara sakral sinir stimülasyonu önerin.	Güçlü

4.1.4.3.3 Lazer tedavisi

Yakın tarihli bir sistemik derleme, AAM tedavisinde vajinal lazerlerin kullanımını değerlendirdi ve minimal iyileşmeyi detaylandıran kısa süreli çalışmaları değerlendirdi [282]. Genel olarak, rapor edilen çalışmaların kalitesi zayıftı ve uzun vadeli güvenlik verileri eksikti. Stres üriner inkontinans ve AAM tedavisinde lazerin yaygın kullanımını düşünmeden önce; uzun süreli takip, advers olayların sistematik olarak raporlanması ve sonuçların objektif ölçümleri (ürodinamik, 24 saatlik ped testi, işeme günlükleri) ile iyi kalitede ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

4.1.4.3.3.1 Lazer tedavisi için öneri ve kanıt özeti

Kanıt Özeti	Kanıt Düzeyi
Vajinal lazer tedavisi, AAM'de kısa vadede minimum komplikasyonla minimal semptom iyileşmesi gösterir, ancak uzun süreli etkinlik ve güvenlik verileri eksiktir.	3

Öneri	Güç Derecesi
İyi düzenlenmiş bir klinik araştırma denemesi dışında aşırı aktif mesane semptomlarını tedavi etmek için vajinal lazer tedavisi sunmayın.	Güçlü

4.1.4.3.4 Sistoplasti/üriner diversiyon
4.1.4.3.4.1 Ogmentasyon sistoplasti
Ogmentasyon sistoplastisinde (aynı zamanda clam sistoplastisi olarak da bilinir), ikiye bölünmüş mesane duvarına detübülerize barsak segmenti yerleştirilir. Distal ileum en sık kullanılan barsak segmentidir ancak uygun mezenterik uzunluğa sahipse herhangi bir segment kullanılabilir. Sistoplasti ile ilgili kanıtların çoğu, nöropatik mesane disfonksiyonu olan hastalardan gelmektedir. Bir çalışma, mesaneyi sagital veya koronal düzlemde ikiye yarma arasında herhangi bir fark bulmadı [283, 284]. İşlem, açık veya robotik tekniklerle eşit başarı ile yapılabilir, ancak ikincisi daha fazla zaman alır [285].

AAM/Sıkışma üriner inkontinanslı hastalar için ogmentasyon sistoplastiyi diğer tedavilerle karşılaştıran hiçbir RKÇ yoktur. Ogmentasyon sistoplasti çoğu zaman, nörojenik detrüsör aşırı aktivitesini; fibrozisin neden olduğu küçük kapasiteli veya düşük kompliyanslı mesaneleri (tüberküloz, radyasyon gibi kronik enfeksiyonlar veya interstisyel sistitten kaynaklanan kronik inflamasyonda olduğu gibi) düzeltmek için kullanılır.

İdiyopatik ve nörojenik sıkışma üriner inkontinansından oluşan karışık bir popülasyonda, ogmentasyon sistoplasti ile ilgili en büyük vaka serisi 51 kadını içermektedir [286]. Ortalama 74,5 aylık bir takipte; sadece %53'ü kontinan ve ameliyattan memnundu, %25'inde ara sıra sızıntılar vardı ve %18'inde sıkışma üriner inkontinans devam etti. Ameliyat sonrası, idiyopatik detrüsör aşırı aktivitesi (%58) sonuçları, nörojenik sıkışma üriner inkontinans sonuçlarından (%90) daha az tatmin ediciydi. Bu seride malign transformasyon bildirilmemiştir; ancak, diğer serilerde ve bir sistemik derlemede belgelenmiştir [287-289]. Dünya çapında 60'tan az vaka rapor edilmiştir ve neredeyse tamamı orijinal sistoplastiden sonraki 10 yıldan sonra görülmüştür [290].

Advers etkiler yaygındır ve 267'den fazla vakanın, beş ila on yedi yıllık takibi ile bir derlemede özetlenmiştir; bunların 61'inde nörojenik olmayan sıkışma üriner inkontinans vardı [291]. Birçok hasta, yeterli mesane boşalmasını sağlamak için temiz aralıklı kendi kendine kateterizasyona (CISC) ihtiyaç duyabilir (Tablo 2). Mukolitik ajanların mukus birikimini azaltıp azaltmadığı belirsizdir. Çeşitli mukolitik ajanları karşılaştıran tek RKÇ; N-asetilsistein, aspirin veya ranitidin kullanımıyla önemli faydalar bulmadı. Küçük bir çalışmada (n = 40) ameliyattan hemen önce ve ameliyattan sonraki on beş gün boyunca uygulanna subkutan oktreotid mukus üretiminde, tıkanıklıkları temizlemek için mesane irrigasyonu ihtiyacında ve ortalama hastanede kalış süresinde önemli azalmalar sağladı [292]. Sistoplasti öncesi olası tüm komplikasyonlar belirlenmeli ve ameliyat öncesi ve sonrası hastalar stoma/kontinans hemşireleri tarafından iyi desteklenmelidir.

Onabotulinum toksin A ve ogmentasyon sistoplastisinin nispi maliyetlerine bağlı olarak, komplikasyon oranı düşük ve onabotulinum toksin A'nın etki süresi < 5 ay ise, ikincisi 5 yıl içinde maliyet etkin olabilir [293].

Tablo 2: Mesane ogmentasyonunun komplikasyonları

Kısa Dönem Komplikasyonlar	Etkilenen Hasta (%)
Barsak obstrüksiyonu	2
Enfeksiyon	1.5
Tromboembolizm	1
Kanama	0.75
Fistül	0.4

Uzun Dönem Komplikasyonlar	Etkilenen Hasta (%)
Temiz aralıklı kendi kendine kateterizasyon(CISC)	38
İYE/bakteriüri	%70 asemptomatik, %20 semptomatik
İdrar yolu taşları	13
Metabolik bozukluk	16
Renal fonksiyonlarda bozulma	2
Mesane perforasyonu	0.75
Bağısak semptomalrında değişiklik	25

4.1.4.3.4.2 Detrüsör miyektomi (mesane oto-ogmentasyonu)
Detrüsör miyektomi; mesane mukozal şişkinliği veya yalancı divertikül oluşturmak için detrüsör kasının bir kısmını insize veya eksize ederek mesane kapasitesini artırmayı ve depolama basıncını düşürmeyi amaçlar. Başlangıçta çocuklarda mesane ogmentasyonuna bir alternatif olarak tanımlanmıştır [294].

İdiyopatik ve nörojenik mesane disfonksiyonu olan erişkin hastalardaki iki vaka serisi, psödo-divertikülün fibrozisinin neden olduğu kötü uzun vadeli sonuçlar gösterdi [295, 296]. Bu teknik günümüzde nadiren kullanılmaktadır.

4.1.4.3.4.3 Üriner Diversiyon
Üriner diversiyon; çoklu pelvik prosedürler, radyoterapi veya geri dönüşü olmayan sfinkterik yetersizlik veya fistül oluşumuna yol açan pelvik patolojiden sonra inatçı üriner inkontinası olan hastalar için rekonstrüktif bir seçenek olmaya devam etmektedir. Hastalara geri dönüşü olmayan üriner diversiyon ameliyatı önerilebilir. Seçenekler arasında ileal kondüit (kanal, oluk) üriner diversiyon, ortotopik yeni mesane ve Mitrofanoff kontinan kateterize edilebilen konduitli heterotopik yeni mesane bulunur. Hangi prosedürün en gelişmiş QoL'ye yol açtığına dair yorum yapmak için yeterli kanıt yok.

İleal ile kolon konduitlerini karşılaştıran küçük bir çalışma, üst üriner sistem enfeksiyonu ve üretero-intestinal stenozun rölatif risklerinde (RR) hiçbir fark olmadığı sonucuna varmıştır. Ancak, inatçı AAM/Sıkışma üriner inkontinans tedavisi için bu teknikleri özel olarak inceleyen hiçbir çalışma yoktur [283]. Bu nedenle, hangi operasyonun gerçekleştirileceğinin dikkatli değerlendirilmesi; kapsamlı preoperatif danışmanlığa, stoma/kontinans hemşirelerine erişime ve ayrıca tam olarak bilgilendirilmiş hasta seçimine izin vermek için hasta faktörlerine bağlıdır.

4.1.4.3.4.4 Sistoplasti/üriner diversiyonlarla ilgili öneriler ve kanıt özeti

Kanıt Özeti	Kanıt Düzeyi
Özellikle idiyopatik AAM tedavisi için ogmentasyon sistoplastisinin ve üriner diversiyonun etkinliğine dair sınırlı kanıt vardır.	3
Ogmentasyon sistoplastisi ve üriner diversiyon, kısa ve uzun vadeli ciddi komplikasyon riskleri ile ilişkilidir.	3
Ogmentasyon sistoplastisini takiben temiz aralıklı kendi kendine kateterizasyon (CISC) yapma ihtiyacı yaygındır.	3
Ogmentasyon sistoplastisinin etkinliğini veya yan etkilerini üriner diversiyonla karşılaştıran hiçbir kanıt yoktur.	3
AAM'li erişkinlerde detrüsör miyektomi etkisizdir.	3

Öneriler	Güç Derecesi
Aşırı aktif mesane tedavisi için hem büyük ameliyattan önce hem de sonra hasta danışmanlığı ve yaşam boyu destek sağlayın.	Güçlü
Diğer tüm tedavi seçenekleri başarısız olan ve olası düşük malignite riski konusunda uyarılmış olan AAM/Sıkışma üriner inkontinans hastalarına ogmentasyon sistoplastisi önerin.	Zayıf
Ogmentasyon sistoplastisi geçiren hastaları, temiz aralıklı kendi kendine kateterizasyon riskinin yüksek olduğu (bunu yapmaya istekli ve yetenekli olduklarından emin olun) ve yaşam boyu izleme ihtiyaçları olduğu konusunda bilgilendirin.	Güçlü
AAM tedavisi olarak detrüsör miyektomi önermeyin.	Zayıf
Sadece AAM/Sıkışma üriner inkontinans tedavisi için daha az invaziv tedavilerde başarısız olan, stomayı kabul edecek ve olası düşük malignite riski konusunda uyarılmış hastalara üriner diversiyon önerin.	Zayıf

4.1.5 Takip

AAM'li kadınların takibi, uygulanan tedavi türü ve yerel hizmet kapasitesi tarafından yönlendirilir. Bu nedenle takip yollarının standardizasyonu zor olabilir. Burada, klinik deneylerden elde edilen en iyi uygulamalara ve standartlara dayalı öneriler sunuyoruz.

4.1.5.1 Aşırı aktif mesane hastalarında takip için öneriler

Öneriler	Güç Derecesi
Antikolinerjik veya beta-3 agonist tedavisine başlanmış kadınlara erken takip önerin.	Güçlü
Etkili olduğu kadınlara gerektiği şekilde onabotulinum toksin A'nın tekrar enjeksiyonlarını teklif edin (tekrar enjeksiyonlar için minimum zaman çerçevesi ile ilgili üreticinin kılavuzuna bakın).	Güçlü
Lead'in yer değiştirmesini, arızayı ve pil aşınmasını izlemek için sakral sinir stimülasyonu implantı olan kadınlara ömür boyu takip sunun.	Güçlü
Küçük malignite riski nedeniyle büyütme sistoplastisi olan kadınlara sistoskopik takip önerin.	Zayıf

4.2 Stres Üriner İnkontinans

4.2.1 Epidemiyoloji, etyoloji, patofizyoloji

Stres üriner inkontinans (SÜİ), efor veya fiziksel eforla istem dışı idrar kaçırma olarak tanımlanan, tüm dünyada kadınlar ve toplum üzerinde sosyal ve ekonomik etkileri olan önemli bir sağlık sorunudur. ABD'de Üİ'li kadın sayısının 2010'da 18,3 milyondan 2050'de 28,4 milyona yükseleceği tahmin edilmektedir [297]. SÜİ prevalansı 45 ile 59 yaşları arasında pik yapıyor gibi görünmektedir [298].

İÜ'nin etnik köken ile ilişkisine ilişkin veriler çelişkilidir. Birkaç çalışmada, SÜİ beyaz kadınlarda, Afrikalı-Amerikalı veya Asyalı-Amerikalı kadınlara göre daha yaygındır [299, 300]. SÜİ ile pozitif ilişkili diğer faktörler arasında doğum sayısı(parite), obezite, geçirilmiş histerektomi veya pelvik cerrahi, diabetes mellitus [301] ve pulmoner hastalık [302] yer alır. Fiziksel aktivite düzeyi, SÜİ şiddeti ile pozitif korelasyon gösteren bir diğer önemli faktördür [303].

SÜİ için iki yaygın (sıklıkla beraber bulunan) mekanizma tanımlanmıştır: (1) mesane boynu ve uretra desteğinin kaybından kaynaklanan uretral hipermobilite; ve (2) travma, radyoterapi, önceki pelvik veya üro-jinekolojik cerrahi, nörolojik hastalık veya yaşlanmadan kaynaklanabilen üriner sfinkterin kendisinin zayıflığı (intrinsik sfinkter eksikliği).

SÜİ nedeni olarak uretral hipermobilitenin arkasındaki mekanizma, "vajinal hamak" hipotezine dayanmaktadır [304]. Pelvik taban kaslarının (PFM) üst (abdominal) tarafına bağlanan endopelvik fasya, kasları vajinaya bağlar ve dinlenme ve aktivite sırasında uretrayı sıkıştırabilen "hamak"ı temsil eder. Bu kompresyon, intrinsik uretral sfinkter basıncı ile birleştiğinde uretrayı doğru ve kapalı pozisyonda destekler ve korur, intravezikal basınçtaki herhangi bir artışa rağmen istemsiz idrar kaybını önler. Destekleyici dokulardaki hasar (özellikle arkus tendinöz fasya pelvis, fasyanın orta kısmı) uretral hipermobiliteye neden olabilir. Sonuç olarak, karın içi basıncının arttığı zamanlarda sıkıştırılmak yerine, uretra kaudal olarak hareket eder, mesane boynunu yönlendirir ve uretra artık sıkıştırılmaz, bu da SÜİ ile sonuçlanır [304, 305]. Genel olarak, hemen hemen tüm tedaviler SÜİ'nin her iki alt tipi için de kullanılır, ancak genel olarak çoğu tedavi; üriner sfinkterin izole intrinsik zayıflığından ziyade, bir dereceye kadar uretral hipermobilitesi olan hastalarda daha başarılıdır [306].

4.2.2 Sınıflandırma

Üİ'li hastalar komplike olmayan ve komplike olarak sınıflandırılabilir [307]. Panel, bu kılavuz belge boyunca kullanılacak tanım üzerinde bir fikir birliğine varmıştır:

- Komplike olmayan SÜİ'si olan kadınlar: SÜİ için önceden ameliyat yapılmamış, kapsamlı pelvik cerrahi veya pelvik radyoterapi öyküsü yok; nörojenik AÜS disfonksiyonu yok; rahatsız edici genitoüriner prolapsus yok; işeme semptomlarının olmaması; ve AÜS'yi etkileyen hiçbir tıbbi durum yoktur. Ek olarak önemli depolama semptomlarının varlığında, özellikle AAM'nin mevcut olduğu durumlarda, olası bir karışık tipte ürier inkontinasn (MÜİ) teşhisini düşünün (bkz. Bölüm 4.3).
- Komplike SÜİ'si olan kadınlar: önceden inkontinans ameliyatı veya kapsamlı pelvik cerrahi geçirenler; pelvik radyasyon öyküsü olanlar; ön veya apikal pelvik organ prolapsusu(POP) varlığı olanlar; işeme semptomlarının veya nörojenik AÜS işlev bozukluğunun varlığı; ve ciddi AAM/Sıkışma üriner inkontinans varlığı. Nörojenik AÜS disfonksiyonu EAU Nöro-Üroloji Kılavuzlarında gözden geçirilmiştir ve bu kılavuzlarda daha fazla ele alınmayacaktır [9]. Genitoüriner prolapsus ile ilişkili AÜSS tedavisi bu kılavuza dahil edilmiştir (bkz. Bölüm 4.7).

4.2.3 ***Tanısal değerlendirme***

4.2.3.1 Öykü ve fizik muayene

ÜİŞ'si olan herkesin değerlendirilmesinde ilk adımın öykü alınması gerektiği konusunda evrensel bir anlaşma vardır. Öyküden, üriner inkontinansı olası SÜİ olarak sınıflandırdığında komplike veya komplike olmayan SÜİ varlığını da belirlenebilir. Uygun bir uzmana hızlı bir şekilde sevk edilmesi gereken hastalar da sıklıkla klinik öyküden belirlenebilir.

Klinik muayenenin, klinik sonuçları iyileştirdiğine dair klinik çalışmalardan elde edilen çok az kanıt vardır, ancak bunun SÜİ'li kadınların değerlendirilmesinin önemli bir parçası olmaya devam ettiği konusunda yaygın bir fikir birliği vardır. Karın muayenesini, vajinal muayeneyi ve ilişkili herhangi bir POP'un dikkatli bir şekilde değerlendirilmesini, perine muayenesini ve pelvik taban kas (PFM) gücünün değerlendirilmesinin yanı sıra bir nöro-ürolojik muayeneyi içermelidir. SÜİ'yi yeniden oluşturmaya yönelik bir girişimde bulunulmalıdır. Ayakta yapılan öksürük testi, supin öksürük testi ile karşılaştırıldığında SÜİ tanısı için daha fazla duyarlılığa sahiptir [308]. Buna rağmen, ICS (international continence society), mesanede 200-400 mL sıvı ve bir ila dört öksürük ile sırtüstü/litotomi pozisyonunda kadın öksürük stres testinin standardizasyonunu önermiştir [309].

4.2.3.1.1 Öykü ve fizik muayene ile ilgili öneri ve kanıt özeti

Kanıt Özeti	**Kanıt Düzeyi**
Ayakta yapılan bir öksürük stres testi, sırtüstü yapılan bir testten daha hassastır.	1b

Öneri	**Güç Derecesi**
Stres üriner inkontinans ile başvuran tüm kadınlarda tam bir klinik öykü alın ve kapsamlı bir fizik muayene yapın.	Güçlü

4.2.3.2 Hasta formları

Her ne kadar birçok çalışma üriner semptom sorgulama formları ve hasta tarafından hazırlanan sonuç ölçütlerinin (PROMs) geçerliliğini ve güvenilirliğini araştırmış olsa da, bu çalışmaların çoğu SÜİ tanısı konmuş yetişkin kadınlardan oluşan homojen popülasyonları içermiyordu. Bu, çalışmalardan elde edilen bulguların ve sonuçların hangi kapsamda SÜİ'li kadınlara özellikle uygulanabileceğini sınırlar. Prevalans çalışmaları için bazı anketler kullanılmaktadır; diğerleri değişime duyarlıdır ve duyarlılıklarına ilişkin kanıtlar tutarsız olsa da sonuçları ölçmek için kullanılabilir [26, 27]. QoL veya duruma özel anketlerin kullanımının tedavi sonucu üzerinde bir etkisi olup olmadığını gösteren hiçbir kanıt yoktur. Bugüne kadar SÜİ'li kadınların değerlendirilmesi için tüm gereklilikleri karşılayan bir anket bulunmamaktadır.

4.2.3.2.1 Hasta formlarıyla ilgili öneri ve kanıt özeti

Kanıt Özeti	**Kanıt Düzeyi**
Geçerliliği doğrulanmış duruma özgü semptom skorları, ÜİŞ'nin taranmasına ve sınıflandırılmasına yardımcı olur.	3
Geçerliliği doğrulanmış semptom skorları, SÜİ'nin şiddetini ve yarattığı sıkıntıyı ölçer.	3
Hem duruma özel hem de genel sağlık durumu anketleri mevcut sağlık durumunu ölçer ve tedaviyi takiben değişime yanıt verir.	3

Öneri	**Güç Derecesi**
Stres üriner inkontinanslı hastaların standart değerlendirmesinin bir parçası olarak geçerliliği doğrulanmış ve uygun bir sorgulama formu kullanın.	Güçlü

4.2.3.3 Postmiksiyonel rezidü (PMR) hacim

SÜİ'li hastalarda PMR hacmini değerlendirmek, özellikle işeme semptomları veya POP'u olanlarda önemlidir. SÜİ'li hastalarda anlamlı bir PMR hacminin prevalansı, kısmen anormal bir PMR hacminin standart bir tanımının olmaması nedeniyle belirsizdir. PMR hacmini araştıran çoğu çalışma SÜİ'li hastaları içermemiştir. Genel olarak, PMR hacmine ilişkin veriler, yalnızca nörojenik olmayan SÜİ'si olan yetişkinlere dikkatle uygulanabilir. SÜİ'si olan 900'den fazla kadından oluşan bir kohort çalışmasında, ultrason ile tahmin edilen ve kateterizasyon ile ölçülen PMR hacmi arasında iyi bir korelasyon vardı. Ortalama PMR hacmi, kateterizasyon ile ölçülen 39 mL ve ultrason tarafından tahmin edilen 63 mL idi, kadınların sadece %16'sında PMR > 100 mL'ydi [59].

4.2.3.3.1 İşeme sonrası rezidü idrar hacmi için kanıt ve önerilerin özeti

Kanıt Özeti	Kanıt Düzeyi
SÜİ'li kadınların çoğunda önemli bir PMR hacmi yoktur.	3
SÜİ'li kadınlarda ultrason kullanılarak tahmin edilen ve kateterizasyon yoluyla ölçülen PMR hacmi arasında iyi bir korelasyon vardır.	3

Öneriler	Güç Derecesi
Özellikle işeme semptomları veya komplike stres üriner inkontinansı (SÜİ) olan hastaları değerlendirirken postmiksiyonel rezidü (PMR) hacmini ölçün.	Güçlü
PMR hacmini ölçerken, kateterizasyon yerine ultrason kullanın.	Güçlü
Stres üriner inkontinans cerrahisi de dahil olmak üzere, işeme disfonksiyonuna neden olabilecek veya bunu kötüleştirebilecek tedavi planlanan hastalarda PMR hacmini takip edin.	Güçlü

4.2.3.4 Ürodinami

Ürodinamik testler, tanıyı koymaya veya tanıyı doğrulamaya yardımcı olabileceği varsayımına dayalı olarak, klinik tanıya yardımcı olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. SÜİ değerlendirmesinde ürodinaminin rolü halen tam olarak tanımlanmamıştır ve halen tartışılmaktadır.

İnvaziv ürodinamik testler genellikle SÜİ'nin cerrahi tedavisinden önce yapılır. İnkontinansın klinik tanısı ve sistometrik bulgular sıklıkla korelasyon göstermez [67, 68]. SÜİ'de uretral basınç profilometrisinin [69] ve VLPP ölçümünün tanısal doğruluğu genellikle zayıftır [310]. MUCP (maximum urethral closing pressure) ölçümü, zayıf da olsa inkontinans şiddeti ile ilişkilidir [69] ve tekrarlanabilirliği hakkında çelişkili kanıtlar vardır [64, 65]. MUCP kaydetme yöntemleri anlamlı bir şekilde karşılaştırılamaz [66]. Valsalva kaçak noktası basınçları standardize edilmemiştir ve tekrarlanabilirlik hakkında çok az kanıt vardır. Valsalva kaçak noktası basıncı, SÜİ'nin cerrahi tedavisi için seçilen bir kadın kohortunda inkontinans şiddetini güvenilir bir şekilde değerlendirmedi [70]. Tedavi sonucuyla ilgili, testlerin prediktif değeri belirsizliğini koruyor.

Yedi randomize kontrollü çalışmayı (RKÇ) içeren bir Cochrane incelemesi, ürodinamik testlerin SÜİ için cerrahiden kaçınma olasılığını artırdığını gösterdi. Bununla birlikte, karar verme üzerindeki bu etkinin, araştırma popülasyonları içinde tedavinin klinik sonucunu değiştirdiğine dair bir kanıt yoktur [78].

Yüksek kaliteli bir RCT (n = 630), klinik olarak gösterilebilir SÜİ'si olan ve ameliyat olmak üzere olan kadınlarda tek başına ofis değerlendirmesini ile ürodinamiyle birleştirilmiş değerlendirmeyi karşılaştırdı. Ürodinami kadınların %56'sında klinik tanıyı değiştirirken [311], SÜİ cerrahisinden sonraki on iki aylık takipte SÜİ şiddeti veya herhangi bir ikincil sonuç açısından bir fark yoktu [80]. Benzer bir çalışma, SÜİ'nin preoperatif incelemesinde ürodinaminin ihmal edilmesinin daha kötü sonuçlara yol açmadığını da bulmuştur [312]. Ürodinamileri klinik değerlendirme ile uyumsuz olan hastalar (n = 109), ürodinamik bulgulara dayalı olarak ya acil cerrahi ya da bireysel olarak uyarlanmış tedavi almak üzere rastgele ayrıldı. Bu denemede, ürodinaminin sonucu ne olursa olsun, acil cerrahinin uygulanması daha kötü sonuçlara yol açmadı [313]. 145 kadının retropubik veya trans-obturator mid-uretral slinge (MUS) randomize edildiği bir RCT, hastalar preoperatif VLPP'ye (60 cm H2O'nun altında ve üstünde olmasına göre) göre sınıflandırıldığında, her iki sentetik MUS prosedüründen sonraki sonuçla bağlantılı olmadığı sonucuna varmıştır [314].

Başka bir çalışma çelişkili kanıtlar bildirdi. En düşük çeyrekte Valsalva kaçak noktası basıncı veya MUCP, on iki ayda sentetik MUS başarısızlığı açısından öngörücüydü [83].

Panel, optimum cerrahi prosedürün seçilmesine yardımcı olmak için ürodinamik test sonuçlarının kullanılmasının değerli olabileceğini kabul etmektedir; ancak yukarıda özetlenen kanıtlar, ayrıntılı klinik öyküye dayalı olarak teşhis edilebilen ve muayenede gösterilebilen komplikasyonsuz SÜİ'li hastalarda ürodinami yapılmasının, gerekli olmadığını önermektedir. Ürodinaminin komplike SÜİ'deki rolü halen tartışılmaktadır [315]. Bununla birlikte panel, depolama semptomlarıyla ilişkili SÜİ vakalarında; inkontinans tipinin belirsiz olduğu durumlarda; işeme disfonksiyonundan şüphelenilen vakalarda; ve ilişkili POP veya önceden SÜİ ameliyatı geçirmiş vakalarda ürodinaminin dikkatle değerlendirilmesi gerektiği konusunda fikir birliği içindedir. Bu, bu alandaki diğer kılavuz belgelerle uyumludur [67].

4.2.3.4.1 Ürodinamiyle ilgili öneriler ve kanıt özeti

Kanıt Özeti	Kanıt Düzeyi
Komplike olmayan, klinik olarak gösterilebilir SÜİ'si olan kadınlarda ameliyat öncesi ürodinamik testler SÜİ için cerrahi sonucu iyileştirmez.	1b
Uretral fonksiyon testleri ile SUI cerrahisinin sonraki başarısı veya başarısızlığı arasında tutarlı bir ilişki yoktur.	3
Preoperatif detrüsör aşırı aktivitesinin, kadınlarda mid-urethral sling (MUS) cerrahi başarısızlığı ile ilişkili olduğuna dair tutarlı bir kanıt yoktur.	3

Öneriler	Güç Derecesi
Komplike olmayan stres üriner inkontinans (SÜİ) tedavisi sunarken rutin olarak ürodinamik testler yapmayın.	Güçlü
Eşlik eden depolama semptomları olan SÜİ vakalarında, inkontinans tipinin belirsiz olduğu vakalarda, işeme disfonksiyonundan şüphelenilen vakalarda ve ilişkili pelvik organ prolapsusu veya önceden SÜİ ameliyatı olan vakalarda preoperatif ürodinamik testler yapın.	Zayıf
Bulgular invaziv tedavi seçimini değiştirebilirse ürodinamik testler yapın.	Zayıf
Esas olarak uretral fonksiyon testleri olduklarından; inkontinansın şiddetini derecelendirmek için, uretral basınç profilometrisi veya kaçak noktası basıncını kullanmayın.	Güçlü

4.2.3.5 Ped testi

Belirli bir süre boyunca veya fiziksel egzersiz protokolü sırasında giyilen bir emici ped kullanılarak idrar kaybının ölçülmesi, SÜİ'nin varlığını ve ciddiyetini; ayrıca bir hastanın tedaviye yanıtını ölçmek için kullanılabilir.

ÜİI'li kişiler için ped testlerinin klinik faydası iki sistemik derlemede (SR) değerlendirilmiştir [92, 93]. Standart bir egzersiz protokolü ve 1,4 g tanı eşiği kullanan, bir saatlik ped testi; SÜİ ve MÜİ tanısı için iyi bir özgüllük ancak düşük duyarlılık gösterir. 4.4 g'lık bir eşik kullanan 24 saatlik bir ped testi daha tekrarlanabilirdir ancak aktivite düzeyine göre değişkenlik gösterdiğinde standardize etmek zordur [94]. Belirli bir kısa dereceli egzersiz protokolüne sahip bir ped testinin de tanısal değeri vardır, ancak negatif bir test tekrarlanmalı veya provokasyon derecesi arttırılmalıdır [95]. Şiddeti ölçmede ve tedavi sonucunu tahmin etmede ped testlerinin faydası belirsizdir [92, 97]. Ped testi, başarılı tedaviyi takiben değişime yanıt verir [98]. Standart bir mesane hacmi (sistometrik kapasitenin %50'si) kullanılarak yapılan 25 kadından oluşan küçük bir çalışmada; ped testinin, ÜİI'nin daha güvenilir bir şekilde değerlendirilmesine olanak sağladığı önerilmiştir [99]. Bir tip ped testinin diğerinden üstün olduğuna dair bir kanıt yoktur.

4.2.3.5.1 Ped testiyle ilgili öneriler ve kanıt özeti

Kanıt Özeti	Kanıt Düzeyi
Bir ped testi SÜİ'yi doğru bir şekilde teşhis edebilir, ancak etiyolojiyi belirleyemez.	2
Mesane hacminin ve provokasyon derecesinin standardizasyonu tekrarlanabilirliği artırır.	2
Yirmi dört saat, tanısal doğruluk ve uyumu dengeleyen ev tabanlı ped testi için yeterli bir süredir.	2
Standart ped testlerinde sızan idrar hacmindeki değişiklik, tedavi sonucunu ölçmek için kullanılabilir.	2

Öneriler	Güç Derecesi
Standartlaştırılmış süre ve aktivite protokolü içeren bir ped testi kullanın.	Güçlü
Özellikle tedaviye yanıtı değerlendirmek için stres üriner inkontinans miktarının belirlenmesi gerektiğinde standartlaştırılmış bir ped testi kullanın.	Zayıf

4.2.3.6 Görüntüleme

SÜİ hastalarında görüntülemenin rolü sınırlıdır. Birçok çalışma, mesane boynu hareketliliğinin ultrason ve magnetik rezonans görüntüleme ile görüntülenmesini değerlendirmiş ve SÜİ'nin belirli bir üretro-vezikal hareket paterni ile tanımlanamayacağı sonucuna varmıştır [316]. Ek olarak, doğumdan sonra uretral mobilitedeki genel artış, de novo SÜİ ile ilişkili görünmemektedir [317]. Çalışmalar, SÜİ için yerleştirilen mid-urethral

sling'in (MUS) etki mekanizmasını araştırmak için görüntüleme kullanımını değerlendirdi. Bir çalışma, MUS yerleştirilmesinin orta uretranın hareketliliğini azalttığını, ancak mesane boynunun hareketliliğini azaltmadığını öne sürdü [109]. MUS cerrahisini takiben, simfizis ve askı(sling) arasındaki (görüntüleme ile değerlendirilen) daha geniş mesafenin, SÜİ'nin daha düşük kür şansı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [110]. Sentetik suburetral MUS cerrahisi sonrası 72 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada, bant işlevselliğini değerlendirmek için translabiyal ultrasonun yararlılığı araştırılmıştır. Bu çalışmada farklı parametreler ölçüldü (banttan uretraya olan mesafe, Valsalva manevrası sırasındaki konum ve şekil, vb.) ve hastanın uretrasına göre bant konumunun, tedavi sonucunda bir rol oynadığı sonucuna varıldı [318]. SÜİ'li kadınların değerlendirilmesi ve takibinde ultrasonun genel rolü belirsizdir ve klinik süreçteki yerini belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Çeşitli görüntüleme çalışmaları, kadınlarda sfinkter hacmi ve işlevi [319] ile sfinkter hacmi ve cerrahinin sonucu [320] arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Bununla birlikte, SÜİ tedavisinin sonucunu öngören hiçbir görüntüleme testi gösterilmemiştir. SÜİ tedavisinden sonra klinik fayda ile bir ilişki olduğuna dair çok az kanıt olmasına rağmen, pelvik tabanın görüntülenmesi levator ani dekolmanı ve açıklık boyutunu belirleyebilir.

4.2.3.6.1 Görüntülemeyle ilgili öneri ve kanıt özeti

Kanıt Özeti	**Kanıt Düzeyi**
Üriner inkontinaslı hastalar için klinik yarar kanıtı olmamasına rağmen görüntüleme, mesane boynunu ve uretral mobiliteyi ölçmek için güvenilir bir şekilde kullanılabilir.	2b

Öneri	**Güç Derecesi**
Stres üriner inkontinansın rutin değerlendirmesinin bir parçası olarak üst veya alt üriner sistem görüntülemesi yapmayın.	Güçlü

4.2.4 ***Hastalık yönetimi***

4.2.4.1 Konservatif yönetim

4.2.4.1.1 Obezite ve kilo verme

Fazla kilolu veya obez olmak, birçok epidemiyolojik çalışmada AÜSS ve SÜİ için bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır [144, 145]. Hem sıkışma üriner inkontinansı (UÜİ) hem de SÜİ prevalansının vücut kitle indeksi (BMI) ile orantılı olarak arttığına dair kanıtlar vardır [321]. Aşırı kilolu veya obez olanlarda inkontinans cerrahisi geçiren hastaların oranı, genel popülasyondan daha yüksektir [145].

Mevcut tüm kanıtlar kadınlarla ilgilidir. Üç sistemik derleme, kilo kaybının Üİ'yi iyileştirmede faydalı olduğu sonucuna vardı [143, 144, 322]. Beş başka RKÇ, cerrahi kilo azaltma programlarını takiben inkontinans üzerinde benzer bir faydalı etki bildirdi [323-327]. Kilo kaybının ana yaşam tarzı müdahalesi olduğu diyabetli kadınlarda yapılan iki büyük çalışma, Üİ'nin düzelmediğini, ancak kilo verenler arasında daha sonra Üİ insidansının daha düşük olduğunu gösterdi [323, 328]. Morbid obezite için cerrahi de dahil olmak üzere benzer etkileri öne süren başka kohort çalışmaları ve vaka kontrol çalışmaları olmuştur [329-333].

Bariatrik cerrahi geçirmiş özellikleri birbirine benzeyen 160 kadında yapılan prospektif bir çalışmada, cerrahi olarak indüklenen kilo kaybı, Üİ de dahil olmak üzere pelvik taban bozukluklarında önemli bir iyileşme ile ilişkilendirilmiştir [334]. Bariatrik cerrahinin neden olduğu kilo kaybının etkisini araştıran prospektif tek merkezli çalışmalarda benzer sonuçlar bildirildi, bariatrik cerrahinin on bir ay ve üç yılda önemli ölçüde azaltılmış Üİ ile ilişkili olduğu ortaya koyuldu [335, 336].

4.2.4.1.1.1 Obezite ve kilo vermeyle ilgili öneri ve kanıt özeti

Kanıt Özeti	**Kanıt Düzeyi**
Obezite kadınlarda AÜSS ve Üİ için bir risk faktörüdür.	3
Ameliyatsız kilo kaybı, aşırı kilolu ve obez kadınlarda Üİ'yi iyileştirir.	1a
Cerrahi kilo kaybı, obez kadınlarda Üİ'yi iyileştirir.	1b

Öneri	**Güç Derecesi**
AÜSS/stres üriner inkontinansı olan fazla kilolu ve obez kadınları, kilo vermeye ve kilo vermeyi sürdürmesi yönünde teşvik edin.	Güçlü

4.2.4.1.2 İdrar Tutma

Üriner inkontinansın kanıtı, AAM'de bulunan inkontinansla aynı literatürden gelmektedir. Bu nedenle Bölüm 4.1.4.1.3'e bu konu hakkında ayrıntılı bilgi verilmektedir.

4.2.4.1.2.1 İdrarın tutulmasına ilişkin kanıt ve önerilerin özeti

Kanıt özeti	**Kanıt Düzeyi**
Pedler idrar tutulmasında etkin bir yöntemdir.	1b

Öneriler	**Güç Derecesi**
SÜİ olan kadınlarda idrarı kontrolü sağlanması planlanmadan önce hastaları ve/veya bakıcılarını mevcut tedavi seçenekleri konusunda bilgilendirin.	Güçlü
Geçici semptom kontrolü için veya başka tedavilerin planlanmadığı durumlarda Üİ yönetiminde inkontinans pedleri ve/veya idrar tutma cihazlarını önerin.	Güçlü

4.2.4.1.3 Pelvik taban kas eğitimi

Pelvik taban kas eğitimi (PTKE), pelvik tabanın kaslarının işlevini ve böylece uretral stabiliteyi arttırmak için kullanılır. Pelvik taban kaslarının kasılması sonucunda levator hiatus alanı daralır, uretral kapanma basıncı artar, mesane ve rektum yukarıya kayar böylece stres tip inkontinans (SÜİ) oluşumu önlenir [337-339]. Altı ay boyunca yoğun bir şekilde pelvik taban kas eğitimi verilen ve tedavisiz izlenen hastaların karşılaştırıldığı bir randomize kontrollü çalışmada kas gücü ve dayanıklılığının arttığı, levator hiatus alanının daraldığı, pelvik kas uzunluğunun azaldığı, kas hacminin arttığı, mesane boynunun ve rektumun yukarıya doğru kaydığı görüldü [340]. Pelvik taban kas eğitimi hamile kadınlarda doğumdan önce veya sonra stres tip inkontinansı önlemek için kullanılabilir. Bazı dönemlerde terapi veya biofeedback yapılarak kas kasılmasının gözlemlenmesi ve/veya palpasyonu ile birlikte pelvik taban kas eğitimi çoğu zaman mevcut stress tip inkontinansı tedavi etmek için kullanılır. (Kullanılan araçlar elektromiyografi, manometri, dinamometri, USG veya MRG). Elektriksel stimülasyon ve vajinal koniler, aynı etki mekanizmasının varsayımına dayanarak stres tip inkontinansın tedavisinde de kullanılır.

4.2.4.1.3.1 Pelvik taban kas eğitiminin etkinliği

Pelvik taban kas eğitimi verilen hastalar ve kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir Cochraneanalizinde pelvik taban kas eğitimi alan grupta stres ürinerinkontinansı olan kadınların iyileşme oranı sekiz kat daha fazla gözlendi (% 56 vs % 6; 165 kadın içeren dört çalışma, güçlü kanıt düzeyi) [341]. Literatür incelendiğinde ayrıca SUİ'de (yedi çalışma, 376 kadın; orta kanıt düzeyi) ve Uİ yaşam kalitesinde iyileşme olduğu gözlendi (altı çalışma, 348 kadın; düşük kanıt düzeyi). Pelvik taban kas eğitimi alan SÜİ'li kadınların semptomlarının gün içinde belirli bir miktar azaldığı gözlendi (yedi çalışma, 432 kadın; orta kanıt düzeyi). Pelvik taban kas eğitimi alan SÜİ'lı kadınların, kısa süreli (1 saatte kadar) ped testlerinde anlamlı olarak daha az idrar kaçırdığı izlendi. Kısa ped testleri karşılaştırıldığı çalışmalar arasında önemli ölçüde heterojenite görüldü. Ancak bulgular rastgele etki modeli kullanıldığında PTKE'yi hala ön planda önemli bir seçenek olarak ortaya koymaktadır (ortalama fark 9.71 g,185 kadın da dahil olmak üzere dört çalışma; orta kanıt düzeyi). PTKE grubundaki kadınlar tedavi ile daha tatmin edici sonuçlara ulaşmıştır ve cinsellik ile ilgili sonuçları daha iyidir. Advers olaylar nadir ve önemsizdir.

Yapılan bir Cochrane incelemesi, PTKE'ye biofeedback eklemenin bazı ek etkilerinin olabileceği sonucuna varmıştır. Randomize kontrollü çalışmalara dayanarak eğitimsıklığının biofeedback lehine olduğu gözlendi [342]. Yakın tarihli bir randomize kontrollü çalışmada (%61,3'ünde MÜİ vardı) aynı eğitim seviyesine sahip gruplar karşılaştırıldı, biofeedback kullanımının herhangi bir etkisinin olmadığı görüldü [343]. Grup eğitiminin bireysel tedaviye kıyasla SÜİ / Uİ tedavisinde daha uygun maliyetli olduğu izlendi [344]. Başka bir Cochrane incelemesi bireysel değerlendirme / eğitim ve grup eğitiminin, bireysel tedaviye kıyasla eşit derecede etkili olduğu, ancak yine doz ve eğitim sıklığının karşılaştırma grupları arasında farklı olduğu görüldü [345]. Bireysel ve grup eğitiminde tam olarak aynı eğitim seviyesi ve sıklığının gösterildiği yeni bir randomize kontrollü çalışmada, bireysel tedavinin grup eğitiminden daha geri planda olmadığı gözlendi [344]. Bu incelemelerdeki tüm PTKE'nin bireysel olarak takip edildiğini belirtmek gerekir. Üstünde durulması gereken bir diğer konu bu çalışmalarda bahsedilen tüm PTKE müdahalelerinde eğitim öncesi öznel değerlendirme yapılmaktadır ve çoğu müdahale yönteminde benzer ölçüm metodu (biofeedback) kullanılmıştır.

Hem Cochrane incelemesi hem de Uluslararası İnkontinans Konsültasyonu (ICI) değerlendirmesine göre, PTKE için vajinal konilerin yapılandırılmış PTKE 'den daha az etkili fakat tedavisiz takipten daha etkili olduğu görüldü [341, 346, 347]. Bazı kadınlar koniyi içeride tutamazlar, bazıları rahatsızlık ve motivasyon sorunları bildirmektedir ve uyumları düşük olabilmektedir [346].

Cochrane incelemesi [341], ICI [347] ve Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü (NICE)kılavuz ilkeleri (2019) [67], SUİ / MÜİ'nin tedavisinde PTKE'yi destekleyecek en üst düzey kanıtın (1a) olduğu sonucuna varmıştır.Tüm çalışmalar MÜİ ve UÜİ'li kadınların çalışmalara dahil edilmesi durumunda PTKE'nin , yoğun ve denetimli eğitim ile daha etkili olduğu sonucuna varmıştır.NICE kılavuz literatürü gözden geçirildiğinde, PTKE'nin, SÜİ'li kadınların yaklaşık yarısı için ameliyat kadar etkili olduğu gözlenmiş , SÜİ ve MÜİ için birinci basamak tedavi olarak üç aylık PTKE önerilmiştir.

Dörtyüz altmış kadını içeren bir randomize kontrollü çalışmada sentetik orta uretralaskı(mid-uretralsling,-MUS) ameliyatı ile şiddetli SÜİ'ı olan kadınların dahil olduğu pelvik taban kas eğitimi karşılaştırıldı [348]. Tedavi seçenekleri arasında geçişe izin verildi, PTKE grubundaki kadınların%49'u ve cerrahi grubundaki kadınların %11.2'si alternatif tedaviye geçiş yaptı. Ameliyat grubundaki kadınların %90.8'i ve PTKE grubundaki kadınların %64.4'ü on iki ayda subjektif iyileşme olduğu bildirilmiştir.

4.2.4.1.3.2 Elektriksel stimülasyonun (ES) etkinliği
SÜİ'yi tedavi etmek için ES kullanımı konusunda fikir birliği yoktur.SUİ tedavisi için, ES etkinliğinin tedavi almayan grup ile karşılaştırıldığı bir cochrane incelemesinde, ES tedavisinin daha iyi olduğuna dair (risk oranı (RR): 2.31) orta düzeyde, SÜİ'nin tedavisi için de (RR: 1.73)düşük düzeyde kanıtlar sunduğu görüldü [349]. Düşük kanıt düzeyi nedeniyle ES ile plasebo arasında tedavi açısından bir fark olup olmadığı konusunda yeterli veri yoktur (RR: 2.21). Tedavi için ES'in plasebo tedaviden daha iyi olabileceği görüldü (RR: 2.03). ES ve PTKE ile diğer tedaviler arasında düşük düzey kanıtların mevcut olması nedeniyle karşılaştırma yapılamamaktadır. ES tüm kadınlar tarafından tolere edilemediği izlenmiştir ayrıca ağrı ve rahatsızlık hissi gibi yan etkiler bildirilmiştir [349].

Bir randomize kontrollü çalışmada, 132 kadına sekiz hafta boyunca palpasyon, pelvik tilt ile palpasyon, intravajinal ES veya sözel talimat yoluyla vajinal kontraksiyon sağlanması öğretildi ve vajinal palpasyon modifiye Oxford derecelendirme ölçeği kullanılarak değerlendirildi [350]. Sonuçlar 4 grupta sırasıyla % 63.6, %69.7, % 33.3 ve% 18.2 idi. Palpasyon, ES den anlamlı derecede daha etkiliydi ancak ES grubunun sadece üçte biri doğru şekilde PTK kontraksiyonu sağlamayı öğrenmişti. ICIQ-UI-SF ile değerlendirilen palpasyon grubunda Üİ sonuçları anlamlı olarak daha iyiydi.

4.2.4.1.3.3 Pelvik taban kas eğitiminin uzun vadeli etkinliği
On dokuz çalışmayı içeren bir çalışmada, 1141 kadın SÜİ için PTKE'den sonra bir ila on beş yıl takip edildi [351]. Sonuç ölçümlerinin ve eğitim düzeyinin yüksek heterojenliği nedeniyle meta-analiz yapılamadı (sıklık, yoğunluk, süre ve uyum). Takip sırasında sadece iki çalışmada müdahale yapıldı. Çalışma boyunca takipten çıkma olasılığı %0 ile%39 arasında değiştiği izlendi. PTKE'ye uzun süreli uyum %10 ile %70 arasında değişti. Beş çalışma, SÜİ ve MÜİ üzerindeki ilk başarı oranının uzun vadede korunduğunu bildirmiştir. İlk eğitim sonrası olumlu yanıt verme oranı %41 ile%85 arasında değişmiştir. Uzun vadede ameliyat oranları%4,9 ile %58 arasında olduğu izlendi. Kısa ve uzun dönem PTKE çalışmalarında yüksek oranda heterojen girişimsel ve metodolojik yöntem izlendiği PTKE'nin kısa vadeli sonuçlarının uzun vadeli takipte de sürdürülebileceği sonucuna varılmıştır. [351].

4.2.4.1.3.4 Gebelik ve pelvik taban kas eğitiminin etkinliği
SÜİ'yi önlemek için pelvik taban kas eğitimi hamilelik sırasında ve doğum sonrası dönemde incelenmiş ve SÜİ ile diğer Üİ alt grupları için sonuçlar ayrı ayrı rapor edilmemiştir. Bir Cochrane incelemesi, hamilelik sırasında Üİ'si olan ve olmayan hastalarda PTKE'nin, hamilelik sırasında ve doğum sonrası dönemde %26 oranında Üİ riskini azalttığı sonucuna varmıştır [352]. Ayrıca, hamilelik sırasında PTKE uygulayan gebelerin (birincil önleme) gebeliğin sonlarında Üİ yaşama olasılığı %62 daha az ve doğumdan üç ila altı ay sonra Üİ riski %29 daha düşük izlenmiştir. Doğum öncesi PTKE'nin doğum sonrası altı ila on iki ayın sonrasında uzun vadeli bir etkisi olduğuna dair yeterli kanıt yoktur. İnkontinanslı kadınlarda doğum öncesi PTKE'nin geç gebelikte (çok düşük kanıt düzeyi) veya doğum sonrası orta dönemde (düşük kanıt düzeyi) veya doğum sonrası geç dönemde (çok düşük kanıt düzeyi) inkontinansı azalttığına dair kanıt yoktur.

Doğum sonrası dönemde gebeliğe göre daha az randomize kontrollü çalışma vardır [352]. Doğum sonrası kadınlarda yeterli düzeyde çalışma bulunamadı. Doğum sonrası başlanılan PTKE için, inkontinansı olan ve olmayan kadınlardan oluşan kadın grubunda, Üİ olan kadın grubunda, doğum sonrası geç dönemde PTKE'nin Üİ riski üzerindeki etkisinde belirli bir sonuca varılamadığı izlendi (üç çalışma,826 kadın; orta kanıt düzeyi.) Doğum sonrası kalıcı Üİ'si olan kadınlarda, PTKE'nin Üİ'de doğum sonrası altı ila on iki aydan fazla süre yapıldığında belirli bir fark oluşturduğuna dair bir kanıt yoktur (üç çalışma; 696 kadın; düşük kanıt düzeyi). Bununla birlikte, başka bir randomize kontrollü çalışmada, müdahale grubunda Üİ'nin daha az sıklıkta olduğu (% 57

vs % 82) ve mesane ile ilgili yaygın problemler müdahale grubunda % 27 iken kontrol grubunda% 60' olduğu izlendi [353].

4.2.4.1.3.5 Yaşlı kadınlarda pelvik taban kas eğitimi
Yaşlı kadınlarda (> 65 yaş) SÜİ'nin konservatif tedavisi üzerine çok az randomize kontrollü çalışma yapılmıştır ve bunların çoğu mesane eğitimi, yaşam tarzı değişiklikleri ve PTKE gibi farklı modaliteleri bir araya getirmiştir [354]. Genel popülasyondaki PTKE ve SÜİ ile ilgili bazı çalışmalar 65 yaş üstü kadınları içermiştir ve PTKE yaşlı kadınlarda eşit derecede etkili görünmektedir. Dokuzu orta ila yüksek metodolojik kaliteye sahip 23 çalışmayı içeren konservatif yönetim konusundaki bir derleme, PTKE'nin mesane eğitimi ile kombinasyonunun Üİ'yi azaltmada ve yaşam kalitesini iyileştirmede etkili olduğunu göstermiştir [355]. Fonksiyonel egzersiz ile tuvalet yardımı Üİ'sı azaltmıştır. Gece yönlendirmeli erken işeme ve uyanma rutini gibi diğer davranışsal önerilerin Üİ üzerine etkisi olmamıştır. En son ICI konsensüs yayınında, yeterli çalışma olmamasına rağmen, yeterli kognitif fonksiyona sahip uygun hastalarda PTKE'nin kullanılabileceği belirtildi [354]. Hem komorbiditeye sahip hem de sağlıklı yaşlı kadınlarda (> 80 yaş) yüksek kaliteli randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bir Cochrane çalışması, kadın SÜİ veya miks Üİ için aktif tedavilerin (vajinal koniler, elektromanyetik stimülasyon, biofeedback, kontinans pessary, ilaçlar) yanına PTKE eklemenin faydasına dair yeterli kanıt bulamadı. Bununla birlikte, karşılaştırmaların çoğu az hasta grubunda, tek merkez çalışmalarda araştırıldığı için bu sonuçlar dikkatle yorumlanmalıdır. Ayrıca, dahil edilen çalışmaların hiçbiri PTKE rejimi ile ilişkili yan etki bildirmemiş olup, bu nedenle PTKE'nin güvenliğinin değerlendirilmesini oldukça çok zorlaştırdı [356].

4.2.4.1.3.6 Pelvik taban kas eğitimi için kanıt ve önerilerin özeti

Kanıt özeti	Kanıt Düzeyi
SÜİ ve MÜİ'li kadınlarda pelvik taban kas eğitimi; tedavi oranı, iyileşme oranı, yaşam kalitesi, idrar kaçırma sayısı ve hacmi, tedavi memnuniyeti de dahil olmak üzere çeşitli sonuçlarda yaşam kalitesini iyileştirmek için tedavi verilmemesinden daha iyidir.	1a
Pelvik taban kası eğitimi, daha düşük bir yan etki profiline sahiptir.	1a
Yoğun ve denetim altındaki tedavi rejimleri, PTKE alan kadınlarda daha fazla fayda sağlar.	1a
PTKE'yi biofeedback ile birleştirmenin ekstra bir yararı yoktur.	1b
Yoğun PTKE'nin kısa vadeli faydaları uzun vadede korunabilir.	2a
Doğum öncesi dönemde pelvik taban kas eğitimi, gebeliğin son dönemlerinde ve doğum sonrası kısa vadede Üİ riskinin azalması ile ilişkilidir.	1a
Doğum sonrası PTKE, kalıcı Üİ'si olan kadınlarda etkilidir.	1b
Mikst (kontinan ve inkontinan) kadın gruplarında doğum sonrası PTKE'nin yararı yoktur.	1b
Orta-şiddetli SÜİ'li kadınlar için orta uretral askı cerrahisi PTKE'den daha üstündür.	1b
Doğum sonrası erken dönemde başlayan pelvik taban kas eğitimi, kadınlarda 6 aya kadar Üİ semptomlarında düzelme sağlar.	1b
ES'nin eklenmesinin tek başına PTKE'nin etkinliğini artırıp artırmadığına ilişkin çelişkili kanıtlar vardır.	2a

Öneriler	Güç Derecesi
Stres üriner inkontinansı (SÜİ) veya mikst üriner inkontinansı (MÜİ) olan tüm kadınlara (yaşlı kadınlar ve pre- postnatal kadınlar dahil) birinci basamak tedavi olarak en az üç ay süren denetim altında yoğun pelvik taban kas eğitimi (PTKE) önerin.	Güçlü
PTKE programlarının mümkün olduğunca yoğun olmasını sağlayın.	Güçlü
İnvaziv cerrahinin etkinliği ve komplikasyonlarına karşı PTKE'nin etkinliğini ve yan etki profilinin güvenilir oluşunu vurgulayın.	Güçlü
SÜİ tedavisi için tek başına yüzey elektrotlarıyla (cilt, vajinal, anal) elektriksel stimülasyon önermeyin.	Güçlü

4.2.4.1.4 Elektromanyetik stimülasyon
Elektromanyetik stimülasyon (EMS), SÜİ tedavisindeki rolü açısından değerlendirildi. SÜİ'li 70 kadının dahil edildiği çift kör randomize kontrollü çalışmada EMS'nin plaseboya kıyasla üstün bir etkisi kaydedilmemiştir [357].

4.2.4.1.5 Elektroakupunktur (EA)
On beş randomize kontrollü çalışmanın dahil edildiği bir meta analizde elektroakupunktur (EA) SÜİ tedavisinde etkin bulunmuştur (Odds oranı [OR]: 5.64; %95 CI: 4.19-7.59; I2: % 22). EA uygulanan hastaların, plasebo EA alanlara kıyasla ICIQ-SF skorları artmış (SMD: -0.48; % 95 CI: -0.62 ila -0.33; I2: % 32) ve egzersiz, ilaç ya da plasebo EA alan hastalara kıyasla 1 saatlik idrar kaçırma oranları azalmıştır (OR: -4.14; % 95 CI: -4.69 ila -3.33; I2:% 78) [358].

4.2.4.2 Farmakolojik yönetim
4.2.4.2.1 Östrojen
Konjuge östrojenleri, östradiol, tibolon ve raloksifen içeren östrojenik ilaçlar, doğal veya terapötik menopozu olan kadınlar için hormon replasman tedavisi (HRT) olarak kullanılır.

SÜİ için östrojen tedavisi oral, transdermal ve vajinal uygulama yolları kullanılarak test edilmiştir. Mevcut kanıtlar, östradiol ve öestriol ile vajinal östrojen tedavisinin, sistemik uygulama ile görülen artmış tromboembolizm, endometrial hipertrofi ve meme kanseri riski ile ilişkili olmadığını göstermektedir [256-258]. Vajinal (lokal) tedavi öncelikle postmenopozal kadınlarda vajinal atrofi semptomlarını tedavi etmek için kullanılır.

Lokal östrojen verilen postmenopozal kadınların dahil edildiği bir Cochrane derlemesi on yedi SÜİ üzerine yapılan çalışmaları içermektedir [256]. Başka bir derlemede ürogenital hastalıklar için östrojen tedavisine dair veriler bulunmaktadır [359]. Cochrane incelemesi, vajinal östrojen tedavisinin kısa vadede SÜİ semptomlarını iyileştirdiğini gösterdi [256]. Vajinal östrojen tedavisini fenilpropanolamin, PTKE, ES ve SÜİ cerrahisine ek olarak kullanım durumunu kıyaslayan az sayıda hasta içeren ve düşük kaliteli çalışmalar vardır. Lokal östrojenin Üİ'yi PTKE'ye göre iyileştirme olasılığı daha düşüktü, ancak diğer karşılaştırmalarda Üİ sonuçlarında belirgin bir farklılık gözlenmedi. Lokal östrojen tedavisinin ring cihazını intravajinal pesserlerle karşılaştıran bir çalışmada her ne kadar çoğu hasta ring cihazı tercih etse de Üİ sonuçlarında fark bulunamadı. Bir çalışmada, iki yıl boyunca vulvovajinal atrofi için östradiolün vajinal uygulamasını takiben anlamlı bir yan etki bildirilmemiştir [360].

Vajinal östrojen tedavisi vajinal pesserlerde, vajinal halkalarda veya kremlerde konjuge östrojeni, öestriol veya östradiol olarak verilebilir. İdeal tedavi süresi ve uzun vadeli etkileri belirsizdir. Lokal östrojen tedavisine dair bir derlemede, vajinal pesserlere göre tercih edilen vajinal halkaların plaseboya göre Üİ'sı düzelttiği gösterilmiştir [361].Bir randomize kontrollü çalışma postmenopozal kadınlarda, vajinal ES ve PTKE'ye intravajinal estriol eklemenin SÜİ'da yararlı olduğunu gösterdi [362].

Sistemik HRT çalışmaları ikincil analizlerde idrar kontinansında değişiklikleri araştırmıştır. Konjuge equine östrojenleri kullanan büyük çalışmalar, plaseboya kıyasla daha yüksek bir Üİ gelişme oranı göstermiştir [363-368].Tek bir randomize kontrollü çalışmada raloksifen kullanımının Üİ'nin iyileşmesi veya kötüleşmesi ile ilişkisi bulunamadı [369]. Vulvovajinal atrofi için HRT olarak oral öestriol veya östradiol kullanan üç küçük randomize kontrollü çalışma, kanıtlar belirsiz olmasına rağmen Üİ semptomlarının düzeldiğini öne sürmüştür [67, 370, 371].

4.2.4.2.1.1 Östrojenler için kanıt ve önerilerin özeti

Kanıt özeti	**Kanıt Düzeyi**
Vajinal östrojen tedavisi, kısa vadede postmenopozal kadınlar için SÜİ'yi iyileştirir.	1A
Lokal östrojenlerin neoadjuvan veya adjuvan kullanımı, SÜİ cerrahisine yardımcı olarak etkisizdir.	2B
Konjuge equine östrojenleri içeren sistemik HRT, SÜİ'yi iyileştirmez ve önceden var olan Üİ'yi kötüleştirebilir.	1A

Öneriler	**Güç Derecesi**
Stres üriner inkontinansı (SÜİ) ve vulvo-vajinal atrofi semptomları olan postmenopozal kadınlara vajinal östrojen tedavisi önerin.	Güçlü
Oral konjuge equine östrojenini hormon replasman tedavisi (HRT) olarak kullanan ve yeni gelişen veya kötüleşen SÜİ semptomları yaşayan kadınlarda alternatif HRT'yi tartışın.	Güçlü

4.2.4.2.2 Duloksetin
Duloksetin; nörotransmitterlerin, noradrenalin (NE), serotoninin (5-hidroksitriptamin; 5-HT) presinaptik geri alımını inhibe eder. Spinal kord sakral bölümünde, sinaptik yarıkta artan 5-HT ve NE konsantrasyonu, puden-

dal motor nöronları üzerindeki 5-HT ve NE reseptörlerinin uyarılmasını arttırır. Ve bu da uretral çizgili sfinkterin dinlenme tonusunu ve kasılma kuvvetini arttırır.

Üç sistematik derlemede kadın SÜİ veya MÜİ için bir tedavi olarak duloksetin değerlendirildi [170, 372, 373]. İÜ'de plaseboya kıyasla iyileşme gözlendi ve SÜİ ile MÜİ arasında net bir fark izlenmedi. Bir çalışma, hastaların yaklaşık %10'unda Üİ tedavisi bildirmiştir. Yaşam kalitesi anketini çalışmanın primer sonlanım noktası olarak belirleyen üriner inkontinans yaşam kalitesi anketinde, iyileşme saptanmadı. Günde 80 mg olan duloksetini tek başına PTKE, PTKE+ duloksetin ve plasebo ile karşılaştıran başka bir çalışmada [374], duloksetin PTKE veya tedavisiz izleme göre idrar kaçırmayı azalttı. Bu çalışmada ise PTKE ile tedavisiz takip arasında anlamlı bir fark yoktu.

Bir senenin üzerinde takip süresi olan iki açık uçlu çalışmada duloksetinin SÜİ'yi kontrolündeki rolü araştırıldı [375.376]. Her iki çalışmada da bulantı ve kusmanın dahil olduğu yüksek oranda advers olay ve yeterli etkinlik sahip olmaması nedeni ile çok sayıda hastanın (> %40) takipten çıktığı izlendi.

Bir sistematik derlemede, SÜİ'li kadınlarda plaseboya kıyasla duloksetin anlamlı etkinlik sağladığı, ancakyan etki riski arttığı görüldü [373]. Duloksetin sebep olduğu yan etkileri arasında ruh sağlığı sorunları ve intihar düşüncesi bulunur. SÜİ'li 1910 kadın da dahil olmak üzere dört randomize kontrollü çalışmanın meta-analizi, intihar, şiddet veya akatizi olayı bildirmedi, ancak yan etki profili nedeniyle kesilme oranının yedide bir civarında olduğunu ve zararın tedavinin yararından daha ağır basabileceğini öne sürdü [377]. Yaklaşık 3000 hastayı kapsayan on iki plasebo kontrollü çalışmanın meta-analizi, majör depresif bozukluğu olan hastalarda, duloksetin ve plasebo ile intihar ile ilişkili olayların insidansında anlamlı bir farklılık olmadığını göstermiştir [378].

4.2.4.2.2.1 Duloksetin için kanıt ve önerilerin özeti

Kanıt özeti	**Kanıt düzeyi**
Duloksetin kadınlarda SÜİ semptomlarını iyileştirir, ancak tam tedavi şansı düşüktür.	1a
Duloksetin önemli gastrointestinal ve merkezi sinir sistemi yan etkileri tedavinin ilk haftaları ile sınırlı olmasına rağmen, bu yan etkilerin tedavi kesilme oranının yüksek olmasına neden olabileceği izlendi.	1a

Öneriler	**Güç Derecesi**
Diğer konservatif tedavilere yanıt vermeyen stres üriner inkontinansı olan ve invaziv tedaviden kaçınmak isteyen seçilmiş hastalara duloksetin (lisanslı olduğu durumlarda) önerin, advers olay riski konusunda dikkatli bir şekilde danışmanlık yapın.	Güçlü
Duloksetin, yüksek advers olay riski nedeniyle doz titrasyonu kullanılarak başlatılmalı ve geri çekilmelidir.	Güçlü

4.2.4.2.3 Adrenerjik agonistler

Cochrane veri tabanından 673 kadını ve yedi farklı adrenerjik ilacı içeren 22 randomize kontrollü çalışmanın incelendiği bir sistematik derlemede (on bir çalışmada fenilpropanolamin, ikide midodrin, üçte norepinefrin, diğer üçte clenbuterol, birinde terbutalin, birinde eskornade ve birinde Ro 115-1240) adrenerjik agonistlerin SÜİ'yi iyileştirebileceğine dair zayıf kanıtlar bulundu. Yan etkiler saptandı, ancak genellikle önemsizdi. Adrenerjik ilaçları SÜİ için diğer ilaçlarla ve ayrıca PTKE ile karşılaştırmak için daha fazla kanıta ihtiyaç vardır [379].

4.2.4.3 Cerrahi yönetim

4.2.4.3.1 Genel hususlar

SÜİ tedavisinde orta uretral askı operasyonlarında sentetik olarak polipropilen örgü kullanımı, uzun vadeli komplikasyonlarla ilgili endişelerin ardından yakın zamanda inceleme altına alınmıştır. İngiltere gibi bazı Avrupa ülkelerinde sentetik mesh kullanımı durdurulmuş ve pelvik mesh Temmuz 2020'de yayınlanan parlamento incelemesine konu olmuştur [380]. Bu derlemede, "Birçok kadın için mesh cerrahisinin sorunsuz olduğu ve inkontinansta iyileşmeyi sağladığı sonucuna varılmıştır. Ancak, bu herkes için geçerli değildir. Komplikasyon yaşayan kadın sayısı hakkında güvenilir bir bilgi yoktur. Azınlıkta olsalar da bu onların acılarının felaket niteliğini ya da onlara destek sağlamanın ve onlara olanlardan öğrenmenin önemini azaltmaz".

Bu meclis incelemesi sürecinde öne çıkan komplikasyonlar arasında şunlar yer aldı [380]:

- ağrı;
- tekrarlayan enfeksiyonlar;
- hareketlilik sorunları;
- tekrarlayan veya yeni inkontinans / idrar sıklığı;
- tekrarlayan veya yeni prolapsus;
- kanama;
- barsak sorunları;
- mesh erozyonu; bu vajina ve/veya diğer organlara olabilir;
- cinsel ilişki sorunları; cinsel ilişkide ağrı ve cinsel yaşam kaybı dahil;
- otoimmün sorunlar;
- psikolojik etkiler.

Panel, SÜİ için cerrahi tedavilerin seçimini göz önünde bulundururken, klinisyenlere mesh cerrahisi ile ilgili olabilecek ulusal veya yerel kurallara uymalarını tavsiye eder. Mesh kullanımı ile ilgili yukarıda vurgulanan komplikasyonlara ilişkin uzun vadeli kanıtlardaki eksiklikler klinisyenlerin dikkatine sunulmaktadır.

Panel, NICE [67] ve Gelişmekte Olan ve Yeni Tanımlanan Sağlık Riskleri Bilimsel Komitesi'nin (SCENIHR) [381] önerileri doğrultusunda, ameliyat yapan cerrahların ve merkezlerin şunları yapması gerektiği konusunda hemfikirdir:

- inkontinans alanında ve uyguladıkları/sundukları her cerrahi işlem için eğitilmelidir;
- kendisinin ve cerrahi ekibin uzmanlığını sürdürmek için yeterli sayıda prosedür uygulamalıdır;
- alternatif cerrahi tedaviler sunabilmelidir;
- ameliyatın komplikasyonları ile başa çıkabilmelidir;
- uzun süreli takip için uygun düzenlemeleri sağlamalıdır.

SÜİ için yapılan müdahalelerin, hasta profillerinin ve cerrahi komplikasyonların veya tüm cerrahi tedavilerin kaydedildiği doğru ve eksiksiz veri tabanlarının oluşturulması, sağlam uzun vadeli verilerin oluşturulmasına olanak sağlamak için önerilmektedir. Komplike olmayan SÜİ hastaları için birçok cerrahi prosedür mevcuttur. Panel klinik etkinlik, güvenlik ve maliyet etkinliği açısından farklı prosedürlerin sonuçlarını Cochrane veri tabanından [382] ve sistematik derlemelere dayanarak analiz etmiştir [383-387].

SÜİ için cerrahiyi değerlendirmek için kullanılan sonuç parametreleri aşağıdakilerle sınırlandırılmıştır:

- kontinans oranı;
- hasta tarafından bildirilen sonuç ölçütleri;
- genel ve prosedüre özgü komplikasyonlar;
- jenerik, spesifik (ÜİI) ve ilişkili (cinsel ve barsak) QoL.

Bu bağlamda, bir dizi ürünün artık kullanılamayabileceği ve bu nedenle önerilerin mevcut cihazlara aktarılamayacağı dikkate alınmalıdır. Panel, yeni cihazların yalnızca yapılandırılmış bir araştırma programının bir parçası olarak kullanılması ve sonuçlarının yeterli güvenlik ve etkinlik kanıtı bulunana kadar bir kayıt defterinde izlenmesi konusunda güçlü bir öneride bulunmaktadır.

4.2.4.3.1.1 Cerrahi tedavi önerileri

Öneriler	**Güç Derecesi**
Konservatif tedavi seçeneklerini araştıran / başarısız olan hastalara uygun olduğunda farklı cerrahi prosedür seçeneği sunun ve her yaklaşımın avantaj ve dezavantajlarını anlatın	Güçlü
Stres üriner inkontinansın tedavisi için sadece yapılandırılmış bir araştırma programının parçası olarak yeni cihazlar kullanın. Sonuçlar bir kayıt defterinde veya iyi düzenlenmiş bir araştırma denemesinin bir parçası olarak izlenmelidir.	Güçlü

4.2.4.3.1.2 Paylaşılmış karar verme

Panel, herhangi bir tedavi söz konusu olduğunda ortak karar alma yaklaşımının her şeyden önemli olduğunun altını çizmektedir ancak inkontinans cerrahisi için özellikle bu durumun üzerinde durmaktadır.

Hastalar için hem etkinlik hem de güvenlik profilinde farklılık gösteren bir dizi farklı seçenek mevcuttur. Sonuç olarak, SÜİ için ameliyat düşünen hastalara verilen bilgi önemlidir. Panel, aşağıdakileri içeren ortak karar alma sürecinin temel ilkelerine bağlı kalmayı kesin olarak tavsiye edecektir:

- hastadan tam katılım;
- hastanın özel durumuna göre mümkünse, önerilen tedavinin yararları ve riskleri ile ilgili gerçek bilgilerin sunulması;
- özellikle karmaşık SÜİ ve mesh çıkarma ameliyatı gibi son derece uzmanlaşmış prosedürler için tedaviyi sağlayan kurumun deneyimi ve uzmanlığı hakkında bilgi verilmesi;
- hastanın verilen bilgileri anladığının teyidi;
- klinisyen bireysel hasta tercihlerini anlama ve belgeleme;
- müzakerenin kolaylaştırılması ve karar verme;
- hastanın alınan kararları dikkate alma ve onaylama fırsatı;
- nihai kararın uygulanmasında yardım.

4.2.4.3.2 Komplike olmayan stres üriner inkontinans cerrahisi
Değerlendirilen başlıca prosedürler şunlardır:

- açık ve laparoskopik kolposüspansiyon;
- otolog "geleneksel" askılar;
- hacim arttırıcı ajanlar;
- sentetik MUS.

4.2.4.3.2.1 Açık ve laparoskopik kolposüspansiyon cerrahisi
Açık kolposüspansiyon, SÜİ için en uygun cerrahi tedavi olarak kabul edildi ve daha yeni, daha az invaziv cerrahi tekniklerin randomize kontrollü çalışmalarında karşılaştırıcı olarak kullanıldı. Bunlara kolposüspansiyon minimal invaziv bir yaklaşımla yapılmasını sağlayan laparoskopik teknikler de dahildir.

Açık kolposüspansiyon
Bir dizi sistematik derlemede, SÜİ için açık ameliyatı inceleyen çok sayıda randomize kontrollü çalışma kapsanmıştır [382,384-387]. Açık kolposüspansiyon ilişkin Cochrane incelemesi [387] 5417 kadından oluşan 55 çalışmayı içermektedir. Bu çalışmaların çoğunda deneysel bir prosedürün karşılaştırıcısı olarak açık kolposüspansiyon kullanılmıştır. İlk yıl içinde açık kolposüspansiyon %85-90 tam kontinans oranları elde edilirken, tekrarlayan Üİ açısından başarısızlık oranları beş yıla kadar %17 ve > 5 yılda %21 idi. Burch kolposüspansiyon sonrası yeniden ameliyat riski beş yıl içinde %6 [78] ve dokuz yıl içinde %10,8 olarak tahmin edilmektedir [388]. Özellikle Üİ için yeniden ameliyat oranı sadece %2 idi. Kolposüspansiyon, trans vajinal bant (TVT) ile karşılaştırıldığında beş yılda enterosel/servikal prolapsus (%42) ve rektosel (%49) gelişme oranının daha yüksek olmasıyla ilişkilidir (sırasıyla %23 ve %32). Sistosel oranı kolposüspansiyon sonrası (%37) ve TVT sonrası (%41) benzerdi. Cochrane incelemesi, açık kolposüspansiyonun SÜİ için etkili bir tedavi olduğu ve kadınların yaklaşık %70'inin ameliyattan beş yıl sonra tam tedavi sağlandığı sonucuna varmıştır.

Laparoskopik Kolposüspansiyon
Bir Cochrane derlemesi, laparoskopik ile açık kolposüspansiyonu karşılaştıran on iki çalışmayı inceledi [385]. Bu prosedürler benzer subjektif kür oranına sahip olmasına rağmen, laparoskopik kolposüspansiyon için objektif sonuçların daha kötü olduğunu gösteren sınırlı kanıtlar vardı. ESTER SR [382], bir network meta-analizine dayanarak, on iki ayda açık kolposüspansiyonun , laparoskopik kolposüspansiyondan (dokuz deneme) daha etkili olduğunu gösterdi, ancak bu bulgular düşük kaliteli kanıtlara dayanıyordu.Genel sıralamanın sayısal gösterimi olan ve her müdahale ile ilişkili tek bir sayı sunan Kümülatif Sıralama altındaki yüzey alanı (SUCRA) skoru açık kolposüspansiyon sonrası %76.7, laparoskopik kolposüspansiyon sonrası %48,9 idi. Laparoskopik kolposüspansiyonun daha kısa bir hastanede kalış süresi vardı ve 24 aylık takipten sonra açık kolposüspansiyona kıyasla daha uygun maliyetli olabiliceği gösterildi. Etkinliği doğrulayan veriler sınırlı olmasına rağmen, tek portlu laparoskopik Burch alternatif bir tedavi olabilir [389].

Komplikasyonlar
Laparoskopik kolposüspansiyon sonrası işeme disfonkiyonu retropubik MUS'a göre daha sık görülür (%7.5'e karşılık %5.1) [382]. Açık kolposüspansiyon ile retropubik MUS arasında fark yoktur (%7.8'e karşılık %.,5;OR: 0.87) [382]. Açık kolposüspansiyon ve retropubik MUS arasında de *novo* urgency (sıkışıklık) veya Urge tip üriner inkontinans (UÜİ) semptomlarının karşılaştırılmasına yönelik sonuçlar (%11'e karşılık %8; OR: 1.49) her iki tedaviyi de desteklememiş ve geniş güven aralıkları göstermiştir [382]. Laparoskopik kolposüspansiyonda mesane veya uretral perforasyon oranı açık kolposüspansiyon göre daha yüksek olduğu görüldü (%3,7'ye karşılık %0,7; OR: 4,65) [382].

4.2.4.3.2.1.1 Açık ve laparoskopik kolposüspansiyon cerrahisi için kanıt ve öneri özeti

Kanıt özeti	Kanıt Düzeyi
SÜİ tedavisinde hem açık hem de laparoskopik kolposüspansiyon yüksek subjektif kür oranları ile ilişkilidir.	1a
Objektif kür oranları açık cerrahide, laparoskopik kolposüspansiyona göre daha yüksektir.	1a
Kolposüspansiyon, MUS'a göre yüksek oranda, uzun vadede pelvik organ prolapsus (POP) riski ile ilişkilidir.	1a
Laparoskopik kolposüspansiyonun hastanede kalışı daha kısadır ve açık kolposüspansiyona göre daha uygun maliyetli olabilir.	1a
Laparoskopik kolposüspansiyon, açık kolposüspansiyona kıyasla daha yüksek intraoperatif mesane perforasyonu ve postoperatif işeme disfonksiyonu ile ilişkilidir.	1a
Kolposüspansiyon sonrası de novo urgency oranları, SÜİ için diğer cerrahi tedavilere benzerdir.	1a

Öneriler	Güç Derecesi
Stres üriner inkontinans için cerrahi tedavi arayan kadınlara diğer cerrahi yöntemlere göre risk ve faydaların kapsamlı bir tartışmasının ardından kolposüspansiyon (açık veya laparoskopik) önerin.	Güçlü

4.2.4.3.2.2 Otolog sling (askı)

Geçmişte mesane boynu pubovajinal sling cerrahisinde otolog, kadavra, ksenograft ve sentetik materyaller kullanılmıştır. Günümüzde rektus kılıfı veya fasya lata kullanımını destekleyen, en güçlü kanıta sahip ve en çok çalışılan materyal otolog dokudur [390]. ESTER sistematik derlemesi, açık kolposüspansiyona karşı üç otolog sling çalışması, retropubik MUS'a karşı altı otolog sling çalışması ve transobturator MUS'a karşı bir otolog sling araştırmasını içeriyordu. Kanıtların kalitesi genel olarak çok düşüktü. Toplam istatistik, fasyal askının bir yılda açık kolposüspansiyon (OR: 1.24), retropubik MUS (OR: 1.06) ve transobturator MUS (OR: 1.44) ' den daha yüksek bir kür oranına sahip olduğunu ancak anlamlı bir fark olmadığını gösterdi. Otolog fasyal sling sonrası tedavi edilen kadınlarda SUCRA skoru %89,4 idi. Bir Cochrane incelemesinden elde edilen bir analiz,otolog sling'in bir ila beş yıllık takipte kolposüspansiyon kıyasla daha iyi etkinliğe sahip olduğunu göstermiştir [387]. Otolog sling'e karşı Burch kolposüspansiyonun karşılaştırıldığı bir randomize kontrollü çalışmada, her iki kolda da tam kontinans oranları zamanla önemli ölçüde azaldı. Beş yılda kolposüspansiyonun kontinans oranı fasyal sling'de %30.8'e kıyasla %24.1 idi. Memnuniyet sling grubunda daha yüksek (%83'e karşılık %73) ve kontinans durumu ile doğrudan ilişkiliydi [391].

Komplikasyonlar

Yan etki oranları iki tedavi grubu için benzerdi (Burch %10 ve sling %9), ancak postoperatif işeme disfonksiyonu sadece sling grubunda bulundu. Otolog sling'te retropubik MUS'a göre (%15.4'e karşılık %10,2; OR: 1,46) işlem sonrası işeme güçlüğü daha sık görülmektedir. Açık kolposüspansiyon ile karşılaştırıldığında, mesane veya uretral perforasyon oranı otolog sling'te daha düşüktü (%0.6'ya karşılık %3.0; OR: 0.20) [382].

4.2.4.3.2.2.1 Otolog sling için kanıt ve öneri özeti

Kanıt Özeti	Kanıt Düzeyi
SÜİ tedavisinde otolog sling yerleşimi yüksek kür oranı ile ilişkilidir.	1a
Otolog sling kür oranı açısından kolposüspansiyona göre daha etkilidir.	1a
Otolog sling, açık kolposüspansiyona kıyasla, daha yüksek işeme disfonksiyonu ve postoperatif İYE oranlarına sahip ancak daha düşük POP ve mesane/ uretral perforasyon oranları ile ilişkilidir. Her iki cerrahi yöntem benzer advers olay oranına sahiptir.	1a

Öneriler	Güç Derecesi
Stres üriner inkontinans için cerrahi tedavi arayan kadınlara diğer cerrahi yöntemlere göre risk ve faydaların kapsamlı bir tartışmasının ardından otolog askı yerleşimi önerin.	Güçlü

4.2.4.3.2.3 Uretral hacim arttırıcı ajanlar
Bu prosedürün mantığı, uretranın altında/çevresinde yapay yastıklar oluşturabilen bir ajanın intra veya periuretral enjeksiyonunun mesane çıkışındaki direnci arttırdığı ve kontinansı kolaylaştırdığı fikrinden kaynaklanmaktadır.

En az bir yönetim kolunun peri-veya transuretral enjeksiyonunu içeren iki Cochrane incelemesi (2012 ve 2017'de güncellendi), ÜİÇ için on dört randomize kontrollü çalışma tanımladı [392, 393]. Beş ek derleme, enjekte edilen materyalden bağımsız olarak enjekte edilebilir maddelerin, kadınların SÜİ tedavisinde etkisini araştırdı [394-398]. Bir derleme sadece randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen sonuçları içeriyordu [398]. Bir Cochrane incelemesinde, yedi farklı intrauretral enjeksiyon tipinin on dört ayrı çalışmasında 1814 hasta dahil edildi:glutaraldehit çapraz bağlı kollajen(Contigent©), domuz dermalimplantı (Permakol©), katı silikon elastomer (Macroplastique©), otolog yağ, pirolitik karbon (Durasfer©), kalsiyum hidroksilapatit(Coaptite©), hidrojel (Bulkamid®) ve dekstran polimeri (Zuıdex©) maddeleri içerdi. Sonuçlar, mevcut kanıtın uygulamaya rehberlik etmek için yetersiz kaldığını belirtmektedir [393].

Macroplastique© kullanan 958 hasta içeren 23 çalışmadan oluşan bir derlemede <6 ayda %43 kuruluk oranı ile %75 iyileşme oranı bildirildi. Ayrıca > 18 ayda %64 iyileşme ve %36 tedavi oranı izlendi [395]. Çeşitli ajanlarla tedavi edilen SÜİ'li 514 yaşlı kadının incelendiği bir derlemede enjekte edilen materyalden bağımsız olarak bir yıllık takipte %73 oranında ped ağırlığının azaldığı gösterilmiştir [399]. Popülasyonların heterojenliği, kullanılan materyallerin çeşitliliği ve uzun süreli takip eksikliği uygulama için rehber önerisini sınırlandırmaktadır. Çalışmaların çoğu, salin ve yağ enjeksiyonu arasında bir fark bulamayan bir randomize kontrollü çalışma hariç, ÜİÇ'de kısa süreli iyileşme göstermiştir [400].

Otuz kadından oluşan bir çalışmada, miduretral enjeksiyondan sonra mesane boynu enjeksiyonuna kıyasla hasta memnuniyeti açısından zayıf, anlamlı olmayan bir avantaj gösterilmiş ancak kontinans düzeylerinde belirgin bir fark görülmemiştir [393]. İki çalışma, transuretral enjeksiyonlara kıyasla intrauretral enjeksiyonlarla daha yüksek idrar retansiyonu riski bulmuş olsa da ikincisi daha yüksek idrar retansiyonu riski ile ilişkilendirilmiştir [392, 401]. Küçük bir randomize kontrollü çalışma, orta uretral ve mesane boynu kollajen enjeksiyonu arasında etkinlik açısından bir fark bulamadı [402]. Bir çalışma, Bulkamid® enjeksiyonu ile radyoterapi alan hastaları tedavi etti ve kısa süreli takipte ~%25 iyileşme bildirmiştir [403].

Dolgu maddesi enjeksiyonu genellikle güvenlidir ve en sık görülen yan etki İYE'dir. Bununla birlikte, sırasıyla emboli ve lokal apse oluşumu riski nedeniyle otolog yağ veya hyaluronik asit kullanılmamalıdır [392.400].

Diğer cerrahi prosedürlerle karşılaştırma
İki randomize kontrollü çalışma, kollajen enjeksiyonunu SÜİ için cerrahi tedavi ile karşılaştırdı (silikon parçacıkları, otolog askı,kollajen ve diğer cerrahi prosedürler). Çalışmalar açık cerrahi için daha yüksek etkinlik ancak daha yüksek komplikasyon oranları bildirmiştir [404, 405]. Yakın tarihli bir noninferiorite çalışmasında, primer SÜİ'li kadınlar TVT veya poliakrilamidhidrojel uretral hacim arttırıcı ajan enjeksiyonu (Bulkamid®) uygulanarak rastgele çalışmaya dahil edildi [406]. Orta uretral TVT askıları memnuniyet ve tedavi oranları Biklutamid®'den daha iyiydi. Objektif tedavi oranı için öksürük stres testi yapıldı. TVT uygulanan hastaların %95'inde negatif, Bulkamid® uygulanan hastaların %66,4'ünde negatif sonuçlandı.

Uretral hacim arttırıcı ajanların etkinliğini inceleyen bir başka sistematik derleme [407], toplam 710 hasta içeren altı çalışmayı incelemiştir. Yazarlar, hacim arttırıcı ajanların diğer cerrahi işlemlere göre tedavi sonrası subjektif iyileşmeye göre daha az etkili olduğunu bulmuşlardır (Relative Risk [RR]: 0.70; %95 CI: 0.53-0.92, p = 0.01). Bununla birlikte, bu derleme ve meta-analizin temel sınırlaması, etkinliği değerlendirmek için ortak bir objektif sonuç ölçüsünün olmamasıydı.

4.2.4.3.2.3.1 Uretral hacim arttırıcı ajanlar için kanıt ve önerilerin özeti

Kanıt özeti	**Kanıt Düzeyi**
Uretral hacim arttırıcı ajanlar, SÜİ'li kadınlarda kısa süreli iyileşme ve tedavi sağlayabilir.	1b
Hacim arttırıcı ajanlar, SÜİ tedavisi için MUS, kolposüspansiyon veya otolog sling'ten daha az etkilidir ve sürekli fayda görebilmek için tekrarlayan enjeksiyonlar gerekebilir.	1b
Otolog yağ ve hyaluronik asit gibi hacim artırıcı ajanların yan etki profili açısından daha yüksek risk mevcuttur.	1a
Uretral hacim arttırıcı ajanlar için advers olay oranları açık cerrahiye göre daha düşüktür.	2a
Herhangi bir hacim arttırıcı maddenin diğerinden daha iyi olduğuna dair kanıt yoktur.	1b

Hacim arttırıcı ajanların enjeksiyonunun periuretral yolu, transuretral yolla karşılaştırıldığında daha yüksek idrar retansiyonu riskine sahiptir.	2b

Öneriler	Güç Derecesi
Stres üriner inkontinans (SÜİ) için cerrahi tedavi arayan kadınlara diğer cerrahi yöntemlere göre risk ve faydaların kapsamlı bir tartışmasının ardından uretral hacim arttırıcı ajanlar sunun.	Güçlü
Etkinliğin diğer cerrahi prosedürlerden daha düşük olduğu, tekrarlanan enjeksiyonların muhtemel olduğu ve uzun süreli dayanıklılık ve güvenlik sağlanmadığı anlayışıyla düşük riskli bir prosedür talep eden SÜİ'li kadınlara uretral hacim arttırıcı ajanlar sunun.	Güçlü
Yüksek advers olay riski nedeniyle uretral hacim arttırıcı ajanlar olarak otolog yağ ve hyaluronik asit önermeyin.	Güçlü

4.2.4.3.2.4 Lazer tedavisi

SÜİ'li 899 hastayı içeren on altı çalışmayı içeren bir sistematik derleme (SR), lazer tedavisinin etkilerini değerlendirdi. Bir, iki ve altıncı ayda ICIQ-SF puanındaki değişim sırasıyla -5.49 (%95 CI: -6.74 ila -4.24; I2: %91; p<0.01), -4.97 (%95 CI: -6.24 ila -3.71) ve -5.48 (%95 CI: -6.15 ila -4.81) idi. Tedaviden bir, üç ve on iki ay sonra bir saatlik ped ağırlık testi sonuçlarında iyileşme sırasıyla-5.59 (% 95 CI: -6.93 ila -4.25), -4.96 (% 95 CI: -6.73 ila -3.20) ve -5.82 (% 95 CI: -6.77 ila -4.87) idi. Tedaviden sonra PISQ-12 skoru 5.39 (% 95 CI: 1.20-9.58) arttı. Alt grup analizi, heterojenliğin potansiyel kaynağı olarak kullanıcı arayüzünü belirledi. On altıncı denemenin altıncısında yan etkiler bildirilmiştir ve sadece az sayıda hastayı etkilemiştir. Çoğu advers olay hafif veya orta derecedeydi ve tıbbi müdahale gerekli değildi. Takiplerinde birkaç gün içinde çözüldüğü izlendi. Bu çalışmaya göre vajinal lazer tedavisi, hastalar tarafından iyi tolere edilebilen SÜİ için güvenli, etkili ve minimal invaziv bir tedavi seçeneği olarak görünmektedir [408].

Toplam 27 çalışmayı içeren bir başka derlemede, Er: YAG ve Fraksiyonel CO2 lazerlerinin etkilerini değerlendirdi. Çalışmaların genel kalitesi düşüktü ve 23/27 çalışma vaka serisiydi (LE:4).Er: YAG lazer, hafif SÜİ vakalarında minimal bir azalma gösterdi ve faydaları en fazla on üç ila on altı ay sürdü. Fraksiyonel CO2 lazer, az sayıda çalışmada hafif SÜİ'de iyileşme gösterdi; ancak uzun vadeli veri mevcut değildir. Rapor edildiğinde, advers olaylar önemsizdi, ancak sistematik olarak rapor edilmedi [282].

Genel olarak, mevcut literatürde, lazer ayarlarında ve protokollerinde değişiklik, kısa süreli takip, ürodinamik değerlendirme eksikliği ve uygun objektif önlemlerin ve yan etki olayların kötü raporlanması dahil olmak üzere çalışmalar kaydedilmiştir. Mevcut literatüre dayanarak, lazerler şu anda SÜİ için bir tedavi seçeneği olarak önerilmemektedir.

4.2.4.3.2.4.1 Lazer tedavisi için kanıt ve önerilerin özeti

Kanıt Özeti	Kanıt Düzeyi
Mevcut literatürde SÜİ için vajinal lazer tedavisi ile ilgili çeşitli sınırlamalar kaydedilmiştir.Bunlar arasında lazer ayarlarında ve protokollerinde değişiklik, kısa süreli takip, ürodinamik değerlendirme eksikliği ve uygun objektif önlemlerin ve advers olayların kötü raporlanması sayılabilir.	1b

Öneriler	Güç Derecesi
İyi düzenlenmiş bir klinik araştırma çalışması dışında stres üriner inkontinans semptomlarını tedavi etmek için vajinal lazer tedavisi önermeyin.	Güçlü

4.2.4.3.2.5 Orta uretral askı (mid-urethral sling,MUS) cerrahileri

Klinik çalışmaların erken sonuçları, otolog olmayan sentetik askıların, monofilament, absorbe edilemeyen malzemeden, tipik olarak polipropilenden, 1-2 cm genişliğinde, büyük gözenek boyutuna (makro gözenekli) sahip bir ağ şeklinde yapılması ve çıkarılmasını kolaylaştırmak için renklendirilmesi gerektiğini belirlemiştir [409]. SÜİ'li kadınlar için Avrupa'da orta uretral askı operasyonlarında cerrahi müdahale şu anda en sık kullanılanlardır.

Transobturator ve Retropubik Yaklaşımın Karşılaştırılması

Kadınlarda SÜİ için MUS prosedürlerinin Cochrane meta-analizi, 2017 yılında Ocak 1947'den Haziran 2014'e kadar uzanan zaman dilimindeki çalışmaları içermektedir [410]. Elli beş çalışmadan elde edilen orta kaliteli ka-

nıtlar, kısa vadede (bir yıla kadar) retropubik (% 71-97) ve transobturator (% 62-98) slingler arasında değişken fakat karşılaştırılabilir subjektif kür oranları göstermiştir. Kısa vadede objektif kür oranında fark saptanmadı. Bununla birlikte, genel olarak orta kalitede 36 klinik araştırma içeren bir network meta-analizine dayanan ESTER SR [382], on iki ayda retropubik MUS'un transobturator MUS'dan (OR: 0,74) daha etkili olduğunu göstermiştir. Retropubik MUS sonrası tedavi edilen kadınlarda SUCRA skorları transobturator MUS sonrası %89.1'e karşılık %64.1 idi. Bununla birlikte, bu tedavi oranlarında iki yaklaşım arasında anlamlı bir fark yoktu. Benzer şekilde, 40 orta kaliteli çalışmaya dayanarak, retropubik MUS, semptom iyileşmesi açısından transobturator yaklaşımdan daha iyi performans gösterdi (RR: 0.76), ancak fark yine anlamlı değildi.

Kadınlarda SÜİ tedavisi için retropubik ve transobturator MUS'un randomize eşdeğerlik çalışmasının analizi de benzer bulgular göstermektedir. Bu çalışma, objektif kür oranlarının 12. Ayda denk olduğunu, ancak 24 ayda denk olmadığını doğrulamaktadır (retropubik ve transobturator cerrahi için % 77.3 ve% 72.3 objektif kür oranı). Her iki MUS tipi için de subjektif ve objektif tedavi başarısı zamanla azalmış olduğu gözlendi. Retropubik ve transobturator yaklaşımın denkliği 24 ve 60. ayda doğrulanamamış , her iki kolda da memnuniyet yüksek olmasına rağmen retropubik MUS'da artan bir fayda göstermiştir [411]. Cerrahi tedaviden beş yıl sonra, retropubik sling yapılan kadınlarda transobturator sling'e kıyasla objektif başarı % 7.9 daha fazla görüldü (% 51.3'e karşılık% 43.4) ancak önceden belirlenmiş eşdeğerlik kriterlerini karşılamadı. Hasta memnuniyeti beş yıl içinde azalmış ancak tedavi kolları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (retropubik sling %79'a karşılık transobturator sling % 85) [412].

Uzun dönem komplikasyonlar açısından veriler yetersizdir, ancak bir çalışmada de novo aşırı aktif mesane (AAM) on yılda hastaların % 14'ünde gelişti ve gruplar arasında anlamlı fark yoktu (TOT ve TVT) [413]. TOT uygulanan kadınların çok merkezli prospektif bir çalışmasında, önceki anti-inkontinans prosedürlerinin başarısızlığı, SÜİ nüksünün tek belirleyicisiydi [413].

Retropubik TVT yapılan hastaları içeren uzun süreli bir kohort çalışması, on yılda % 89.9 objektif kür oranı ve% 76.1 öznel kür oranı gösterdi. Genel olarak, hastaların % 82.6'sı ameliyattan yüksek memnuniyet bildirmiştir [414]. Transobturator sling üzerine yapılan uzun süreli prospektif bir çalışma, 145 ayda objektif ve subjektif kür oranlarının sırasıyla % 78.9 ve% 62.6 idi; zaman içinde SÜİ kür oranlarında belirgin bir bozulma olmadı [415]. TVT ile tedavi edilen hastaların bir başka uzun süreli takip çalışması, sırasıyla beş, yedi, on bir ve on yedi yılda tedavi edilen veya iyileşen hastalar % 95.3, % 97.6, % 97.0 ve % 87.2'si ile sürekli bir yanıt gösterdi [416]. Tedavi ve iyileştirmeye dayalı ESTER ağı meta-analizi, SÜİ için cerrahi tedavileri karşılaştırırken, retropubik MUS, transobturator MUS ve otolog sling'in en yüksek etkinliğe sahip olduğunu, ancak bu sıralamanın bu tekniklerin komplikasyon profilini dikkate almadığını ileri sürdü. Kısa ve orta vadeli advers olay verileri azdır [382]. ESTER'de karşılaştırılan 9 prosedür ve SUCRA Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3: Sonuç için SUCRA eğrisi değerleri - tedavi edilen kadın sayısı (% ile gösterilir)

Prosedür*	SUCRA değerlendirmesi
Geleneksel askı işlemleri	89.4%
Retropubik MUS operasyonları	89.1%
Açık kolposüspansiyon	76.7%
Transobturator MUS işlemleri	64.1%
Laparoskopik kolposüspansiyon	48.9%
Tek insizyonlu askı işlemleri	39.8%
Mesane boynu iğne süspansiyonu	26.9%
Anterior vajinal onarım	12.5%
Pelvik taban kas eğitimi	2.6%

ESTER'den uyarlanmıştır [363].

MUS prosedürlerinin çeşitli sağlık maliyet analizleri çelişkili sonuçlarla yayınlanmıştır.26 maliyet çalışmanın gözden geçirilmesinde ve on yıllık bir süre boyunca bir maliyet-fayda ve bilgi analizinin yapılması sonrası yazarlar MUS'un en uygun maliyetli yaklaşımlar arasında olduğu sonucuna varmıştır [383]. Beş yıllık bir süre boyunca retropubik ve transobturator bantların maliyet çalışmasında, standart TVT yaklaşımına kıyasla uygun maliyetli tasarruf sağlayabilir [417]. Tersine, ESTER network meta-analizinden elde edilen bulgular, ömür boyu retropubik MUS'un ortalama olarak en az maliyetli ve en etkili ameliyat olduğunu, ancak bu analizlerdeki belirsizlik düzeyinin yüksek olduğunu belirtti.

Vajinadan cilde (içten dışa) ile ciltten vajinaya (dıştan içe) yaklaşımın karşılaştırılması
Kadın SÜİ tedavisi için MUS üzerine yapılan derlemede, orta kalitede kanıtlara dayanarak vajinadan cilde (içten dışa) ve ciltten vajinaya (dıştan içe) yaklaşımlarda kısa ve orta vadeli subjektif kür oranlarında bir fark gözlenmedi [418].Vajinadan deriye (içten dışa) TOT grubunda işeme disfonksiyonu daha sık görülmektedir ancak bu yaklaşım daha düşük vajinal perforasyon sıklığı ile ilişkilidir (RR: 0.25).Kanıtların kalitesinin düşük olması nedeniyle, bu yaklaşımla vajinal perforasyon sıklığının daha düşük olduğu görüldü fakat vajinal bant erozyon oranından sorumlu olup olmadığı açık değildir. Benzer şekilde, randomize kontrollü çalışmaların bir meta-analizi, dışarıdan içeriye ve içeriden dışarıya yaklaşımlar arasında etkinlik açısından anlamlı bir fark göstermedi, ancak vajinal perforasyonlar yine ikinci grupta daha az sıklıkta görüldü (% 2.6'ya karşılık% 11.8 OR: 0.21) [419].İki tekniğin prospektif, beş yıllık verileri, iki yaklaşım arasında fark olmaksızın yüksek bir objektif başarı oranı (sırasıyla% 82.6'ya karşılık% 82.5) göstermiştir [420]. E-TOT çalışmasının ikincil bir analizinde (ürodinamik MÜİ'li kadınların tedavisinde transobturator MUS çalışması), vajinadan cilde (içten dışa) ve ciltten vajinaya (dıştan içe) arasında hasta tarafından bildirilen başarı oranlarında dokuz yıllık takipte fark bulunmadı (sırasıyla % 63.2 ve % 65.5; OR: 1.11) [421].

Sentetik orta uretral askıların komplikasyonları
ESTER network meta-analizi, farklı prosedürler arasındaki advers olayların karşılaştırmasının, veri eksikliğinden dolayı her zaman mümkün olmadığını belirtmiştir [382]. Kafa kafaya meta-analizler kullanılarak doğrudan karşılaştırmalar esas olarak retropubik MUS, transobturator MUS veya tek insizyonlu askılar için yapıldı. Bununla birlikte yazarlar, "Diğer müdahale karşılaştırmaları için, çalışmaların sayısının genellikle küçük ve güven aralığının geniş olduğu yorumunu yaptılar. Bununla birlikte retropubik MUS sonrası mesane perforasyonu riskinin transobturator MUS, açık kolposüspansiyon, otolog sling cerrahileri sonrası ortaya çıkma olasılığından daha yüksek olduğunu gösteren bazı kanıtlar vardı. Özellikle, MUS için retropubik yaklaşım, transobturator MUS'a göre anlamlı derecede daha yüksek mesane perforasyonu oranı ile ilişkiliydi (%5'e karşılık% 0.2). 36 çalışma, transobturator MUS ile retropubik MUS'u işeme disfonksiyonu açısından karşılaştırdı ve birincisini tercih etti (OR: 0.51). Ağrının, bireysel çalışmalar ve Cochrane derlemeleri arasında birçok farklı şekilde tanımlandığını ve ölçüldüğünü belirtmek gerekir. Bazı ağrı sonuçları lokalizasyona (örneğin suprapubik) veya zamana (örneğin kısa veya uzun süreli) göre kategorize edildi. Bu tutarsızlıklar, farklı çalışmalardan elde edilen verileri birleştirmeyi zorlaştırdı. Veriler esas olarak retropubik ve transobturator MUS ile diğer cerrahi prosedürler arasındaki karşılaştırma için mevcuttu. Bununla birlikte, transobturator MUS sonrası kasık ağrısı retropubik MUS'a göre daha sıktı (%6,3'e karşılık %1,3; OR: 3.80). TVT sonrası daha yüksek olan suprapubik ağrı için çelişkili bulgular bildirilmiştir (% 1.2'ye karşılık % 4.0; OR: 0.37). Viseral yaralanma (%0.5'e karşılık %2.4 OR: 0.36), ortalama çalışma süresi, intraoperatif kan kaybı ve hastanede kalış süresi transobturator grupta, retropubik MUS'a göre daha düşüktü. Genel olarak her iki grup da vajinal erozyon riski düşüktü ve çalışmalar karşılaştırılabilir olduğu gözlendi [382].

Retropubik ve transobturator MUS arasındaki bant / mesh maruziyeti veya ekstrüzyon oranı benzerdi (% 2.1'e karşılık % 2.4; OR: 1.10). Ölçümlerin gerçekleştiği kesin zaman noktaları Cochrane incelemelerinden elde edilememiştir, ancak çoğu çalışmanın kısa bir takip süresine (<12 ay) sahip olduğu ve sadece birkaç çalışmanın> 2 yıllık takip süresine sahip olduğu bildirilmiştir [382]. ÜİÇ için tekrarlanan cerrahi transobturator grupta daha sık görüldü (RR = 8.79); ancak veriler sınırlı ve kanıt düzeyi düşüktür.

İskoçya'da SÜİ'li> 16.000 kadında yapılan popülasyona dayalı bir çalışma, mesh ve non-mesh cerrahisi arasında benzer bir komplikasyon oranı göstermiştir [422]. Bununla birlikte, İngiltere Ulusal Sağlık Hizmetinde takip edilen> 92.000 hastanın yakın tarihli bir çalışması, daha geniş bir tanım kullanarak ve hastaları daha uzun bir süre takip ederek anlamlı (% 9.8) komplikasyon oranı göstermiştir [423]. Bu yazıda komplikasyonların kesin doğasına ilişkin ayrıntı düzeyi zayıftı. Bu bulgular, herhangi bir SÜİ cerrahisinde olduğu gibi, MUS komplikasyonlarla ilişkili olabilir ve hastadan tam bilgilendirilmiş onam almak zorunludur.

Genel olarak, mevcut yayınlanmış kanıtlar, MUS'un açık retropubik kolposüspansiyon gibi diğer SÜİ ameliyatlarına kıyasla anlamlı derecede daha yüksek morbidite ve komplikasyon oranları ile ilişkili görünmediğini göstermektedir. Kolposüspansiyon sonrası pelvik organ prolapsusu daha sık görülürken, işeme disfonksiyonu MUS sonrası daha sık görülür [387].

ESTER derlemesinde belirtildiği gibi tüm SÜİ cerrahileri için kısa-orta süreli advers olay bildirim datası yeterli değildir [382] ve Panel, İngiltere'de Tıbbi Cihazlar Güvenlik kurulunun yakın zaman verilerinin bildirdiği gibi MUS komplikasyonlarının literatürde bildirilenden daha yüksek olabileceği olasılığının farkındadır [380].

ESTER derlemesi, transobturator ve retropubik MUS sonrası yeniden düşünmeyi karşılaştıran yedi çalışmayı içeriyordu [382]. Bu çalışmaların havuzlanmış analizi, geniş güven aralığı (CI) bildirmiştir ve tahmini OR (on iki aylık ameliyat sonrası: 1.37) etrafında önemli belirsizlik göstermiştir. İşlemden bir ila beş yıl sonra, transobtu-

rator MUS uygulanan kadınlarda (% 18.3) retropubik MUS'a (% 0.5) kıyasla tekrar kontinans cerrahisi oranları daha yüksekti, ancak analiz için sadece iki çalışma mevcuttu. Benzer bir eğilim daha uzun takip süresine (> 5 yıl) sahip çalışmalarda da gözlendi ancak bu çalışmaların havuzlanmış analizi geniş güven aralığı göstermiştir. Retropubik MUS cerrahisinde subjektif kür açısından alttan üste yaklaşımı, üstten alta cerrahisine göre %10 daha etkiliydi ve daha az işeme disfonksiyonu, mesane perforasyonu ve vajinal erozyonla ilişkiliydi [382].

Tek insizyonlu orta uretral askı cerrahisi
Tek insizyonlu cihazlar üzerinde yayınlanmış çok sayıda çalışma olmasına rağmen cihazlar arasında teknik tasarımda önemli farklılıklar olduğu ve bunlar hakkında operasyon sınıfı olarak genel beyanlarda bulunmanın yanıltıcı olabileceği unutulmamalıdır. Ayrıca belirtmek gerekir ki piyasadan çekilmiş bazı cihazlar mevcuttur (örneğin, TVT Secur ®, Mini tape, MiniArc ®) ve yine de bu cihazlarla ilgili kanıtlar meta-analizlere dahil edilebilir. Tek insizyonlu askıların daha hızlı performans gösterdiğini ve daha az postoperatif uyluk ağrısına neden olduğunu gösteren kanıtlar vardır, ancak kronik ağrı oranında bir fark yoktur. Tek insizyonlu askılar arasında doğrudan karşılaştırma için yeterli kanıt bulunmamakta ve cihazlar arasındaki farklar hakkında bir sonuca ulaşılamamıştır.

ESTER derlemesi, düşük kaliteli kanıtlara dayanarak, on iki ayda, retropubik ve transobturator MUS'un tek insizyonlu askı cerrahisinden daha etkili olduğunu gösterdi (TVT, OR: 0.50; TOT, OR: 0.68). Tek insizyonlu askı cerrahisi sonrası tedavi sağlanan kadınlarda SUCRA skoru% 39.8 idi. Bununla birlikte, tüm tek insizyon cihazlarının değerlendirilmediği bu randomize kontrollü çalışmada, cihazların tümünün teknik olarak benzer olduklarını veya aynı düzeyde etkinlik gösterdiklerini varsaymak güvenli değildir.

Cerrahi komplikasyonlarının sistematik raporlarıyla ilgili çok az veri bulunmaktadır. Mevcut verilerdeki ana sınırlamalar kohortların heterojenliği, uzun süreli takip eksikliği ve mesh ile ilişkili komplikasyonların etkin yönetimi konusunda kanıt eksikliğidir [424]. Anlamlı sonuç verileri oluşturmak ve mesh ile ilişkili komplikasyonları olan hastaların karmaşık yönetimine yardımcı olmak için prospektif bir kayıt gerekmektedir.

Tek insizyonlu askıların komplikasyonları
Tek insizyon askı ve transobturator MUS arasındaki karşılaştırmanın meta-analizi, yöntemler arasında benzer ağ erozyonu veya ekstrüzyon oranları göstermiştir (% 4.8'e karşılık % 3.7; OR: 1.23). Postoperatif ağrı oranlarının retropubik MUS sonrası, tek insizyonlu slinglere göre daha yüksek olduğu görüldü (%19.2'ye karşılık %6.8; OR: 0.21). Lokalize edilmemiş ağrı oranı, transobturator MUS sonrası, tek insizyon slingine göre daha yüksekti. On iki ayda (% 1.0'a karşılık% 5.2; OR: 0.24) ve 24 ayda (% 1.4'e karşılık% 10.4; OR: 0.16) şeklindedir. Tek insizyonlu sling, transobturator MUS ile tekrar cerrahi işlem gerekliliği açısından karşılaştırıldığında tek insizyonlu sling daha fazla tekrar cerrahi ile ilişkiliydi (% 5.1'e karşılık% 2.9; OR: 1.57). İşlemden > 3 yıl sonra, tek insizyonlu cerrahiler için tekrar ameliyat oranı % 10.3 iken transobturator MUS için % 7.6 idi (OR: 1.42) [382].

Sentetik orta uretral askı ameliyatı sonrası cinsel fonksiyon
Bir derleme, sentetik MUS'un kadın cinsel fonksiyonlarına dair çalışmaları incelemiştir ve çalışmalar arasında farklı ve çelişkili sonuçlar mevcuttur. Birçok çalışma koital inkontinansta azalma, kaygı ve cinsellikten kaçınma nedeniyle cinsel işlevde iyileşme veya değişiklik olmadığını göstermiştir. Disparoni, cinsel işlevin kötüleşmesinin en yaygın nedenidir ve birçok çalışma bunu bildirmediği için kesin insidansı tahmin etmek zordur [425]. Askı cerrahisi prosedürlerinin incelendiği klinik çalışmaların meta-analizi, tek insizyonlu slinglerin standart MUS prosedürlerine kıyasla cinsel işlevde anlamlı derecede iyileşme ile ilişkili olduğunu göstermektedir [426].

4.2.4.3.2.5.1 Mid-uretral sling için kanıt ve önerilerin özeti

Kanıt Özeti	**Kanıt Düeyi**
Retropubik MUS, kolposüspansiyona kıyasla hasta tarafından bildirilen subjektif ve objektif SÜİ tedavisini daha iyi sağlıyor gibi görünmektedir.	1a
Transobturator veya retropubik yolla yerleştirilen sentetik MUS'lar, 1 yıl sonunda eş değer tedavi sonuçları sağlar.	1a
Retropubik yolla yerleştirilen sentetik MUS'lar uzun vadede hasta tarafından bildirilen yüksek kür oranlarına sahiptir.	1b
MUS kohortlarının uzun dönem analizleri, 10 yılın ötesinde sürekli bir yanıt gösterdi.	2b
Retropubik MUS, transobturator MUS karşılaştırıldığında, yüksek intraoperatif mesane perforasyonu riski ve yüksek oranda işeme disfonksiyonu ile ilişkilidir.	1a
Transobturator MUS, retropubik MUS'tan daha yüksek kasık ağrısı riski ile ilişkilidir.	1a
9 yıla kadar uzanan uzun dönem MUS analizi, ciltten vajinaya (dıştan-içe) yaklaşım ile vajinadan cilde(içten-dışa) yaklaşım arasında anlamlı fark bulmamıştır.	2a

Retropubik yaklaşımda yukarıdan aşağıya (içten dışa) yön, postoperatif işeme disfonksiyonu riskinin daha yüksek olması ile ilişkilidir.	1b
Tek insizyon askıların konvansiyonel MUS'a karşı karşılaştırmalı etkinliği belirsizdir.	1a
Tek insizyonlu MUS'ların yerleştirilmesi için çalışma süreleri standart retropubik askılara göre daha kısadır.	1b
Tek insizyonlu askıların yerleştirilmesi, konvansiyonel MUS ile karşılaştırıldığında kan kaybı ve postoperatif ağrı daha düşüktür.	1b
Tek insizyon askı ve konvansiyonel MUS ameliyattan kaynaklanan diğer olumsuz sonuçlar açısından karşılaştırıldığında az ya da çok muhtemel olduğuna dair kanıt yoktur.	1b
SÜİ ameliyatı geçiren kadınlarda, koital inkontinans düzelmesi muhtemeldir.	3
Genel olarak, SÜİ ameliyatından sonra cinsel işlevle ilgili çelişkili kanıtlar vardır.	2a
Tek insizyonlu askılarda cinsel fonksiyondaki düzelme standart MUS'a göre daha yüksek görünmektedir	1a

NB: Tek insizyonlu askılarla ilgili kanıtların çoğu, tension-free vajinal bant güvenli cihazı kullanan çalışmalardan kaynaklanmaktadır ve bu cihaz artık mevcut olmasa da yine de birçok sistematik inceleme ve metaanalizde yer almaktadır.

Öneriler	**Güç Derecesi**
SÜİ için cerrahi tedavi arayan kadınlara diğer cerrahi yöntemlere göre risk ve faydaların kapsamlı bir bilgilendirilmesinin ardından orta uretral askı (MUS) önerin.	Güçlü
Kadınlara, retropubik yolla yerleştirilen MUS'tan elde edilen uzun vadeli sonuçların, transobturator yolla yerleştirilenlerden daha üstün olduğunu bildirin.	Güçlü
Kadınları MUS prosedürleriyle ilişkili komplikasyonlar hakkında bilgilendirin tüm alternatif tedavileri tartışın.	Güçlü
Tek insizyonlu askı cerrahisinin kadınlarda uzun vadeli etkinliğinin belirsizliğini koruduğunu bildirin	Güçlü

4.2.4.3.2.6 Komplike olmayan stres üriner inkontinans için diğer tedaviler
SÜİ'li kadınlar için intravezikal balon tedavisi araştırıldı. Vesair ® gazla doldurulmuş intravezikal balon, çıkış direncini arttırmak veya uretral hipermobiliteyi en aza indirmek için değil, karın basıncı arttığında intravezikal basıncın dalgalanmasını hafifletmek için tasarlandığından diğer tedavi yöntemlerinden farklıdır [427, 428]. İki plasebo kontrollü randomize çalışma, Vesair ® intravezikal balonu değerlendirdi [427,429]. Her ikisi de inkontinans semptomlarında ve ped ağırlığında anlamlı azalma olduğunu bildirmiştir, ancak yaşam kalitesi değerlendirilmesinde anlamlı olarak farklı izlenmedi. Her iki çalışma da yüksek düzeyde advers olaylar ve önemli sayıda yan etki ve çalışmalardan çekilme bildirilmiştir. En sık görülen advers olaylar dizüri, ani sıkışma hisi, gross hematüri ve İYE'dir.

Mekanik cihazlar yüzyıllardır SÜİ'yi tedavi etmek için kullanılmıştır. Uretral hipermobiliteyi azaltmak için mesane boynunu, uretrayı destekleyerek veya uretral lümeni daraltarak hareket eden çeşitli cihazlar mevcuttur. Mekanik cihazları, tedavisiz takip ile karşılaştıran üç küçük çalışmayı içeren sekiz randomize kontrollü çalışmanın 2014 tarihli bir Cochrane incelemesinde yeterli bir sonuca ulaşılamadı [430]. Mekanik cihazların 2014 yılında yapılan başka bir incelemesi, kadınlarda kullanımlarını destekleyecek yeterli kanıt bulunmadığı sonucuna varmıştır [431]. Mekanik cihazların SÜİ'nin tedavi yönetiminde kullanımlarının tedaviden daha iyi olup olmadığına karar vermek için az kanıt mevcuttur ve iyi yürütülen büyük çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca, belirli bir cihaz lehine yeterli kanıt yoktur ve mekanik cihazların diğer tedavi biçimleriyle çok az karşılaştırma çalışması vardır [430].

Sistematik incelemeler, ayarlanabilir kompresyon tedavisi ve artifisyel üriner sfinkter (AUS) cihazları gibi kompresyon cihazlarının kullanımını desteklemektedir [432, 433]. Bu prosedürler büyük ölçüde tekrarlayan veya komplike SÜİ'leri olanlar için ayrılmış olsa da (bkz. Bölüm 4.2.4.3.3.3 Harici sıkıştırma cihazları) literatüre yapılan bu son eklemeler, komplike olmayan SÜİ hastaları için bazı sıkıştırma cihazları kullanımını içermektedir.

4.2.4.3.2.6.1 Komplike olmayan stres üriner inkontinansı için diğer tedavilere ilişkin kanıt ve önerilerin özeti

Kanıt Özeti	**Kanıt Düzeyi**
Vesair ® intravezikal basınç azaltıcı balon, 3 aylık süre içinde plasebo kontrole kıyasla SÜİ'yi iyileştirir.	1b

Vesair ® intravezikal basınç azaltıcı balon, önemli düzeyde advers olaylarla ilişkilidir.	1b
Yapay sfinkter implantasyonu komplike olmayan SÜİ hastalarında inkontinans semptomlarını iyileştirebilir veya tam tedavi sağlayabilir.	3
ACT ® cihazının implantasyonu komplike olmayan SÜİ'yi iyileştirebilir.	3
Komplikasyonlar, mekanik arıza ve cihaz eksplantasyonu sıklıkla hem yapay sfinkter hem de ACT © de ortaya çıkar.	3

Öneriler	**Güç Derecesi**
Konservatif tedavide başarısız olan hafif-orta şiddette stres üriner inkontinansı (SÜİ) olan kadınlara Vesair ® intravezikal balon önerin.	Zayıf
Konservatif tedavide başarısız olan hafif ila orta şiddette SÜİ'li kadınlara mekanik cihazlar sunun.	Güçlü
Yapay sfinkter veya ACT ® alan kadınlara, tedavi mümkün olsa da uzman merkezlerde bile komplikasyon riski, mekanik arıza riskinin yüksek olduğunu bildirin.	Güçlü

4.2.4.3.3 Komplike stres üriner inkontinansı olan kadınlar için cerrahi

Bu bölüm, Bölüm 4.2.2'de tanımlandığı gibi komplike SÜİ'li kadınlar için cerrahi tedaviyi ele almaktadır.

Genitoüriner Prolapsusu olan kadınlar Bölüm 4.7'ye dahil edilmiştir.

Dahil edilen başlıca prosedürler şunlardır:

- Başarısız primer SÜİ ameliyatından sonra kolposüspansiyon veya MUS (sentetik veya otolog);
- Harici sıkıştırma cihazları: ayarlanabilir sıkıştırma terapisi (ACT ®) ve AUS;
- Ayarlanabilir askılar

4.2.4.3.3.1 Başarısız primer stres üriner inkontinans ameliyatını takiben kolposüspansiyon veya orta uretral askı (sentetik veya otolog)

SÜİ ameliyatını takiben üriner inkontinans, kalıcı veya tekrarlayan SÜİ veya de novo UÜİ gelişimini veya her ikisini birden gösterebilir. Ürodinami de dahil olmak üzere dikkatli değerlendirme, bu hastaların çalışmalarının önemli bir parçasıdır.

SÜİ için cerrahi ile ilgili verilerin çoğu birincil operasyonlara atıfta bulunmaktadır. İkincil prosedürler dahil edilmiş olsa bile, hasta sayısı anlamlı karşılaştırmalar için genellikle çok azdır ve bu alt gruptaki sonuçların ayrı ayrı raporlanması olanaksızdır. Bu durum tekrarlayan SÜİ tedavisi için hangi modalitenin en iyi olduğu konusunda kesin önerilerde bulunulamayacağı anlamına gelir ve önceki derlemeler, herhangi bir kanıt bulunmaması nedeniyle, klinisyenlerin hastalara tedavi seçenekleri hakkında tavsiyelerde bulunurken büyük ölçüde uzman görüşüne veya kişisel deneyime güvenmeleri gerektiği yorumunu yapmıştır [434].

ESTER ağı meta-analizi, transobturator MUS'lu kadınların retropubik MUS'lulara göre tekrar ameliyat geçirme olasılığının daha yüksek olduğunu ve retropubik MUS sonrası diğer tedavilere kıyasla daha az tekrar ameliyat gözlendiğini ortaya koymuştur [382]. İki üriner İnkontinans Tedavi Ağı (Urinary Incontinence Treatment Network trials) çalışmasının yakın tarihli bir güncellemesi [435], ilk cerrahi prosedürle sağkalım oranlarını karşılaştırdı. Beş yıllık tedavisiz sağkalım oranları sırasıyla Burch kolposüspansiyon, otolog fasyal sling, transobturator ve retropubik MUS için %87, %96, %97 ve %99 idi. Cerrahi tedavi tipleri arasında otolog fasyal sling (19), hacim arttırıcı ajan (18) ve sentetik sling (1) vardı.Bu, tekrarlayan SÜİ vakalarında MUS'un tercih edilemeyebileceğini göstermektedir [435]. Bu kohortlarda, standart anti-inkontinans prosedürlerinden sonra kadınların % 6'sı enjeksiyon tedavisi veya otologfasyal sling ile beş yıl içinde tekrar tedavi aldı. Tekrarlayan SÜİ'li kadınların yalnızca bir kısmı cerrahi tedavi seçti.

Bir 2019 Cochrane incelemesi, primer cerrahi tedavinin başarısızlığından sonra tekrarlayan SÜİ için farklı MUS prosedürlerine ilişkin verileri özetlemeye çalıştı [436]. Literatür araştırmasında 58 kayıt belirlendi, ancak hepsi uygunluk kriterlerini karşılamadıkları için kantitatif analizden çıkarıldı. Genel olarak, başarısız MUS ameliyatından sonra tekrarlayan veya kalıcı SÜİ için farklı yönetim stratejilerinden herhangi birini önerecek veya çürütecek veri yoktu. Tekrarlayan SÜİ'de MUS'un etkinliğine bakan bir başka derleme, on iki çalışmayı içermiştir ve önceki herhangi bir ameliyattan sonra tekrarlayan SÜİ için MUS sonrası genel subjektif tedavi oranını ortalama 29 aylık takipte % 78.5 olarak bildirmiştir [437]. Önceki başarısızlıktan sonra MUS sonrası subjektif kür oranı on altı aylık takipte %73.3 idi. Yazarlar, önceki ameliyattan sonra tekrarlayan SÜİ için retropubik bant ile karşılaştırıldığında transobturator yöntemin daha düşük bir kür oranı olduğunu yorumladılar. Bu çelişkili

kanıtlar, tekrarlayan SÜİ için çeşitli cerrahi prosedürlerin etkinliğini , komplikasyonlarını değerlendiren ve ortalama 18.1 aylık takip ile on randomize kontrollü çalışmada 350 kadından elde edilen veriler hakkında rapor veren bir derlemeden gelmektedir [438]. Yazarlar retropubik ve transobturator MUS yapılan hastalar arasında objektif tedavi / iyileşme oranlarında fark bulamadılar. Burch kolposüspansiyon ve retropubik MUS arasında, hasta tarafından iyileşme ve objektif tedavi açısından anlamlı bir fark yoktu.

SÜİ tedavisinde açık cerrahinin kullanıldığı eski çalışmalardan oluşan bir derleme, tekrarlayan açık Burch kolposüspansiyonun uzun vadeli sonuçlarının otolog fasyal askılara kıyasla zayıf olabileceğini öne sürdü [439]. Benzer şekilde, bir büyük nonrandomize karşılaştırmalı seri, önceki ikiden fazla operasyondan sonra kür oranlarının açık kolposüspansiyon için % 0 ve otologfasyal askı için% 38 olduğunu öne sürdü [440].

4.2.4.3.3.1.1 Başarısız primer cerrahi sonrası tekrarlayan stres üriner inkontinansı olanlarda ameliyat için kanıtların özeti

Kanıt Özeti	**Kanıt Düzeyi**
Tek insizyonlu askıların başarısızlık oranları diğer MUS tiplerine göre daha yüksek görünmektedir.	1a
Primer Transobturator MUS uygulanan kadınlarda retropubik MUS ile karşılaştırıldığında tekrarlayan cerrahi insidansı daha yüksektir.	1a
Burch kolposüspansiyonun beş yıllık başarısızlık oranı, sentetik veya otolog askı prosedürlerinden daha yüksek görünmektedir.	2b
Bazı çalışmalar, retropubik sentetik MUS cerrahisinin tekrarlayan SÜİ tedavisinde transobturator MUS prosedürlerinden daha etkili göründüğünü göstermektedir, ancak bu literatürde tutarlı bir bulgu değildir.	1a
Çoğu prosedür, ikinci basamak prosedürler olarak kullanıldığında daha az etkilidir.	2a
Burch kolposüspansiyonu, tekrarlayan SÜİ tedavisi için TVT'ye kıyasla benzer kısa süreli ve/veya objektif tedavi oranlarına sahiptir.	1b
Otolog sling, tekrarlayan SÜİ tedavisi için Burch kolposüspansiyonundan daha üstün görünmektedir.	2b

4.2.4.3.3.2 Ayarlanabilir askılar

Ayarlanabilir askılar en sık komplike SÜİ tedavisinde kullanılsa da komplike olmayan SÜİ için de düşünülebilir. SÜİ'li kadınlar için ayarlanabilir askı yerleştirmenin sonucunu araştıran randomize kontrollü çalışma yoktur. Değişken seçim kriterleri ve sonuç tanımları ile ayarlanabilir askılar üzerine yapılan kohort çalışmalarında sınırlı veri bulunmaktadır. Az sayıda çalışma yeterli sayıda hastayı içermiştir ve yararlı kanıtlar sağlamak için yeterince uzun takip süresine sahiptir.

Ayarlanabilir askılardan biri, SÜİ'li 230 kadının prospektif bir çalışmasında araştırılan Remeex sistemidir (Neomedic International ® ,Terrassa, İspanya) [441]. Ortalama 89 aylık takipten sonra 165 hastanın tedavi olduğu gözlendi (tedavi amaçlı [intention-to-treat- ITT] analizinde%71.7, perprotokol[PP] analizinde% 80.5). Kırk hastada kontinans şikayetlerinin devam ettiği görüldü (ITT % 17.4, PP % 19.5). Seksen sekiz hasta takip sırasında askının yeniden ayarlanmasını gerektirdi.

SÜİ nüksü nedeniyle 82 olguda gerginlik arttırılmış ve çıkış tıkanıklığı nedeniyle 6 olguda gerginlik azaltılmıştır. Şu anda mevcut olan ayarlanabilir askılar farklı tasarımlara sahiptir ve bu da bir prosedür sınıfı olarak onlar hakkında genel sonuçlar çıkarmayı zorlaştırmaktadır.

4.2.4.3.3.2.1 Ayarlanabilir askılar için kanıt özeti

Kanıt Özeti	**Kanıt Düzeyi**
Ayarlanabilir MUS cihazlarının kadınlarda SÜİ'nin tedavisi veya iyileştirilmesi için etkili olabileceğini gösteren sadece düşük seviyeli kanıtlar vardır.	3
Ayarlanabilir askıların standart MUS'dan üstün olduğuna dair kanıt yoktur.	4

4.2.4.3.3.3 Harici sıkıştırma cihazları

Harici kompresyon cihazları genellikle önceki ameliyatın başarısızlığından sonra tekrarlayan SÜİ'nin tedavisi için kullanılır, ancak birincil tedavi için de düşünülebilir. Çalışmalar, valsalva manevrası ile düşük kaçırma basıncı veya uretral kapanma basıncı ile karakterize sfinkter mekanizmasında intrinsik yetmezliği olan hastaları

büyük ölçüde içermiştir [432, 433]. Mevcut iki intrakorporeal eksternal uretral kompresyon cihazı; ayarlanabilir kompresyon terapisi (ACT ®) cihazı ve artifisyel üriner sfinkter (AUS)'dir.

ACT ®: US veya floroskopik kılavuz kullanılarak ACT ® cihazı, biri mesane boynunun her iki tarafına olmak üzere iki adet şişirilebilir küresel balon şeklinde yerleştirilir. Her bir balonun hacmi, labia majora içine yerleştirilen subkutan bir port aracılığıyla ayarlanabilir. 2007-2013 yılları arasında bir ila altı yıllık takiple yayınlanan sekiz çalışmayı içeren bir SR, hastaların % 15-44'ünün SÜİ'lerinin tedavi edildiğini ve %66-78.4'ünün sonuçtan memnun olduğunu düşündüğünü ortaya koydu [432]. Eksplantasyon oranı %19-31 idi. Bu çalışmalarda, ACT ® balon yerleştirildikten sonra günlük kullanılan ped sayısında sürekli olarak önemli bir azalma gözlendi ve hayat kalitesini önemli ölçüde iyileştirildi. Yazarlar, ACT ® balonlarının, özellikle standart cerrahi tedavide başarısızlık yaşayan hastalarda, intrinsik sfinkter eksikliğine bağlı olarak kadın SÜİ'nin tedavisi için makul, minimal invaziv bir alternatif oluşturduğu sonucuna varmışlardır.

AUS (yapay uretral spinkter): Diğer anti inkontinans prosedürlerine göre en büyük avantajı normal olarak işeyebilmeyi algılayabilmektir [430]. Kadınlarda 45-215 hasta popülasyonu ve bir aydan 25 yıla kadar takip süresi olan birkaç vaka AUS serisi olmuştur [442-445]. Vaka serileri, özellikle nörolojik disfonksiyonu olan veya daha önce ameliyat olmuş kadınların oranı gibi çeşitli seçim kriterleri ile karıştırılmıştır. Hastaların çoğu %59-88 oranında subjektif tedavi ile SÜİ'de iyileşme sağladı. Sık görülen yan etkiler arasında revizyon gerektiren mekanik arıza (on yılda <% 42) ve eksplantasyon (% 5.9–15) vardı. Ortalama altı yıl takip edilen 215 kadından oluşan retrospektif bir seride, başarısızlık için risk faktörleri yaşlılık, önceki Burch kolposüspansiyon ve pelvik radyoterapi idi [445].

Laparoskopik olarak implante edilen AUS'ların erken dönem raporlarında, herhangi bir sonuç çıkarabilmek için yeterli hasta popülasyonu veya yeterli takip yoktur [446, 447].

Yeni bir derleme on yedi çalışmayı içeriyordu, ancak hepsi retrospektif veya prospektif karşılaştırmalı olmayan vaka serileriydi [433]. Çoğu hasta AUS implantasyonundan önce en az bir anti-inkontinans cerrahi prosedürü geçirmişti (%69,1 – 100). Sonuçlar, tam kontinans oranlarının % 61 - 100 olduğunu ortaya koydu. Eksplantasyon oranları % 0-45, erozyon oranları %0-22 ve mekanik arıza oranları %0-44 idi. Yazarlar, AUS'un, intrinsik uretral sfinkter eksikliğinden kaynaklanan ancak yüksek morbidite pahasına SÜİ'li kadınlarda mükemmel fonksiyonel sonuçlar sağlayabileceği sonucuna varmışlardır.

4.2.4.3.3.3.1 Harici sıkıştırma cihazları için kanıt özeti

Kanıt Özeti	**Kanıt Düzeyi**
Yapay bir sfinkter implantasyonu, sfinkter yetmezliğinin neden olduğu SÜİ'li kadınlarda inkontinansı iyileştirir.	3
AUS cihazının implantasyonu karmaşık SÜİ'yi iyileştirebilir	3
ACT ® cihazının implantasyonu karmaşık SÜİ'yi iyileştirebilir	3
Komplikasyonlar, mekanik arıza ve cihaz eksplantasyonu sıklıkla hem yapay sfinkter hem de ACT ® ile ortaya çıkar.	3
AUS'un açıklanması yaşlı kadınlarda ve daha önce Burch kolposüspansiyon veya pelvik radyoterapi almış olanlarda daha sık görülür	3

4.2.4.3.3.4 Komplike stres üriner inkontinans için öneriler

Öneriler	**Güç Derecesi**
Komplike stres üriner inkontinans (SÜİ) yönetimi sadece uygun deneyime sahip merkezlerde sunulmalıdır (bkz. Bölüm: 4.2.4.3.1).	Güçlü
Tekrarlayan SÜİ için cerrahi seçimini, bireysel hasta faktörleri de dahil olmak üzere dikkatli değerlendirilmeli ve sistoskopi, çok kanallı ürodinami gibi daha ileri araştırmaları uygun şekilde değerlendirilmesi önerilir.	Güçlü
Tekrarlayan SÜİ'li kadınlar, birinci basamak tedavi olarak kullanılan cerrahi tedavinin ikinci basamak tedavi olarak kullanıldığında işlemin sonucunun hem etkinlik azalması hem de komplikasyon riskinin artması açısından daha düşük etkinlik sunduğu hakkında bilgilendirilmelidir.	Zayıf
SÜİ için birincil cerrahi tedavi olarak sadece ayarlanabilir orta uretral askı cerrahisi sunulmalıdır.	Güçlü

Komplike SÜİ'si olan kadınlar için sekonder sentetik sling, hacim arttırıcı ajanlar, kolposüspansiyon, otolog sling veya artifisyel üriner sfinkter (AUS) seçenekleri olarak düşünülmelidir.	Zayıf
AUS veya ACT ® cihazı planlanan kadınlara, tedavi mümkün olsa da, uzman merkezlerde bile komplikasyon riski ile mekanik arıza veya eksplantasyon yapılması gerekli olabileceği hastaya anlatılmalıdır.	Güçlü

4.2.4.3.4 Özel hasta gruplarında stres üriner inkontinans cerrahisi
4.2.4.3.4.1 Obez kadınlarda stres üriner inkontinans cerrahisi
Obez kadınlarda inkontinans cerrahisinin sonucu hakkında fikir birliği yoktur. SÜİ'li kadınların tedavisi için retropubik ve transobturator bantlar üzerinde bir randomize kontrollü çalışmanın sekonder analizi, obez kadınların obez olmayan kadınlara kıyasla daha olumsuz sonuçlar yaşadığını göstermektedir. Hastaların BMI'ye (<30 ve > 30) göre sınıflandırılması, objektif kuruluk oranlarında (negatif ped testi) bir yılda (% 85.6'ya karşılık% 67.8) ve beş yılda (% 87.4'e karşılık% 65.9); subjektif kür (SÜİ semptomlarının yokluğu)oranlarında bir yılda (% 85.8'e karşılık% 65.9) ve beş yılda (% 76.7'ye karşı% 53.6) anlamlı bir fark olduğunu göstermektedir. Cerrahiden hemen sonra kuruluk sağlanmış olan (negatif ped testi) hastaların; bir ve beş sene sonra % 6.7'sında ve % 16.3'ünde pozitif ped testi ortaya çıkmıştır [448, 449].

Tersine, obez ve obez olmayan kadınlar da tek insizyonlu MiniArc ® sling'in kısa dönem sonucu iki yılda karşılaştırılabilir objektif tedavi oranları (negatif öksürük stres testi) gösterdi (sırasıyla obez olmayan ve obez kadınlarda % 86 ve % 81) ayrıca Üriner Distres Envanteri 6 ve İnkontinans Etki Anketi 7'de benzer iyileşme gözlendi. [450].

4.2.4.3.4.2 Yaşlı kadınlarda stres üriner inkontinans cerrahisi
Yaş, SÜİ ameliyatının sonuçlarında önemli bir faktör gibi görünmektedir, ancak çelişkili kanıtlar vardır. Retropubik ile transobturator bandı karşılaştıran 537 kadından oluşan bir randomize kontrollü çalışmada, artan yaşın 50 yaşın üzerindeki ameliyat başarısızlığı için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir [451]. 162 kadında TVT ve transobturator tension-free vajinal bandın (TVT-O) başarısızlığı için risk faktörlerini değerlendiren bir randomize kontrollü çalışmada yaşın bir yılda nüks için spesifik bir risk faktörü olduğunu buldu [452]. Ek olarak, 655 kadından oluşan bir deneme kohortunun iki yıllık takip alt analizinde, yaşlı kadınların takiplerinde pozitif stres test gelişme olasılığının daha yüksek ve SÜİ ve UÜİ'de objektif ve subjektif iyileşme olasılığının daha düşük olduğu gözlendi. Postoperatif normal işeme süresinde fark yoktu [453].

Yaşlı kadınlarda TVT ile ameliyatsız (veya gecikmiş TVT) karşılaştıran bir başka randomize kontrollü çalışma, ameliyatın yaşam kalitesi ve memnuniyet açısından etkinliğini doğruladı, ancak cerrahide daha fazla komplikasyon vardı [454]. Tersine, TVT-O uygulanan 181 kadından oluşan bir kohort çalışması, iki yıllık takipte,> 70 yaşlarındaki kadınların, tedavi oranları (% 92.5'e karşılık% 88.3), işeme disfonksiyonu, vajinal erozyon ve kasık ağrısı açısından <70 yaşlarındaki kadınlara kıyasla benzer sonuçlara sahip olduğunu buldu [455].

Ayrıca, yaşlı hastalarda Üİ tedavilerinin etkinliğinin değerlendirildiği bir derlemede, MUS'un yaşlı hastalarda (> 65 yaş) başarılı olduğunu ve % 5.2–17.6'sının ameliyat sonrası kalıcı SÜİ bildirdiğini göstermektedir. Yaşlı hastalarda de novo UÜİ, persistan UÜİ veya persistan SUİ sıklığında fark saptanmadı [384].

Vajinadan cilde (içten dışa) TOT uygulanan 256 kadından oluşan bir kohort çalışması, yaşlı ve genç kadınlarda benzer etkinlik bildirmiştir, ancak yaşlı hastalarda de novo sıkışma hissi daha yüksekti [456].

4.2.4.3.4.3 Özel hasta gruplarında stres üriner inkontinans cerrahisi için kanıt ve önerilerin özeti

Kanıt Özeti	**Kanıt Düzeyi**
Obez kadınlarda idrar kaçırma ameliyatı güvenli bir şekilde yapılabilir, ancak etkinlik düzeyi daha düşük olabilir.	1
Yaş ile birlikte cerrahi tedavide başarısızlık ve yan etkilere maruz kalma oranlarında artış görünüyor.	2b
Herhangi bir cerrahi prosedürün yaşlı kadınlarda başka bir prosedürden daha fazla etkinlik veya güvenliğe sahip olduğuna dair kanıt yoktur.	4

Öneriler	**Güç Derecesi**
Stres üriner inkontinans (SÜİ) olan obez kadınları, ameliyatla ilişkili artan riskler ve daha düşük fayda olasılığı hakkında bilgilendirin.	Zayıf
SÜİ'li yaşlı kadınları, ameliyatla ilişkili artan riskler ve daha düşük fayda olasılığı hakkında bilgilendirin.	Zayıf

4.2.5 Takip

SÜİ'li hastaların takibi verilen tedaviye bağlıdır. Konservatif ve fizik tedaviler için terapötik bir etkinin gösterilmesi için yeterli zamana izin verilmelidir. Farmakolojik tedavi için erken dönem takip önerilir. Çoğu cerrahi girişim için, etkinliği değerlendirmek ve erken postoperatif komplikasyonları tanımlamak için kısa süreli takip düzenlenmelidir.

Panel, kayıtlar aracılığıyla uzun vadeli sonuç değerlendirmesini desteklemektedir ve özellikle cerrahiden kaynaklanan komplikasyonlarla ilgili olarak yüksek kaliteli uzun vadeli verilerin yetersizliğini kabul etmektedir.

4.3 Mikst Üriner İnkontinans (MÜİ)

MÜİ terimi geniştir, çünkü eşit seviyede stres ve urge semptomları, stres baskın semptomlar, urge baskın semptomlar, detrüsör hiperaktivitesi ile birlikte ürodinamik stres üriner inkontinansı (USÜİ veya USI) veya detrüsör hiperaktivitesi olmadan ürodinamik stres üriner inkontinansı gibi durumları kapsar [457]. Bu geniş tanım, tedavi seçeneklerini ve sonuçlarını değerlendirirken tutarsızlıklara yol açmaktadır.

4.3.1 Epidemiyoloji, etiyoloji ve patofizyoloji

Literatürde MÜİ prevalans oranları büyük farklılıklar göstermektedir. Epidemiyolojik çalışmaların çoğu ya Üİ alt tiplerini dikkate almamıştır ya da sadece SÜİ, UÜİ ve MÜİ hakkında rapor vermiştir. Mevcut literatür, farklı Üİ alt tipleri için popülasyon prevalansı ve riskleri konusunda belirsizdir [458]. Epidemiyolojik araştırmalarda kullanılan ve geçerliliği değişen kanıtlara sahip birçok idrar semptom anketi vardır. Ayrı bir MÜİ alt grubunu rapor eden veya rapor etmeyen epidemiyolojik çalışmaları karşılaştırırken ve popülasyon düzeyindeki verilerden klinik uygulamaya genelleme yaparken dikkatli olunmalıdır. Sorunlar, kullanılan anket / anket türleri, popülasyon parametreleri, değişken yanıt oranları, değişen MÜİ tanımları ve sonuç ölçütleri açısından önemli heterojeniteden kaynaklanmaktadır.

Bununla birlikte, MÜİ'nin SÜİ'den sonra en yaygın ikinci Üİ şekli olduğu ve çoğu çalışmanın % 7.5–25 prevalans bildirdiği görülmektedir [458]. Üİ'li kadınlar arasında yaklaşık üçte birinin MÜİ'ye sahip olduğunu tahmin edebiliriz [459]. Büyük bir klinik çalışmanın ikincil bir analizinde, 655 kadın Üİ ve tedaviye yanıtları açısından değerlendirildi [460].Yaşlılık ve İdrar Sıkıntısı Envanteri (UDI) anketlerinin Tıbbi Epidemiyolojik ve Sosyal Yönlerine hasta tarafından bildirilen cevaplara dayanarak kadınların % 50-90'ının MÜİ kategorisine girdiği bulunmuştur. Bununla birlikte, ürodinamik bulgular gibi objektif kriterler kullanıldığında, kadınların sadece % 8'i MÜİ'ye sahip olarak kategorize edildi.

Mikst Üriner İnkontinansa genellikle SÜİ ve UÜİ'ye neden olan aynı faktörlerin bir kombinasyonu neden olur. Östrojen eksikliği, histomorfolojideki anormallikler ve mikroyapısal değişiklikler de dahil olmak üzere gelişiminden çeşitli faktörler sorumlu olabilir [461].Yapılan bir çalışma, yetersiz bir sfinkter ve mesane boynunun stres sırasında idrarın proksimal uretraya girmesine izin verdiğini ve istemsiz detrüsör kasılmasını tetikleyen uretra-detrüsör refleksine neden olduğunu ve daha sonra urgency ve UÜİ'ye neden olduğunu öne sürmektedir [462].Başka bir çalışma, uretral mukozadaki idrar akışının, idrara çıkma refleksinin uyarılabilirliğini arttırdığını göstermiştir [463].Sonuçta, bir teori veya risk faktörünün MÜİ'nin gelişimini ve semptomlarını açıklayabilmesi muhtemel değildir; çeşitli rahatsızlıkların MÜİ'nin gelişmesine yol açması daha olasıdır [461].

4.3.2 Tanısal değerlendirme

MÜİ'li hastaların değerlendirilmesi, hastanın idrar semptomlarının ayrıntılı bir öyküsü ile başlar ve AÜSS bölüm 3'ün genel değerlendirme ve tanısında belirtilen önerileri takip eder. MÜİ yaygın olarak stres veya sıkışma baskın olarak sınıflandırılır.

Mikst üriner inkontinansın teşhisi zordur, çünkü durum birçok fenotip içerir. Bazı kadınlar fiziksel stresörler tarafından tetiklenen detrüsör kasılmaları sergiler, bazılarında provoke edilmemiş detrüsör kasılmaları vardır ve birçoğunda anormal detrüsör kasılmaları yoktur, ancak yine de sıkışma hissi ile idrar kaçırma şikayetleri bildirmektedir. Sıkışma semptomları olan bazı kadınlar UÜİ göstermezler çünkü uretra sfinkterleri güçlüdür ve sıklıkla idrar sızıntısını önleyebilir [464]

Ürodinaminin MÜİ'deki rolü belirsizdir, ancak objektif derecelerde SÜİ ve detrüsör hiperaktivitesi oluşturmak, hastalara en uygun ilk tedavi seçeneği hakkında danışmanlık yaparken fayda sağlayabilir.

4.3.2.1 Mikst ürinerinkontinansın tanısı için kanıtların ve önerilerin özeti

Kanıt Özeti	Kanıt Düzeyi
Ürodinaminin MÜİ tedavisinin sonuçlarını etkilediğine dair kanıt yoktur.	3

Öneriler	Güç Derecesi
Mikst Üriner İnkontinans (MÜİ) değerlendirmesinin bir parçası olarak kapsamlı bir öykü alın ve muayene yapın.	Güçlü
MÜİ'yi mümkün olduğunca stres baskın veya sıkışma baskın olarak nitelendirin.	Zayıf
En uygun yönetim stratejisinin bilgilendirilmesine yardımcı olmak için MÜİ'nin multimodal değerlendirmesinin bir parçası olarak mesane günlüklerini ve ürodinami kullanın.	Güçlü

4.3.3 ***Hastalık Yönetimi***

4.3.3.1 Konservatif Tedavi

MÜİ'li kadınlar genellikle daha şiddetli semptomlara sahiptir ve tedaviye sadece SÜİ veya UÜİ'li kadınlardan daha az yanıt verirler [465]. Klinisyenlerin, semptom spektrumunun en rahatsız edici bileşenine yönelik konservatif yönetim ile MÜİ tedavisine başlamaları ve ameliyatı son çare olarak düşünmeleri önerilmektedir [464].

4.3.3.1.1 Pelvik taban kas eğitimi

Kullanıcı ara yüzü olan 71 kadın için PTKE'yi sesli ve sesli olmayan olarak karşılaştıran bir randomize kontrollü çalışmada, iki tedavi kolu arasında herhangi bir fark bulamadı [466]. MÜİ'li katılımcılar için günde ortalama inkontinans epizodu sayısı genel olarak 3.9'dan 3.2'ye düşmüştür. Egzersizlerin tamamlanmasından altı ay sonra, tüm kayıtlı kişilerin yaklaşık üçte biri, iyileşme oranlarını iyi/mükemmel şeklinde takip ettiklerini ve daha fazla tedavi istemediklerini bildirdi.

SÜİ ve MÜİ'li 34 kadını içeren küçük bir randomize kontrollü çalışma karşılaştırıldı. Tedavisiz takip edilen sekiz haftalık PTKE alan kadınlar, PTKE'nin PTK gücünü önemli ölçüde arttırdığı, yaşam kalitesini iyileştirdiği ve Üİ ataklarının sıklığını tedavisiz takibe kıyasla azalttığı bulundu [467]. SÜİ ve MÜİ dahil olmak üzere başka bir randomize kontrollü çalışma bu sonuçları doğruladı [468].

On hastanede MÜİ'li 467 kadın üzerinde çok merkezli randomize kontrollü non-inferiorite bir çalışma yapıldı. Katılımcılar, EA (24 haftalık takip ile on iki hafta boyunca 36 seans) veya 36 hafta boyunca PTKE-solifenasin (5 mg / gün) almak üzere 1: 1 randomize edildi. Orta ila şiddetli MÜİ'si olan kadınlarda EA, 72 saatlik inkontinans ataklarını azaltmada PTKE–solifenasinden daha düşük değildi (gruplar arası fark, % -1.34) [469].

Davranış terapisi ve PTKE'nin (MÜİ'li kadınlarda tek başına MUS ve sling ile birlikte) etkinliğinin karşılaştırmalı bir çalışmasında, 416'sı (% 86.7) başlangıç sonrası sonuç verilerine sahipti ve on iki aylık birincil analizlere dahil edildi [470]. Her iki grupta da UDI skoru önemli ölçüde azaldı (kombine grupta 178.0 ila 30.7 puan, sadece sling grubunda 176.8 ila 34.5 puan).Gruplar arası model tahmini fark, minimal klinik olarak önemli fark eşiğini karşılamadı. Çalışmada tatmin edici bir sonuç elde etmek için ön koşul olan davranış terapisi ve PTKE rejimlerine bağlılık bildirilmedi.

PTKE'yi tedavisiz izlem veya plasebo (sham) tedavisi ile karşılaştıran bir Cochrane incelemesi, on dört ülkeden 31 randomize kontrollü çalışmayı içeriyordu, ancak MÜİ'li ve UÜİ'Lİ kadınları içeren birer çalışma vardı ve bunların hiçbiri bu alt grupların tedavisi, iyileştirilmesi veya atak sayısı hakkında veri bildirmedi [341].

PTKE'nin uygulanma şeklinde yönelik farklı yaklaşımları karşılaştıran bir başka Cochrane incelemesi (21 randomize kontrollü çalışma), tedavi yoğunluğunun artmasının yanıtı iyileştirdiği ve grup terapisi ile bireyselleştirilmiş tedavi seansları arasında anlamlı bir fark olmadığı sonucuna varmıştır [345]. Bu, en son ICI yayını ile aynı fikirdedir [347].Teknikler arasında anlamlı başka bir fark bulunmadı.

Biofeedback'i PTKE ile birleştirmenin etkisi, Bölüm 4.2.4.1.3'te detaylı olarak ele alınmıştır ve ağırlıklı olarak MÜİ'li bir popülasyonda herhangi bir ek fayda olduğuna dair kanıt bulunamamıştır.

4.3.3.1.2 Mesane eğitimi (ME)

Mesane eğitimi programlarına ilişkin ayrıntılar Bölüm 4.2.4'te verilmiştir. ICI 2017 [347], UÜİ veya MÜİ'li kadınlar için PTKE ve ME'nin etkili birinci basamak konservatif tedaviler olduğu sonucuna varmıştır. Bir randomize kontrollü çalışma, SÜİ (n = 50), UÜİ (n = 16) veya MÜİ (n = 42) tanısı alan 108 kadında 6 hafta boyunca yalnızca

ME + PTKE ve ME kıyaslamıştır [471]. Genel olarak ve SÜİ ve MÜİ alt gruplarında, ME ve PTKE grubunda anlamlı olarak daha fazla hasta tedavi ve iyileşme belirtileri bildirmiştir.

4.3.3.1.3 Elektriksel stimülasyon (ES)
SÜİ için ES ile ilgili bir Cochrane incelemesi, SÜİ veya stres baskın MÜİ'li katılımcıları içeriyordu. Dahil edilen çalışmaların yüzde yirmi beşinin, gruplar arasındaki temel farklar ve endüstri finansmanı da dahil olmak üzere çeşitli faktörlerden dolayı önyargı riski yüksek olduğu kabul edildi. Subjektif tedavi veya SÜİ'nin iyileştirilmesi için düşük kaliteli kanıtlar, ES'nin aktif tedavi veya plasebo tedaviden daha iyi olmadığını göstermiştir. OAB ve SÜİ için elektriksel stimülasyon 4.1.4.1.5.4 ve 4.2.4.1.3.2 Bölümlerinde ele alınmıştır.

4.3.3.2 Mikst üriner inkontinansta konservatif tedavi için kanıt ve önerilerin özeti

Kanıt özeti	**Kanıt Düzeyi**
Pelvik taban kas eğitimi, MÜİ için tek başına SÜİ'den daha az etkili görünmektedir.	2
Pelvik taban kas eğitimi, MÜİ'li kadınlarda Üİ ve Qol'yi iyileştirmek için tedavisiz takip edilmesinden daha iyidir.	1a
PTKE ile birlikte mesane eğitimi MÜİ tedavisinde faydalı olabilir.	1b

Öneriler	**Güç Derecesi**
Mikst tip üriner inkontinansı (MÜİ) olan hastalarda ilk önce en rahatsız edici semptomu tedavi edin.	Zayıf
MÜİ'li yetişkinlere birinci basamak tedavi olarak mesane eğitimi sunun.	Güçlü
MÜİ'li tüm kadınlara (yaşlılar ve doğum sonrası kadınlar dahil) birinci basamak tedavi olarak en az üç ay süren denetim altında yoğun pelvik taban kas eğitimi sunun.	Güçlü

4.3.3.3 Farmakolojik yönetim
Birçok randomize kontrollü çalışmada, SÜİ veya UÜİ'nin baskın semptomları olan MÜİ'li hastaları içerir, ancak çok azı, saf SÜİ veya UÜİ gruplarına kıyasla MÜİ'li hastalar için sonuçları ayrı ayrı rapor eder.

4.3.3.3.1 Tolterodin
MÜİ'li 854 kadından oluşan bir randomize kontrollü çalışmada tolterodin ER, UÜİ'nin iyileştirilmesi için etkiliydi, ancak SÜİ için etkili değildi, bu da tolterodinin UÜİ için etkinliğinin SÜİ'nin varlığı ile değişmediğini düşündürdü [472]. Başka bir çalışmada (n = 1380) tolterodin, ilişkili SÜİ olup olmadığına bakılmaksızın urgency ve UÜİ semptomlarını azaltmada eşit derecede etkiliydi [473]. Solifenasin için de benzer sonuçlar bulundu [474.475].

4.3.3.3.2 Duloksetin
Bir duloksetin ve plasebo randomize kontrollü çalışmasında, 588 kadın stres baskın, urge baskın veya dengeli MÜİ gruplarına ayrıldı. Duloksetin, tüm alt gruplarda inkontinans ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesi için etkiliydi, ancak stres baskın gruplardaki sonuçlar daha iyiydi [476]. Tedavi ilişkili yan etki oranı %61.3 iken ilacı bırakma oranı %15.7 olarak bulundu. Eşlik eden antidepresan kullanımı olan katılımcılarda advers olay oranları daha yüksekti.

Duloksetinin, ilgili alt popülasyonların ikincil analizini takiben bir randomize kontrollü çalışmada (n = 553) SÜİ ve MÜİ için eşit etkinliğe sahip olduğu bulundu, ancak hiçbir advers olay verisi bildirilmedi [477].

4.3.3.3.3 Mikst üiner inkontinansın farmakolojik yönetimi için kanıt ve önerilerin özeti

Kanıt Özeti	**Kanıt Düzeyi**
Sınırlı kanıtlar, antikolinerjik ilaçların MÜİ'li hastalarda UÜİ bileşeninin iyileştirilmesi için etkili olduğunu göstermektedir.	2
Duloksetin hem SÜİ hem de MÜİ semptomlarının iyileşmesinde etkilidir, ancak advers olay oranları yüksektir.	1b

Öneriler	**Güç Derecesi**
Mikst üriner inkontinansı (MÜİ) olan hastalarda ilk önce en rahatsız edici semptomu tedavi edin.	Zayıf
Urge baskın MÜİ'li hastalara antikolinerjik ilaçlar veya beta-3 agonistleri sunun.	Güçlü

Diğer konservatif tedavilere yanıt vermeyen ve invaziv tedaviden kaçınmak isteyen, advers olay riski konusunda dikkatli bir şekilde danışmanlık yapılan, stres ağırlıklı MÜİ'si olan seçilmiş hastalara duloksetin (lisanslı olduğu yerlerde) önerin.	Güçlü

4.3.3.4 Cerrahi yönetim

MÜİ için cerrahi tedavi seçenekleri, tüm anti-inkontinans prosedürlerini içerir, SUİ Bölümünde 4.2.4.3'te özetlenmiştir.

Birçok randomize kontrollü çalışmada, saf SÜİ veya saf UUI'li hastaların yanı sıra MÜİ'li hastaları da içerir. Bununla birlikte, çok az sayıda randomize kontrollü çalışma, MÜİ alt grupları için ayrı sonuçlar bildirmektedir.

Büyük bir randomize kontrollü çalışmada post-hoc analizi, otolog fasyal sling veya Burch kolposüspansiyonu geçiren kadınlarda, eşlik eden preoperatif urgency şikayeti olan kadınlar için sonuçların daha kötü olduğunu göstermiştir [453]. Transobturator ve retropubik MUS'u karşılaştıran başka bir randomize kontrollü çalışmada benzer bir post-hoc incelemesi, preoperatif sıkışma hissi ciddiyetinin ne kadar büyük ise, tedavinin başarısız olma olasılığının o kadar yüksek olduğunu göstermiştir [97]. Bununla birlikte, daha önceki bir çalışma, ameliyattan önce urgency olup olmadığına bakılmaksızın cerrahinin benzer sonuçlar verdiğini bulmuştu (bu çalışma sadece ürodinami yapılan DO'lu [detrüsör aşırı aktivitesi, Detrüsör Overactivity] birkaç hastayı içeriyordu). MÜİ'li 93 hastayı içeren bir başka randomize kontrollü çalışmada, tek başına tedaviden ziyade TVT ve botulinum toksini A (Botox®) olan grupta kontinans ve Qol'de anlamlı bir iyileşme gösterdi [478].

Vaka serileri, MÜİ'li hastalarda saf SÜİ'li hastalara kıyasla daha kötü sonuçlar gösterme eğilimindedir. MUS uygulanan 192 kadından oluşan bir vaka serisinde, karışık semptomları olan ve preoperatif ürodinamisi olan kadınlarda, saf SÜİ ve normal ürodinamisi olanlara kıyasla genel memnuniyet oranları daha düşüktü (sırasıyla% 75'e karşılık% 98) [479]. DO'lu ve DO'suz SÜİ için Burch kolposüspansiyon uygulanan iki paralel hasta kohortunun karşılaştırılması, MÜİ'li kadınlarda daha düşük sonuçlar buldu [480].

450 Kadından oluşan bir kohort, urge baskın MÜİ'de, TVT'nin başarı oranının, stres baskın MÜİ'de % 80'e kıyasla % 52'ye düştüğünü göstermiştir [481]. Transobturator TVT ile tedavi edilen 1113 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada, hastalar SÜİ, stres veya urge baskın MÜİ'de eşit şekilde tedavi edildi. Bununla birlikte, stres baskın MÜİ'si olan kadınların, urge baskın MÜİ'si olan kadınlardan anlamlı olarak daha iyi genel sonuçları vardı [482].

Daha eski cerrahi yöntemleri inceleyen çalışmaların aksine, daha yeni çalışmalar (genellikle küçük vaka serileri), MUS ameliyatı sonrası MÜİ'li kadınların % 30-85'inde UUI semptomlarının düzeldiğini bildirmiştir [483].

Prospektif, çok merkezli, karşılaştırmalı bir çalışmada, MÜİ için TVT'si olan 42 kadın, urgency ve QoL puanlarında; TOT yapılan 90 kadından daha fazla iyileşme gösterdi. İki grup arasında tedavi ve memnuniyet oranlarında anlamlı fark yoktu [484].

Tek merkezli prospektif bir çalışmada, ardışık 86 kadına MÜİ için TOT uygulandı. Ortalama 59 aylık takipte hastaların %83.7'sinde SÜİ objektif, %87.2'sinde subjektif olarak tedavi edildi. Kontinans oranları UÜI için % 74.4 ve MÜİ için % 66.3 idi (her iki bileşen için kür oranları). Hasta tarafından bildirilen başarı oranı % 87.2 idi (Hastanın Küresel İyileşme İzlenimi ölçeğinde "çok daha iyi" veya "çok daha iyi"). Genel sağlık dışındaki tüm alanlarda önemli gelişmeler oldu. Tek değişkenli analiz, SÜİ'nin kalıcılığı için anlamlı bir risk faktörü bulamadı. Ortanca yaş> 60 ve menopoz, UÜI'nin kalıcılığı için öngörücüydü. Ortanca ve ortalama yaş> 60, genel inkontinansın kalıcılığını öngörüyordu [485]. Genel olarak, önceden var olan UÜI'li kadınlar için sonuç belirsizliğini koruyor.

Ürodinami yapılmış MÜİ'li kadınların tedavisinde transobturator TVT ile yapılan bir çalışmanın ikincil analizinde, vajinadan cilde (içten dışa) ve ciltten vajinaya (dıştan içe) gruplar arasında dokuz yıllık takipte hasta tarafından bildirilen başarı oranlarında fark bulunmadı (sırasıyla % 63.2 ve % 65.5) [421].

Tek insizyonlu askı üzerine yapılan çalışmaların incelendiği meta-analize dahil edilen deneme popülasyonlarının analizi, kanıtların ağırlıklı olarak SÜİ olan ve klinik olarak ciddi AÜSS olmayan kadınlara genelleştirilebileceğini göstermektedir. Bu kanıtlar, MÜİ, şiddetli POP veya SÜİ için daha önce ameliyat öyküsü olan kadınlar için cerrahi tedavi seçimini yönlendirmek için yeterli değildir.

Araştırmalar, MÜİ'nin ne anlama geldiğini doğru bir şekilde tanımlamalıdır. MÜİ'li popülasyonlarda ve MÜİ tipinin doğru bir şekilde tanımlandığı iyi tasarlanmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

4.3.3.4.1 Mikst üriner inkontinansı olan hastalarda cerrahi için kanıt ve önerilerin özeti

Kanıt özeti	Kanıt Düzeyi
MÜİ'li kadınların cerrahi olarak tedavi etme olasılıkları, yalnızca SÜİ'li kadınlardan daha düşüktür.	2
Önceden var olan urgency belirtilerinin SÜİ cerrahisine yanıtı tahmin edilemez.	1b

Öneriler	Güç Derecesi
Mikst üriner inkontinansı (MÜİ) olan hastalarda ilk önce en rahatsız edici semptomu tedavi edin.	Zayıf
Kadınları, MÜİ ameliyatının tek başına stres üriner inkontinans ameliyatından daha başarılı olma ihtimalinin düşük olduğu konusunda uyarın.	Güçlü
MÜİ'li kadınlara tek bir tedavinin üriner inkontinansı tedavi edemeyebileceğini bildirin; en rahatsız edici semptomu tedavi etmenin yanı sıra inkontinans probleminin diğer bileşenlerini de tedavi etmek gerekebilir.	Zayıf

4.4 Underaktif mesane (UM)

Underaktif mesane, ICS tarafından "yavaş idrar akımı, mesanede doluluk hissi ve idrar yaparken zorlama ile karakterize edilen, bazen depolama semptomları ile mesanenin eksik boşalması hissi olan bir semptom kompleksi" olarak tanımlanan yaygın bir klinik durumdur [486]. UM tanısı klinik semptomlara dayanır, klinik ve etiyoloji değişken olabilir.

Bu, ürodinamik çalışmalara dayanan bir tanı olan Detrüsör yetersizliği (Detrüsör Underactivity, DU) 'dan farklıdır. Detrüsör Yetersizliği ICS tarafından "gücü ve / veya süresi azalmış bir detrüsör kasılması olarak tanımlanır, bu da mesanenin uzun süre boşalmasına ve / veya normal bir süre içinde tam mesane boşalmasının sağlanamamasına neden olur" [1]. Akontraktil detrüsör, detrüsör kasılması olmadığını belirtir.

Kadın işeme disfonksiyonu, ICS tarafından anormal derecede yavaş ve / veya eksik işeme ile karakterize semptomlara ve ürodinamik incelemelere dayanan bir tanı olarak tanımlanmaktadır. Ürodinamik olarak yavaş idrar akışı ve/veya yüksek post-miksiyonel rezidü idrar tespit edilir. İşeme bozukluğunun nedenini belirlemek için basınç-akış çalışmaları gerekebilir [31].

4.4.1 Epidemiyoloji, etiyoloji, patofizyoloji

4.4.1.1 Epidemiyoloji

Underaktif mesane, ürodinamik karşılığı nedeni ile çalışması zor bir tanımdır. Detrüsör yetersizliği (DU) tanısı net olmaması nedeni ile çalışmalar arasında tanı kriterlerinde farklılık mevcuttur ve diğer durumlar ile önemli oranda ortak semptomlar bulunmaktadır. Tanımlama zorluğunun bir sonucu olarak, bildirilen prevalans kadınlarda % 12 ile % 45 arasında değişmekte yaşla birlikte artan prevalans görülmektedir [76] ve bakım merkezinde takip edilen kadınlarda daha sık görülür [487].

Ayaktan takip edilen hastalarda DU için benzer prevalans (% 12-19.4) oranları gösterilmiştir [488-490]. Beklendiği gibi, UM'ye eşlik eden işeme problemleri yüksektir. 291 kadının araştırıldığı bir Detroit nüfus çalışmasında % 20'si mesane boşalması ile ilgili zorluk bildirildi [491]. ABD, İngiltere ve İsveç'te 40 yaş üstü 15.861 kadın dahil olmak üzere yapılan büyük bir kesitsel, popülasyona dayalı internet araştırmasında, hastaların % 20.1'i zayıf idrar akışına, % 27.4'ü tam mesane boşaltamamasına ve% 38.3'ü terminal damlatmaya sahipti [5].

Bazı çalışmalar, yaşlı kadınlarda ürodinamik olarak mesane dolma aşamasında detrussor aşırı aktivitesi ve işeme aşamasında detrussor yetersizliği (eski adıyla kontraktilite bozukluğu olan detrüsör hiperaktivitesi; DHIC) yaygın olarak bir arada bulunduğu tespit edilmiştir. Üriner İnkontinanslı bakımevinde takip edilen hastaların % 38,1'inde ürodinamik çalışmalarda DHIC göstermiştir [492.493].

4.4.1.2 Etiyoloji

Çeşitli klinik gruplarda DU varlığı multifaktöriyel etiyolojiyi düşündürmektedir [494]. İdiyopatik DU muhtemelen kısmen tanımlanabilir başka nedenleri olmayan detrüsör kontraktilitesinde yaşa bağlı bir azalmadır, ancak genç kadınlarda da DU olabilir. DU birçok ikincil nedenler ile ortaya çıkabilir; nörojenik (örneğin, multipl skleroz, multipl sistemik atrofi, spinal kord yaralanması, spina bifida, Parkinson, hidrosefali, transvers miyelit, felç, Guillain–Barré sendromu, diabetes mellitus, pelvik sinir hasarı, şeker hastalığı), myojenik (akut uzamış mesane distansiyonu, diabetes Mellitus ve MÇO) ve iyatrojenik (pelvik cerrahi) [495].

4.4.1.3 Patofizyoloji

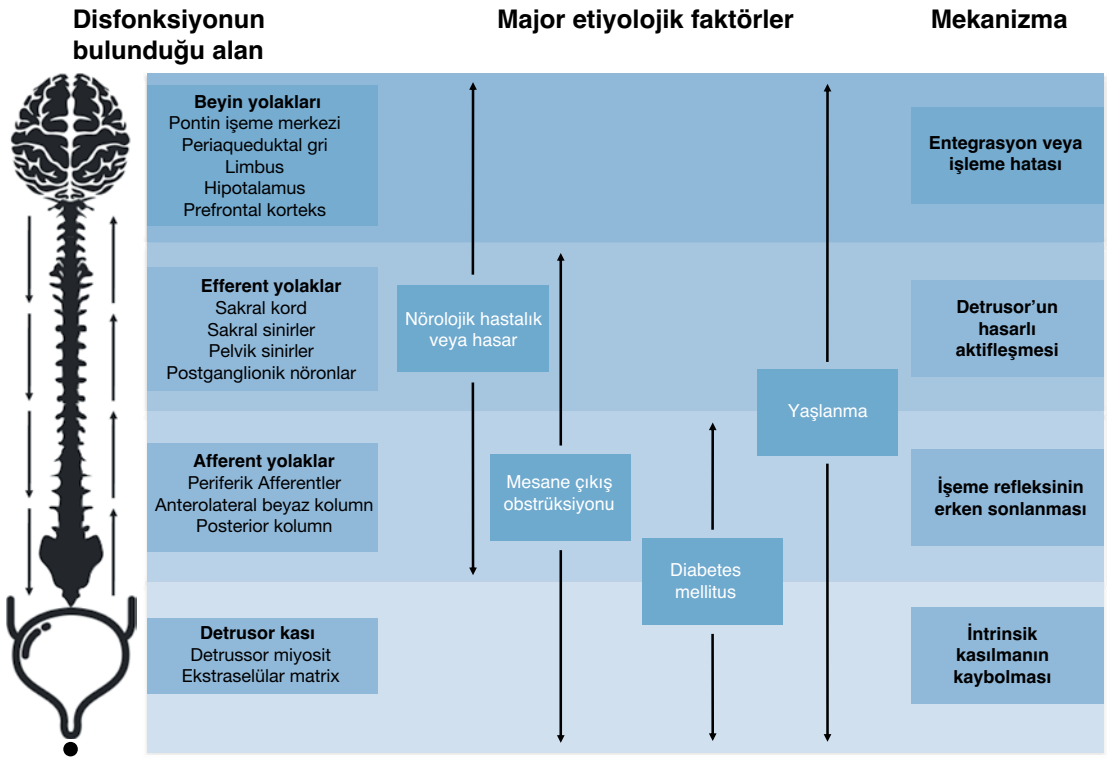
Normal detrüsör kasılmasında rol oynayan birçok yol vardır ve UM'de yer alan çeşitli mekanizmalarla farklı olası işlev bozukluğu bölgeleri vardır [76]:

- Merkezi devreler ve merkezler (prefrontal korteks, periaqueduktal alan, pontin işeme merkezi ve hipotalamus): entegrasyon veya işleme hatası;
- Efferent yollar (sakralkord, sakral sinirler, pelvik sinirler ve postganglionik nöronlar): bozulmuş detrüsör aktivasyonu;
- Afferent yollar (periferik afferent sinirler, anterolateral beyaz kolon ve posterior kolon): işeme refleksinin erken sonlandırılması;
- Kas (detrüsör miyositler ve hücre dışı matris): içsel kontraktilite kaybı.

Farklı etiyolojiler ortak patofizyolojik mekanizmaları paylaşabilir: örneğin, diabetes mellitus esas olarak afferent yolları ve detrüsör kası etkiler ve nörojenik hastalıklar merkezi devreleri ve efferent / afferent yolları etkiler.

Bir çalışma yeterli detrussor kasılmasına sahip olmayan hastalarda belirgin ürotelyal disfonksiyon, artmış suburotelyal inflamasyon, apoptoz ve değişmiş duyusal protein ekspresyonu olduğunu göstermektedir [496]. Bozulmuş ürotelyal sinyal ve duyusal transdüksiyon yolları detrussor yetmezliği (DU) patofizyolojisinin bir bölümünü yansıtabilir. Pelvik iskemi, yaşlanan hastalarda bir başka DU mekanizmasıdır [496] (Şekil 1).

Şekil 1: Üriner İnkontinans ile başvuran kadınların yönetimi ve tedavisi, disfonksiyon bölgesi, başlıca etiyolojik faktörler, mekanizmalar



** Şekil, yayıncının izni ile Osman N. ve ark., [473].*

4.4.2 ***Sınıflandırma***

Underaktif Mesane (UM)'ne dair bir sınıflandırma sistemi yoktur. Hastalar varsayılan etiyolojiye veya patojenik mekanizmaya göre sınıflandırılabilir, ancak prognostik faktörler oluşturmak için yeterli veri veya üst düzey kanıt olmadan, UM hastalarının ilgili klinik özellikler veya komplikasyon riski açısından sınıflandırılması mümkün değildir.

4.4.3 ***Tanısal değerlendirme***

4.4.3.1 Detrüsör yetersiz aktivitesi ile ilişkili semptomlar

Retrospektif bir çalışma, 1788 hastada (1281 kadın) alt üriner sistem semptomlarını ürodinamik bulgularla ilişkilendirdi. Detrussor yetersiz aktivitesi (DU) şu şekilde tanımlandı; maksimum akış hızında detrüsör basıncı (PdetQmax) <20 cmH2O, maksimum akış hızı (Qmax)<15 mL/s mesane hacmi verimliliği (Bladder Volume

Efficiency, BVE) <%90 ve video-ürodinamik çalışmalarda obstrüksiyon dışlanması. DU'lu kadınlarda, normal basınç ve debisi olan kadınlara kıyasla azalmış akım ve / veya kesik kesik işeme, idrar başlangıcında zorluk, mesaneyı tam boşaltamama hissi, palpabl mesane ve mesanenin sensitizasyon kaybı anlamlı olarak daha yüksekti [497]. DU tanısı alan az sayıda erkek ve kadın hasta örneği üzerinde yapılan kalitatif bir çalışmada çeşitli AÜS'ler ve bunların QoL üzerine etkilerini bildirmiştir. Hastaların yarısından fazlasında nokturi depolama semptomları, gündüz işeme sıklığının artması ve urgency ile yavaş akım, işemeye başlarken zorlanma belirtileri bildirilmiştir. Eksik boşalma hissi ve post-miksiyonel damlatma da sıklıkla tanımlanmıştır. Semptomlarının QoL üzerindeki etkisi değişkendi, ancak genel olarak depolama semptomları daha rahatsız ediciydi [498].

Mevcut verilere dayanarak, DU hastalarını tanımlamak için önemli bir semptom veya semptom spektrumu bulmak mümkün değildir. ICI Anketi Aktif Olmayan Mesane (ICIQ UM), ortak klinik uygulamada kullanılmadan önce doğrulanması gereken bir araştırma aracı olarak geliştirilmiştir [499].

4.4.3.2 Ürodinamik çalışmalar

Üroflowmetri, PMR hacim ölçümü ve mesane kapasitesi tayini gibi invaziv olmayan çalışmalar, DU'lu olabilecek kadınları tanımlamak için potansiyel olarak yararlıdır. MÇO (Mesane çıkış obstrüksiyonu) ile belirgin semptomatik örtüşme vardır ve üroflowmetri ve PMR hacim bulguları da benzerdir. Basınç-akış çalışmaları ile sadece ürodinami, DU'yu MÇO'dan güvenilir bir şekilde ayırt edebilir ve bu ürodinamik teşhisler bir arada bulunabilir. Kadınlarda tanı özellikle zordur, çünkü pelvik tabanı gevşeterek, yani basınç akışı çalışması sırasında saptanabilir detrüsör kasılması olmadan ve karın basıncı artmadan boşalabilirler [500]. DU'yu tanımlamak ve teşhis etmek için en basit yöntemler, muhtemelen PMR hacmi ve mesane kapasitesi değerleriyle birleştirilen Qmax, pdet ve Qmax'ın cut-off değerlerinin kullanımına dayanır. Bununla birlikte, hangi cut-off değerlerinin kullanılması gerektiği konusunda fikir birliği yoktur [501]. DU prevalansının kullanılan kriterlere bağlı olduğu açıktır.1015 kadından oluşan retrospektif bir çalışmada, Qmax<12 mL / s veya PMR hacmi> 150 mL kullanıldığında % 14.9 oranında DU; PdetQmax<30 cm H2O ve Qmax<10 mL/s kullanırken % 9,6 oranında; ve PdetQmax<20 cm H2O, Qmax<15 mL / s ve BFE <% 90 [502] kullanıldığında % 6.4'te olduğu görüldü.

Daha ayrıntılı yöntemler, ürodinamik verileri mesane kasılma gücünü yansıtan bir endekse veya fiziksel bir miktara birleştirir. Bu nedenle, belirli bir eşiğin altındaki bir değer DU'yi teşhis eder. Yine, neyin normal / anormal olduğu konusunda fikir birliği yoktur. Tablo 4, en iyi bilinen parametrelere, arka planlarına ve tipik değerlerine genel bir bakış sunmaktadır. Watt faktörü (WF), mesane yüzeyinin birim alanı başına detrüsör tarafından üretilen gücü tahmin eder [503] ve işeme sırasında değişir. Genellikle, WFmax kabul edilir. Alternatif olarak izovolümetrik detrüsör basıncı, Qmax'taki değeri de kullanılabilir. Öngörülen izovolümetrik basınç (PIP), mesane çıkış ilişkisinin kaba bir basitleştirmesidir ve çıkış kapatıldığında mesane tarafından üretilebilecek maksimum detrüsör basıncını tahmin eder. Mesane kontraktilite indeksi (BCI) basitçe PIP'in bir indekse indirgenmesidir [504].PIP ve BCI'nin geliştirildiği nüfus esas olarak erkeklerden oluşuyordu. Öngörülen izovolümetrik basınç bir, PIP'e benzer ve izovolümetrik detrüsör basıncını da tahmin eder, ancak tamamen kadın bir popülasyonda deneysel bir yöntemle geliştirilmiştir [505].

Mesane kasılma kuvvetini ölçmek için üçüncü bir yöntem durdurma testlerini içerir. Yapılan bir çalışmada izovolümetrik basınç ölçümü hastaların bir engele karşı işemeleri 3 şekilde karşılaştırıldı. Bunlar; 1) hastanın istemli olarak akışı kesintiye uğrattığı istemli durdurma testi; 2) akışın bir balon kateteri tarafından kesildiği mekanik durdurma testi ve 3) sürekli oklüzyon testi olarak belirlendi. Mekanik durdurma testlerinin sonuçları benzer olmasına rağmen, ikincisi en iyi güvenilirliğe sahipti ve ilaca bağlı değişiklikleri en iyi şekilde tespit etti [506].

Yukarıda tartışılan tüm parametreler, belirli bir boşluktaki detrüsör kasılmasının gücü hakkında bazı bilgiler verir. Detrüsörün optimum koşullar altında potansiyel olarak neler başarabileceğini mutlaka yansıtmazlar [507]. Ayrıca, işeme süresinin önemli yönü hakkında hiçbir bilgi vermezler. Bunun için parametre yoktur. Son olarak, anormal derecede düşük mesane kasılma kuvveti, optimal işeme elde etmek için yetersiz mesane kasılma kuvveti anlamına gelmez Tablo 4, kadın hastalarda detrüsör kasılmasını ölçmek için farklı parametreleri özetlemektedir.

Tablo 4: Kadın hastalarda detrüsör kasılmasını ölçmek için farklı parametreleri özetlemektedir

Parametre	Temel Faktör	Popülasyon	Değerler
Watt faktörü (WF) [503]	Deneysel ve klinik çalışmalardan elde edilen sabit sabitlerle küresel bir organda kas kasılmasının Hill denklemi	28-45 yaş arası sekiz asemptomatik kadın gönüllü (ortanca 34 yaş)	İdeal işeme (çan şeklindeki akış eğrileri): WFmax 11-24 W / m2 İdeal olmayan işeme: WFmax 5-10 W / m2 Normalde WF max> 7 W / m2 (uzman görüşü, belirtilmemiş nüfus) [508]
Endeks olarak PIP kullanılarak öngörülen izovolümetrik detrüsör basıncı (PIP, cm H2O) ve Mesane Kontraktilite İndeksi (BCI) [504, 509]	5 cm H2O / mL / s sabit eğimli düz bir çizgiye basitleştirilmiş Mesane Çıkış İlişkisi (Formül: PdetQmax + 5xQmax)	Belirtilmemiş nüfus, özellikle BPO'lu erkekler	Uzman görüşüne dayalı sınıflandırma: > 150: güçlü daralma 100-150: normal daralma 50-100: zayıf daralma < 50: çok zayıf daralma
Öngörülen izovolümetrik detrüsör basıncı 1 (cm H2O) [505]	Qmax ve PdetQmax değerlerinin stop ile karşılaştırılması test sonuçları (Formül: pdetQmax + Qmax)	53-89 yaş arası UUI'Lİ 100 kadın (ortalama: 70) yıl	5.-95. persentil: 29-78 cm H2O Ortalama: 49 cm H2O Ortalama: 48 cm H2O Önerilen tipik değerler: 30-75 cm H2O
Sürekli oklüzyon testi [506]	İzovolümetrik boşluk daralmasının doğrudan ölçümü	yaşları 53-89 (ortalama: 70) olan 70 kadın	Ortalama ± SD: 48.7 ± 24.4 cm H2O

BPO = iyi huylu prostat tıkanıklığı; BCI = Mesane kontraktiliteindeksi; PIP = Öngörülen izovolümetrik basınç; UUI = urge inkontinans; WF = Watt faktörü.

4.4.4 ***Hastalık yönetimi***

Kadın UM'sinde yer alan pek çok farklı olası neden ve patojenik mekanizma olduğundan, önleyici ve terapötik stratejilerin tanımlanması zordur. Önleyici stratejiler arasında, cerrahi veya doğum sonrası erken tanınma, mesane aşırı gerilmesi ile ilişkili uzun vadeli sorunları önleyebilir. Radikal pelvik cerrahi için sinir koruyucu teknikler, mesane fonksiyonunun erken iyileşmesi açısından daha elverişlidir [510, 511].

Kadın DU tedavisi, mesane drenajını sağlamak, mesane kasılmasını arttırmak, uretral direnci azaltmak veya bu kombinasyonları sağlamak için stratejiler içerir [508]. UM'nin yönetim hedefleri semptomları ve yaşam kalitesini iyileştirmek, bozulmuş mesane boşalması için komplikasyon riskini azaltmak ve müdahalelerin uygun olmayabileceği durumları belirlemektir.

4.4.4.1 Konservatif Tedavi

4.4.4.1.1 Davranışsal müdahaleler

Bozulmuş mesane hissi olan kadınlarda mesanenin aşırı gerilmesini önlemek için düzenli veya zamanlanmış idrara çıkma teşvik edilmelidir. PTK'nin yeterli gevşemesi ile karın gerginliği ile destekli işeme ve mesane boşalmasını iyileştirmek amacıyla çift veya üçlü işeme önerilmiştir. Bu manevraların hiçbiri randomize bir çalışmada etkinliğini kanıtlamamıştır. Abdominal basıncı artırarak işeme ile pelvik organ prolapsusu riski arasında olası bir ilişki vardır [512]. Spina bifida'ya sekonder nörojenik kontraktil detrüsörlu kadınlarda yapılan küçük bir retrospektif çalışma, valsalva işemesinin temiz aralıklı kataterizasyon (TAK)'a kıyasla rektal prolapsus riskini artırabileceğini göstermiştir [513].

4.4.4.1.2 Biofeedback ile pelvik taban kas gevşeme eğitimi

UM'li yetişkin kadınlarda PTK gevşeme eğitimine dair randomize kontrollü çalışma yoktur. Çelişki içeren bir çalışmada, kasılma sonrası PTK'nin belirgin bir şekilde gevşediği [514] ve başka bir çalışmada PTK gevşeme eğitiminin zaman içinde tek bir kasılmadan sonra gevşeme hızını arttırdığı bulundu [515]. Ancak kasılmanın gevşeme tarafından takip edileceği bilinir. Pediatrik literatürden, PFM gevşemesinin biofeedback ile birlikte kombine tedavi (hidrasyon, planlı işeme, tuvalet eğitimi ve diyet dahil) ile nöropatik olmayan UM'li çocuklarda tek başına kombine tedavinin etkinliğini karşılaştıran bir randomize kontrollü çalışma içinde işeme dis-

fonksiyonu da dahil olmak üzere bazı kanıtlar vardır. Gevşeme eğitimi grubunda sadece kombine tedavi uygulanan gruba göre ortalama işeme epizodu sayısı anlamlı olarak artmıştır (6.6 ± 1.6'ya karşılık 4.5 ± 1a gün). PMR idrar hacmi ve işeme süresi önemli ölçüde azalırken, gevşeme grubunda maksimum idrar akışı kombine tedavi grubuna kıyasla önemli ölçüde artmıştır (17.2 ± 4.7'ye karşılık 12.9 ± 4.6 mL / s) [516].

4.4.4.1.3 Temiz aralıklı kateterizasyon (TAK)
TAK hakkında daha fazla bilgi için Bölüm 4.1.4.1.3'e bakın.

4.4.4.1.4 Üriner sonda
İdrar sondası, diğer tüm tedavilerde başarısız olan ve TAK'ı gerçekleştiremeyen bazı kadınlar için bir seçenek olabilir. Komplikasyonlar İYE, taş oluşumu ve uretral hasarı içerir. Uretral travma ve ağrı riskini en aza indirmek için uretral kateterizasyon göre suprapubik kateterizasyon tercih edilebilir [517].

4.4.4.1.5 İntravezikal elektriksel stimülasyon
İntravezikal elektriksel stimülasyon (IVES), A-delta mekanoreseptör afferentlerini uyararak mesane disfonksiyonunu iyileştirmek için kullanılabilir, ancak afferent devrelerin ve sağlıklı detrüsör kasının korunmasını gerektirir. On altı hastada (on bir kadın) yapılan retrospektif bir çalışmada, uzun süreli mesane aşırı geriliminden sonra zayıf bir detrüsöru olan hastaların üçte ikisinin, detrüsör güçlendirmesi nedeniyle IVES sonrası dengeli işeme geri kazandığı bulundu [518].

4.4.4.1.6 İntrauretral Protez
İntrauretral protez, bir iç valf ve pompa içeren kısa bir silikon kateterdir. InFlow™ intrauretralini değerlendiren bir derlemede [519] valf pompası ve aktivatörü, altısı endüstri tarafından desteklenen yedi çalışma incelendi. Çalışmalarda, esas olarak tolere edilebilirlik (sızıntı ve rahatsızlık) sorunları nedeniyle yüksek bir bırakma oranı (%12-50) bildirmiştir, ancak dikkatli hasta eğitimi ve başlamadan önce danışmanlık verilmesiyle bırakma oranlarının azaldığı bulunmuştur. Cihazı tolere edebilen katılımcılar arasında, QoL oranları %60 arttı ve İYE oranları standart karşılaştırıcıya (TAK) göre marjinal olarak daha düşüktü. Çalışmalar, TAK'a kıyasla PMR'yi azaltma açısından ek için eşdeğer etkinlik bildirdi. Bu derlemeden elde edilen kanıtların kesinliği, klinik heterojenlik ve yayın yanlılığı nedeniyle düşük kalmaktadır.

4.4.4.2 Farmakolojik yönetim
4.4.4.2.1 Parasempatomimetik
UM farmakolojik tedavisinde teorik yaklaşım, karbakol yada betanekol gibi agonistler kullanarak detrüsör hücrelerinin direk uyarılması veya distigmine, pirodostigmin, neostigmin kullanılarak asetilkolinesterazın inhibe edilmesidir.

UM'li hastalarda parasempatomimetik kullanımına ilişkin bir SR, on randomize kontrollü çalışmayı içeriyordu (kontroller tipik olarak plasebo veya tedavi görmedi). Üç çalışma kontrol grubuna göre önemli iyileşmeler bildirmiştir, ancak altı tanesi yapmamıştır ve hatta biri semptomlarda belirgin kötüleşme bildirmiştir. Bireysel ilaçlar, bu tür ilaçların spesifik kullanımları veya sonuç önlemleri arasında farklılıklar olduğuna dair kanıt yoktu [520]. Mevcut çalışmaların, özellikle sık ve / veya ciddi yan etkiler (gastrointestinal rahatsızlık, bulanık görme, bronkospazm ve bradikardi) dikkate alındığında, UM tedavisinde parasempatomimetiklerin kullanımını desteklemediği sonucuna varmıştır.

4.4.4.2.2 Alfa-adrenerjik blokerler
Mesane boşalmasını iyileştirmek amacıyla mesane boynunda/uretrada sempatik blokaj yoluyla çıkış direncinin azaltılması araştırılmıştır. Tamsulosin ile yapılan prospektif bir çalışma, MÇO (% 39.4) veya DY (% 32.7) olan kadınlarda üroflowmetri parametreleri açısından (özellikle iyi bir terapötik yanıtı olan hastaların yüzdesinde) benzer bir iyileşme göstermiştir [521]. DU'lu on dört kadını içeren bir başka çalışma, tamsulosin sonrası klinik ve ürodinamik iyileşme gösterdi [522]. Ve DU'lu kadın hastalarda prospektif tek kör randomize kontrollü çalışma, alfa-bloker, kolinerjik ilaçlar veya kombinasyon tedavisinin etkinliğini karşılaştırdı ve ikincisi en iyi sonuçları gösterdi [523].

4.4.4.2.3 Prostaglandinler
Prostaglandinler, düz kas kasılmasını teşvik eden prokinetik ajanlardır. Prostaglandinler E2 ve F2, ameliyat sonrası idrar retansiyonunu tedavi etmek için intravezikal olarak kullanılmıştır. Bir Cochrane incelemesi, intravezikal olarak uygulanan prostaglandin ile postoperatif üriner retansiyonu olan hastalar arasında başarılı işeme arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir. Ancak başarı oranı plaseboya göre düşüktü (%32). Ayrıca,% 95 CI'nin geniş olduğu, havuzlanmış analize dahil edilen randomize kontrollü çalışmaların metodolojik sınırlamalarla yetersiz kaldığı ve hasta oranının çok düşük olduğu ve kanıtların çok düşük bir kesinliğini

gösterdiği belirtilmelidir[524]. İntravezikal Prostaglandin tedavisi nadiren kullanılır ve daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

4.4.4.3 Cerrahi yönetim

4.4.4.3.1 Sakral sinir stimülasyonu (SNS)

Sakral sinir stimülasyonu, obstrüktif olmayan idrar retansiyonunun tedavisi için US FDA tarafından onaylanmıştır. Etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır, ancak afferent duyusal yolların aktivasyonu, merkezi sinir sisteminin modülasyon aktivasyonu ve koruyucu refleksin uygunsuz aktivasyonunun inhibisyonu önerilen mekanizmalardan bazılarıdır.

Bir randomize kontrollü çalışma, implantasyon kolunda 37 hasta ve standart tıbbi tedavi kolunda 31 hastayı içeriyordu ve implantasyon grubunda 270 ml'lik bir kontrole kıyasla PMR hacminde ortalama bir azalma ve 104 ml'lik PMR hacminde ortalama bir artış gösterdi [525].Yedi çalışmanın meta-analizi, PMR hacim azalmasında 236 ml'lik ortalama bir fark ve 299 ml'lik ortalama boş hacim artışı gösterdi [526].Deneme aşamasında yanıt oranı %33 ila 90 (ortalama % 54.2) ve kalıcı implantasyonun başarı oranı %55 ila 100 (ortalama % 73.9) arasında değişerek hasta seçiminin çok önemli olduğunu vurgulamıştır [527]. İdiyopatik idrar retansiyonu (Fowler sendromu) olan bir kadın alt grubunun yanıt oranı% 68-77 daha yüksekti [528].

Sonuç olarak, SNS, DU'lu kadın hastalar için uygun hasta seçimi ile geçerli bir seçenektir. Kadınlar ürodinamik testlerde mesane kontraktilitesini korumalı ve mekanik / anatomik MÇO hariç tutulmalıdır. Anatomik MÇO kanıtı, intrinsik detrüsör kontraktilite kaybı şüphesi veya nörojenik mesane disfonksiyonu olan hastalar daha düşük yanıt oranları göstermektedir [529].

4.4.4.3.2 Onabotulinumtoksin A

Eksternal uretral sfinkterdeki Onabotulinumtoksin enjeksiyonları, çıkış direncini azaltarak ve koruma refleksini azaltarak DU'lu hastalarda işemeyi iyileştirebilir. Bazı retrospektif vaka çalışmaları, işeme semptomlarında iyileşme, spontan işeme iyileşmesi ve ürodinamik parametrelerde iyileşme (işeme basıncının ve / veya uretral kapanma basınçlarının azalması, PMR hacminin azalması) göstermiştir [530, 531]. Semptomatik rahatlama süresi kısadır, tipik olarak 3 ay olarak bulunmuştur.

4.4.4.3.3 Mesane boynunun transuretral insizyonu

Mesane boynunun transuretral insizyonu, refrakter DU'lu kadınlarda kısa seri çalışmalarda tanımlanmıştır. Retrospektif bir vaka çalışmasında, 40/82 (% 48.8) kadın tatmin edici sonuçlar elde etti (spontan işeme ile işeme etkinliği>% 50), ancak beş (% 6.1) hastada SÜİ, ikisinde (% 2.4) veziko-vajinal fistül gelişti [532].

4.4.4.3.4 Redüksiyon sistoplasti

Bu, yalnızca erkeklerde açıklanan birkaç vaka raporuyla nadir görülen bir işlemdir [533].

4.4.4.3.5 Miyoplasti

Retrospektif çok merkezli bir çalışmada, mesane kontraktilitesine sahip hastalarda latissimus dorsi detrusor miyoplastisinin uzun dönem sonuçları, %71'i tam spontan işeme iyileşirken, ortalama PMR hacmi 25 mL idi [534]. Başka hiçbir grup bu bulguları çoğaltmak için deneyimlerini yayınlamamıştır.

4.4.4.4 Detrüsör yetersizliğine ilişkin terapötik kanıtların özeti

DU için çoğu terapötik müdahalenin kanıt düzeyi düşüktür. Bu ifadeyi destekleyen düşük kanıt düzeyine rağmen, yüksek PMR hacminin ve tam boşaltılamayan işeme durumunun olumsuz sonuçlarını azaltmak için yalnızca TAK altın standart olarak kalmaktadır.

4.4.4.4.1 Underaktif mesane için kanıt ve önerilerin özeti

Kanıt Özeti	**Kanıt Düzeyi**
Temiz aralıklı kendi kendine kateterizasyon, mesanesini boşaltamayan hastalarda etkinliğini kanıtlamıştır.	3
Kalıcı transuretral kateterizasyon ve suprapubik sistostomi, bir dizi komplikasyonun yanı sıra artmış İYE riski ile ilişkilidir.	3
İntravezikal elektriksel stimülasyon, uzun süreli mesane aşırı distansiyonundan sonra bazı hastalarda yararlı olabilir.	3
İntrauretral kesici uçlar / protezler seçilmiş hastalarda TAK'a alternatif olarak yararlı olabilir, ancak mevcut araştırmalar tolerans, enfeksiyon ve cihaz ile ilgili sorunları vurgulamıştır.	2b
Parasempatomimetikler UM'nin klinik veya ürodinamik parametrelerini iyileştirmez ve sık ve / veya ciddi yan etkiler ortaya çıkabilir.	1b

UM'li kadınlarda alfa-adrenerjik blokerlerin etkinliği hakkında sınırlı kanıt vardır.	2b
Çok düşük kanıtlar, intravezikal olarak uygulanan prostaglandinlerin, ameliyat sonrası idrar retansiyonu olan hastalarda başarılı işeme sağlayabileceğini göstermektedir.	1a
DU'lu kadınlarda sakral sinir stimülasyonu mesane hacmini artırır ve PMR hacmini azaltır.	1b
UM'li kadınlarda işeme geliştirmek için onabotulinumtoxin A'nın eksternal uretral sfinkter enjeksiyonlarının etkinliği için sınırlı kanıt vardır.	3
DU'lu kadınlarda transuretral mesane boynu insizyonu işemeyi iyileştirebilir, ancak komplikasyonlar (SÜİ, veziko-vajinal fistül) ortaya çıkabilir.	3
Detrüsör miyoplastinin etkinliği için sınırlı kanıt vardır.	3

Öneriler	**Güç Derecesi**
Mesanelerini tamamen boşaltamayan kadınlarda çift boşalmayı teşvik edin.	Zayıf
Boşalmayı iyileştirmek için abdominal basınç artışı kullanan underaktif mesanesi (UM) olan kadınları pelvik organ prolapsusu riski konusunda uyarın.	Zayıf
Mesanesini boşaltamayan hastalarda standart tedavi olarak temiz aralıklı kendi kendine kateterizasyon (TAK) kullanın.	Güçlü
Hastalara TAK tekniği ve riskleri konusunda ayrıntılı bilgi verin.	Güçlü
Kalıcı transuretral kateterizasyon ve suprapubik sistostomiyi ancak idrar drenajı için diğer yöntemler başarısız olduğunda veya uygun olmadığında önerin.	Zayıf
UM'li kadınlarda rutin olarak intravezikal elektrik stimülasyonu önermeyin.	Zayıf
UM'li kadınların tedavisi için rutin olarak parasempatomimetik önermeyin.	Güçlü
Daha invaziv tekniklerden önce alfa-adrenerjik blokerler önerin.	Zayıf
Ameliyattan sonra idrar retansiyonu olan kadınlara intravezikal prostaglandinleri sadece iyi düzenlenmiş klinik çalışmalar bağlamında sunun.	Zayıf
Hastalara bu tedaviyi destekleyen kanıtların düşük kalitede olduğu bildirildiği sürece, daha invaziv tekniklerden önce onabotulinumtoxin A eksternal sfinkter enjeksiyonları önerin.	Zayıf
Konservatif tedaviye dirençli UM'li kadınlara sakral sinir stimülasyonu önerin.	Güçlü
Rutin olarak detrüsör yetersiz aktivitesi için bir tedavi olarak detrüsör miyoplasti önermeyin.	Zayıf

*4.4.5 **Takip***

DU'lu kadınların uzun süreli takibinde doğal tarih ve klinik evrim iyi bilinmemektedir. Literatürde uzun süreli takibi olan uzunlamasına kohort çalışmaları açıklanmamıştır. Takip ziyaretleri arasındaki aralık hastanın özelliklerine, verilen tedavilere ve idrar komplikasyonlarının sıklığına bağlıdır.

4.5 Mesane çıkış obstruksiyonu (MÇO)

*4.5.1 **Giriş***

Mesane çıkış tıkanıklığı ICS tarafından "artan detrüsör basıncı ve azalan idrar akışı ile karakterize edilen işeme sırasındaki tıkanıklık" olarak tanımlanmaktadır [1]. Kesin teşhisi, basınç ve akışın değerlendirilmesi de dahil olmak üzere ürodinamik değerlendirmeyi gerektirir.

İşeme disfonksiyonu ICS tarafından şu şekilde tanımlanmıştır; "anormal derecede yavaş ve/veya tam boşaltılamayan işeme ile karakterize edilen, anormal derecede yavaş idrar akış hızlarına ve/veya yüksek PMR'lere dayanan, ideal olarak anormalliği doğrulamak için tekrarlanan ölçümlere dayanan semptomlar ve ürodinamik incelemelerle konulan bir teşhis" [113]. İşeme işlev bozukluğunun kesin nedenini belirlemek için basınç-akış çalışmaları gereklidir. Kadınlarda, işeme işlev bozukluğuna MÇO veya DU neden olabilir [1]. Obstrüktif olmayan nedenler de vardır ve bu nedenle işeme disfonksiyonu ve MÇO birbirinin yerine kullanılmamalıdır. MÇO ve işeme disfonksiyonundan ayırt edilmesi gereken bir diğer durum ise nörolojik olarak normal bireylerde işeme sırasında periurethral çizgili kasların ara ara ve istemsiz kasılmaları nedeniyle aralıklı ve/veya dalgalı seyreden idrar akışı ile karakterize disfonksiyonel işemedir [113].

*4.5.2 **Epidemiyoloji, etiyoloji, patofizyoloji***

4.5.2.1 Epidemiyoloji

Kadınlar arasında MÇO prevalansı tahminleri % 2.7 ile % 29 arasında değişmektedir [535]. AÜSS için ürodinamik değerlendirme yapılan büyük bir kadın hasta serisinde, ~% 20'sine MÇO tanısı koyuldu. Geniş varyasyona sahip olmasının nedeni, kadın MÇO tanımlarındaki ve tanı kriterlerindeki, çalışma popülasyonlarındaki ve çalışma yöntemlerindeki farklılıklar dahil olmak üzere çeşitli faktörlerin mevcut olmasından kaynaklanmaktadır. Kadınlarda MÇO'ya bağlı AÜSS'lerin tahmini prevalans oranları erkeklerde bildirilenlerden daha düşüktür (% 18.7–18.9'a karşılık % 24.3-24.7) [536].

AÜSS prevalansı yaş [55, 537, 538], parite [55, 539], prolapsus [55, 539] ve önceki kontinans cerrahisi [55, 539] ile ilişkilidir. Mesane çıkış tıkanıklığının esas olarak semptomlardan kaçınmaya neden olduğu uzun zamandır varsayılmıştır [540] ancak, değerlendirilmesi için 1142 kadının dahil edildiği çalışmada elde edilen son veriler, MÇO tanısı alan kadınlarda depolama semptomlarının baskın olabileceğini göstermektedir ayrıca gündüz idrar sıklığının fazla olması ise %69 oranında bildirilen en sık görülen semptomdu [535].

4.5.2.2 Patofizyoloji

Mesane çıkış tıkanıklığı, kadınlarda işeme işlev bozukluğunun birçok nedeninden biridir. Tıkanıklık anatomik (mekanik) veya fonksiyonel olabilir. Anatomik MÇO'da idrar çıkışında fiziksel veya mekanik bir tıkanıklık varken, fonksiyonel MÇO'da anatomik olmayan genellikle mesane boynunun, sfinkterin veya PTK'nin gevşememesinden kaynaklanan ve nörojenik mesane tanısı olmayan hastalarda gözlendiği gibi idrar yaparken artmış uretral sfinkter tonu veya PTK kasılması sonucunda disfonksiyonel bir çıkış tıkanıklığı vardır.

Anatomik (mekanik) tıkanıklık mekanizmaları arasında dış kompresyon, fibroz, darlık veya uretranın yaralanması ve POP nedeniyle uretranın katlanması yer alır. Üriner inkontinans cerrahisinde kullanılan örgü bantlar veya askılar tarafından indüklenen uretranın etrafındaki ilerleyici fibroblastik reaksiyon da anatomik (mekanik) tıkanıklığa neden olabilir [495]. MÇO tanısı alan 192 kadının retrospektif incelemesinde,% 64'ünde mekanik tıkanıklık vardı [535].

Fonksiyonel tıkanıklık, sürekli detrüsör kasılması sırasında mesane boynunun ve / veya uretral sfinkter kompleksinin veya PTK'nın gevşemesinin veya kasılmasının başarısızlığından kaynaklanabilir [540]. Bu gevşeme veya kasılma eksikliğinin kesin nedenleri genellikle zordur, ancak primer mesane boynu tıkanıklığı için sempatik hiperaktivite veya mesane boynu düz kasının hipertrofisine bağlı olabilir [541] veya çoğunlukla işlevsiz işeme için davranışsal olabilir [542].

4.5.2.3 Etiyoloji

Anatomik MÇO ile ilişkili durumlar arasında POP, inkontinans cerrahisi, uretral darlık, uretral divertikül, uretral karunkül, uretral maligniteler ve parauretral kitleler bulunur.

Fonksiyonel MÇO ile ilişkili durumlar primer mesane boynu tıkanıklığı, disfonksiyonel işeme ve idiyopatik idrar retansiyonunu (Fowler sendromu) içerir.

Primer mesane boynu obstrüksiyonunda mesane boynu anatomik bir obstrüksiyonun yokluğunda idrar yaparken yeterince açılmaz [543]. İdrar yapma semptomları ile başvuran kadınların %4.6–16'sında primer mesane boynu tıkanıklığı olduğu tahmin edilmektedir [541].

İşeme disfonkiyonu, nörolojik olarak normal kadınlarda işeme sırasında periuretral çizgili veya levator kasların istemsiz aralıklı kasılmalarından kaynaklanır ve hatalı öğrenilmiş tuvalet alışkanlıklarından kaynaklandığı düşünülmektedir [495]. İşeme disfonksiyonu ile cinsel istismar öyküsü arasında bir bağlantı olduğuna dair bazı kanıtlar da vardır [544].

Fowler sendromu olarak da bilinen idiyopatik idrar retansiyonu, eksternal uretral sfinkter, kas liflerinin hipertrofisi ile birlikte, idrara çıkma sırasında gevşemeyen kasların birincil bir bozukluğudur. Koruyucu refleksin arttırılması yoluyla azalmış detrüsör kontraktilitesi ile ilişkilidir. İdrar retansiyonu olan genç kadınlarda sık görülür, ancak tek başına görülmez ve hormonal olarak tetiklenebilen artmış idrar sfinkter hacmi ve aktivitesi / tonu ile karakterizedir [545].

Dekonjestanlarda yaygın olarak bulunan psödoefedrin gibi alfa-adrenerjik agonistler, uyarıcı etkileri nedeniyle mesane boynuna etki ederek aşağıdakilere yol açabilecek bir tür fonksiyonel idrar retansiyonu tıkanıklığa yol açabilir [546].

Nörolojik durumlar da kadınlarda fonksiyonel MÇO'ya neden olabilir. Bu koşullar bu kılavuzlarda dikkate alınmaz ve başka yerlerde ele alınmıştır [9].

4.5.3 ***Sınıflandırma***

4.5.3.1 Anatomik mesane çıkış obstruksiyonu

Anatomik MÇO, idrar çıkışının fiziksel veya mekanik bir tıkanıklığını içerir.

4.5.3.2 Fonksiyonel mesane çıkış obstruksiyonu

Fonksiyonel MÇO, anatomik olarak obstrüksiyon olmadan nörojenik mesane tanısı almamış hastada mesane boynunda ve / veya uretral sfinkter kompleksinde, PTK'da gevşememe veya artmış tonusdan kaynaklanan idrar çıkışının tıkanıklığını içerir (Tablo 5). Fonksiyonel MÇO'nun nörolojik nedenleri bu kılavuzlarda dikkate alınmamıştır ve başka bölümlerde ele alınmıştır [9].

Tablo 5: Kadın Mesane Çıkım Obstrüksiyonu Temel Sebepleri

İşlevsel MÇO	Anatomik MÇO
* Primer mesane boynu tıkanıklığı * İşeme Disfonksiyonu * İdiyopatik idrar retansiyonu (Fowler's sendromlu)	• Uretral darlık * Anti-inkontinans cerrahisi * Pelvik organ prolapsusu • Uretral divertikül • Uretral karunkül • Uretral maligniteler * Parauretral kitleler

4.5.3.3 Mesane çıkış obstrukiyonunun sınıflandırılması için öneri

Öneriler	Güç Derecesi
Kadınlarda mesane çıkış tıkanıklığının standartlaştırılmış sınıflandırmasını kullanın (anatomik veya fonksiyonel) ve araştırma popülasyonları bu sınıflandırma kullanılarak tam olarak karakterize edilmelidir.	Güçlü

4.5.4 ***Tanısal değerlendirme***

Kadınlarda MÇO tanısı, basınç akışı çalışmalarına bağlı olmasına rağmen, çeşitli klinik ve diğer invaziv olmayan değerlendirmelerle koyulabilir.

4.5.4.1 Klinik öykü

Klinik öykü açısından, bir dizi AÜSS ortaya çıkabilir ve bunların tümü işeme AÜSS ile sınırlı olmayabilir. Tekrarlayan İYE, kronik idrar retansiyonu veya akut / kronik böbrek hastalığı gibi MÇO'nun olası komplikasyonları olana kadar kadınlarda semptom mevcut olmayabilir [535]. MÇO tanısı için semptomların klinik yararlarına ilişkin kanıtlar sonuçsuzdur. 38'i MÇO tanısı alan 587 kadını kapsayan tek merkezli retrospektif bir çalışmada yazarlar, semptom değerlendirmesinin tek başına tanı için yetersiz olduğu ve tam ürodinamik değerlendirmenin gerekli olduğu sonucuna varmışlardır [547]. AÜSS olan 57 premenopozal kadının dahil edildiği daha küçük bir retrospektif çalışma, UÜI ile başvuran mesane disfonksiyonu olan kadınların anlamlı olarak daha yüksek bir oran düzeyine sahip olduğunu ortaya çıkardı. Amerikan Üroloji Birliği (AUA) semptom indeksinde işeme faz disfonksiyonu olan hastalar daha yüksek toplam puanlara ve işeme semptom alt skorlarına sahiptir [548]. Belki de idrar semptomlarının tanısal doğruluğunu değerlendirmedeki zorlukların bir kısmı, obstrüksiyon ile başvuran kadınların önemli bir kısmının da eşlik eden ürodinamik anormalliklere sahip olduğu gözleminden kaynaklanmaktadır.163'ü MÇO'lu olmak üzere üriner semptomları olan > 5000 kadından oluşan geniş bir çalışmada,% 54'ünde ek ürodinamik bulgular kaydedildi [549].Benzer şekilde, primer SÜİ tanısı alan 101 kadını kapsayan bir çalışmada, MÇO prevalansı (maksimum idrar akışı [Qmax] <12 mL / s ve Qmax> 25 cm h2o'da maksimum detrüsör basıncına dayanarak)% 16 idi [550].Bu iki çalışmada tek başına semptomlar, kadınların farklı tanı grupları arasında ayrım yapmak için yeterli değildi. AÜSS'ler, MÇO'ya yapılan müdahalenin ardından değişime karşı oldukça hassas görünmektedir. Klinik olarak şüphelenilen işeme disfonksiyonu olan 53 kadında prospektif bir çalışma, cerrahi müdahale uygulanan on altı hastanın on ikisinde belirgin semptom iyileşmesini tanımlamaktadır [551].

4.5.4.2 Klinik muayene

MÇO şüphesi olan kadınlarda fizik muayenenin klinik faydasını değerlendiren hiçbir çalışma yoktur; bununla birlikte, tıbbi değerlendirmenin önemli bir parçası olarak kabul edilmektedir. Mekanik tıkanıklığın olası nedenleri için uretranın ve vajinanın görsel olarak incelenmesine ve fonksiyonel tıkanıklığın nedeni olabilecek pelvik tabanın değerlendirilmesine izin verilmelidir.

4.5.4.3 Üroflowmetri ve postmiksiyonel rezidü hacim

Azalmış Qmax ve tam mesane boşaltılamaması, detrüsör kasının kasılma kuvvetindeki zayıflıktan veya fonksiyonel veya anatomik / mekanik MÇO nedeniyle çıkış direncinin artmasından kaynaklanabilir. Anatomik ve fonksiyonel MÇO arasında ayrım yapmak için üroflowmetri kullanımı retrospektif bir çalışmada incelenmişti. Anatomik obstrüksiyonu olan 157 kadın içeren bir çalışmada hastalarda Qmax'ın anlamlı derecede düşük olduğu sonucuna varılmıştır [542]. Ürodinamik değerlendirmeye dayanarak> 800'üne MÇO tanısı konan, işeme disfonksiyonu semptomları olan > 1900 hastanın retrospektif bir analizi, idrar akışı çalışmalarının tanısal yararının ve PMR hacim tahmininin en büyük değerlendirmesidir [552]. MÇO için literatürün çoğu aynı fikirde olmamasına rağmen fonksiyonel MÇO, anatomik / mekanik obstrüksiyondan > 6 kat daha yaygındı. Yazarlar, tek başına idrar akış hızının MÇO'yu teşhis etmek için yeterince doğru olmamasına rağmen,> 200 mL PMR'nin

mesane boynu disfonksiyonunu MÇO'nun diğer nedenlerinden ayırt edebildiğini ve 0.69 eğrisinin (AUC) altında bir ROC alanı olduğunu bulmuşlardır. Tersine, öncelikle SÜİ ile başvuran 101 kadını içeren retrospektif bir çalışmada, iyi bir korelasyon anormal üroflowmetri ile ürodinamik obstrüksiyon arasında (phi= 0.718, p <0.0001) bulundu [550].Klinik olarak işeme disfonksiyonu tanısı konan > 50 kadının prospektif bir çalışmasında, kadınların ~% 40'ında anormal üroflow eğrileri gözlendi, ancak bu kadınların sadece % 52'sinde basınç akışı sonuçlarına dayanan MÇO doğrulandı [551].

4.5.4.4 Ultrason

MÇO'lu kadınlarda USG taramasının en büyük yararı, mesane duvarı kalınlaşması veya üst üriner sistem dilatasyonu / hidronefrozu gibi olası komplikasyonların tespit edilmesidir. Bununla birlikte, sistoskopik olarak doğrulanmış mesane boynu tıkanıklığı olan 27 hastanın prospektif bir vaka kontrol çalışmasında tanısal olarak araştırılmıştır [553]. Kadın MÇO için shear dalgası elastografisi (shear wave elastography, SWE) ve akustik radyasyon kuvveti impuls görüntülemenin (acoustic radiation force impulse imaging,ARFI) tanısal değeri karşılaştırıldı ve yazarlar ARFI'nin SWE'den daha doğru olduğu sonucuna vardı, ancak tekniklerin bir kombinasyonu tek başına her ikisinden de üstündü. Ultrason taraması, ürodinamik olarak MÇO tanısı alan on beş kadından oluşan küçük bir çalışmada daha değerlendirildi [554]. Yazarlar, transvajinal ultrasonografinin miksiyon girişimleri sırasında kapalı bir mesane boynunu gösterebildiğini öne sürmüş ve bu modalitenin primer mesane boynu tıkanıklığı gibi kadın MÇO'nun olası nedensel faktörlerinin değerlendirilmesinde yararlı olduğu sonucuna varmışlardır.

4.5.4.5 Manyetik rezonans görüntüleme

MÇO şüphesi olan kadın hastaların tanısal değerlendirmesinde MRG'nin rolü net olarak tanımlanamamıştır. MRG, pelvik yapıların kesin anatomik değerlendirmesine izin vermesine rağmen, kadın MÇO tanısında klinik faydası hakkında bir rapor bulunmamaktadır. Patolojik uretral darlığı olan hastalarda manyetik rezonans görüntüleme, periuretral fibrozis derecesini belirleyebilir, ancak böyle bir bulgunun prognostik ve klinik önemi belirlenmemiştir [555].

4.5.4.6 Elektromiyografi

Elektromiyografi (EMG), yüksek tonusta gevşemeyen sfinkterin (Fowler sendromu) neden olduğu idiyopatik idrar retansiyonu nedeniyle MÇO'lu kadınların alt grubunda en kapsamlı şekilde çalışılmıştır. Anormal uretral EMG aktivitesi, çizgili sfinkterin gevşememesi, anormal derecede yüksek uretral basınç ve abartılı bir koruma refleksi, zayıf mesane hissi ve azalmış detrüsör kasılma kuvveti ile ilişkili olabilir [544, 556]. Karmaşık tekrarlayan deşarjlar ve yavaşlayan patlamalar, yüksek tonda gevşemeyen sfinkteri olan hastalarda tarif edilen spesifik uretral EMG anormallikleridir, ancak bu anormallikler asemptomatik gönüllülerde de kaydedilmiştir [557, 558]. Kadınlarda işeme disfonksiyonunun gözden geçirilmesi, PTK'ya EMG'nin tanısal faydasını ele alan sadece 65 çalışmayı içermiştir [495]. Yazarlar, PTK 'nin artan EMG aktivitesinin, işeme veya gevşeme sırasında görülebileceğini ve bu, ürodinamiden gelen basınç akışı bilgileriyle birleştirildiğinde, fonksiyonel ve anatomik tıkanıklık arasında ayrım yapmanın yararlı olabileceğini belirtti. Bunun için daha fazla kanıt, fonksiyonel ve anatomik obstrüksiyonu olan eşit sayıda kadına sahip 157 kadının retrospektif bir çalışmasından gelmektedir; bu, düşük düzeyde PTK'na EMG aktivitesinin anatomik obstrüksiyonun özelliği olduğu sonucuna varmıştır [542].Anal sfinkter EMG, bulbokavernoz refleksi ve pudendal duyusal uyarılmış gibi ek nörofizyolojik testler potansiyeller somatik S2-4 sinir köklerinin bütünlüğünü değerlendirebilir; bununla birlikte, nörojenik mesane tanısı olmayan kadın hastada MÇO bağlamında klinik yararlarının daha iyi tanımlanması gerekir [544].

4.5.4.7 Sistouretroskopi

Sistouretroskopi, herhangi bir anatomik / mekanik tıkanıklığı görselleştirmek ve doğası, yeri ve kalibresi hakkında bilgi sağlamak için yararlı olabilir. Pelvik malignitenin anatomik MÇO'na neden olabileceği göz önüne alındığında, sistouretroskopi tanı sürecinin önemli bir parçası olarak kabul edilir. Fizyolojik uretral kalibrasyon, patolojik uretral darlığa sekonder MÇO'lu kadınlar için yararlı olabilir ve 14 ila 20 Fr arasında çeşitli farklı uretral kalibre eşikleri kullanılmıştır [559].

4.5.4.8 Ürodinamik ve video-ürodinami

Basınç-akış çalışmaları MÇO tanısının temel dayanağıdır ve karakteristik anormallikler düşük akış ve eşlik eden yüksek detrüsör basıncının birleşimidir [543]. Bununla birlikte, MÇO'nun genel tanımı iyi kurulmuş olsa da,erkek hastalarda klinik geçerliliğini destekleyen bazı verilerle [560], kadın MÇO 'nun ürodinamik tanımı tartışmalı olmaya devam etmektedir [540]. Son yirmi yılda birkaç ürodinamik kriter getirilmiştir ancak klinik doğrulama eksikliği nedeniyle hiçbiri standart olarak belirlenmemiştir [540, 561]. Serbest Qmax ve maksimum detrüsör basıncını çizen Blaivas ve Groutz nomogramı (Pdet.max) ürodinamik çalışmalar sırasında ölçülen, en popüler olanlardan biridir [562] ancak tıkanıklığı fazla tahmin ettiği öne sürülmüştür [563]. Nitti ve arkadaşları tarafından önerilen floroskopik görüntülemenin eklenmesi, tıkanıklık için bir vi-

deourodinamik kriter getirmektedir ve bu yaklaşım ilgi görmüştür [77]. Bununla birlikte, her iki yöntem de, özellikle terapötik müdahale sonuçları için öngörü değerleri ile ilgili olarak klinik geçerliliğini destekleyen verilerden yoksundur [75].

810'una BOO tanısı konan 1914 hastanın geniş bir retrospektif çalışmada, videoürodinamik çalışmaların tanısal doğruluğunu optimize etmek için ROC eğrisi analizi ile birkaç ürodinamik eşik değeri belirlendi [552]:

- BOO'yu mesane disfonksiyonu ve normal çalışmalardan ayırt etmek için PdetQmax > 30 cm H2O (ROC AUC = 0.78) bir eşik değerdir;
- Anatomik BOO'yu fonksiyonel BOO'dan ayırt edebilmek için the Abrams-Griffiths number > 30 (ROC AUC = 0.66) eşik değerdir;
- Disfonskiyonel işemeyi azalmış eksternal sfinkter boşalmasından ayırt etmek için PdetQmax > 30(ROC AUC = 0.93) eşik değerdir.

ROC eğrisi analizini kullanan benzer bir metodolojiye sahip diğer daha küçük çalışmalar, ne yalnızca basınç-akış verilerinin ne de tek başına klinik semptomların kadınlarda obstrüksiyonu teşhis etmek için yeterli olamayacağı sonucuna varmıştır [564], bu nedenle önerilen herhangi bir eşiğin bağımsız olarak doğrulanması gereklidir.

Daha yakın zamanlarda, Solomon ve Greenwell, erkek BOO için kullanılan ICS nomogramına paralel olan bir kadın BOO nomogramı tasarladı [565]. Erkek karşılığıyla yakından uyumlu bir formül kullanarak alternatif bir BOO kadın endeksinin (BOOIf) hesaplanmasını sağlamıştır: BOOIf = PdetQmax-2.2Qmax.

Ancak farklı bir algoritma ile yorumlanır:

- BOOIf < 0: < 10% muhtemel obstrüksiyon;
- < BOOIf < 18: şüpheli, > %50 tıkanıklık olasılığı;
- BOOIf > 18: 90% tıkanıklık olasılığı

Solomon-Greenwell nomogramı, klinik geçerlilik için test edilen ilk algoritmaydı. BOO için tedavi edilen 21 seçilmemiş ardışık kadından oluşan yeni bir seride yazarlar, postoperatif olarak asemptomatik hale gelen kadın hastalarda tüm ürodinamik parametrelerde (Qmax, PdetQmax ve BOOIf) anlamlı iyileşme gözlemlediler [566].

103 kadın üzerinde yapılan prospektif bir çalışmanın ardından, işeme sırasında (işenen hacim için düzeltilmiş) detrüsör basınç eğrisinin altındaki alan alternatif bir ürodinamik parametre olarak önerilmiştir [567]. Yazarlar, bu değişkenin kadın BOO tanısı için en ayırt edici ürodinamik parametre olduğu sonucuna varmışlardır. Bu önerilen tanı yöntemi çalışmalar ile doğrulanmamıştır.

İşeme sistoüretrografisi (VCUG) tek başına veya eş zamanlı basınç-akım çalışmaları ile birlikte obstrüksiyon bölgesinin tanımlanmasında faydalı olabilir. Karakteristik özellikler şunları içerir:

- sürekli detrüsör kontraksiyonu varlığında mesane boynu ve distal uretra arasındaki obstrüksiyonun radyografik kanıtı [77];
- primer mesane boynu obstrüksiyonunda mesane boynu/sıkı mesane boynunun huni görünümü olmaması;
- uretra darlığı hastalığı veya pelvik taban hipertonisitesi olan kadınlarda distal daralma ile uretranın proksimal dilatasyonu.

Özellikle BOO'lı olmak üzere işeme disfonksiyonu olan kadınların (video) ürodinamik testler sırasında akış sağlayamamaları nadir değildir. PFM'nin gevşetilmemesi, koruma refleksini güçlendirerek detrüsör kontraktilitesini sınırlayabilir.

4.5.4.9 Mesane çıkım obstrüksiyonu tanısı için kanıt ve tavsiyelerin özeti

Kanıt özeti	**Kanıt Düzeyi**
AÜSS'nin anamnez ve muayene ile değerlendirilmesi, kadın BOO'sunu doğru bir şekilde teşhis etmek için tek başına yetersizdir.	3
İdrar akışı çalışmaları, kadınlarda yüksek doğrulukta BOO tanısı koyamaz.	3
Ultrason taraması, kadınlarda yüksek doğrulukta BOO ile teşhis koyamaz.	2b
Elektromiyografi, basınç-akış çalışmaları ile kombinasyon halinde ve anatomik ve fonksiyonel BOO'nun ayırt edilmesinde kullanılmasına rağmen, kadınlarda yüksek doğrulukta BOO tanısı koyamaz.	3
Ürodinami (genellikle video-floroskopi ile birleştirilir), kadın BOO'nu değerlendirmek için standart testtir.	3

Öneriler	Güç derecesi
Tam bir klinik öykü alınmalı ve şüpheli mesane çıkışı obstrüksiyonu (BOO) olan kadınlarda kapsamlı bir klinik muayene yapılmalı.	Güçlü
Kadın BOO'nu teşhis etmek için yalnızca üroflow çalışmalarından elde edilen ölçümlere güvenilmemeli.	Güçlü
Anatomik BOO'dan şüphelenilen kadınlarda sistoüretroskopi yapılmalı.	Güçlü
BOO şüphesi olan kadınlarda ürodinamik değerlendirme yapılmalı.	Güçlü

4.5.5 ***Hastalık yönetimi***

BOO için terapötik müdahaleler; idrar akışını artırmak, mesane boşalmasını iyileştirmek ve böylece işeme ve depolama AÜSS'sini azaltarak çıkış direncini azaltmayı amaçlar [75, 540, 561]. Tedavi seçimi genellikle tıkanıklığın altında yatan nedenin doğasına göre belirlenir.

4.5.5.1 Konservatif Yönetim

4.5.5.1.1 Davranış değişikliği

Davranış değişikliği, hastaların semptomları ile çevreleri, yaşam tarzları ve alışkanlıkları arasındaki ilişkinin analizi ve değiştirilmesi yoluyla uyumsuz işeme kalıplarını iyileştirmeyi veya düzeltmeyi amaçlar. Davranış değişikliği müdahaleleri genellikle hastaların bireysel ihtiyaçlarına, semptomlarına ve koşullarına göre uyarlanır ve normal işeme işleviyle ilgili eğitim, semptomların kendi kendini izlemesi, semptomları etkileyebilecek yaşam tarzı faktörlerindeki değişiklikler, kabızlıktan kaçınma ve işeme tekniğinin değiştirilmesi gibi unsurları içerebilir. Sonuç olarak; teknikler, detrüsör ve sfinkter arasındaki koordinasyonu geliştirmeyi amaçlar, bu da onların sinerjik etkileriyle sonuçlanır [75, 540, 561].

Öz-yönetimin bireysel bileşenlerinin büyük çoğunluğu eleştirel olarak değerlendirilmemiştir ve çoğu tavsiye geleneksel olarak fikir birliği metodolojisinden türetilmiştir. Yukarıda sıralananlar gibi genel müdahaleler, BOO'dan kaynaklanan semptomlara yardımcı olabilir, ancak etkilerinin ölçülmesi mümkün değildir.

4.5.5.1.2 Pelvik taban kas eğitimi +/- biofeedback

Pelvik taban kas eğitimi, pelvik taban fonksiyonunu ve uretral stabiliteyi iyileştirmeyi amaçlar. BOO bağlamında, fizyoterapi, hastalara işeme sırasında PFM'lerini ve çizgili uretral sfinkterlerini gevşetmeyi öğretmeyi amaçlar. Pelvik taban kas kasılmasının, özellikle pelvik taban disfonksiyonu olan kadınlarda, vajinal istirahat basıncını ve yüzey EMG aktivitesini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir [514]. Menopoz sonrası kadınlarda on iki haftalık bir PFMT programı, PFM kontraksiyonundan sonra gevşeme hızında önemli bir gelişme ve PFM tonunda bir azalma gösterdi [515].

Underaktif Mesanenin tartışıldığı bölümde (Bölüm 4.4.4.1.2) bahsedildiği gibi, disfonksiyonel işemede PFMT'yi destekleyen kanıtların çoğu pediatrik çalışmalardan elde edilmiştir.

Voiding sisto-üretrografisinde dilate bir proksimal uretraya sahip ve işeme sırasında EMG'de pelvik kasların veya eksternal uretral sfinkterin hiperaktivitesi gösteren disfonksiyonel işemesi olan on beş kadından oluşan bir vaka serisinde biofeedback ile PFMT'yi takiben PFM gevşemesi ve işeme fonksiyonunda gelişme bildirmiştir. Bu seride hiçbir klinik sonuç bildirilmemiştir [568].

4.5.5.1.3 Elektrik stimülasyonu

PFM'lerin kontrollü kasılmasına ve gevşemesine izin veren stimülasyon uygulaması, teorik olarak eksternal sfinkter ve pelvik tabanın gevşemesini kolaylaştırabilir, ancak BOO'lı kadınlarda bu müdahalenin kritik bir değerlendirmesi yayınlanmamıştır.

4.5.5.1.4 Vajinal pesser kullanımı

Pesserler gibi intravajinal cihazlar, POP'un neden olduğu tıkanıklığı fiziksel olarak düzelterek işeme semptomlarını hafifletmeyi ve mesane boşalmasını iyileştirmeyi amaçlar. Grade üç veya dört sistoselleri olan ve ürodinami ile BOO tanısı konan (PdetQmax > 25 cm H2O, Qmax < 15 mL/s olarak tanımlanan) on sekiz kadın üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada, on yedi hastada (%94) vajinal pesser yerleştirildikten hemen sonra normal işeme kaydedilmiştir.

4.5.5.1.5 İdrar Koruyucular

İdrar koruyucu cihazlar, vücuda giyilen emici ürünleri içerir. BOO'da kullanımları, üriner retansiyonu ve buna bağlı taşma UI'si olan hastalarda sosyal kontinansı sağlamak içindir ve bunlar genellikle yalnızca geçici bir önlemlerdir. Kadın BOO'nun yönetimi için idrar koruyucu cihazların kullanımıyla ilişkili sonuçlar veya advers olaylar hakkında yayınlanmış hiçbir çalışma bulunmamaktadır. Yalnızca BOO'lı kadınları içeren hiçbir çalışma olmasa da, altta yatan bir neden olarak BOO'ına sahip olabilecek ÜİI'li kadınları içeren pek çok çalışma vardır.

4.5.5.1.6 Üriner kateterizasyon

BOO'dan kaynaklanan önemli idrar retansiyonu, obstrüksiyonu aktif olarak atlayarak ve kalan idrarı boşaltarak çözümlenir. Kateterizasyon, tedavinin kendisi olarak veya uretral dilatasyon, üretrotomi, mesane boynu insizyonu tedavisinin başlangıcına yardımcı olarak kullanılabilir. Kateter kullanmanın iki yolu vardır: geçici (TAK) veya kalıcı kateterizasyon [116].

ÜİI cerrahisinden sonra, geçici postoperatif işeme güçlüğü olan hastaların çoğunda BOO kısa süreli kateterizasyon ile yönetilebilir. Kronik üriner retansiyon gelişen birkaç kadın için TAK veya kalıcı kateterizasyon önerilebilir [495].

Küçük bir RKÇ, uretral darlığı sebepli yapılan endoskopik üretrotomi sonrası nüksü önlemek için TAK'ın etkinliğini araştırdı. Tedavi grubunda, üretrotomi sonrası bir hafta boyunca günde iki kez, dört hafta boyunca günde bir kez, daha sonra yedi hafta boyunca haftada bir kez TAK yapıldı. Ameliyattan on iki hafta sonra TAK yapılmayan gruba kıyasla TAK yapılan grupta üretrografi ve üroflowmetri ile belirlenen darlık nüksü daha azdı (%78.5'e karşı %55.4) [570].

TVT sonrası işeme disfonksiyonu olan ve TAK programına alınan 20 hastadan oluşan bir seride, genel iyileşme oranı %59'du ve iyileşme işeme sonrası rezidüel hacim < 100 mL olarak tanımlandı. Bu hastaların yarısı on iki hafta içinde normal olarak işemeye başladı [572].

Uretra darlığı olan 38 hastayı içeren 188 TAK kullanan hastadan oluşan bir gruba uygulanan hasta memnuniyeti anketinde hastaların %54.3'ünde olumlu sonuçlar gösterirken, %28.2'si karışık duygulara sahipti ve %9.6'sı mutsuzdu. BOO grubu [573] için özel olarak hiçbir oran verilmemiştir.

4.5.5.1.7 İntrauretral cihazlar

İntrauretral cihaz, kadın uretrasına yerleştirilmiş bir dahili valf ve pompa mekanizması içeren kısa bir silikon kateterdir. Valf-pompa mekanizması, valfi ve pompayı açarak mesaneden idrarı boşaltmak ve işemeye izin vermek için harekete geçen harici bir kontrol ünitesi tarafından çalıştırılır. İşemenin sonunda, pompanın döndürülür ve valf tekrar kontinansı sağlamak için kapanır. cihaz rutin olarak ayda bir değiştirilir.

Sadece bir çalışma, multipl skleroz, geçirilmiş pelvik cerrahi, pelvik radyasyon, diabetes mellitus ve spinal stenoz ve yaralanma dahil olmak üzere çeşitli etiyolojilere bağlı işeme disfonksiyonu olan 92 kadında bu cihazın kullanıldığını bildirdi. Vakaların %60'ında rahatsızlık, perikateter sızıntısı veya teknik güçlük nedeniyle cihaz takıldıktan sonraki yedi gün içinde çıkarıldı. Hastaların %20'si tedaviyi geç sonlandırdı. Cihazı kullanmaya devam edenlerin tümü, 100 mL'den az kalan PMR hacimlerinden memnun kaldı. Olumsuz olaylar, altı vakada cihazın mesaneye kaçması ve dört vakada semptomatik İYE'yi içeriyordu [574, 575]. Uretral cihazların kullanımına ilişkin geniş, uzun vadeli veriler mevcut değildir.

4.5.5.1.8 Ekstrakorporeal manyetik stimülasyon

Ekstrakorporeal manyetik stimülasyon, hastaların cihaz üzerine oturarak motor sinir liflerinin tekrarlanan manyetik stimülasyonu ile tutarlı PFM kasılması ve gevşemesini indüklenmesini sağlar. Ekstrakorporeal manyetik stimülasyon, belirli bir frekans ve aralığı takiben PFM'yi kasar ve ardından gevşetir. Bu nedenle hastaların, işeme sırasında pelvik tabanlarını gevşetme yeteneklerini artırabilecek PFM'yi spontan olarak kasmayı veya gevşetmeyi öğrenebilecekleri varsayılmaktadır [576].

Küçük (n = 60) prospektif randomize olmayan bir çalışmada, fonksiyonel BOO'lu kadınlarda alfuzosin, EMS ve alfuzosin + EMS kombinasyonu ile karşılaştırılmıştır. Tüm gruplarda Qmax'ta önemli bir artış ve Uluslararası Prostat Semptom Skorunda (IPSS) önemli bir düşüş ve kombinasyon tedavisi grubunda IPSS'nin QoL skorunda anlamlı ölçüde daha fazla iyileşme gözlemlediler [576].

4.5.5.1.9 Mesane çıkım obstrüksiyonunun konservatif tedavisi için kanıt ve tavsiyelerin özeti

Kanıt özeti	**Kanıt Düzeyi**
Biofeedback ile pelvik taban kas gevşetme eğitimi, disfonksiyonel işeme olan kadınlarda pelvik kasların ve dış uretranın gevşemesine neden olabilir.	3
Literatürde elektrik stimülasyonunun kadın BOO'ına yönetimi için klinik etkisine ilişkin mevcut kanıt yoktur.	NA
Mesane çıkışı obstrüksiyonuna (BOO) neden olan büyük (üç veya dördüncü derece) sistoselleri olan kadınlarda, vajinal bir pesser yerleştirilmesi işeme etkinliğini iyileştirebilir.	3

Üretrotomi sonrası düzenli temiz aralıklı kendi kendine kateterizasyon uygulaması, uretral darlıkların tekrarını önlemek için kateterizasyon yapılmamasından daha iyidir.	1b
TVT sonrası işeme disfonksiyonu olan kadınlarda bir temiz aralıklı kendi kendine kateterizasyon kullanım programı %59 iyileşme oranına sahiptir.	3
İntrauretral cihaz kullanan kadınların PMR hacmi daha düşüktür, ancak çoğu komplikasyonlar nedeniyle çıkarılmasını gerektirir.	3
Alfuzosin ile kombine ekstrakorporeal manyetik stimülasyon, fonksiyonel BOO'lu kadınlarda bu tedavilerin herhangi birinden tek başına daha etkili olabilir.	2a

Öneriler	**Güç derecesi**
Fonksiyonel mesane çıkım obstrüksiyonu (BOO) olan kadınlara pelvik taban kaslarını gevşetmeyi amaçlayan pelvik taban kas eğitimi (PFMT) önerilmeli.	Zayıf
PFMT'nin işeme sırasında pelvik tabanın koordineli gevşemesi üzerindeki mekanizmalarını ve etkisini araştıran ve geliştiren araştırmalara öncelik verilmeli.	Güçlü
Diğer tedavi seçeneklerine uygun olmayan/eğilimli olmayan üçüncü veya dördüncü derece sistosel ve BOO'lu kadınlara vajinal bir peser kullanımını önerilmeli.	Zayıf
BOO'ı olan kadınlara, durumu düzeltmek için bir tedavi olarak değil, BOO'nın bir sonucu olarak üriner kaçağı gidermek için üriner koruma cihazları sunulmalı.	Zayıf
Uretral darlığı olan veya MÇO için idrar kaçırma ameliyatı sonrası kadınlara temiz aralıklı kendi kendine kateterizasyon önerilmeli.	Zayıf
BOO'lu kadınlara intrauretral cihaz önerilmemeli.	Güçlü

*4.5.6 **Farmakolojik yönetim***

4.5.6.1 Alfa-adrenerjik blokerler

Alfa-adrenerjik blokerlerin, kadınlarda BOO'ın neden olduğu AÜSS'yi mesane boynundaki düz kas gevşemesi yoluyla rahatlattığı ve böylece mesane çıkış direncini azalttığı varsayılmaktadır [577].

Kadınlarda alfa bloker kullanımına ilişkin sistematik incelemeler genellikle AÜSS ve işeme işlev bozukluğundan şikayet eden kadınları içeren bir popülasyonla yapılan çalışmaları içerir. Dahil edilen çalışmalarda [578, 579] BOO'nun doğrulanması genellikle gerekli değildir. Bu incelemeler, alfa bloker kullanımıyla ilişkili semptomlarda ve ürodinamik parametrelerde önemli iyileşmeler gösterdi [578-580]. AÜSS'li kadınlarda alfa blokerleri ve plaseboyu karşılaştıran on dört RKÇ'nin meta-analizi, alfa bloker tedavisinden sonra plaseboya göre belirgin semptomlarda iyileşme gösterdi, ancak Qmax, PMR ve advers olay oranlarında anlamlı bir fark yoktu [578]. Bu, alfa bloker kullanımından sonra işeme ve depolama semptomlarında, rahatsızlık skorlarında ve ürodinamik parametrelerde başlangıca kıyasla sürekli olarak iyileşmeler gösteren karşılaştırmalı olmayan prospektif çalışmaların aksine bir sonuçtu. [521, 522, 581-583].

Özellikle BOO'lu kadınlar için kullanılan alfa blokerlerle ilgili çalışmaları içeren bir meta analizde, bir plasebo kontrollü RKÇ'yi, iki tip alfa-blokörü karşılaştıran bir RKÇ'yi ve altı prospektif karşılaştırmalı olmayan çalışmayı içermektedir. Ürodinamik olarak kanıtlanmış BOO'lu (Mesane ve Groutz nomogramına dayalı) kadınlarda yapılan tek plasebo kontrollü RKÇ raporlama alt grup analizlerinde, alfuzosin (n = 58) ile plasebo (n = 59) arasında sekiz hafta sonra IPSS, IPSS alt skorları, Qmax, PMR hacmi ve mesane günlüğündeki değişikliklerde anlamlı bir fark gözlenmedi. Unutulmamalıdır ki, disfonksiyonel işeme ile primer mesane boynu obstrüksiyonu arasında ayrım yapmak için EMG ve/veya işeme sistoüretrografisi kullanılmamıştır [584].

Farklı tipteki alfa blokerlerin karşılaştırmalı etkinliğine ilişkin bilgiler tek bir RKÇ ile sınırlıydı. IPSS > 8, Qmax < 12 mL/s ve PMR hacmi > 50 mL olan 37 kadından oluşan küçük bir deneme, üç aylık bir tedavi süresi boyunca tamsulosin ve prazosini karşılaştırdı. Tamsulosin ile tedavi edilen daha fazla hasta tedavisinden tamamen memnun kaldı (16/20'ye karşı 9/20). Her iki tedavi grubu da semptom skorlarında başlangıca göre anlamlı iyileşme gösterdi, ancak gruplar arasında daha fazla istatistiksel karşılaştırma yapılmadı. Ancak, tamsulosin grubunda prazosin grubuna kıyasla AUA Belirti İndeksi'nde daha büyük bir düşüş görüldü. Prazosin ile daha fazla yan etki rapor edilmiştir (on üçe karşı bir vaka) [585].

Alfuzosin monoterapisi ve EMS'yi karşılaştıran, fonksiyonel BOO'lu kadınlarda küçük, üç kollu, RCT olmayan bir çalışmada; Alfuzosin ve EMS kombinasyonu, depolama semptomlarında ve QoL'de tek başına alfuzosin monoterapisine göre daha fazla iyileşme gösterdi [576].

4.5.6.2 Çizgili kas gevşeticiler

Baklofen, işeme sırasında çizgili idrar sfinkterinin gevşemesinden sorumlu sakral intermediolateral hücre kolonundaki GABAerjik internöronlar üzerinde etkisini gösteren bir gama-aminobütirik asit (GABA) agonistidir.

Omurilik yaralanması olan hastalarda yapılan bir denemede intratekal uygulamanın işemeyi iyileştirdiği gösterilmiştir. Oral baklofen de geniş çapta çalışılmıştır [561].

Randomize, plasebo kontrollü çapraz geçişli bir çalışma, işeme sırasında sürekli detrüsör kasılması ile artan EMG aktivitesine dayalı olarak, BOO tanısı alan 60 kadında günde üç kez 10 mg oral baklofen uygulamasının etkililiğini ve güvenliğini araştırdı. Plaseboya kıyasla baklofen; daha düşük sayıda boşluk, Qmax ve PdetQmax'ta önemli gelişmeler gösterdi. İşeme sonrası rezidüel hacim, maksimum sistometrik kapasite ve MUCP gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi. Olumsuz olay oranları da benzerdi ve en yaygını uyuklama, baş dönmesi ve mide bulantısıydı. Bu çalışmanın önemli bir sınırlaması, semptomları ve yaşam kalitesini değerlendirmek için hasta tarafından bildirilen sonuçların olmamasıydı [586].

Küçük bir vaka serisi, on iki hafta boyunca günde üç kez 5 mg oral baklofen verilen fonksiyonel BOO'lu 20 kadının sonuçlarını bildirdi. Ortalama işeme hacminde ve BVE'de önemli bir gelişme oldu. Ancak Qmax, PdetQmax, PMR hacmi ve uretral profil basınçları önemli ölçüde değişmedi. Hiçbir önemli advers olay kaydedilmemiştir [587].

4.5.6.3 Östrojenler

Postmenopozal kadınlarda uretral obstrüksiyondan östrojen yoksunluğuna bağlı atrofik üretritte görülen uretral duvar kompliansındaki nispi azalma sorumlu olabilir. Östrojen tedavisinin teorik olarak durumu iyileştirmesi beklenir. Kadınlarda BOO'nun yönetimi için özel olarak östrojen kullanımına ilişkin yayınlanmış bir çalışma bulunmamaktadır.

4.5.6.4 Sildenafil

Sildenafil, fosfodiesteraz 5'i inhibe ederek, kadın uretral sfinkterindeki nitrik oksit seviyelerini arttırır, böylece uretral gevşemeyi teşvik eder.

Kısmi, tam retansiyonu veya obstrüktif işemesi olan, yüksek MUCP ve yüksek USG-tahmin edilen sfinkter hacmi (> 1,6 cm) olan yirmi kadını içeren plasebo kontrollü, randomize bir çapraz çalışma, semptom skorlarında ve ürodinamik parametrelerde anlamlı iyileşme olduğunu göstermiştir. Bu fark plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı değildi [588].

4.5.6.5 Tirotropin salgılayan hormon

İntravenöz tirotropin salgılatıcı hormon (TRH), uretral gevşemeyi indükleyen bir nörotransmitter olarak kabul edilmiştir [589]. Kesin mekanizma belirsizdir.

İşeme güçlüğü olan on altı kadından oluşan küçük bir RKÇ'de, randomize olarak sekizi (üç tanesi BOO'lu) 200 µg intravenöz bolus TRH ve sekizi (üç tanesi BOO'lu) salin aldı. Tedavi grubunda başlangıca göre önemli bir düşüş kaydedilmesine rağmen, tedavi grupları arasında fonksiyonel profil uzunluklarında ve maksimum uretral kapanma basınçlarında azalma açısından hiçbir fark kaydedilmedi. BOO'lu kadınların alt grup analizi bildirilmemiştir [589].

4.5.6.6 Farmakolojik tedavi yöntemleri için kanıt ve tavsiyelerin özeti

Kanıt özeti	**Kanıt Düzeyi**
Alfa-adrenerjik blokerler, başlangıca göre semptom skorlarında anlamlı iyileşme ile ilişkilidir, ancak plasebo ile karşılaştırıldığında ürodinamik parametrelerde farklılıklar yoktur.	1a
Tamsulosin, prazosin ile karşılaştırıldığında semptom skorunda daha fazla iyileşme ile ilişkilidir.	1b
Spesifik olmayan alfa blokerler, daha yüksek yan etki oranları ile ilişkilidir.	1b
Oral baklofen, Qmax ve Pdet Qmax'ı iyileştirmede plasebodan daha iyidir, ancak diğer ürodinamik parametreleri iyileştirmez. Semptomlar üzerindeki etkileri iyi bildirilmemiştir.	1b
Mevcut kanıtlar, BOO'lu kadın hastaların semptomlarını veya ürodinamik parametrelerini iyileştirmede sildenafilin plasebodan üstün olduğunu göstermemektedir.	1b
Karışık etiyolojilere sahip işeme sorunları olan kadınları içeren denemeler, intravenöz TRH ve plasebo arasında ürodinamik sonuçlarda hiçbir fark göstermedi.	1b

Öneriler	**Güç derecesi**
Potansiyel yararları ve yan etkileri tartışıldıktan sonra fonksiyonel mesane çıkım obstrüksiyonu (BOO) olan kadınlara endikasyon dışı olarak üroselektif alfa blokerleri önerilmeli.	Zayıf

Özellikle artan elektromiyografi aktivitesi ve işeme sırasında sürekli detrüsör kasılması olan BOO'lu kadınlara oral baklofen önerilmeli.	Zayıf
İyi düzenlenmiş bir klinik araştırmanın parçası olarak sadece BOO'lu kadınlara sildenafil verilmeli.	Güçlü
BOO'lu kadınlara tirotropin realasing hormon önerilmemeli.	Güçlü

4.5.7 ***Cerrahi yönetim***

4.5.7.1 İntrasfinkterik botulinum toksin enjeksiyonu

Botulinum toksini, asetilkolinin presinaptik salınımını inhibe ederek uretral sfinkter tonusunu azaltır. Ayrıca, eksternal uretral sfinkter aşırı aktivitesine karşı koymak için uretrada noradrenalin salınımını azalttığına inanılmaktadır [590].

Kadın BOO için botulinum toksini kullanımına ilişkin kanıtlar küçük vaka serileriyle sınırlıdır. Çoğu çalışma, alt grup analizleri olmayan karışık popülasyonları içermiştir veya işeme disfonksiyonu tanısının yalnızca BOO'dan kaynaklandığı tespit edilememiştir. Literatürde sadece botulinum toksini kullanan kadın BOO hastalarını içeren karşılaştırmalı bir çalışma tanımlanmamıştır.

Değişken dozlarda botulinum toksin A kullanan çeşitli küçük vaka serilerini içeren bir sistematik derlemede, disfonksiyonel işemesi olan kadınlarda periuretral olarak enjektesiyonun, semptomlarda iyileşme ve rezidüel hacimde ve işeme detrüsör basıncında azalmalar gösterdiği bildirilmiştir. Yetişkinlerde (her iki cinsiyette) daha büyük seriler %86-100 başarı oranları gösterdi [590].

Disfonksiyonel işemesi olan 31 erkek ve kadın üzerinde, 100 U onabotulinumtoxin A ile salin karşılaştırması yapan çift kör, plasebo kontrollü bir RKÇ (n = 73); salin ile karşılaştırıldığında botulinium toksin uygulanan hastalarda önemli ölçüde daha düşük IPSS skoru ve daha büyük işeme hacmi olduğunu gösterdi. Disfonksiyonel işeme; floroskopide tepetaklak görünüm, EMG'de zayıf gevşemiş uretral sfinkter ve düşük ve/veya aralıklı idrar akış hızı, PMR hacmi > 300 mL, normal-yüksek işeme basıncı ve düşük işeme verimliliği ile tanımlandı. Diğer ürodinamik parametreler gruplar arasında karşılaştırılabilirdi [591]. Bu çalışmanın kadın popülasyonuna ilişkin bir alt grup analizi mevcut değildi.

BOO'lu kadınlarda iki küçük vaka serisi, 100 U intrasfinkterik BTA enjeksiyonunun etkilerini bildirdi. Her ikisi de semptom ve rahatsızlık skorlarında iyileşme ve PMR hacminde anlamlı azalma gösterdi [544, 592]. Bir çalışma, artan Qmax ve gelişmiş statik uretral basınç profili (UPP) bildirdi [544]. Ortalama semptomsuz süre başka bir çalışmada 16.8 haftaydı [592]. Olumsuz olaylar, İYE ve TAK için geçici ihtiyacı içeriyordu. Stres Üİ bildirilmedi.

4.5.7.2 Sakral sinir stimülasyonu

Sakral sinir stimülasyonu, cerrahi olarak implante edilmiş bir pulse üreteci aracılığıyla sakral sinirin yanına yerleştirilen bir elektrottan sürekli elektriksel stimülasyon verilmesine izin veren bir tür nöromodülasyondur. Elektrik stimülasyonunun uretral tonusu azalttığı varsayılır. Sakral sinir stimülasyonunun ayrıca normal mesane kasılmasını inhibe etmek üzere inhibitör uretral afferent impulsları bloke ederek çalıştığı varsayılır.

Literatürde kadın BOO için nöromodülasyon kullanımına ilişkin karşılaştırmalı bir çalışma tanımlanmamıştır.

İşeme disfonksiyonu için nöromodülasyon üzerine yapılan yayınların çoğu, farklı endikasyonlar için prosedür uygulanan hasta popülasyonlarının bir karışımını içeren vakaların retrospektif incelemesidir.

Çıkış obstrüksiyonu (UPP > 100 cm H2O, artmış uretral sfinkter hacmi > 1.8 mL ve tekrarlayan deşarjlar ve yavaşlayan patlamalar ile anormal EMG olarak tanımlanan) ile ilişkili üriner retansiyon nedeniyle sakral sinir stimülasyonu uygulanan 60 kadının değerlendirildiği bir çalışmada ortalama 4 yıllık bir takip süresi boyunca genel spontan işeme oranının %72 olduğunu göstermiştir. Postoperatif olarak günde iki defaya kadar TAK'a ihtiyaç duymaya devam edenlerin sıklığı ameliyat öncesine göre daha azdı (derece belirtilmedi). 99 advers olay ve 63 cerrahi revizyon gerekti. Bu seride hastaların yarısına tek aşamalı SNS prosedürü ve diğer yarısına iki aşamalı prosedür uygulandı. TAK destekli işeme gerektiren hastaların oranı iki aşamalı grupta daha yüksekti (%27'ye karşı %17). Daha ciddi advers olaylar tek aşamalı prosedürle ilişkilendirilmiştir [588].

SNS uygulanan, idiyopatik üriner retansiyon (Fowler sendromu) tanısı konan 32 hastadan oluşan bir alt gruptaki tek merkezli bir seride, TAK ihtiyacı oranında > %50 azalma sağlamıştır [593].

4.5.7.3 Pelvik organ prolapsus cerrahisi
Pelvik organ prolapsusu cerrahisi, prolapsusun neden olduğu uretral bükülmeyi düzelterek veya prolapsus organın neden olduğu uretral kompresyonu hafifleterek BOO'ı rahatlatabilir [75, 540, 561].

POP sebepli BOO, düzeltici cerrahi ile rahatlatılabilir. İncelemelere dayanarak, POP'un neden olduğu BOO'ı olan ve sistosellerini onaran hastaların çoğu, işeme güçlüklerinde iyileşme gösterdi [495, 594]. En az evre II semptomatik POP'u olan ve cerrahi uygulanan 277 kadını kapsayan çok merkezli prospektif bir çalışma, ameliyattan bir yıl sonra işeme semptomlarında ve PMR hacminde önemli bir azalma olduğunu göstermiştir [595].

POP için laparoskopik sakrokolpopeksi uygulanan 50 kadın üzerinde yapılan retrospektif bir çalışma, >65 yaşlarında ortalama postoperatif Qmax'ta önemli bir artış ve PdetQmax ve PMR'de azalma gösterdi. AAM semptom skoru düzeldi ancak postoperatif ICIQ-SF skorunda anlamlı bir fark yoktu [596].

Preoperatif PMR hacmi > 100 mL (ortalama 226 mL) olan evre III veya IV POP'lu 35 kadından oluşan bir vaka serisinde, %89'unun postoperatif PMR hacmi < 100 mL'ye sahipti [597]. Ameliyat öncesi işeme semptomlarından şikayet eden sistoselli 39 hastadan oluşan başka bir vaka serisinde, ön kolporafi ile mesane boynu süspansiyonundan sonra obstrüktif semptomların düzelmesi ve PMR hacmi < 50 mL olarak tanımlanan normal işeme elde edildi [598].

4.5.7.4 Uretral dilatasyon
Uretral dilatasyon, sırayla daha büyük çaplı dilatörlerin uretraya geçişini içerir, bu da tıkayıcı fibrotik dokunun açılmasına ve böylece lümenin genişlemesine neden olur. Uretral darlık hastalığından şüphelenilen kadınlar için tercih edilen birincil prosedür olarak kabul edilir [559]. 30–40 Fr'ye kadar dilatasyon yapılmıştır. Standart bir dilatasyon tekniği yoktur; 43 Fr'ye kadar dilatasyon tanımlanmıştır, ancak diğer yazarlar 30 veya 35 Fr'ye kadar genişletmeyi önermektedir.

Kadın uretra darlığı tedavisine ilişkin bir sistematik inceleme, uretral dilatasyonu içeren üç çalışmayı içeriyordu. 93 kadından elde edilen verilerin havuzlanmış analizi, ortalama 46 aylık takip ile 41 Fr'ye uretral dilatasyondan sonra ortalama %49'luk bir başarı oranı göstermiştir. Ortalama başarısızlık süresi on iki aydı. Daha önce tedavi görmemiş hastalarda başarı oranı %58 iken, daha önce dilatasyon geçirmiş hastalarda bu oran %27.2 idi [555].

OAB sendromlu ve ürodinamik olarak BOO'lı (uretral striktürden kaynaklanmayan, idrar hacmi > 100 mL ve/veya PMR hacmi > 200 mL olan Qmax < 15 mL/s olarak tanımlanır.) olarak tanımlanan 50 kadın üzerinde yapılan RKÇ'da postoperatif altı haftalık gözlemi içerek şekilde sistoskopi ile sistoskopi+uretral dilatasyon karşılaştırılmıştır. Sadece sistoskopi yapılan hastalarda ameliyattan sonra altı hafta ile altı ay içinde kalıcı urgency vardı. Ürodinamik parametreler, her iki grupta da ameliyat öncesi ve sonrası önemli ölçüde değişmedi. Bu çalışmada uretral dilatasyon yapılmayan grupta görülen King's Health Questionnaire alan puanlarına dayalı olarak QoL puanlarındaki daha büyük iyileşme, daha yüksek taban puanları nedeniyle dikkatli bir şekilde yorumlanmalıdır. BOO'nun terapötik yönetimi için bu iki seçenekten herhangi birinin rolünün sorgulanmasında altı hafta sonra iki grubun hiçbirinde Qmax, PMR hacmi, işeme hacmi veya PdetQmax'ta önemli bir değişiklik olmadı. Ayrıca, altı hastada (%12) postoperatif stres Üİ gelişti [599].

Gereklilik halinde vs aralıklı 24 Fr'ye (iki ayda bir dilate) kadar uretral dilatasyonun karşılaştırıldığı, primer uretral darlığı olan 86 kadın üzerinde prospektif bir çalışmada, dilatasyon sonrası Qmax'ta genel bir artış ve PMR hacminde azalma gösterildi. Aralıklı uretral dilatasyon grubunda önemli ölçüde daha fazla iyileşme görüldü [600].

Üç küçük vaka serisinde urgency ve urge üi semptomlarında belirgin rahatlama görülürken bununla alakasız şekilde Qmax, PMR volume and PdetQmax'de belirgin düzelme gözlenmemiştir. Yararlar kalıcı olmadı ve çoğu hasta uzun vadede ek veya tekrar müdahaleye ihtiyaç duydu [601-603].

Kötüleşen veya yeni başlayan stres Üİ, uretral dilatasyon ile ilgili bir endişedir, ancak üretrotomi veya cerrahi rekonstrüksiyondan sonra daha az endişe vericidir. Hastalarda ayrıca dilatasyon sonrasında frequency ve urgency görüldü.

4.5.7.5 Üretrotomi
Üretrotomi, uretranın endoskopik olarak veya bir üretrotom kullanılarak kesilmesini içerir. Tıkanmaya neden olan yara dokusunu keserek uretral daralmayı giderir [75, 540, 561, 603].

Uretra darlığı olan on kadınla ilgili prospektif bir çalışma, Otis üretrotomisinin 40 Fr'ye etkisini altı haftalık süreçte gözlemlemiştir. Altı ayda IPSS, QoL, işeme hacmi, Qmax ve PMR hacminde önemli iyileşme olduğu ve Uzun süreli takipte (ortalama 82 ay) sadece PMR hacmi ve QoL'deki iyileşmelerin korunduğu bildirilmiştir [601].

4.5.7.6 Mesane boynu insizyonu/rezeksiyon

Transuretral mesane boynu insizyonu, primer mesane boynu obstrüksiyonu olan hastalarda hipertrofik mesane boynu düz kasını keserek mesane boynundaki direnci azaltır. Mesane boynunun transuretral insizyonu, saat on iki pozisyonunda tek taraflı bir insizyonla veya saat beş ve yedi, saat iki ve on veya saat üç ve dokuz pozisyonlarında iki taraflı kesi veya saat üç, altı, dokuz ve on iki pozisyonlarında dört taraflı bir kesi ile yapılabilir. Bu, Collin'in bıçağı veya soğuk bıçağı olan bir rezektoskop veya lazer enerjisi kullanılarak yapılabilir.

Kadın BOO için mesane boynu insizyonu veya rezeksiyonuna ilişkin kanıtlar karşılaştırmalı olmayan çalışmalarla sınırlıdır. Kadınlarda mesane boynu obstrüksiyonunun tedavisi için mesane boynu insizyonu üzerine yapılan çalışmalarda %76-100'lük başarı oranları bildirmektedir [543].

Çeşitli üroradyolojik, endoskopik ve ürodinamik incelemelerle teşhis edilen BOO'lı 17 kadın üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada, mesane boynu insizyonu Nesbit tekniği vs V-Y-rekonstrüksiyonu ile karşılaştırıldı. Sonuçlar, iki grup arasında benzer semptomatik iyileşme oranları ve postoperatif PMR hacmi gösterdi. V-Y plastinin daha uzun bir operasyon ve kateter süresi, daha düşük üroradyolojik iyileşme oranı, daha yüksek transfüzyon oranı ve daha yüksek yan etki oranı vardı [604].

Birkaç prospektif vaka serisi, insizyonun yeri, kullanılan enerji türü veya takip süresi ne olursa olsun, tedaviden sonra IPSS, QoL, Qmax, PdetQmax ve PMR hacminde sürekli olarak önemli iyileşmeler bildirmiştir [605-608].

Primer mesane boynu obstrüksiyonu (işeme sisto-üretrografisinde işeme sırasında mesane boynunun huni şeklinin olmaması, Pdet > 20 cm H2O ve Qmax < 12 mL/s) tanısı konan 84 hastadan oluşan en geniş vaka serisi ortalama 27.4 aylık (6-78 ay) takipten sonra IPSS, QoL, Qmax ve PdetQmax'ta düzelme olan hastaların oranı %84,5 olarak göstermiştir. Komplikasyonlar arasında veziko-vajinal fistül (VVF) (%3.6), stres Üİ (%4.7) ve uretral darlık (%3.6) vardı [605].

Farklı kesi teknikleri (kesi yeri, uzunluğu ve derinliği, kullanılan alet – soğuk bıçak vs sıcak bıçak vs lazer, rezeksiyonlu veya rezeksiyonsuz) arasında hiçbir karşılaştırma yapılmamıştır.

4.5.7.7 Üretroplasti/uretral rekonstrüksiyon

Kadın uretrasının cerrahi olarak rekonstrüksiyonu, yaygın uretra darlığının tedavisinde kullanılmıştır. Uretral obstrüksiyona neden olan fibrotik dokuyu kesip açtıktan sonra vajinal veya labiyal fleplerin yanı sıra vajinal ve bukkal greftlerin kullanımı da dahil olmak üzere çeşitli üretroplasti teknikleri bildirilmiştir [609]. Mesane fleplerinin kullanımı da bildirilmiştir [610] ve laboratuvar mühendisliği doku greftleri de kullanılmıştır [610].

Cerrahi yaklaşımlar uretraya göre pozisyona göre tanımlanmıştır; dorsal, ventral veya çevresel. Dorsal yaklaşımın bir greft veya flep için daha iyi mekanik destek ve daha vaskülarize bir yatak sağladığına inanılmaktadır. Bununla birlikte, bu yaklaşımla sfinkter ve klitoral cisimlere zarar verme riski daha fazladır. Ventral yaklaşım çoğu cerrah için daha tanıdıktır ve daha az uretral mobilizasyon gerektirir. Ancak ne ölçüde olduğu net olmamakla birlikte üretrovajinal fistüllere daha yatkın olduğu bildirilmektedir [559].

Üretroplastinin sonuçlarını bildiren çalışmaların incelemeleri, başarı oranlarını %57-100 olarak belirtmektedir [611]. Vajinal veya labiyal flep kullanan altı çalışmanın havuzlanmış analizi, ortalama 32 aylık takip ile %91'lik bir ortalama başarı oranı gösterdi. Vajinal veya labiyal greft üretroplastisinin ortalama 22 aylık takip ile %80 başarı oranına sahip olduğu bildirildi.

Yedi çalışmada bildirilen oral mukozal greftler, ortalama on beş aylık bir takipten sonra ortalama %94'lük bir başarıya sahipti [559]. Dorsal bukkal mukozal greft üzerine yapılan çalışmaların daha sonraki bir incelemesi, %86'lık bir havuzda başarı oranıyla birlikte %62-100'lük başarı oranları bildirdi [612]. Ortalama takip süresi 32 ay olan uzun süreli bir çalışma, %23.1'lik bir striktür nüksü oranı gösterdi [611].

Uretral dilatasyon uygulanan on kadın ve dorsal onlay pediküllü labiyal flep üretroplastisi uygulanan on iki kadınla yapılan retrospektif karşılaştırmalı bir çalışma, QoL, AUA Semptom İndeksi, PMR hacmi ve Qmax'ta her iki grupta da anlamlı iyileşmeler bildirdi. Üretroplasti grubu, dilatasyon grubuyla karşılaştırıldığında, takipte QoL skorları ve Qmax'ı (17,0'a 12) anlamlı derecede daha iyi buldu [613]. Üretroplasti ile ilişkili advers olaylar arasında yeni başlangıçlı stres Üİ ve urgency ve urge Üİ'nIn kötüleşmesi yer alır.

4.5.7.8 Üretroliz

Kadınlarda stres Üİ cerrahisinin bir komplikasyonu olarak ortaya çıkan mesane çıkış obstrüksiyonu, uretral hareketliliği yeniden kazanmak için üretroliz ile cerrahi olarak tedavi edilebilir. Üretroliz, periuretral anti-inkontinans sütürlerin, skar dokusunun ve fibrozisin çıkarılmasını içerebilir.

Vaka serileri, artan işeme ve daha düşük rezidüel hacimler, semptomların ve QoL'nin iyileşmesi veya çözülmesi ve tedaviden sonra ürodinamik parametrelerde iyileşmesini gösterdi [614-616]. De novo stres Üİ bir çalışmada %39 olarak bildirilmiştir [616].

Üretroliz uygulanan 21 hasta üzerinde yapılan bir çalışma, üretroliz gerçekleştirmede daha fazla gecikme ile kalıcı postoperatif mesane semptomları arasında bir ilişki olduğunu öne sürmüştür.

4.5.7.9 Orta uretral slingin çıkarılması/eksizyon/bölünmesi/gevşetilmesi

Orta uretral askı yerleştirildikten sonra BOO gelişen kadınlarda, cerrahi tedavi bandın gevşetilmesi, insizyonu veya bölünmesi ve eksizyon ve/veya bandın çıkarılmasını içerebilir [495].

Farklı sling revizyon teknikleri (bölünme, kısmi eksizyon veya eksizyon) kullanan vakaların birkaç küçük retrospektif incelemesi, semptom azalması, PMR hacminde önemli azalma ile işemenin yeniden başlaması ve ürodinamik parametrelerde iyileşme açısından iyi başarı oranları gösterdi. Stres üriner inkontinans, hastaların küçük bir bölümünde ve genellikle sling prosedürü öncesinden daha az derecede tekrarlar. Çalışmalar, kontinansın korunması da dahil olmak üzere uzun vadeli etkinlik göstermiştir.

Üİ için sling cerrahisi sonrası işeme disfonksiyonu ve kalıcı PMR hacmi > 100 mL olan 63 kadından oluşan bir seride farklı teknikler karşılaştırıldı. Çalışma askı bölünmesi (n = 46) ile kısmi askı eksizyonu (n = 13) ve ilave bir anti-SÜİ prosedürü ile askı revizyonu (bölme veya eksizyon) (n = 4) gibi yöntemleri içeriyordu. Yazarlar %87'lik bir genel başarı oranı bildirdiler (PMR hacmi < 150 mL). Farklı revizyon teknikleri arasında başarı oranlarında anlamlı bir farklılık gösterilememiştir. Anti-SUI prosedürü olmayan parsiyel sling eksizyon grubunda rekürren SUI için cerrahiye daha fazla ihtiyaç vardı (%23'e karşı 2.2 ve 0) [618].

4.5.7.9.1 Askı revizyonunun zamanlaması

Bir çalışma, ilk anti-UI cerrahisinden >180 gün sonra cerrahi gevşetme uygulanan hastalarda, daha erken serbest bırakma uygulanan hastalara kıyasla (%15'e karşı %46) önemli ölçüde daha az tekrarlayan SÜİ olduğunu göstermiştir [619].

4.5.7.10 Mesane çıkım obstrüksiyonunun cerrahi tedavisi için kanıt ve tavsiyelerin özeti

Kanıt özeti	**Kanıt Düzeyi**
Botulinum toksininin intrasfinkterik enjeksiyonu, semptomların ve ürodinamik parametrelerin iyileşmesine neden olur.	2
Sakral sinir stimülasyonu, idiyopatik üriner retansiyonlu kadın BOO hastalarının çoğunda spontan işeme ve TAK oranında azalma ile sonuçlanır.	3
Tek aşamalı nöromodülatör implantasyon prosedürü ile daha ciddi yan etkiler ve cerrahi revizyonlar ilişkilendirildi.	3
POP'un onarımı, PMR'yi ve işeme semptomlarını iyileştirdi.	3
BOO'lu kadınlarda uretral dilatasyon, OAB semptomlarında önemli bir iyileşme ile sonuçlanır, ancak işemenin ürodinamik parametrelerindeki gelişmeler tutarsızdır.	1b
Programlanmış aralıklı uretral dilatasyon, isteğe bağlı dilatasyon ile karşılaştırıldığında daha iyi sonuçlar verir.	3

Uretral dilatasyonun etkileri, uzun vadede tekrar müdahale gerektirecek şekilde zayıftır.	3
İnternal üretrotomi ve ardından düzenli dilatasyonlar, MÇO'lu kadınlarda semptomlarda ve ürodinamik parametrelerde anlamlı iyileşme ile sonuçlanmıştır.	3
BOO'lu kadınlarda mesane boynu insizyonu, semptomlarda ve ürodinamik parametrelerde iyileşmelerle sonuçlanır.	3
Mesane boynu insizyonu komplikasyonları yaygın değildir, ancak VVF, SUI ve uretra darlığını içerir.	3
Uretral darlık nedeniyle BOO'lu kadınlarda greft veya flep kullanan üretroplasti, başlangıca kıyasla semptomlarda, QoL skorlarında ve ürodinamik parametrelerde önemli iyileşmeler ile iyi başarı oranlarına sahiptir.	3
Üretroplasti, uretral dilatasyona kıyasla daha iyi QoL ve Qmax ile sonuçlanır.	2
Uzun dönem sonuçlar üretroplastiden sonra belirgin darlık nüks oranı gösterdi.	3
Anti-UI cerrahisi sonrası işeme problemi olan kadınlara uygulanan üreteroliz, postoperatif semptomlarda, yaşam kalitesinde ve ürodinamik parametrelerde iyileşmelerle sonuçlandı.	3
Gecikmiş üretroliz, kalıcı ameliyat sonrası mesane semptomları ile ilişkilendirildi.	3
İdrar retansiyonu veya işeme sorunları ile başvuran ve UI için askı cerrahisi sonrası önemli PMR'ler ile başvuran kadınlarda askı revizyonu, semptomlarda ve ürodinamik parametrelerde iyileşme, işemenin yeniden başlaması ve PMR'lerde azalma ile sonuçlandı.	3
Sling revizyonu, tekrarlayan stress ÜİI riski ile ilişkilidir.	3

Öneriler	**Güç derecesi**
Fonksiyonel mesane çıkış obstrüksiyonu (BOO) olan kadınlara intrasfinkterik botulinum toksin enjeksiyonu önerilmeli.	Zayıf
Fonksiyonel BOO'lu kadınlara sakral nöromodülasyon önerilmeli.	Zayıf
Pelvik organ prolapsusu ile ilişkili işeme semptomları olan kadınlara, ameliyattan sonra semptomların düzelebileceği konusunda bilgi verilmeli.	Zayıf
BOO'a neden olan uretral stenozu olan kadınlara uretral dilatasyon önerin, ancak olası tekrarlayan müdahale ihtiyacı konusunda bilgi verilmeli.	Zayıf
Uretral striktür hastalığı nedeniyle BOO'lı kadınlara postoperatif uretral kendi kendine dilatasyonile birlikte internal üretrotomi önerin, ancak bunun sınırlı uzun vadeli iyileşmesi ve postoperatif üriner inkontinans (UI) riski hakkında öneride bulunun.	Zayıf
Teorik olarak uretral meş ekstrüzyonuna neden olma riski nedeniyle, daha önce orta uretral sentetik bant yerleştirme geçirmiş kadınlara BOO için bir tedavi olarak uretral dilatasyon veya üretrotomi önermeyin.	Zayıf
İnternal üretrotomiden sonra kadınları sınırlı uzun vadeli iyileşme (yalnızca işeme sonrası rezidüel hacim ve yaşam kalitesi açısından) konusunda bilgilendirilmeli.	Zayıf
Primer mesane boynu obstrüksiyonuna sekonder BOO'ı olan kadınlara mesane boynu insizyonu önerin	Zayıf
Mesane boynu insizyonu geçiren kadınlara, ameliyat sonrası stres üriner inkontinans (SUI), veziko-vajinal fistül veya uretral darlık gelişme riskinin küçük olduğu konusunda bilgi verilmeli	Güçlü
Başarısız birincil tedaviden sonra tekrarlayan uretra darlığı nedeniyle BOO'lı kadınlara üretroplasti önerilmeli.	Zayıf
Üretroplasti sonrası uzun süreli takipte yapıların olası nüksüne karşı kadınları uyarmalı.	Zayıf
Anti-UI cerrahisinden sonra işeme güçlüğü çeken kadınlara üretroliz önerilmeli.	Zayıf
UI için bant cerrahisinden sonra idrar retansiyonu veya önemli işeme güçlüğü gelişen kadınlara askı revizyonu (serbest bırakma, insizyon, kısmi eksizyon veya eksizyon) önerilmeli.	Güçlü
Kadınlar, sling revizyonundan sonra tekrarlayan SÜİ riski ve tekrar/eşzamanlı anti-UI cerrahisi ihtiyacı konusunda uyarın.	Güçlü

4.5.8 ***Takip***

Tıkanıklığın devam etmesi ve ilerlemesi durumunda işeme veya böbrek fonksiyonunun daha da kötüleşme riski nedeniyle BOO'lı kadınlar düzenli olarak takip edilmeli ve izlenmelidir. Tedavi görenler için BOO nüksü açısından izleme yapılmalıdır. Özellikle uretra darlığı nedeniyle uretral dilatasyon, üretrotomi veya üretroplasti uygulanan kadınların darlık nüksü açısından izlenmesi gerekir.

4.6 Nokturi

Nokturi, 2002 yılında ICS tarafından "kişinin işemek için gece bir veya daha fazla kez uyanması gerekliliği" olarak tanımlandı ve 2019'da güncellenen bir belgede "bireyin uykuya daldıkları andan itibaren o dönemden kalkma niyetine kadar ana uyku periyodunda kaç kez idrara çıktığı" olarak ölçüldü [620]. EAU İdrar Kaçırma Kılavuzları Paneli, kadınlarda nokturi konusunda bir sistematik inceleme gerçekleştirdi (596). Arama, 2017'ye kadar olan kanıtları kapsıyordu ve bu inceleme, 2020'de bir kapsam aramasıyla güncellendi.

*4.6.1 **Epidemiyoloji, etiyoloji, patofizyoloji***

Nokturi prevalansı yaşa göre değişir; 20-40 yaş arasındaki kadınların %4-18'i gece başına > 2 epizod yaşarken, bu oran > 70 yaşındaki kadınların %28-62'sidir [621]. Toplumda yaşayan 1000 yaşlı erişkin üzerinde yapılan bir çalışmada, kadın nokturisi ileri yaş, Afrikalı-Amerikalı ırk, UI öyküsü, alt ekstremite ödemi ve hipertansiyon ile ilişkilendirilmiştir [622]. 30-79 yaşları arasındaki 5000'den fazla yetişkinle ilgili bir rapor, nokturi ile yaklaşık %28'i tanımladı ve artan BMI, kalp hastalığı, tip 2 diyabet ve diüretik kullanımı ile ek korelasyonlar buldu [623]. GRADE yaklaşımına dayanan orta düzeyde kesinliğe sahip kanıtlara sahip bir sistematik inceleme ve meta-analiz, hipertansif hastalar arasında daha yüksek nokturi insidansının, siyah ve Asyalı kadınlar arasında, yaşları veya BMI durumlarından bağımsız olarak daha güçlü bir şekilde (1,2 ila 1,3 kat) ilişkili olduğunu göstermiştir [624]. GRADE yaklaşımına dayanan orta düzeyde kanıt kesinliğine sahip başka bir sistematik inceleme, nokturinin düşme riskinde 1.2 kat artış ve muhtemelen yaklaşık 1.3 kat artmış kırık riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir [625]. Başka bir sistematik inceleme ve meta-analiz, nokturinin muhtemelen ~1.3 kat artmış ölüm riski ile ilişkili olduğu sonucuna varmıştır [600].

Nokturinin etiyolojisi çok faktörlüdür ve hem ürolojik hem de ürolojik olmayan nedenleri içerebilir. Önemli bir semptom olarak nokturi sergileyebilen ürolojik durumlar arasında aşırı aktif mesane(OAB) sendromu, BOO, hipoaktif mesane (DU) ve disfonksiyonel işeme yer alır. Ürolojik olmayan nedenler arasında 24 saatlik poliüri (gece poliürisini içerir), konjestif kalp yetmezliği, uyku apnesi, huzursuz bacak sendromu, periferik damar hastalığı, uyku bozuklukları, gece yemek yeme, bağımlı ödem ve aşırı sıvı alımı yer alır [626]. Bu semptomun çeşitli etiyolojisi göz önüne alındığında, aşağıdakiler dahil bir dizi olası patofizyolojik mekanizma vardır: (1) 24 saatlik poliüri (örn., diabetes mellitus, primer polidipsi ve diabetes insipidus); (2) gece poliüri (örn. davranışsal, periferik ödem, obstrüktif uyku apnesi, glikozüri, hormonal anormallikler ve kardiyak fonksiyon bozukluğu); (3) azalan mesane kapasitesi (örn., OAB sendromu/detrüsör aşırı aktivitesi, PFM disfonksiyonu, BOO, farmasötikler, LUT taşları veya tümörleri ve nörolojik mesane disfonksiyonu); ve (4) birincil veya ikincil uyku bozuklukları [627].

Menopoz sonrası kadınlarda endojen östrojen üretimindeki göreceli eksikliğin, nokturinin altında yatan tüm ana patofizyolojik mekanizmaları alevlendirdiği düşünülmektedir [628].

*4.6.2 **Sınıflandırma***

Nokturinin sınıflandırılması mesane günlüğü analizine bağlıdır ve birkaç parametre önemli olarak tanımlanmıştır [629]:

- gece idrar hacmi - gece boyunca geçen toplam idrar hacmi (buna sabah ilk idrara çıkma dahildir ancak uykudan önceki son idrarı içermez);
- maksimum işeme hacmi – 24 saat içindeki en büyük tek işeme hacmi;
- nokturi indeksi – gece idrar hacminin maksimum işeme hacmine bölümü;
- gece poliüri indeksi – gece idrar hacmi bölü 24 saatlik idrar hacmi;
- gece idrar üretimi - gece idrar hacminin uyku süresine bölünmesiyle saat.

Bu parametrelerin analizi, nokturiye neden olabilen fizyolojik anormalliklere dayalı olarak nokturinin klinik olarak sınıflandırılmasını sağlar:

- 24 saatlik poliüri;
- gece poliüri;
- azalmış mesane kapasitesi;
- uyku bozuklukları.

*4.6.3 **Tanısal değerlendirme***

Nokturi değerlendirmesinde; uyku bozuklukları öyküsü, sıvı dengesi, ilişkili AÜSS, kardiyovasküler ve endokrin komorbiditesi, böbrek hastalığı, mevcut ilaçlar ve ürolojik hastalık öyküsünü özellikle içeren kapsamlı bir tıbbi öykü ve fizik muayeneyi içermelidir [629]. ICI Anketi-Nokturi, Nokturi Yaşam Kalitesi Anketi (N-QoL) ve Nokturi Etki Günlüğü gibi birkaç nokturiye özgü semptom skoru vardır; bazıları erkeklerde geliştirilmiştir.

Nokturinin nedenlerini belirlemeyi amaçlayan diğer bir tarama aracı, bireyin Nokturi Etiyolojisini Sonuçlara Yönelik Hedefleme (TANGO) değerlendirme aracıdır [630-632].

Mesane günlüğü, nokturiden şikayet eden hastalarda hayati bir ilk araştırma aracıdır ve daha sonraki tamamlayıcı araştırmalar, tespit edilen herhangi bir anormallik tarafından yönlendirilir. Mesane günlüğü analizi, Bölüm 4.6.2'de ayrıntıları verilen parametrelerin hesaplanmasına izin verebilir. Düşük gece mesane kapasitesi veya global mesane kapasitesi, gece saatlerinde veya hem gece hem de gündüz azaltılmış işeme hacimleri ile vurgulanacaktır. Bu, OAB sendromu, BOO veya DU gibi altta yatan bir ürolojik durumu düşündürür. 24 saatlik poliüri terimi, 24 saatlik idrar üretimi > 40 mL/kg [633] olarak tanımlanır ve diabetes mellitus veya diabetes insipidus gibi durumlarda mevcut olabilir. Gece poliürisinin tanımı yaşa bağlıdır ve bu tanı için eşikler, uyku sırasında üretilen 24 saatlik idrar hacminin %20'si (genç kişilerde) ile %33'ü (yaş > 65 yaş) arasında değişir. Bu aynı zamanda sirkadiyen ritim kaybı, kardiyovasküler hastalık, uyku apnesi veya uyku bozuklukları olan hastalarda da gözlenebilir [629]. Avrupa ve Amerika merkezlerinde yaklaşık 2000 hastayı kapsayan büyük bir çalışma, OAB sendromu veya iyi huylu prostat büyümesi gibi AÜS anormallikleri için tedavi edilen hastaların %89'unda nokturiye katkıda bulunan bir neden olarak gece poliürisini tanımladı [634].

> 3 günlük mesane günlüğüne bir alternatif olarak, erkeklerde sadece gece günlüğü incelenmiştir [635]. Sonuçlar, çoğu parametre için standart mesane günlüğüne kıyasla gece mesane günlüğü için kabul edilebilir bir duyarlılık ve özgüllük gösterdi. Yalnızca gece günlüğü, 24 saatlik poliüriyi teşhis edemedi ve henüz kadınlarda kullanım için doğrulanmadı.

4.6.3.1 Nokturi teşhisi için kanıt ve tavsiyelerin özeti

Kanıt Özeti	**Kanıt Düzeyi**
Eksiksiz bir tıbbi öykü, nokturi ile başvuran kadınların değerlendirilmesinin ayrılmaz bir parçasıdır.	4
Nokturiye özel anketler semptom değişikliklerine duyarlıdır.	3
Bir mesane günlüğü, önemli bir göstergedir ve potansiyel nokturi nedenlerini belirleyebilir.	3
Sadece nokturi mesane günlükleri sadece erkeklerde değerlendirilmiştir.	3

Öneriler	**Güç derecesi**
Nokturisi olan kadınlardan tam bir tıbbi öykü alın.	Güçlü
Nokturisi olan kadınların değerlendirilmesi sırasında ve tedavi sırasında ve/veya sonrasında yeniden değerlendirme için doğrulanmış bir anket kullanın.	Zayıf
Kadınlarda nokturiyi değerlendirmek için üç günlük bir mesane günlüğü kullanın.	Güçlü
Kadınlarda nokturiyi değerlendirmek için sadece nokturnal mesane günlüklerini kullanmayın.	Zayıf

*4.6.4 **Hastalık yönetimi***

Nokturi için tedavi stratejilerini içeren araştırmaların sonuçlarını değerlendirirken, nokturi ataklarında küçük azalmalarla istatistiksel anlamlılık elde edilebileceğinden, klinik anlamlılığın incelenmesi hayati önem taşımaktadır.

4.6.4.1 Konservatif yöntemler

Öz-yönetimin bireysel bileşenleri eleştirel olarak değerlendirilmemiştir ve çoğu tavsiye geleneksel olarak fikir birliği metodolojisinden türetilmiştir. Aşağıda listelenenler gibi müdahaleler nokturiye yardımcı olabilir, ancak çoğunluk için etkilerinin nicelleştirilmesi mümkün değildir:

- belirli zamanlarda sıvı alımının azaltılması;
- kafein veya alkol alımından kaçınma/ılımlılık;
- dikkat dağıtma teknikleri;
- mesane yeniden eğitimi;
- pelvik taban kas eğitimi;
- ilacı gözden geçirmek;
- kabızlık tedavisi.

Nokturinin konservatif tedavisi için mevcut veriler önemli heterojenlik göstermektedir. EAU sistemik incelemede [636], üç çalışma [637-639] PFMT ile konservatif tedavi için olumlu yöndeydi, bir diğerinin ise bir yararı doğrulanmadı [640].

En yüksek düzeyde kanıt, 131 hasta üzerinde yapılan bir çalışmadan elde edilmiştir (birincil dahil etme kriteri olarak urgency'nin baskın olduğu kullanıcı arayüzüne sahip ileriye dönük bir RCT'den alınan ikincil bir analiz).

Çalışma, dört seans biofeedback destekli PFMT'yi içeren PFM kontraksiyonu eğitiminin gece başına medyan 0,50 epizod ile nokturiyi azalttığını ve antikolinerjik ilaç tedavisi veya plasebodan önemli ölçüde daha etkili olduğunu bulmuştur [637]. Bu tedaviyle ilişkili kanıtların kesinliği orta düzeydedir.

İdrar şikayetleri olan 50 kadından oluşan küçük bir RKÇ'da; 1:1 olarak randomize edilmiş mesane eğitimi ve PFMT tedavisi alan grubu, hiçbir tedavi almayan bir kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hastaların nokturi şikayetlerinde önemli bir azalma göstermiştir [638]. Sadece 24 kadında yapılan başka bir RKÇ'de sadece PFMT'yi transkutanöz elektriksel sinir stimülasyon tedavisi artı PFMT ile karşılaştırdı [639]. Yazarlar gruplar arasında anlamlı fark bulamamasına rağmen, tedavi öncesi ve sonrası nokturi ataklarındaki değişiklik her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu çalışma [641], yazarların kendi kabulüyle desteklenmiştir. Bu iki denemeden elde edilen kanıtların kesinlik düzeyi düşüktür. Büyük bir randomize, iki kollu, paralel tasarım, üstünlük denemesi (n = 647; kadın), iki saatlik sınıf formatında ve 20 dakikalık video formatında sunulan denetimsiz davranışsal PFMT programlarının ÜİÖ önleme üzerindeki etkilerini karşılaştırdı. Üç ay ve on iki ayda gruplar arasında anlamlı bir nokturi farkı gözlemlenmedi, ancak 24 ayda 20 dakikalık video grubundakilerle karşılaştırıldığında, iki saatlik sınıf grubundaki kadınların nokturi epizodu geçirme olasılığı daha düşüktü (OR: 0,5; %95 GA: 0,3-0,7; p = 0,005) ancak yazarlar kanıtların tek bir yönetim stratejisini desteklemek için yeterli olmadığı sonucuna vardılar [642].

Çok merkezli, açık etiketli bir RKÇ, bir kontrol listesi aracılığıyla bir öz değerlendirme kullanan bilişsel davranışçı terapinin (CBT) karma bir popülasyonda (30/78 kadın) nokturiyi iyileştirmede etkili olup olmadığını değerlendirdi. CBT grubunun ortalama başarı oranı %64,4'tür. Dört haftada IPSS Q7'ye dayalı gece frekansında iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu, ancak frekans hacim tablosunda (FVC) nokturi epizodları CBT grubunda (1,9 ± 0,9) kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha azdı. [643].

Prospektif bir RCT'den elde edilen ikincil bir analizde, urge ÜİÖ'li 210 kadın, tek başına tıbbi tedaviye (tolterodin ER 4 mg) ayrılan gruplar ile tıbbi tedavi artı PFMT'ye ayrılan gruplar arasında nokturi ve nokturnal inkontinans epizodlarının sayısında başlangıca göre değişiklik açısından değerlendirildi [640]. Gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ve her iki tedavi kolunda da nokturi epizodlarındaki gerçek fark küçüktü. Bu denemeden elde edilen kanıtların kesinlik düzeyi düşüktür.

Yakın tarihli bir RKÇ, gece başına iki veya daha fazla nokturi epizodu olan hastalar ile hem bireysel hem de grup PFMT'yi araştırmıştır [344]. Yazarlar, başlangıçta > 2 nokturi atağı geçiren hastaların > %30'unun PFMT'den bir yıl sonra semptomları artık başlangıç düzeyi gibi yaşamadığı ve azalmalar olduğu bildirilmiştir.

39 kadında; fonksiyonel manyetik stimülasyonu uygulanan hasta grubunun, tedavisiz takip edilen bir grup ile karşılaştırıldığı küçük, tek merkezli bir RKÇ'de, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tedavi grubunda nokturide (işeme sıklığı ve ped kullanımı ile birlikte) anlamlı bir azalma bildirdi [644].

Nokturiden şikayet eden obstrüktif uyku apnesi olan hastalarda, her iki cinsiyeti içeren beş RKÇ'nin bir sistematik inceleme ve meta-analizinde sürekli pozitif hava yolu basıncı tedavisinin etkili olduğu gösterilmiştir [645]. Bu tedavi, gece başına nokturide > 2 ortalama sayısal bir azalma ile ilişkilendirilmiştir.

4.6.4.1.1 Nokturinin konservatif tedavisi için kanıt ve tavsiyelerin özeti

Kanıt Özeti	**Kanıt Düzeyi**
Bireysel veya grup PFMT, nokturi ataklarının azaltılmasında eşit derecede etkili görünmektedir.	1b
Ek üriner semptomları olan kadınlarda nokturi için PFMT'yi değerlendiren çalışmaların çoğu, plasebo veya antikolinerjik ilaçlarla karşılaştırıldığında olumlu sonuçlar göstermiştir.	1b
Obstrüktif uyku apnesine bağlı nokturinin sürekli pozitif hava yolu basıncı ile tedavisi nokturi olaylarını azaltır.	1a

Öneriler	**Güç derecesi**
Alt üriner sistem semptomları (AÜSS) olan kadınlara tedaviden önce veya tedaviyle birlikte yaşam tarzı tavsiyesi verin.	Güçlü
Üriner inkontinans veya diğer depolama AÜSS'leri olan kadınlara nokturi için (bireysel veya grup ortamında) pelvik taban kas eğitimi önerin.	Güçlü
Nokturi ve obstrüktif uyku apnesi öyküsü olan kadınlara sürekli pozitif hava yolu basıncı tedavisine uygunluğunun değerlendirilmesi için bir uyku kliniğine sevk edilmesini önerin.	Güçlü

4.6.4.2 Farmakolojik yönetim

4.6.4.2.1 Desmopresin

Desmopressin, vazopressin hormonunun sentetik bir analoğudur ve çoğunlukla nokturnal poliüriye bağlı nokturinin tedavisi için kullanılır. Yakın tarihli bir sistematik analizde [636], özellikle kadınlarda yürütülen üç çalışma kullanıldı, ancak karma popülasyonlardaki çalışmalardan daha fazla ek veri çıkarılabilir. En erken kanıtlar, 20 µg desmopressin veya plasebo ile tedavi edilen 25 kadını içeren ve altı haftada gece idrar çıkışında önemli bir düşüş olduğunu ortaya koyan 1982 tek bölgeli çapraz geçişli bir denemeden gelmektedir [646]. 141 kadını kapsayan daha yakın tarihli çok merkezli, çok uluslu çift kör bir RKÇ'de hastalar doz titrasyon döneminden sonra yatmadan önce oral olarak 0.1, 0.2 veya 0.4 mg desmopressin kullanmıştır [647]. Bu, olumlu sonuç olasılığını artırdı çünkü yanıt vermeyenler o aşamada dışlandı. Üç haftada, gece idrar sıklığında ve gece diürezinde önemli azalmalar bildirilmiştir. Başka bir, çok merkezli çift kör RKÇ'de, 58 kadın dört hafta boyunca beş gruba (on iki plasebo alan, on iki desmopresin 10 µg, on bir desmopresin 25 µg, on bir desmopresin 50 µg ve on iki desmopresin 100 µg) ayrıldı [648]. Doz-yanıt ilişkisi gözlendi ve kadınlar desmopressine erkeklerden daha duyarlı göründü. Gece idrar hacimlerinde daha yüksek desmopressin dozları lehinde önemli değişiklikler rapor edilmiştir. Gece poliüri indeksindeki farklılıklar da desmopressini plaseboya ve daha yüksek desmopressin dozlarına tercih etme eğilimindeydi. Bu çalışmalardan elde edilen kanıtların kesinlik düzeyi düşüktür.

Desmopressin, 97 hastadan oluşan çok merkezli bir RKÇ tarafından gösterildiği gibi, OAB ve gece poliürisi olan kadınlarda önemli yarar sağlayan antikolinerjiklerle güvenli bir şekilde kombine edilebilir [649]. Üç aylık, günde bir kez kombinasyon (desmopresin 25 µg/tolterodin 4 mg, n = 49) veya monoterapiyi (tolterodin 4 mg/plasebo, n = 57) karşılaştıran verilerin post hoc analizi, kombinasyon tedavisinde gece işeme hacmi ve süresinde önemli bir azalma olduğunu ortaya çıkardı. Bu denemeden elde edilen kanıtların kesinlik düzeyi orta düzeydedir.

Desmopressinin advers olay profilini, özellikle hiponatremiyi incelemek için üç RKÇ'den toplanan veriler kullanıldı [650]. Yazarlar, çoğunluğun klinik olarak anlamlı hiponatremi olmaksızın desmopresin tedavisini tolere ettiğini, ancak riskin yaş ve düşük bazal serum sodyum konsantrasyonu ile arttığını bildirmiştir. Yaşlı hastalarda desmopressin tedavisinin serum sodyum konsantrasyonunun dikkatli bir şekilde izlenmesini içermesi gerektiğini ve başlangıç serum sodyum konsantrasyonu normal aralığın altında olan hastalarda bundan kaçınılması gerektiğini tavsiye ettiler [650].

4.6.4.2.2 Antikolinerjikler

Bir sistemik analizde [636], oksibutinin 2.5 mg/gün [637] ve tolterodin 4 mg/gün [640, 649] gibi antikolinerjikleri kullanan hastaları içeren üç RKÇ tanımlamıştır. Sekiz hafta boyunca nokturisi olan 131 kadını kapsayan prospektif bir RKÇ'dan elde edilen ikincil bir analiz, günde bir kez 2.5 mg hızlı salımlı oksibutinin alan kadınların (kendi kendine titrasyon ve günde üç kez 5 mg'a doz yükseltme olasılığı ile) plasebo alan kadınlara göre daha az nokturiye sahip olduğunu bulmuştur [637]. Oksibutinin artı davranışsal terapi alan kadınlar, tek başına plasebo ve oksibutinin ile karşılaştırıldığında nokturi ataklarında da önemli bir azalma sergilemiştir. Sekiz hafta boyunca takip edilen 305 kadının yer aldığı çok merkezli bir RCT, tek başına veya davranış eğitimi ile kombinasyon halinde 4 mg tolterodin tartaratın etkinliğini incelemiştir [640]. Her iki grupta da ortalama nokturi epizodları ve nokturnal inkontinans epizodlarında başlangıca kıyasla önemli farklılıklar gözlendi, ancak iki tedavi grubu arasında hiçbir fark bildirilmedi. Bu denemeden elde edilen kanıtların kesinlik düzeyi orta düzeydedir.

Nokturnal poliüri ve OAB sendromu olan 97 kadının dahil olduğu, üç aylık günde bir kez kombinasyon (desmopressin 25 µg/tolterodin 4 mg, n = 49) veya monoterapi (tolterodin 4 mg/plasebo, n = 57) kullanan grupları karşılaştıran bir RKÇ'da, her iki grupta da başlangıca kıyasla ortalama gece işeme sayısında belirgin azalma bildirilmiştir [649]. Bu denemeden elde edilen kanıtların kesinlik düzeyi orta düzeydedir.

Büyük bir karşılaştırmalı çalışma, dört hafta boyunca OAB ve nokturisi olan 407 kadını izledi [651]. Hastalara bir grupta monoterapi olarak tolterodin, diğer grupta estazolam (bir benzodiazepin) ile kombine tolterodin verildi. Nokturi epizodlarının sayısında her iki grupta başlangıca göre önemli değişiklikler bildirilmiştir. Kombinasyon tedavisi, nokturi epizodlarının sayısı, 24 saatte urgency epizodları, 24 saatte urge Üİ atakları ve işeme başına işeme hacmindeki farklılıklar açısından monoterapiye kıyasla AAM ve nokturisi olan kadınlar için önemli bir fayda göstermiştir. Bu denemeden elde edilen kanıtların kesinlik düzeyi çok düşüktür.

Küçük çok merkezli RKÇ, OAB'li kadınlarda nokturi ile ilişkili QoL'de oksibutinin yamasını mirabegron ile karşılaştırdı. Her iki tedavi de N-QoL skorunda dört haftada iyileşme gösterdi, ancak mirabegron sekiz haftada istatistiksel farklılıklar gösterdi. Ek olarak, yalnızca mirabegron, gece sıklığını ve su alımını ve uygulamadan sekiz hafta sonra gece bölünmüş uyku saatlerini istatistiksel olarak anlamlı olarak azaltırken, oksibutinin yaması azaltmadı [652].

4.6.4.2.3 Östrojenler

Yakın tarihli bir sistemik araştırmada [636], östrojenin nokturi için etkinliğini araştıran yalnızca tek bir RKÇ tanımlanmıştır [653]. Bu deneme, altı ay boyunca izlenen 251 kadında östradiol salan bir vajinal halkayı bir östriol vajinal pesser ile karşılaştırdı. Nokturi bildiren kadın sayısında tedavi grupları arasında hiçbir fark yoktu, ancak her iki kolda deneklerin > %50'sinin yanıt verdiği her iki tedavi kolunda da başlangıca göre anlamlı değişiklik bildirdiler. Bu sonuca ilişkin kanıtların kesinliği düşüktü.

4.6.4.2.4 Diüretik tedavisi

Randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada, yaşlı erkeklere yatmadan önce tam diürez sağlamak amacıyla öğleden sonra 40 mg furosemid dozu (yatmadan altı saat önce alındı) verildi [654]. Çalışmayı tamamlayan 43 erkekte, furosemid grubundaki gece sıklığı, plaseboya kıyasla 0,5 defa düştü ve gece işeme hacmi yüzdesi %18 düştü. Kadın hastalarda böyle bir çalışma yapılmamıştır.

4.6.4.3 Nokturinin farmakolojik yönetimi için kanıt ve tavsiyelerin özeti

Kanıt Özeti	**Kanıt Düzeyi**
Nokturi için desmopressin tedavisi, gece idrar çıkışında, gece idrar sıklığında ve nokturnal poliüri indeksinde önemli azalmalar gösterir.	1b
Nokturi hastalarının çoğu, klinik olarak anlamlı hiponatremi olmaksızın desmopresin tedavisini tolere eder; bununla birlikte, yaş arttıkça ve bazal serum sodyum konsantrasyonu azaldıkça risk artar.	1a
OAB hastalarında nokturinin antikolinerjik ilaçlarla tedavisi nokturi ataklarında azalma gösterir.	1b
PFMT ve farmakolojik tedavinin antikolinerjiklerle kombinasyonu, tek başına antikolinerjiklere göre ek yarar sağlar.	1b
Antikolinerjik ve desmopressin tedavisinin kombinasyonu, nokturnal poliürisi olan kadınlarda gece işeme hacmini ve ilk gece işeme süresini azaltıyor gibi görünmektedir.	1b
Vajinal östrojen, kadınların yaklaşık %50'sinde nokturi tedavisinde faydalı olabilir.	1b
Furosemid ile öğleden sonra (zamanlı) diüretik tedavisi, erkeklerde nokturi ataklarını ve gece işeme hacmini azaltır, ancak kadınlarda benzer bir çalışma yapılmamıştır.	1b
Nokturi epizodlarında küçük azalmalarla istatistiksel anlamlılık elde edilebileceğinden, nokturi için tedavi stratejilerini içeren denemeleri değerlendirirken klinik anlamlılık için inceleme önemlidir.	3

Öneriler	**Güç derecesi**
Potansiyel faydalar ve ilişkili risklerle (hiponatremi dahil) ilgili uygun danışmanlığın ardından, kadınlara gece poliürisine sekonder nokturi için desmopressin tedavisi önerin.	Güçlü
Desmopressin ile tedavi edilen yaşlı hastalarda serum sodyum konsantrasyonunu dikkatle izleyin. Bazal serum sodyum konsantrasyonu normal aralığın altında olan hastalara desmopressin reçete etmekten kaçının.	Güçlü
Acil üriner inkontinans veya diğer alt üriner sistem semptomları olan kadınlara, potansiyel faydalar ve ilişkili riskler hakkında uygun danışmanlığı takiben nokturi için antikolinerjik tedavi önerin	Güçlü
Nokturisi olan kadınları, davranışsal terapi ve antikolinerjik ilaçların kombinasyonunun tek başına her iki modalite ile karşılaştırıldığında artan etkinlik sağlama olasılığının düşük olduğu konusunda bilgilendirin.	Zayıf
Potansiyel yararlar ve ilişkili riskler hakkında uygun danışmanlığı takiben, aşırı aktif mesane ve nokturnal poliüriye sekonder nokturisi olan kadınlara antikolinerjikler ve desmopressin kombinasyonunu önerin.	Zayıf
Potansiyel faydalar ve ilişkili riskler konusunda uygun danışmanlığı takiben nokturisi olan kadınlara vajinal östrojen tedavisi önerin.	Zayıf
Poliüriye sekonder nokturisi olan kadınlara, potansiyel yararlar ve ilişkili riskler hakkında uygun danışmanlığı takiben zamanlı diüretik tedavisi önerin.	Zayıf

4.6.4.4 Cerrahi yönetim

Cerrahi tedavi genellikle altta yatan düzeltilebilir AÜS bozuklukları olanlar için ayrılmıştır. Cerrahi tedavilerin nokturi semptomları üzerindeki etkisi bu kılavuzun duruma özel ilgili bölümlerinde bulunabilir.

4.6.5 ***Takip***

Nokturisi olan hastaların takibi, bu semptomun altında yatan etiyolojiye ve verilen tedaviye bağlıdır.

4.7 Pelvik organ prolapsusu ve alt üriner sistem semptomları

4.7.1 Epidemiyoloji, etiyoloji, patofizyoloji

Pelvik organ prolapsusu yetişkin kadınlarda sık görülen bir durumdur. Durumu karakterize etmek için semptomlar kullanıldığında POP prevalansı %3-6'dır ve tamamen anatomik bir tanım kullanıldığında %50'ye yükselir [655].

POP cerrahisi için tahmini yaşam boyu risk %12.6'dır [656]. Parite, vajinal doğum, yaşlanma ve obezite en yaygın olarak tanınan risk faktörleridir [657].

POP'un etiyolojisi tam olarak anlaşılmasa da, levator ani kompleksine doğum travması, gelişimin temeli olarak kabul edilmektedir. Normal fizyolojide, sağlam bir levator ani kompleksi, genital hiatusu vajinayı çevreleyerek işlevsel olarak kapatır ve intraabdominal ve intravajinal alanlar arasındaki basınç gradyanını sınırlar. Fiziksel aktiviteler sırasında bu, mesaneyi, uterusu ve rektumu çevreleyerek güvenliklerini sağlayan endopelvik fasya ve ekleri (bağlar vs) üzerindeki stresi azaltır. Mevcut etiyolojik kavramlar, vajinada düşük basınçlı bir alan oluşturan doğum travması nedeniyle levator boşluğunun genişlemesini ve bunun sonucunda fiziksel aktivite sırasında bağlar, fasyal elemanlar ve PFM'ler üzerinde artan stresi içerir. Kasların ve bağ dokuların destekleyici işlevi başarısız olduğunda POP gelişebilir [658]. Bu kavram aynı zamanda doğum travması ile POP oluşumu arasındaki süreyi de açıklar.

Kadınlarda pelvik organ prolapsusu ve AÜSS sıklıkla aynı anda ortaya çıkar. POP'lu kadınlarda AÜSS prevalansı POP'suz kadınlarda AÜSS prevalansını aşsa da, izole olarak hem POP hem de AÜSS kadınlarda yaygın durumlardır [655]. AÜSS'nin POP tedavisinden sonra düzelebileceği veya kötüleşebileceği gözlemi, bu iki durum arasında bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir [655]. Klinik örnekler, şiddetli POP'ta BOO semptomlarının ortaya çıkmasını ve POP'un ilerlemesiyle stres Üİ semptomlarının kaybolmasını (ve tersine POP tedavisinden sonra stres Üİ'nin ortaya çıkmasını) içerir [659].

4.7.2 Sınıflandırma

1996'dan beri POP, Pelvik Organ Prolapsusu-Ölçme (POP-Q) sistemine göre sınıflandırılmıştır [660]. POP-Q ölçümünün nasıl gerçekleştirileceği ve ölçülecek dokuz standart nokta (Şekil 2 ve 3) ile ilgili ayrıntılar için orijinal yayınları referans olarak alıyoruz. [660, 661]

Vajina ön (mesane), arka (rektum) ve apikal (serviks veya vajinal kubbe) bölmelere ayrılır. Dokuz POP-Q noktasının pozisyonunu puanladıktan sonra, her kompartmanın bir prolapsusu, evre 0'dan 4'e kadar sayısal olarak derecelendirilir, evre 0 prolapsus yok ve evre 4 kompartmanın tam eversiyon olarak değerlendirilir. POP evrelemesinde çok önemli bir belirteç, himenal kalıntıdır. Himen'e 1 cm'e kadar olan alçalmada olan herhangi bir POP, evre 1 POP olarak kabul edilir. Himen'in 1 cm yukarısı ve 1 cm aşağısı (vajina dışında) arasındaki iniş, evre 2 POP'dur. Kızlık zarının 1 cm'den fazla altına (vajina dışına) inen herhangi bir iniş, evre 3 POP'dur.

Aşağıdaki şekiller, POP-Q evreleme konusundaki uluslararası konsensüs yeni standart olarak tanıtılmadan önce kullanılan Baden-Walker sistemi (ve diğerleri) ile karşılaştırmalı olarak POP-Q evrelemesini göstermektedir.

Figure 2: Prolapse classification system

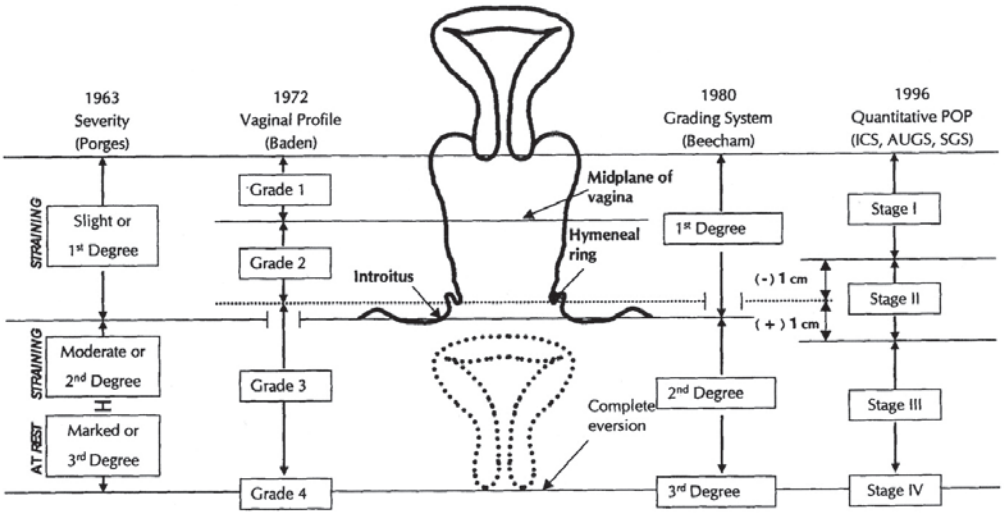


Figure reproduced with permission from the publisher, from Theofratus JP et al. [630].

Figure: 3: Pelvic Organ Prolapse-Quantification staging

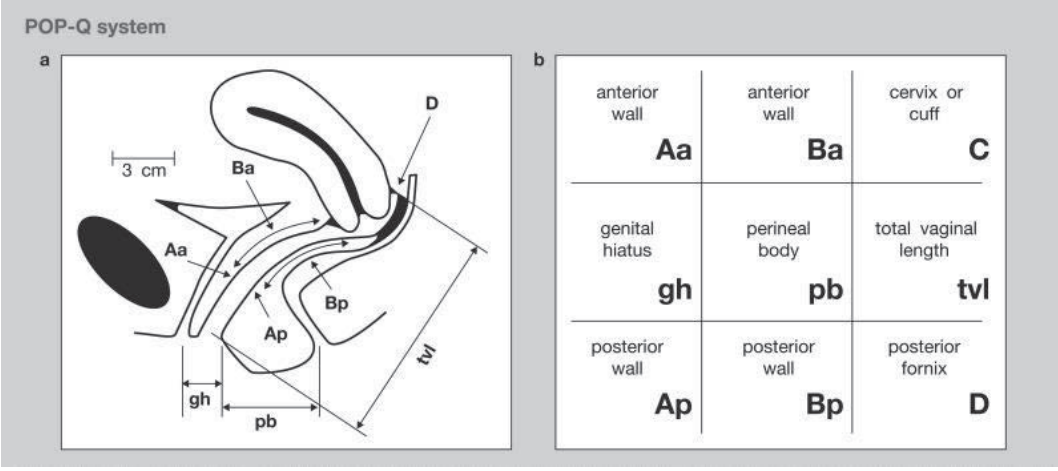


Figure reproduced with permission from the publisher, from Bump RC et al, [629]. The standardisation of terminology of female POP and pelvic floor dysfunction.

4.7.3 Teşhis değerlendirmesi

Pelvik organ prolapsusu klinik bir tanıdır ve POP-Q sistemine göre evrelendirilir. Himen üzerinde olan pelvik organ prolapsusu sadece hafif semptomlar üretmektedir [662]. Klinik semptomlar ile POP-Q evrelemesi arasında uyumsuzluk olduğu durumlarda, POP-Q ölçümünün sırtüstü değil ayakta yapılması veya günün ilerleyen saatlerinde yeniden değerlendirilmesi önerilir. Manyetik rezonans görüntüleme değerlendirmesi, sırtüstü ve ayakta durma pozisyonu arasında POP evrelemesinde belirgin bir fark olduğunu göstermiştir [663]. AÜSS veya barsak disfonksiyonu gibi eşlik eden semptomlar varsa, POP için ek tanı testleri esas olarak endikedir. POP ile başvuran hastaların rutin tanısal çalışmaları için görüntüleme teknikleri önerilmemektedir [67]. Stres Üİ'nin tanısal incelemesinde ürodinaminin rolü bu kılavuzun stres Üİ, Bölüm 4.2'sinde tartışılmıştır.

Okült stres Üİ'yi teşhis etmek için ürodinamik değerlendirme sırasında POP'u azaltmak için tekniklerin kullanılması yaygın bir uygulamadır. Bu bilgi, POP cerrahisi sırasında ek anti-Üİ cerrahisinin önerilip önerilmeyeceğine karar vermek veya hastalara POP tedavisinin olası yan etkileri konusunda danışmanlık yapmak için kullanılabilir.

Fizik muayene veya ürodinamik değerlendirme sırasında kullanılabilecek çeşitli POP azaltma yöntemleri vardır. Çok merkezli gözlemsel bir çalışmada, beş farklı öksürük/stres testi, POP'lu kadınlarda SÜİ'yi saptama yetenekleri açısından karşılaştırılmıştır [664]. SUI semptomları olmayan 60/205 (%29.2) kadında beş testten en az biri sırasında stres üriner inkontinans meydana geldi. Tek test performansına bakıldığında, semptomsuz kadınlarda gizli stres Üİ tespit oranı POP'a müdahale olmaması durumunda %4,4'ten pesser ile POP azalması olması durumunda %22'ye yükselmiştir.

Büyük bir randomize kontrollü çalışmada, Burch kolposüspansiyonu olan veya olmayan randomize edilmiş, stres Üİ semptomları olmayan POP'lu kadınları içermiştir [665]. Evre 2-4 prolapsusu olan üç yüz yirmi iki stres kontinan kadına standart ürodinamik test uygulanmış ve protokol beş prolapsus azaltma yöntemi uygulamasını içermekteymiş. Ameliyat öncesi prolapsus azaltılması uygulanmadan yapılan ürodinami testinde 313 kadından 12'sinde (%3,7) stres Üİ gösterilmiş. Ürodinamik stres Üİ'nin preoperatif tespiti için 300 mL'de prolapsus azalması peser ile %6 (5/88); manuel olarak %16 (19/122); forsep ile %21 (21/98); swab ile %20 (32/158); ve spekulum ile %30 (35/118) yapılmıştır. Başka bir büyük çalışma, SUI semptomları olmayan POP'lu kadınları dahil edilmiş ve vajinal POP cerrahisi olan veya olmayan şeklinde randomize edilmiş. [666]. Ameliyattan önce, kadınların %33,5'inde (111/331) prolapsus-azaltma ile birlikte öksürük stres testinde stres Üİ gösterilmiş. Stres Üİ'si olmayan POP'lu 172 kadınla yapılan gözlemsel bir çalışmada, kadınların %19'una temel ofis değerlendirmesi (forseps ve swab ile prolaps azalması ile) ve %29'una ürodinamik değerlendirme ile gizli SÜİ teşhisi konmuştur [667].

Özetle, POP redüksiyonundan sonra vakaların %30'u kadarında, SÜİ semptomları olmayan POP'lu kadınlarda SÜİ gösterilebilir. En iyi redüksiyon tekniği konusunda fikir birliği yoktur.

SÜİ semptomları olmayan kadınlarda POP redüksiyonundan sonra gizli SÜİ saptanma oranı artsa da klinik değeri tartışılmaktadır.

Bir denemede, ameliyat öncesi stres kontinan kadınlar, Prolapsus redüksiyonunda, eşlik eden kolposüspansiyondan bağımsız olarak postoperatif SÜİ bildirme olasılıklarının daha yüksek olup olmadığını belirlemek için ürodinamik testler sırasında değerlendirildi (kontrollerde %58'e karşı %38 ve Burch kolposüspansiyonunda %32'ye karşı %21).) [665]. Başka bir çalışmada; POP redüksiyonu ameliyatından 3 ay sonra üriner inkontinans bildiren kadınlar arasında; sentetik MUS grubunda %29.6, plasebo grubunda %71,9 oranında öksürük testinde stres üriner inkontinans saptamıştır [666]. Ameliyattan önce prolapsusu redüksiyonu ile yapılan stres testinde pozitif olan kadınlar ile negatif olan kadınlar karşılaştırıldığında, pozitif olanlar sentetik MUS'tan daha fazla fayda gördüler ancak 12. ayda bu gözlenmedi.

Büyük bir gözlemsel çalışmada, kadınlar ameliyat öncesi POP redüksiyonunda SUI'leri olsa bile ek anti-UI cerrahisi olmamışlar. Bu senaryoda, kadınların %9'unda (16/172) postoperatif de novo SUI gelişti ve altısı de novo SUI için ameliyat edildi [667]. Ameliyat öncesi kanıtlanabilir SÜİ'si olan kadınlar, ameliyat sonrası daha fazla SÜİ riski altındaydı: %28'e karşı %5. Sadece ürodinamik değerlendirmeye dayanarak, bir kadında daha postoperatif SÜİ olacağı tahmin edildi, ancak de novo SÜİ tedavisi gören altı kadının tümü, temel ofis değerlendirmesi sırasında SÜİ gösterdi.

İki çalışmadan elde edilen bulgulara dayalı olarak POP cerrahisi geçiren kadınlarda de novo SUI riskini tahmin etmek için geliştirilen bir modelde, on iki preoperatif prediktör test edildi [668]. Preoperatif prolapsus redüksiyon testi sırasında pozitif SUI bu modele prediktör olarak dahil edildi, ancak tek başına anlamlı bir prediktör olamadı. Preoperatif POP derecesi, de novo SUI riski ile ilişkili değildi.

4.7.3.1 POP'lu kadınlarda SUI tespiti için kanıt ve öneri özeti

Kanıt özeti	**Kanıt Düzeyi**
Öksürük stres testi sırasında, ofiste veya ürodinami sırasında pelvik organ prolapsusu azalması, kontinan kadınların ~%30'unda SUI saptar.	2a
Ameliyat öncesi POP azaltımından sonra (gizli SUI) SUI'si olan kadınların POP cerrahisinden sonra SUI semptomları geliştirme riski daha yüksektir.	2a

Öneriler	**Güç derecesi**
Gizli stres üriner inkontinansı olanları belirlemek ve POP cerrahisi sırasında ek idrar kaçırmaya karşı cerrahinin artıları ve eksileri hakkında onlara danışmanlık yapmak için kıtadaki kadınlarda pelvik organ prolapsusu (POP) azaltma testi yapın.	Güçlü

4.7.3.2 Pelvik organ prolapsusu ve AÜSS (stres üriner inkontinans olmaksızın) olan kadınlarda ürodinami

SÜİ dışında POP ve eş zamanlı AÜSS ile başvuran kadınlarda ürodinaminin rolü daha az belirgindir. Pelvik organ prolapsusu, vajinanın farklı bölümlerini içeren ve farklı şiddet derecelerinde ortaya çıkan karmaşık bir durumdur. Ürodinami ile değerlendirilen detrüsör aktivitesi hakkındaki bilgiler, ameliyattan sonra DO geliştirme riski hakkında ve aynı zamanda DU'ye bağlı üriner retansiyon riski hakkında bilgi sağlayabilir. POP-Q evre 3 ve üzerinde olan 1503 kadının dahil edildiği gözlemsel bir çalışmada, POP cerrahisi sonrası DO görülmesi açısından prediktörler araştırılmış, preoperatif maksimum uretral kapanma basıncı > 60 cm H2O, Qmax < 15 mL/s, maksimum detrüsör işeme basıncı (Dmax) > 20 cm H2O ve PMR hacmi > 200 mL, postoperatif DO için bağımsız risk faktörleri olduğu belirtilmiş. [669]. Küçük bir gözlemsel çalışma (n = 49), POP cerrahisinden sonra ameliyat öncesi DU'lu hastaları değerlendirdi (maksimum akışta detrüsör basıncı < 10 cm H2O ve Qmax < 12 mL/s idi). Cerrahi, kadınların %47'sinde DU'yu objektif olarak iyileştirdi ve ameliyattan sonra ürodinamik bulgular normale döndü [670]. 2019 NICE kılavuzları, semptomatik SUI ile kombinasyonu dışında, POP'un tanısal çalışmasının bir parçası olarak ürodinami yapılmasına yönelik bir öneri içermemektedir [67].

4.7.4 ***Hastalık yönetimi***

Pelvik organ sarkması prolapsusu PFMT, vajinal pesser, cerrahi veya bu tedavilerin bir kombinasyonu ile tedavi edilebilir. Bu kılavuzun kapsamı kadınlarda AÜSS'ye odaklanmaktır; bu nedenle, yalnızca üriner semptomların tedavisinin etkisine ilişkin veriler sunulmaktadır.

4.7.4.1 ***Pelvik organ prolapsusunun konservatif tedavisi***

Kadınlarda Üriner İnkontinans ve POP ile ilgili 2013 NICE kılavuzu 2019'da tam bir kanıt incelemesi de dahi [67]. POP için konservatif tedaviye ilişkin genel sonuç, kanıtların düşük kalitede olduğuydu. On üç RKÇ belirlendi. Yedi çalışma, üriner semptomlardaki değişiklikler hakkında veri sundu [671-677]. Ek bir araştırma,

PFMT'nin POP cerrahisine eklenmesini ele alan dört RKÇ [678-681] ve kombine PFMT/Pilates tedavisi ile broşürdeki yaşam tarzı tavsiyelerini karşılaştıran [682] bir RKÇ belirledi.

Beş çalışma [672, 674-676, 682] PFMT'yi yaşam tarzı tavsiyesi/broşür ile karşılaştırdı; bir çalışma [673] tek başına PFMT ile pesserli PFMT'yi karşılaştırdı; bir çalışma [677] PFMT'yi pesser tedavisiyle karşılaştırdı; ve beş çalışma, PFMT eklenerek veya eklenmeden POP cerrahisini karşılaştırdı [671, 678-681].

4.7.4.1.1 Pelvik taban kas eğitimi ve yaşam tarzı tavsiyesi
Bir RKÇ (n = 109), altı aylık takipte, ICIQ-UI-SF puanlarının, yalnızca yaşam tarzı tavsiyesi alan bir kontrol grubuna kıyasla PFMT grubu lehine geliştiğini bildirdi (başlangıç ile PFMT arasında 2.40 puan ve kontrol grubunda ise 0,2 puan fark) [672]. Ancak, PFMT lehine başlangıca göre 2.4 puanlık fark, PFMT grubundaki ortalama başlangıç skoru kontrol grubundan daha yüksek olduğundan (7.4'e karşı 5.9) dikkatle değerlendirilmelidir. Benzer şekilde, altı aylık takipteki mutlak ICIQ-UI-SF değerlerinin PFMT (4.8) ve kontroller (5.2) arasında önemli ölçüde farklı olmadığı belirtilmelidir.

Bir RCT'den yapılan iki yayında, yalnızca yaşam tarzı değişikliği ile yaşam tarzı değişikliğine ek olarak PFMTde içeren iki grup üç, altı ve on iki aylık sonuçları ile karşılaştırılmış. [674, 675]. Urogenital Distress Inventory-6 (UDI-6) ve Urinary Impact Questionnaire-7 (UIQ-7) testleri üriner semptomları değerlendirmek için kullanıldı. Üç aylık takipte, her iki grup da (yaşam tarzı grubunda 53 kadın ve yaşam tarzı + PFMT kohortunda 56 kadın) UDI-6 puanlarını önemli ölçüde iyileştirdiğini bildirirken, yalnızca yaşam tarzı grubu UIQ-7'de önemli ölçüde daha fazla iyileşme bildirdi. Gruplar arası karşılaştırma, altı ayda UDI-6 ve UIQ-7 puanlarında hiçbir farklılık göstermedi. On iki aylık takipte, kadınların çoğu ek tedavi istemiştir (sadece yaşam tarzı grubunda %70 ve yaşam tarzı/PFMT grubunda %48). Orijinal tedavide kalan hasta sayısı, güçlü sonuçlara varmak için çok azdı.

Bir RCT, bireyselleştirilmiş PFMT'ye randomize edilmiş POP-Q evre 1-3'ü olan 225 kadının ve yalnızca yaşam tarzı broşürü bilgisine randomize edilen 222 kadının altı ve on iki aylık takibini karşılaştırmıştır. [676] Üriner semptomlar, Üİ varlığına ilişkin tek bir soru ile değerlendirildi; işemek için zorlama ihtiyacı ile ilgili tek bir soru; ve eksik mesane boşalması ile ilgili tek bir soru; bunlar ICIQ-SF anket puanı ile desteklenmiştir. Altı ayda, kontrol grubunda önemli ölçüde daha fazla kadın PFMT grubuna kıyasla UI, mesanesini boşaltmak için zorlama ihtiyacı ve tamamlanmamış boşalma hissi bildirdi. ICIQ-SF üzerindeki puan, PFMT grubuna kıyasla kontrol grubunda da önemli ölçüde daha kötüydü. Ancak on iki ayda gruplar arasında bu maddelerde anlamlı bir fark yoktu. Kontrol grubunun %50'sinin on iki aylık değerlendirme sırasında ek tedavi aldığı belirtilmelidir. Bu grubun %27'si sonuçları etkileyebilecek şekilde PFMT tedavisine başlamıştır.

Başka bir RCT, evre 1-3 POP'lu 414 kadının (207'si PFMT/Pilates'e ve 207'si yaşam tarzı tavsiyesine uyan) 24 aylık takibini bildirmiştir [682]. İdrar semptomları, ICIQ-UI-SF ve UI ve mesaneyi boşaltma güçlüğü hakkında bir soru ile değerlendirildi. 24 ayda, ICIQ-UI-SF skoru müdahale grubunda önemli ölçüde daha iyiydi (ortalama fark -0.83). Bununla birlikte, herhangi bir UI bildiren kadınların oranı gruplar arasında farklılık göstermedi ve haftalık kullanılan ped sayısı da farklılık göstermedi.

4.7.4.1.2 Pesser + pelvik taban kas eğitimi ile pelvik taban kas eğitimi karşılaştırılması
Bir RCT, semptomatik POP için tek başına PFMT'yi PFMT ve peser ile karşılaştırdı [673]. Altı ve on iki aylık takipte idrar yolu semptom değişiklikleri UDI-6 ve UIQ kullanılarak değerlendirildi. On iki ayda, gruplar arası karşılaştırmada hiçbir fark yoktu. UIQ ile ilgili olarak, peser/PFMT grubundaki kadınlar, başlangıca göre önemli bir gelişme gösterdi, ancak sadece PFMT grubu göstermedi. Peser/PFMT grubundaki kadınlar, önemli ölçüde daha sık de novo SUI (%48'e karşı %22) ve önceden var olan işeme zorluğunda daha fazla iyileşme (%62.5'e karşı %35.5) bildirdiler.

4.7.4.1.3 Pesser ile pelvik taban kas eğitiminin karşılaştırılması
Bir RKÇ, pesser tedavisine randomize edilen semptomatik POP'lu 82 kadının ve PFMT'ye randomize edilen 80 kadının 24 aylık takibini bildirdi [683]. UDI-6, üriner semptomlar için sonuç ölçüsü olarak kullanıldı. Hem ITT'de hem de protokol analizlerine göre, 24 aylık takipte UDI skoru gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi.

4.7.4.1.4 Tek başına cerrahiye ile pelvik taban kas eğitimi ve cerrahinin karşılaştırılması
Değerlendirici tarafından körleştirilmiş bir RKÇ, ameliyat öncesi ve sonrası PFMT eklenen ve eklenmeyen POP cerrahisi geçirmiş grubu karşılaştırdı. Ameliyattan on iki ay sonra, gruplar arasında UDI ve IIQ skorlarındaki değişiklikte anlamlı fark yoktu [671].

Başka bir RCT 57 kadının (28 ameliyat/29 ameliyat ile birlikte PFMT yapan grup) altı aylık takibini bildirdi. UDI-6, üriner semptomları değerlendirmek için kullanıldı. Her iki grup için de UDI-6 skorunda anlamlı bir iyileşme oldu, ancak gruplar arasında olmadı [679].

Başka bir RCT, kadınların ilk olarak POP için iki cerrahi teknik arasında ve ek olarak PFMT (n = 188) olan veya olmayan (n = 186) grupların randomize edildiği 2x2 faktöriyel tasarımın sonuçları değerlendirildi [680]. UDI, 24 aya kadar üriner semptomları değerlendirmek için kullanıldı. PFMT'nin cerrahiye eklenmesi ile eklenmemesi arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Aynı popülasyonla ilgili başka bir çalışmada özellikle SUI hakkında rapor verilmiştir [681]. Ek olarak PFMT olan ve olmayan kadınlar arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

2020'de bir RCT, ameliyattan önce ve sonra denetimli PFMT'ye randomize edilen 48 kadının ve sadece ameliyat olan 40 kadının 40 ve 90 günlük takibi değerlendirildi [678]. UDI-6, üriner semptomları değerlendirmek için kullanıldı. UDI-6 puanlarında 40 ve 90 günde anlamlı bir farklılık tespit edilmedi.

POP yönetimine ilişkin NICE kılavuzları, semptomatik prolapsus için başlangıç tedavisi olarak > 16 hafta boyunca denetimli PFMT'yi içermektedir [67]. Pesser kullanımı da tek başına veya PFMT ile birlikte düşünülmelidir. Bildirilen RKÇ'lerin gösterdiği gibi, AÜSS'de değil, vajinada bir şişkinlik hissetme veya görme gibi tipik POP semptomlarında bir faydanın beklendiğini bilmek önemlidir. Ürolojik açıdan bakıldığında, Üİ veya mesane boşalma problemlerini tedavi etmek için asemptomatik POP için konservatif tedaviye başlanması veriler tarafından desteklenmemektedir.

4.7.4.1.5 Pesser ile cerrahinin karşılaştırılması

Prospektif bir kohort çalışması, pesser tedavisine kıyasla cerrahi ile, istatistiksel olarak anlamlı olarak daha fazla kadının iyileşme bildirdiğini gösterdi [684].

4.7.4.1.6 Pelvik organ prolapsusu ve alt üriner sistem semptomlarının konservatif tedavisi için kanıt ve öneri özeti

Kanıt özeti	**Kanıt Düzeyi**
Pelvik taban kas tedavisi, ek pesser veya cerrahi tedavisi olmayan POP hastalarında AÜSS'yi altı aya kadar sürede iyileştirir.	2a
POP için pesser tedavisi veya cerrahi müdahale kullanılıyorsa, PFMT ek bir fayda göstermez.	2a

Öneriler	**Güç derecesi**
Vajinal bir pesser veya cerrahi müdahaleye ihtiyaç duymayan pelvik organ prolapsusu (POP) olan kadınları, alt üriner sistem semptomlarından (AÜSS) pelvik taban kas terapisinden (PFMT) potansiyel rahatlama sağlayabileceği konusunda bilgilendirin.	Güçlü
POP için pesser tedavisi veya cerrahi müdahale endikeyse, AÜSS sonucunu iyileştirmek için preoperatif PFMT önermeyin.	Güçlü

4.7.4.2 Pelvik organ prolapsus cerrahisi ve aşırı aktif mesane

Sadece birkaç çalışma, POP cerrahisinin OAB semptomları üzerindeki etkisini özel olarak ele almıştır. SUI'li kadınları hariç tutan on iki çalışmanın sistematik değerlendirilmesi, cerrahi öncesi ve sonrası AAM semptomlarını değerlendirdi [685]. Bir çalışma dışında tümü, OAB semptomlarının düzeldiğini bildirdi. Aynı yazarlar, meşli veya meşsiz POP cerrahisi geçiren 505 kadının prospektif bir analizini yaptı [686]. Semptomlar UDI soruları ile değerlendirildi ve her semptom rahatsız edici veya rahatsız edici değil şeklinde ikiye ayrıldı. Ortalama takip süresi 12.7 aydı. Rahatsız edici idrar sıklığı insidansı, kadınların %6,1'inde ortaya çıkan de novo semptomlarla %36.6'dan %14,6'ya düşmüştür. Rahatsız edici urgency semptomları kadınların %36,8'inde %12.9'a düştü ve %5.0'ında de novo semptomlar gelişti. Urge üriner inkontinans semptomları kadınların %21.2'sinden %6.1'ine düştü ve %5.3'ünde de novo semptomlar gelişti.

Bir gözlemsel çalışma, POP cerrahisi geçiren 87 kadında rahatsızlık dikkate alınmadan frequency ve urgency semptomlarını değerlendirdi ve frequency'de %75 ve urgency'de %83 oranında bir iyileşme gösterdi [687]. POP-Q evresinin etkisi, ameliyatın AAM semptomları üzerindeki etkisini etkilemiyor gibi görünmektedir [686,687].

Başka bir gözlemsel çalışma (n = 43), posterior onarımın AAM/DO üzerindeki etkisini değerlendirdi ve cerrahiden sonra her iki parametrede de %70-75'lik bir iyileşme oranı gösterdi [688].

4.7.4.3 Pelvik organ prolapsusu cerrahisi ve mesane çıkım obstrüksiyonu

BOO kriterleri ürodinamik değerlendirmeye dayanmaktadır. Pelvik organ prolapsusu Bölüm 4.5.2.2 ve 4.5.3.1'de açıklanan anatomik BOO olarak kategorize edilebilir.

4.7.4.4 Pelvik organ prolapsusu cerrahisi ve stres üriner inkontinans

Bu bölümün amacı, POP cerrahisi gerektiren ve ilişkili SÜİ'si olan (prolaps azalmasından önce veya sonra) kadınlara sunulan seçenekleri ele almak ve hiçbir kanıtı olmayan kadınlarda profilaktik anti-Üİ cerrahisinin değerini değerlendirmektir.

2018'de, anti-inkontinans prosedürü olan veya olmayan prolapsus cerrahisi üzerine on çalışmanın bir SR'si ve meta-analizi yayınlanmıştır [689]. Ek olarak, POP cerrahisi sonrası mesane fonksiyonunu değerlendiren on dokuz çalışmayı (n = 2.717) içeren bir Cochrane derlemesi, POP ve SUI'li kadınların, POP ve gizli SUI'li kadınların ve kontinental POP'lu kadınların analizlerini sundu [690].

4.7.4.4.1 Stres üriner inkontinanslı kadınlarda vajinal pelvik organ prolapsus cerrahisi

İki çalışmada ameliyat öncesi SÜİ tanısı konan ve vajinal POP cerrahisi geçiren hastalarda ameliyat sonrası SÜİ ele alındı [691, 692]. İki çalışma (n = 185 ve 134), ilk POP cerrahisinde miduretral sling (MUS) kullanımını tek başına POP cerrahisi ile karşılaştırdı. Postoperatif SÜİ için RR, kombine POP cerrahisi ve MUS grubu lehine 0.30 idi. Bu iki denemeden biri, aynı zamanda, ilk POP cerrahisinde veya SUI devam ederse üç ay içinde MUS yapılmasını karşılaştırdı [691]. On iki aylık takipte, postoperatif Üİ açısından gruplar arasında fark yoktu (RR 0.41); bununla birlikte, ilk ameliyat esnasında MUS yapılmayan kadınların %44'ü hiçbir zaman ameliyat gerektirmedi ve %29'u kuruydu.

4.7.4.4.2 Stres üriner inkontinanslı kadınlarda abdominal pelvik organ prolapsusu cerrahisi

Bir RCT, POP ve SUI'li 47 kadını abdominal POP cerrahi prosedürüne randomize etti; Burch kolposüspansiyonu olan veya olmayan sakrokolpopeksi gibi. Ek SÜİ cerrahisi, tek başına sakrokolpopeksi ile karşılaştırıldığında postoperatif SÜİ'yi iyileştirmedi (RR: 1.38) [693]. Bu bulgu, beş yıllık takip süresi boyunca tutarlı kalmıştır [694]. Başka bir RCT, POP ve SUI'li 113 kadında abdominal sakrokolpopeksiye MUS veya Burch kolposüspansiyonunun eklenmesini karşılaştırdı [695]. İki yıllık takipte, postoperatif SÜİ için RR, MUS grubu lehine 0,54 idi.

4.7.4.5 Kontinan kadınlarda vajinal pelvik organ prolapsus cerrahisi

Bir RKÇ, 220 kadında tek başına vajinal POP cerrahisini ile POP cerrahisine eşlik eden MUS cerrahisini karşılaştırdı. Postoperatif SÜİ, yalnızca POP cerrahisi olan 46/113 (%40.7) kadında, ek MUS'si olan 30/107 (%28.0) kadında (RR: 0.69) [690] meydana geldi.

4.7.4.5.1 Kontinan kadınlarda abdominal pelvik organ prolapsusu cerrahisi

İki RKÇ, abdominal sakrokolpopeksiye Burch kolposüspansiyonu eklenen (n = 189) veya eklenmeyen (n = 190) iki grubu karşılaştırdı ve eklenmesini destekledi. (de novo SUI için RR: 0.69) [696, 697].

4.7.4.5.2 Prolapsus ve gizli stres üriner inkontinansı olan kadınlarda vajinal pelvik organ prolapsus cerrahisi

Tek başına vajinal POP onarımı yapılan toplam 194 kadın ve birincil cerrahi sırasında ek MUS uygulanan 174 kadından oluşan beş RKÇ belirlendi [666, 698-701]. Postoperatif SÜİ'nin RR'si MUS grubu lehine 0.38 idi.

4.7.4.6 Kombine olarak yapılan pelvik organ prolapsusu ve stres üriner inkontinans cerrahisi ile ilişkili advers olaylar

MUS'un eşlik ettiği vajinal POP cerrahisi ile ilgili altı RKÇ'den elde edilen veriler, advers olayları değerlendirmek için bir araya getirildi [666,691,692,699-701]. Urge üriner inkontinans, kombinasyon cerrahisi yapılan hastalarda tek başına POP cerrahisi yapılan hastalara kıyasla daha az sıklıktaydı (%28'e karşı %42; RR: 0.7), ancak işeme problemine eğilim daha belirgindi. Ameliyatla doğrudan ilişkili advers olaylar, mesane perforasyonu, uretral yaralanmalar ve banda maruz kalma gibi ciddi advers olaylardı. (%28'e karşı %15; RR: 1.8); RR 1.7) [689].

Özetle, hem POP hem de UI'yi tedavi etmek için farklı prosedürler kullanan çalışmaların sonuçlarını genelleştirmek zordur. Kombine işlem ile ameliyat sonrası SÜİ oranı daha düşük ancak işeme semptomları ve komplikasyon oranları daha yüksek görünmektedir. MUS kullanan çalışmalar, kombine prosedürlerle UI sonuçlarında, diğer anti-UI prosedürleri kullanıldığında olduğundan daha önemli farklılıklar göstermiştir. MUS ile POP için kombine cerrahiden sonra daha fazla kadının kontinan olmasına rağmen, potansiyel faydalara karşı dengelenmesi gereken potansiyel yan etkiler olduğu dikkate alınmalıdır.

4.7.5 ***Hem pelvik organ prolapsusu hem de stres üriner inkontinansı olan kadınlarda cerrahi için kanıt ve öneriler özeti***

Kanıt özeti	**Kanıt Düzeyi**
POP ve ÜİI'ı olan kadınlar	
POP ve stres ÜİI için cerrahi, tek başına POP cerrahisinden daha kısa vadede ÜİI tedavisi için daha yüksek bir başarı gösterir.	1a
Tek başına POP cerrahisine karşı POP ve SÜİI için cerrahinin göreceli uzun vadeli yararına dair çelişkili kanıtlar vardır.	1a
POP + SÜİI için kombine cerrahi, tek başına POP cerrahisinden daha yüksek advers olay riski taşır.	1a
POP'u olan kontinan kadınlar	
Kontinan POP'lu kadınlar ameliyat sonrası SÜİI geliştirme riski altındadır.	1a
Profilaktik bir anti-ÜİI prosedürünün eklenmesi, postoperatif UI riskini azaltır, ancak advers olay riskini artırır.	1a
POP ve OAB'ı olan kadınlar	
POP'un cerrahi onarımının AAM semptomlarını iyileştirebileceğini gösteren bazı düşük düzeyde tutarsız kanıtlar vardır.	2b

Semptomatik veya gizli stres üriner inkontinansı (SUI) olan rahatsız edici pelvik organ prolapsusu (POP) dolayısı ile ameliyat gerektiren kadınlar için öneriler	**Güç derecesi**
Sadece kombine cerrahinin potansiyel riskleri ve faydaları ve tek başına POP cerrahisinin potansiyel riskleri ve faydaları hakkında tam bir tartışmadan sonra POP ve SUI için eşzamanlı cerrahi önerin.	Güçlü
Kadınları, tek başına prolapsus cerrahisine kıyasla kombine prolapsus ve anti-üriner inkontinans cerrahisi ile artan advers olay riski hakkında bilgilendirin.	Güçlü
Semptomatik veya gizli SUI'si olmayan rahatsız edici POP için ameliyat gerektiren kadınlar için öneriler	**Güç Derecesi**
Kadınları prolapsus cerrahisinden sonra de novo SUI geliştirme riski olduğu konusunda bilgilendirin.	Güçlü
Kadınları, POP ve SUI için kombine cerrahinin yararının, tek başına prolapsus cerrahisine kıyasla artan advers olay riskinden daha ağır basabileceği konusunda bilgilendirin.	Güçlü

4.8 Üriner fistüller

Üriner fistüllerin tanı ve tedavisine yönelik kanıtlar genellikle düşük seviyelidir ve geniş vaka serileri ile konsensusların birleşiminden müteşekkildir. Özellikle obstetrik ve non-obstetrik fistüllerin epidemiyolojisi, etiyolojisi, tanısı, tedavisi ve önlenmesi detaylı bir şekilde 2016 ICI Konferansı'nda tanımlanmıştır [702]. En sık görülen non-obsretrik fistüller iyatrojeniktir ve çoğunlukla pelvik cerrahilerden (benign ya da malign sebeple yapılan histerektomiler, sistektomiler ve ürolojik cerrahiler) kaynaklanır. Pelvik cerrahi esnasındaki risk, rezeksiyonun karmaşıklığına, primer hastalığının büyüklüğüne ve radyoterapi öyküsünün olmasına (özellikle nükslerde) bağlı olarak artar. Öncelikli tedavi olarak radyoterapi alındıktan sonra gelişen fistüller çoğunlukla tümör nüksünün bir işaretidir.

4.8.1 ***Epidemiyoloji, Etiyoloji ve Patofizyoloji***

4.8.1.1 Obstetrik fistüller

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre fistüller Asya'da ve sahraaltı Afrika ülkelerinde 2 milyondan fazla kadını etkilemektedir. Popülasyon çalışmalarından elde edilmiş fistül prevalansı 1000 hamilelikte 0.29'dur [703]. Düşük kaliteli obstetrik bakım, personelin sorumsuzluğu, geç sevk ve düşük hemşirelik standartları sağlık sistemi nedenleri olarak tanımlanmıştır [703]. Başlıca bireysel risk faktörleri; birinci evlilik yaşı, kısa boy, erkek bebeğe hamilelik, antenatal bakıma erişememek, düşük sosyoekonomik durum, düşük sosyal sınıf, işsizlik ve düşük eğitim seviyesidir [704-706]. Obsetrik fistüllerin küresel ve bireysel sağlıkta zararlı sonuçları vardır ve bunlar malnutrisyon, seksüel disfonksiyon, anksiyete, depresyon, insomnia, sosyal izolasyon, yoksullasma ve özkıyım ile ilişkilidir [707-708].

4.8.1.2 İyatrojenik fistüller

Gelişmekte olan ülkelerde vezikovajinal fistüllerin (VVF) kaynağı genellikle kötü obstetrik bakımdır. Bununla birlikte gelişmiş ülkelerde vezikovajinal fistüllerin esas kaynağını jinekolojik ve pelvik cerrahiler oluşturur.

4.8.1.2.1 Jinekolojik cerrahi sonrası

Benign sebeplerle yapılan histerektomide (%65-70), malign sebepler sebebiyle yapılan histerektomide ve sezeryanda(%6) üriner tract yaralanması gelişmiş ülkelerde postoperatif vezika vajinal fistüllerin başlıca sebebidir [709-710]. Histerektomi sonrasında görülen pelvik organ fistülu riski %0.1'den %4'e kadar değişmektedir [711].

Fistüller primer ya da nüks eden malignitelerin bir sonucu olarak ortaya çıkabildiği gibi cerrahi, radyoterapi ve veya kemoterapi ile yapılan kanser tedavilerinin bir sonucu olarak da ortaya çıkabilir.

İnvaziv servikal kanser nedeniyle radikal histerektomi yapılmış 536 kadının dahil edildiği bir çalışmada vakaların %1,5'unfa mesane yaralanması gelişirken bunun %2.6'sında veziko vajinal fistül ve %2.4'ünde de üretero vajinal fistül gelişmiştir [712]. Genel olarak, basit histerektomilere kıyasla (benign sebeplerle yapılan abdominal ya da vajinal histerektomiler) malignite sebebiyle yapılan radikal histrektomilerde ürogenital fistül gelişme oranı 9 kat daha fazladır [713]. Pelvik eksantrasyon esnasında yapılan mesane koruyucu teknikler fistül oluşum riskini arttırabilir [714].

4.8.1.2.2 Radyasyon fistülü

Herhangi bir öngörücü faktör tanımlanmamış olmakla beraber [716] fistül riski postoperatif eksternal radyasyonda (%1.9), introvajinal brakiterapiye (%0.8) [715] göre daha yüksek gözükmekteydi. Bu durum çok büyük ihtimalle radyasyonun formu, verildiği alan ve verilen dozu ile tümörün tipi ve evresinden kaynaklı verinin heterojenitesinden kaynaklanmaktadır.

4.8.1.2.3 Veziko vajinal fistüllerin Nadir sebepleri

Pesserler, seks oyuncakları, kupalar gibi yabancı cisimler veziko vajinal fistüllerin geç dönemde ortaya çıkmasına sebep olabilir [717-719]. Ketamin suistimalinin de fistül oluşumundan sorumlu olabileceği gösterilmiştir [720].

4.8.1.3 Üriner fistül epidemiyolojisi, etiyolojisi ve patofizyolojisi için kanıt özeti

Kanıt Özeti	**Kanıt Düzeyi**
Radikal cerrahi geçiren malign hastalığı olan kadınlarda, basit cerrahi prosedürler geçiren benign hastalığı olan kadınlara göre idrar yolunda yaralanma ve ardından fistül oluşumu riski daha yüksektir.	2
Jinekolojik kanser için radyoterapiyi takiben fistül oluşum oranı cerrahi tedaviyi takip eden oran ile aynı görünmektedir.	4

4.8.2 ***Sınıflama***

Vezikovajinal fistüllerin sınıflama sistemlerinin çokluğu nedeniyle ortak bir sınıflamanin uyarlanması gerekmektedir. Waaldjik ve Goh sınıflamaları tanı ve tedavi için yaygın bir şekilde kullanılmaktadır [721-723]. Bunlar esasında obsettik fistüller için dizayn edilmiştir ve iyatrojenik fistüller için kullanımı daha azdır [724]. Waaldjik sınıflaması fistülün yeri ve büyüklüğüne dayanır ve üç ana kategoriye ayrılır: tip 1 uretranın dahil olmadığı fistüller; tip 2 uretranın dahil olduğu (sirkumferansiyel ve non sirkumferansiyel olarak 2 alt gruba ayrılır) fistüller; tip 3 ürüner sistemin diğer kısımlarının dahil olduğu fistüller. Goh sınıflaması da uretranın dahil olduğu ya da olmadığı durumları kullanırken fibrozisin derecesini de hesaba katar. DSÖ sınıflaması da obsetrik fistüller için geliştirilmiş olup onları basit ve kompleks olarak ikiye ayırır.

Tablo 6: Uyarlanmış WHO Fistül Sınıflandırması* [703]

İyi prognozlu basit fistül	**Belirsiz prognozlu kompleks fistül**
• Tek fistül < 4 cm • Veziko-vajinal fistül • Kapatma mekanizması dahil değil • Çevresel kusur yok • Minimum doku kaybı • Üreterler dahil değil • İlk onarım denemesi	• Fistül > 4 cm • Çoklu fistül • Rekto-vajinal karışık fistül, servikal fistül • İlgili kapatma mekanizması • Skar varlığı • Çevresel kusur • Kapsamlı doku kaybı • İntravajinal üreterler • Başarısız önceki onarım • Radyasyon fistülü

**Bu sınıflandırma başlangıçta obstetrik fistül için geliştirilmiş olsa da, iyatrojenik fistül için de geçerli olabilir.*

4.8.2.1 Üriner fistül sınıflandırması için tavsiye

Öneriler	Güç derecesi
Bu konu alanında terminolojiyi standardize etmeye çalışmak için üriner sistem fistülleri için bir sınıflandırma sistemi kullanın.	Güçlü

4.8.3 ***Tanısal değerlendirme***

İdrar kaçağı, ürogenital fistüllerin ayırıcı belirtisidir. Kaçak çoğunlukla ağrısızdır ve eğer pozisyon bağımlı ise aralıklı olabilir ancak çoğunlukla devamlıdır. Ne yazık ki genitoüriner ya da gastrointestinal yaralanmanın introoperatif tanısı vakaların ancak yarısında yapılabilmektedir [725]. Vezikovajinal fistüllerin tanısı çoğunlukla klinik değerlendirme ve uygun görüntüleme ya da laboratuvar çalışmalarının kombinasyonu ile yapılabilmektedir. Direkt inspeksiyon, sistoskopi, renkli sıvılarla retrograd mesane dolumu ya da boyanmayı görmek için vajinaya tampon yerleştirilmesi, vezikovajinal fistüllerin tanısını kolaylaştırabilir. Üreterovajinal ve vezikovajinal fistüllerin ayrımını yapmak için çift boya testi bazı vakalarda kullanışlı olabilir [710]. Ekstravaze olmuş ya da toplanmış sıvıdan kreatinin seviyesinin ölçülmesi, kaçak sıvının idrar olduğunu doğrulayacaktır. Kontrastlı BT geç boşaltma fazında üriner fistüllerin tanısında güvenilirdir ve aynı zamanda üreterin bütünlüğünü ve ilişkili olabilecek muhtemel urinomalari da gösterir. MRG, özellikle T2 sekansında, fistüle ilişkin tanısal bilgi verir [726].

4.8.4 ***Fistüllerin yönetimi***

4.8.4.1 Veziko vajinal fistüllerin yönetimi

4.8.4.1.1 Konservatif tedavi

4.8.4.1.1.1 Spontan kapanma

Bildirilen spontan kapanma oranı % 13 +-23 olmakla birlikte [727] bu durum genellikle küçük fistüllerde (<1 cm) geçerlidir [702, 728]. Bu nedenle erken müdahale genellikle üriner kateterizasyon ya da diversiyondur fakat fistül oluşumunun gözlendiği ilk 2 haftada cerrahi eksplorasyon ve tamir düşünülmelidir.

4.8.4.1.1.2 Farmakoterapi

Birçok vakada östrojen, östrojen progesteron kombinasyonları ya da lüteinleştirici hormon salgılatan hormon analogları ile yapılan amenore indüksiyonu sonrasında, sezeryanı takiben özellikle küçük (<7 mm) üreterouterin ya da vezikouterin fistüllerin başarılı kapanması rapor edilmiştir [729-735]. Fibrin yapıştırıcı kullanımı ile martius flap çeviriminin etkinliğini karşılaştıran bir kontrollü randomize çalışmada iki tedavi arasında önemli bir fark bildirilmemiştir [736].

4.8.4.1.1.3 Palyasyon ve cilt bakımı

Tanı ve tamir arasındaki ara dönemde üriner inkontinans pedleri kronik idrar kaçağının sebep olacağı cilt komplikasyonlarının engellenmesi amacıyla kullanılabilir. Bariyer kremler ya da lokal östrojen kullanımı da düşünülebilir [737, 738].

4.8.4.1.1.4 Beslenme

Malignite, radyoterapi ya da diversiyon cerrahisi sonrası gelişen fistüllerde beslenme desteği çok önemlidir [739-741].

4.8.4.1.1.5 Fizyoterapi

Ekstremite zayıflığı, düşük ayak ve kontraktürü olan fistül hastalarında preoperatif yönetim ve rehabilitasyon için fizyoterapistin sürece erken katılımı elzemdir [742-743].

4.8.4.1.1.6 Antimikrobiyal terapi

Genital ya da üriner yollardaki aktif enfeksiyon cerrahiden önce tedavi edilmelidir [744].

4.8.4.1.1.7 Danışmanlık

Cerrah tarafından yapılan güvenilir ve gerçekçi bir danışmanlık ve hemşire ekibinin ya da fistül hastalarında deneyimi olan danışmanların sürece katılımı arzu edilir.

4.8.4.1.2 Cerrahi yönetim

4.8.4.1.2.1 Cerrahinin zamanlanması

Kontrol edilmemiş vaka serilerindeki bulgular erken (3 hafta içinde) ya da geç (3 aydan sonra) fistül onarımının iyileşmede fark yaratmadığını gostermiştir.

4.8.4.1.2.2 Cerrahi yaklaşımlar

Vajinal prosedürler

Ürünler fistüllerin tamirinde uygulanan iki ana kapama tekniği bulunmaktadır; klasik saucerisation/parsiyel kolpoklezis [727] ve daha sıklıkla kullanılan tabakalar halinde tamir ya da flap ayırma tekniği [745]. Bu iki tekniğin sonuçlarını kıyaslayan bir veri bulunmamaktadır.

Abdominal prosedürler

Yüksek fistüller vajinal kubbeye fikse ise ve vajinal yaklaşımla ulaşımı olanaksızsa abdominal yolla tamir endikedir. Transvezikal tamirin avantajı tamamıyla ekstraperitoneal olmasıdır. Basit transperitoneal tamir daha az kullanılmakla birlikte bazıları tarafından laparoskopik yaklaşım ile tercih edilmektedir. Transperitoneal ve transvezikal prosedürlerin kombinasyonu sezeryan kesilerini takiben gelişmiş fistüllerin tamirinde değerlendirilebilir. Abdominal ve vajinal yaklaşımları kıyaslayan bir randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. İkinci ve daha fazla olan tamirler ilk tamirler kadar başarılı olmamaktadır [746].

Fistül kenarının tıraşlandığı ve tıraşlanmadığı vakaları karşılaştıran tek bir randomize kontrollü çalışma vardır. Başarı oranlarını bir farklılık olmamakla beraber tıraşlanmış vakalardaki başarısız tamirler tıraşlanmamış vakalardakinden daha fazla nüks oranına sahiptir ve bunlar daha küçüktür [747].

Laparoskopik ve robotik prosedürler

Küçük serilerde bu tekniklerin kullanıldığı raporlanmıştır ve laparoskopik tamir robot yardımıyla ya da yardımsız yapılabilir ancak bunların alternatif cerrahi yaklaşımlarla kıyaslanması mümkün değildir.

Doku interpozisyonu

Veziko vajinal fistül cerrahisi sırasında doku flapları ilave katmanlar olarak tamire sıklıkla eklenir. Bu flaplar sıklıkla ilk tamir girişiminden sonra radyoterapi kaynaklı (ileride tanımlanacaktır) fistüllerde, iskemik ya da obstetrik fistüllerde, büyük fistüller ve kötü doku kalitesinden ötürü zor ya da müphem kapama öyküsü olan fistüllerde rekürrensi önlemek amacıyla geliştirilmiştir. Yine de komplike olsun ya da olmasın bu tarz flapların sonuçları iyileştirdiğine yönelik yüksek kaliteli kanıtlar mevcut değildir.

Postoperatif Yaklaşım

Postoperatif yönetimde etkinliği gösterilmiş yüksek seviye kanıtı olan bir yaklaşım bulunmamakla birlikte bildirilen serilerin bir çoğunda 10 gün ve daha fazla süren kateter drenajının komplike ya da radyasyon ilişkili fistüllerde kullanıldığı belirtilmiştir (3 haftaya kadar). kateter çekiminden önce yapılan postop sistografi, miksiyon fazıyla yapılmadıysa ya da fistül mesane boynundaysa persistan fistülleri kaçırabilir.

4.8.4.1.3 VVF Komplikasyonlarının yönetimi

VVF'lerin komplikasyonları oldukça çeşitli olup bunlar bazısı aşağıdakiler gibidir;

- Fistülün perzistansı veya fistülün nüksetmesi
- Üriner inkontinans perzistansı veya nüksü
- Daha önce olan AÜSS'nin perzistansı ya da yeni başlamış AÜSS (yeni gelişmiş aşırı aktif mesane semptomları ve/veya stres inkontinans dahil)
- Enfeksiyonlar: yara yeri ve üriner sistem enfeksiyonları/ ürosepsis
- Üreter obstrüksiyonu (bağlanması, fibrozis ya da yaralanma)
- Mesane çıkım obstrüksiyonu (meatus stenozu, uretral striktürler, mesane boynu obstrüksiyonu)
- Mesane kontraktürü
- Vajinal stenoz
- Seksüel disfonksiyon (vajinismus/disparoni)
- Nadir komplikasyonlar (granülom/divertikül oluşumu)
- Nörolojik komplikasyonlar (düşük ayak, nörojenik mesane)
- Psikolojik travma (sosyal izolasyon, boşanma, psikiyatrik hastalıklar)
- İnfertilite

Fistül tamirlerinin komplikasyonlarının yönetimine ve tedavisine ilişkin literatür kısıtlı olup bunların birçoğu uzman görüşüdür. Herhangi bir kanıta dayalı rehberlik sağlamak olanaksızdır.

4.8.4.2 Radyasyon Fistüllerinin Yönetimi

Modifiye edilmiş cerrahi teknikler sıklıkla gereklidir ve aslında, aynı tekniklerin hem cerrahi hem de radyasyon sonrası fistüllere uygulandığı durumlarda, radyasyon sonrası fistüllerden elde edilen sonuçlar sürekli olarak daha kötü olmuştur [748]. Radyoterapi ile ilişkili birçok fistülü çevreleyen geniş alan anormalliği nedeniyle, yaklaşımlar arasında; kalıcı üriner ve/veya fekal diversiyon [748, 749], önce üriner ve fekal diversiyon ve rekonstrüksiyon sonrasında seçilmiş vakalarda daha sonra undisversiyon ameliyatı yer alır. Yaşam beklentisinin kısa olduğu düşünülen durumlarda üreterik oklüzyon işlemi daha uygun olabilir.

4.8.4.3 Üreter Fistüllerinin Yönetimi

4.8.4.3.1 Genel Prensipler

Üreter yaralanması riski daha yüksek olan hastalar, yaralanmayı önlemek ve yaralanmayı hemen tanımak için üreteri ve kan beslemesini tanımlayabilen ve koruyabilen deneyimli cerrahlara ihtiyaç duyar. İntraoperatif yaralanmalarda acil müdahale yapılırken; debridman, uygun kanlanma ve internal drenajı sağlayan stent kullanılarak yapılan gerilimsiz anastomoz prensiplerine göre gerçekleştirilmelidir [750]. İlgili abdominal veya pelvik cerrahi sonrası iyileşmesi beklenenden daha yavaş olan hastalarda, herhangi bir sıvı sızıntısı varsa ve pelvikalisiyel sistemde beklenmedik bir dilatasyon varsa, Üst üriner sistem yaralanmasının geç prezentasyonundan şüphelenilmelidir.

Bir cerrahi yaklaşımın diğerine tercih edilmesini destekleyen hiçbir kanıt bulunmamakla birlikte, onarımın standart doku onarımı ve güvenli anastomoz ilkelerine uyması ve deneyimli bir ekip tarafından yapılması gerektiği konusunda fikir birliği vardır. internal ya da eksternal drenaj yöntemiyle konservatif yaklaşım olasıdır, mümkün olan durumlarda stent ve nefrostomi ile endolüminal yaklaşım uygulanabilir, gerekli durumlarda ise erken (<2 hafta) veya geç (> 3 ay) cerrahi tamir yapılmalıdır [751]. Onarım sonrası takip hastalarında üreter darlığı gelişimini fark etmek ve böbrek fonksiyonlarının kötüleşmesini önlemek için fonksiyonel ve anatomik görüntüleme kullanılmalıdır.

4.8.4.3.2 Üreterovajinal Fistüller

Histerektomilerden sonra erken postoperatif fazda meydana gelen üreterovajinal fistüller üroloji pratiğinde üst üriner sistemde en sık görülen fistüllerdir. Açık ya da laparoskopik jinekolojik cerrahi geçiren 3141 kadında yapılan randomize kontrollü bir çalışmada profilaktik yerleştirilen üreteral stentlerin düşük riskli (%1) üreterik yaralanmalarda anlamlı bir değişiklik yapmadığı görülmüştür [752].

Endoskopik yönetim bazı zamanlarda retrograd stentleme, perkütan nefrostomi ve eğer pelvikalisiyel dilatasyon varsa antegrad stentleme ya da üreteroskop yardımı ile üreterin bütünlüğünün yeniden sağlanmasıyla mümkündür [753]. Ancak uzun dönemli başarı oranı bilinmemektedir. Eğer endolüminal teknikler başarısız olursa ya da sonuç sekonder strüktürle sonuçlanırsa tamir için abdominal yaklaşım standarttır ve uç uca anastomoz, Psoas hitch veya Boari flep yöntemleri kullanarak mesaneye reimplantasyon, rekonfigürasyon yaparak ya da yapmayarak barsak segmenti ile değişim gerekebilir. Son çare olarak kötü çalışan bir böbrek ile iyi çalışan bir kontralateral böbrek varlığında nefrektomi düşünülebilir [754-758].

4.8.4.3.3 Üretrovajinal fistüllerin yönetimi

4.8.4.3.3.1 Etyoloji

Üretrovajinal fistüller nadir olsa da yetişkinlerde çoğunlukla iyatrojeniktirler. Sebepleri arasında stres üriner inkontinans tedavisinde kullanılan hacim artırıcı ajanlar ya da sentetik askılar, uretral divertikulum cerrahisi ve genital rekonstrüksiyon sayılabilir. Işınlama ve hatta tamponlarla yapılan konservatif prolapsus tedavisi de fistül oluşumuna sebep olabilir.

4.8.4.3.3.2 Tanısal Değerlendirme

Üç swab testini içeren bir klinik vajinal muayene sıklıkla üretrovajinal fistül tanısı koymak için yeterlidir. Üreteroskop ve sistoskop fistülün yerini ve uzanımını değerlendirmede kullanılabilir. Tanıda zorlanılan durumlarda voiding sistoüretrografi ya da US faydalı olabilir. 3D-MRG ya da BT görüntüleme de anatomiyi daha geniş bir şekilde ortaya koyabilmek için tercih edilmeye başlanmıştır [759, 760].

4.8.4.3.3.3 Cerrahi Yaklaşım

Cerrahi seçimi fistülün boyutuna, yerine, etyolojisine ve doku kaybının büyüklüğüne bağlıdır. Rekonstrüksiyonun temellerini esas olarak fistülü tanımlamak, vajen duvarı ve uretra arasında bir zemin yaratmak, uretral duvarı sızdırmayacak şekilde kapatmak ve son olarak doku interpozisyonu ve vajinal duvarın kapatılması oluşturur.

Bir vaka serisinde vajinal yaklaşımın başarı oranının ilk denemede %70, ikinci denemede %92 olduğu; buna karşın abdominal yaklaşımın vakaların ancak %58'inde başarılı olduğu bildirilmiştir [761]. Vajinal yaklaşımda operasyon süresi daha kısadır, daha az kan kaybı olur ve yatış süresi daha kısadır.

Birçok yazar birbirine benzer VVF tamir yöntemi tanımlamıştır ve bunların birincil kapanma oranları %53-95.4 arasındadır. 71 kadının dahil edildiği bir seride vajinal yaklaşımla tedavi edilen UVF'lerde ilk vajinal müdahalede kapanma başarısı oranı %90.1 olarak bildirilmiştir. Ayrıca %7.4'ü de ikinci vajinal müdahalede kapanmıştır. Başarılı kapanma oranına rağmen vakaların %52'sinde stres üriner inkontinans gelişmiştir. Stres üriner inkontinans hastaları sentetik ya da otolog askılarla tedavi edilmiştir ve bu hastaların %60'ı tamamen kurumuş %32'si de daha iyi olmuştur. %5.6 oranında uretral obstrüksiyon gelişmiştir ve bunlar uretral dilatasyon ve üretrotomi ile tedavi edilmiştir [762].

4.8.4.3.3.4 Flapler ve neo-uretra
Uretral sütür hattını kapatmak için kullanılabilecek en basit flap vajinal ilerletme flapidir. Labial doku pediküllü cilt flepi olarak kullanılabilir. Labia derisi uretral defekti kapatmak için yama olarak kullanılabildiği gibi tübüler neo-uretra yapmak için de kullanılabilir [763-764]. Neo-uretra konstrüksiyonu sıklıkla travmatik etyolojilerde tanımlanmıştır. Bazı vakalarda transpubik yaklaşım kullanılmıştır [765]. Raporlanan vaka sayıları küçüktür ve uzun süreli fistül kapanma sonuçlarına ve kontinans oranlarına ait veri yoktur. Altta yatan bulbokavernöz doku pediküllü flepe dahil edilebilir ve büyük ihtimalle daha iyi vaskülarizasyon ve tamir için doku hacimlenmesi olanağı sunar. Bu, ameliyat sonrası rahatsız edici SÜİ'nin meydana gelebileceği durumlarda, daha sonra bir askının daha güvenli bir şekilde yerleştirilmesine izin verebilir [766, 767].

4.8.4.3.3.5 Martius Flap
Obstetrik fistül tamirinde Martius labial bulbokavernöz kas/yağ flap'ının herhangi bir faydası olduğu görülmemiştir. Yine de Martius flap, iyi vaskülarize doku ile ilave hacim ihtiyacı olan genitoüriner fistül tamirinde önemli bir yardımcı önlemdir [768]. Obstetri dışı etyoloji serileri küçüktür ve hepsi de retrospektiftir. Prospektif veri olmadığı gibi randomize çalışma da yoktur [769]. Üretrovajinal fistül tamirinde Martius flap kullanma endikasyonu belirsiz kalmıştır.

4.8.4.3.3.6 Rektus kas flapı
Bazı yazarlar tarafından tanımlanmıştır [770, 771].

4.8.4.3.3.7 Alternatif Yaklaşımlar
Alternatif bir retropubik retro-uretral teknik Koriatim tarafından tanımlanmıştır [772]. Bu yaklaşım bir üretrovezikal flape tüp biçiminde kontinan bir neo-uretra yapmak için elle şekil vermeye olanak sağlar.

4.8.4.4 Üriner fistül tedavisi için kanıt ve tavsiyelerin özeti

Kanıt özeti	**Kanıt Düzeyi**
Cerrahi fistüllerin spontan kapanması meydana gelir ve oranı kesin olarak belirlemek mümkün olmasa da küçük fistüller için daha olası görünmektedir.	3
Onarım zamanlamasının bir fistülün başarılı bir şekilde kapanma şansı üzerinde bir fark yarattığına dair bir kanıt yoktur.	3
Vajinal, abdominal, transvezikal ve transperitoneal yaklaşımlarla VVF'lerin onarımı için farklı başarı oranlarına dair yüksek kalitede kanıt yoktur.	3
Başarılı bir fistül onarımı için sürekli bir mesane drenajı periyodu çok önemli olabilir, ancak bir rejimi diğerine göre destekleyecek yüksek düzeyde kanıt yoktur.	3
Herhangi bir spesifik ortamda kullanımlarını destekleyen çok az kanıt olmasına rağmen, abdominal veya vajinal prosedürlerde çeşitli interpozisyonel greftler kullanılabilir.	3
Radyasyon sonrası fistüller	
Radyasyon fistülünün başarılı bir şekilde onarılması, onarımı gerçekleştirmek için önceden üriner diversiyon ve ışınlanmamış dokuların kullanılmasını gerektirebilir.	3
Üreter fistülleri	
Profilaktik üreter stent yerleştirilmesi, jinekolojik cerrahi sırasında üreter yaralanması riskini azaltmaz.	2
Nefrostomi ile birlikte antegrad endoluminal distal üreter oklüzyonu, terminal fazda malign fistül sebepli idrar kaçağını hafifletir.	4
Üretro-vajinal fistüller	
Üretro-vajinal fistül onarımı; SÜİ, uretral darlık ve uretral kısalma ile komplike olabilir ve bu da uzun süreli takip gerektirebilir.	3

Öneriler	**Güç derecesi**
Genel	
Yazarlar, fistül onarımı sonrası sonuçları bildirirken fistül kapanma oranları ile postoperatif üriner inkontinans oranları ve takibin düzenlendiği zaman arasında net bir ayrım yapmalıdır.	Güçlü
Rutin jinekolojik cerrahi sırasında yaralanmalara karşı profilaksi olarak üreter stentlerini rutin olarak kullanmayın.	Güçlü

Pelvik cerrahi sonrası hastalarda ameliyat sonrası sıvı sızıntısı veya pelvikalisiyel dilatasyon meydana gelirse veya drenaj sıvısı yüksek düzeyde kreatinin içeriyorsa üreter yaralanması veya fistülden şüphelenin.	Güçlü
Özellikle doğrudan görsel inceleme veya sistoskopinin negatif olduğu durumlarda, üriner fistül teşhisi ve lokalizasyonu için üç boyutlu görüntüleme tekniklerini kullanın.	Zayıf
Üst üriner sistem fistüllerini, bu tür uzmanlık ve olanakların mevcut olduğu durumlarda, başlangıçta konservatif veya endoluminal tekniklerle yönetin.	Zayıf
Cerrahi prensipler	
Fistül cerrahisine dahil olan cerrahlar, her hasta için uygun bir prosedür seçmek için uygun eğitim, beceri ve deneyime sahip olmalıdır.	Zayıf
Fistül onarımı öncesi ve sonrası cilt bakımı, beslenme, rehabilitasyon, danışmanlık ve desteğe uygun şekilde özen gösterilmelidir.	Zayıf
Herhangi bir ödem, iltihaplanma, doku nekrozu veya enfeksiyon çözüldüğünde, fistül onarımının zamanlamasını bireysel hasta ve cerrah gereksinimlerine göre ayarlayın.	Zayıf
Fistül onarımını takiben iyileşme doğrulanana kadar mesanenin sürekli olarak boşaltıldığından emin olun (uzman görüşü şunu önermektedir: basit ve/veya cerrahi sonrası fistüller için on ila on dört gün; karmaşık ve/veya radyasyon sonrası fistüller için on dört ila yirmi bir gün).	Zayıf
Üriner ve/veya fekal diversiyonların gerekli olduğu durumlarda, onarım için ışınlanmış doku kullanmaktan kaçının.	Zayıf
Radyasyonla ilişkili fistül onarımı yapıldığında interpozisyon grefti kullanın.	Zayıf
Uygunluk ve yeterliliğe göre açık, laparoskopik veya robotik teknikler kullanarak abdominal bir yaklaşımla kalıcı üretero-vajinal fistülü onarın.	Zayıf
Üretro-vajinal fistül tercihen vajinal bir yaklaşımla onarılmalıdır.	Zayıf

4.9 Üretral Divertikul

Kadın üretral düvertikülü; üretral duvarın tamamının ya da yalnızca üretral mukozanın, periüretral dokular ve anterior vaginal duvar arasında yer alan, kese benzeri bir protrüzyonudur.

4.9.1 Epidemiyoloji,etyoloji ve patofizyoloji

Üretral divertikul yaygın olmayan bir durumdur ve tahmini prevalansı %1-6'dır. 3.basamak tedavi merkezlerine sevk edilen ve alt üriner sistem semptomları (LUTS) olan kadınlar arasında %10'a kadar prevalans bildirilmiştir [773]. Ancak birçok hasta asemptomatiktir veya yanlış tanı almaktadır, bu nedenle gerçek insidansı bilinmemektedir [774-776]. Durumun nadir olması göz önüne alındığında, çoğu çalışma küçük ve tek merkezli olmaktadır. Üretral divertikülün; tekrarlayan obstrüksiyon, enfeksiyon, periüretral bezlerin lümen içerisine doğru rüptürü gibi üretral kavitede epitelizasyona yol açan durumlarda arttığı düşünülmektedir [774].

İatrojenik üretra hasarı da patofizyolojide rol oynayabilir. Üretral divertikül tanılı hastaların %20'sinde üretral operasyon, genişleme ve travmatik doğum öyküsü mevcuttur[774, 777]. Sentetik subüretral sling varlığının da iatrojenik üretral divertikül gelişimiyle ilişkisi raporlanmıştır [778- 780].

4.9.2 Sınıflandırma

Tablo 7: Karakteristiklere göre kadın uretral divertikülü için sınıflandırma sistemi*

Lokalizasyon	Miduretral Distal Proksimal Boylu boyunca
Yapı	Tekli Multipl Eyer şeklinde
Bağlantı	Proksimal Miduretral Distal Gösterilebilen bağlantının olmaması
Kontinans	Stres Üİ Kontinan İşeme sonrası damlama Mikst İnkontinans

Üretral divertikülün sınırlı LNS C3 sınıflandırması [777, 781, 782].

4.9.3 ***Tanısal Değerlendirme***

Üretral divertirküllerin ağrı, sıkışma, sık idrara çıkma, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, vainal akıntı, disparoni, işeme güçlüğü, urge inkontinnas gibi [783] sık karşılaşılan semptomları diğer alt üriner sistem disfonksiyonlarında da sık görülür. Sonuç olarak üretral divertikül açısından patognomik semptom bulunmamaktadır. Birçok üretral divertikül hastası asemptomatiktir ancak üretral divertikül hastaları sıklıkla palpabl üretral kitle ile kliniğe başvurur. Üretradan pürülan eksüdatif akıntının görülmesi ve divertikül içerisinde taş gelişimi mümkündür.

Üretral divertikül tanısı fizik muayene, VCUG ve MRG ile konulabilir. Tanıda kullanılabilecek diğer yöntemler; üreterosistoskopi, endokaviter (sıklıkla transvajinal- bazen transüretral) pelvik US ve çift balon üretrografi.

Üretral divertikül tanılı kadınlarda tanıyı doğrulayacak en iyi yöntem nedir sorusu henüz hiçbir tanısal yaklaşım çalışmasında değerlendirilmemiştir. Ancak 27 vakalık bir seride üretral divertikülün büyüklük ve genişlemesini göstermede MRG'nin VCUG'ye kıyasla daha iyi tanısal sonuçları olduğu raporlandı [784]. 60 vakalık bir diğer çalışmada ise MRG'nin sensitivitesi, spesifitesi, pozitif prediktif değeri ve negatif prediktif değeri sırasıyla %100, %83, %92 ve %100 olarak raporlandı [785]. Bir başka 60 vakalık seride MRG'nin sensitivite ve spesifitesi %100 olarak raporlandı [786]. Ancak 41 vakalık bir seride MRG ile operasyon bulguları arasında % 25 uyumsuzluk raporlandı [787]. Ancak vajinal ya da rektal coil kullanılan endoluminal MRG, tek başına MRG'ye göre daha iyi görüntü kalitesi sağlar [788].

MR görüntüleme ameliyat öncesi tanı ve planlamada altın standarttır. MR görüntüleme, divertiküler inflamasyon ve kitle tanısında kullanışlıdır [789, 790].

Üretrosistoskopi divertikül girişini görmek için kullanılabilir. Divertirkül giriş lokalizasyonunu bilmek, divertikülektomi ile kapatılana kadarki süreçte operasyon planlamasında yardımcı olur ancak üretrosistoskopinin zorluklarına rağmen divertikül ağzı yalnzıca %42 vakada görülebilmektedir [783].

Eğer VCUG kullanılırsa divertikül konfigirasyonunu optimal karakterize etmek için antero-posterior ve lateral görüntüleme gerekir. Divertikülün ostiumunun açık olması ve hastaların çalışma sırasında idrar yapabilmesi gerektiğinden, VCUG'un yanlış negatif olma riski yüksektir. Septasyonun olduğu daha komplike divertiküllerde; tüm divertikül, karmaşıklığı veya boyutundan bağımsız olarak, görselleştirilmeyebilir [791]. VCUG sensitivitesi %73.5'lik bir oran ile anlamlı olarak MRG'dan daha kötüdür [783].

USG transabdominal, transvajinal ve transperineal olarak divertikülü tanımlamak için kullanılabilir. Özellikle transvajinal yaklaşım üretradan mesane boynuna kadar görüntülemeye izin verir ayrıca sayı-büyüklük-lokalizasyon ve divertikül içeriği gibi birkaç planda daha bilgi almaya yardımcı olur. Bu teknik zordur ve yetenekli bir ultrasonografi uzmanı gerektirir. Ek olarak, prob üretrayı sıkıştırarak distorsiyona neden olabilir [791]. Bir meta-analizde US yönteminin %82 sensitivite ile MRG'dan daha düşük sensitiviteye sahip olduğu raporlanmıştır [791]. Son çalışmalar translabial USGnin %95 sensitivitede olduğunu göstermiştir [792] ancak bu yaklaşım üzerine çalışmalar gelecekte araştırmacılar tarafından genişletilebilir.

MRG yapılamayan ve sistoskopide ostia görüntülenemeyen hastalarda çift balon üretrografi bir seçenektir. Sensitivitesi %94.7 olarak raporlandı ve bu sonuçla MRG ile karşılaştırılabilir. Bu teknikte 2 balon arasında kalan divertiküler keseye ilerlemek için pozitif basınç kullanılır. Teknik olarak yeterli üretral boşluğu oluşturmak ve kateter etrafında kontrast sızıntısını engellemek zordur. Bu yöntem hasta için ağrılı olabilmekte ve üriner sistem enfeksiyonları için risk oluşturabilmektedir. Bu nedenle tekniğin uygulanması için uzman radyolog ve spesifik ekipman gerekmektedir. Diğer görüntüleme yöntemleri popülaritesine rağmen bu tekniğin başarısına henüz ulaşamamıştır [791].

4.9.3.1 İşeme disfonksiyonu ilişkili

Üretral divertiküllerin görünümü değişken ve non-spesifik olmasına rağmen işeme disfonksiyonu, stress üriner inkontinans ve urge üriner inkontinans ile ilişkilendirilebilir.

Yakın tarihli bir bir seri, üretral divertiküllü hastaların %60'ında stres üriner inkontinans ilişkisi bildirilmiştir [793]. Üretral divertikül sıklıkla orta-üretra seviyesinde lokalize olur. Bu lokalizasyon genellikle eksternal sfinkter ile örtüşür ancak divertikül, proksimal sfinkterin yakınında mesane boynuna doğru da uzanabilir. Özellikle bu görünüm kısmen de olsa üretral divertikül ile stres inkontinans arasındaki ilişkiyi açıklayabilir. Proksimal lezyonlar post-operatif stres inkontinans açısından daha risklidir [794].

Üretral divertikülün kitle etkisi mesane çıkış yolu obstrüksiyonu, üriner retansiyon ve urge inkontinans ile ilişkili olabilir [795]. Üretral divertikül ilişkili ağrı ve dizüri ise edinimsel işeme disfonksiyonu ile sonuçlanabilir.

Basınç-akım çalışmaları, üretral divertikül ve eşlik eden işeme disfonksiyonu veya stres inkontinans hastalarının operasyon öncesi değerlendirilmesinde rol oynayabilir [776, 796-798]. Gerçekten de ürodinami, eşlik eden detrüsör disfonksiyonunu değerlendirebilir veya onarımdan önce stres üriner inkontinans veya obstrüksiyon varlığını tespit edebilir [799-800].

Üretral basınç profilometrisi, iki fazlı bir patern veya lezyon seviyesindeki basınç düşüşünün varlığı ile üretral divertikülün değerlendirilmesinde kullanılmaktadır [796,798,801]. Video-ürodinami, üretral divertikülde sıvı birikimi nedeniyle SÜİ'yi paradoksal ÜİI'den ayırmada yardımcı olabilir. Ek olarak, floroskopi yöntemiyle elde edilen görüntüler istirahatte mesane boynunu tespit edebilir. Mid-üretra seviyesinde ekstansif üretral divertükülü olan bazı hastalarda her iki sfinkter mekanizmasının bozulmasından dolayı bu yöntem göz önünde bulundurulabilir.

4.9.4 ***Hastalık Yönetimi***

Minimal semptomları olan ve invaziv tedaviden kaçınan kadınlar için konservatif tedavi yöntemleri düşünülebilir ancak hastalar divertikül varlığında %1-6 oranında artan kanser riski açısından uyarılmalıdır [802, 803].

4.9.4.1 Cerrahi Tedavi

Semptomatik üretral divertiküllü hastalarda ameliyatın efektivitesini araştıran randomize kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır. Rekonstrüktif cerrahinin planlanmasında divertikülün anatomisinin kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesi esastır.

3 farklı cerrahi yaklaşım mevcuttur; marsupializasyon, endoskopik insizyon ve divertikülektomiyle küratif tedavi.

Güncel vaka serilerinde cerrahi olarak divertikülün çıkarılması en yaygın yöntemdir. Başarılı bir transvajinal divertikülektominin temelleri şunlardır; iyi damarlanmış vajinal flap diseksiyonun yapılması, periüretral fasyanın korunması, tüm divertiküler duvarın çıkarılması, ostiumun çıkarılması ve üretranın su geçirmez şekilde kapatılması, insizyonun üst üste binen dikiş çizgileri olmadan katmanlı şekilde kapatılması, kontinansın korunması veya oluşturulması.

Yaygın olarak Martius flebi olarak bilinen labial yağ yastığı flebi kullanma kararı klinik duruma göre değişkenlik gösterir ve şu durumlarda daha sık kullanılır; Tekrarlayan vakalar, büyük üretral defektler veya kapatma için yetersiz vajinal flepler varlığında [777, 781], sirkumferensiyel bir divertiküle erişimde üretranın kesilmesi durumunda [790] veya karmaşık konfigürasyon durumunda [795] ve UI için gerekli olan planlanmış bir gelecek askı prosedürü varsa o sırada diseksiyonu kolaylaştırması için [777].

Marsupializasyon enfekte içeriği boşaltmak için vajinal kitleye insizyon ile müdahale edilmesini içerir. Duvar, drenaja izin vermek ve enfeksiyöz malzemelerin yeniden birikmesini önlemek için emilebilir sütür ile dikilir. Bu yaklaşım kistik yapıyı yerinde bırakır ve divertiküler ostium ile iletişim olduğu için teorik olarak üretro vajinal fistüle neden olabilir, ancak daha az diseksiyon gerektiren hızlı bir işlemdir. Bu yaklaşım, hamile hastalarda divertikülü açmak ve güvenli vajinal doğum sağlamak için halen savunulmaktadır. Küçük bir vaka serisi üretral divertiküllü hamile kadınların %75'inde bu yöntemin kullanıldığı ancak doğum sonrası cerrahiye ihtiyaç duyduğunu ileri sürdü [804].

Endoskopik kesi nadiren bildirilen bir tedavi seçeneğidir [805, 806]. Bu prosedür, ostiumun dar boynunu bulmayı ve bir rezektoskopla kesmeyi içerir. Divertikülün insize edilmesi, üretra tıkandığında semptomlara neden olan darlığı serbest şekilde drene olan bir keseye dönüştürür.

4.9.4.2 Eşlik eden stres üriner inkontinans yönetimi

Birçok kadın eşzamanlı üretral divertiküle eş zamanlı SÜİ ile başvurur ve her iki durumun da aynı anda tedavi edilmesini talep edebilir. Bir meta-analiz, divertikülektominin eşlik eden bir inkontinans prosedürü olmadan bile SÜİ'yi iyileştirdiğini bildirdi. Bununla birlikte, semptom şiddeti ile ilgili hiçbir veri verilmemiştir ancak iyileşen hastaların çoğunun ameliyattan önce daha az şiddetli ÜİI olduğu varsayılabilir [783]. Bu nedenle, ek cerrahi düzeltme gerekebilir [794, 806]. Bununla birlikte, bu iki durumun cerrahi tedavisinin uygun zamanlaması konusunda bir fikir birliği yoktur. Üretral divertikül ile birlikte semptomatik SÜİ hastalarında anti-ÜİI cerrahisi önerilebilir. Tarihsel seriler, eşlik eden mesane boynu süspansiyonu ile iyi sonuçlar vermiş olsa da [800], daha

güncel seriler tatmin edici sonuçlarla pubovajinal fasyal askıları kullanmıştır [807-810]. Üretral divertikülektomi sırasında eş zamanlı anti-UI prosedürü olarak sentetik MUS önerilmez [811]. Potansiyel olarak enfekte olmuş idrar ortamında divertikülektomiyi takiben taze bir sütür hattına bitişik sentetik materyal, hastayı daha sonra üretral erozyon ve askı materyalinin vajinal ekstrüzyonu, ayrıca üretro-vajinal fistül oluşumu ve yabancı cisim granülom oluşumu için daha yüksek riske sokabilir.

Transvajinal üretral divertikülektomi;12 ila 50 aylık bir ortalama takip süresi sonrası %2-13 re-operasyon oranı ve %84-98(kuru kalmak olarak açıklanır) oran ile çok yüksek başarı oranına sahiptir [774, 777, 794, 812]. Ameliyattan sonra semptomların düzelmesinin %68.8'e ulaştığı bildirildi, ancak çalışmaların yarısından azında semptom iyileşmesi hakkında yorum yapıldı [813]. Bir vaka serisi, üretral divertikül cerrahisini takiben depolama semptomlarının postoperatif dönemde %60'tan %16'ya önemli ölçüde azaldığını bildirdi [794]. Bununla birlikte, uzun süreli takipli diğer seriler, hastaların %54'ünde postoperatif aciliyet [814] ve hastaların %36'sında de novo UUI oranları göstermiştir [806]. Bu tür postoperatif semptomlar üretral divertikülün kalıcılığını, üretral divertikülün nüksetmesini,de novo aşırı aktif mesane sendromunu veya üretral obstrüksiyonu gösterir.

Post-operatif yaygın erken dönem komplikasyonları şunları içermektedir: UTI (0-39%), de novo SÜİ(3.8-33%), de novo üriner retansiyon (0-9%), özellikle de otolog pubovajinal slingin eş zamanlı yerleştirimesi durumunda gözlemlenmiş [774, 777, 794, 812]. Üretral striktür gibi geç dönem komplikasyonları 0-5.2% oranında raporlanmış [774, 777, 806, 812]. Üretro-vajinal fistul gibi yıkıcı komplikasyonlar 0.9-8.3% oranında raporlanmış [815]. Sfinkterik mekanizmanın ötesinde yer alan bir distal fistül kesikli bir idrar akımı veya vajinal işeme ile ortaya çıkabilir ve onarım gerektirmeyebilir. Mid-üretradan mesane boynuna uzanan herhangi bir yerleşimli fistül varlığı urge inkontinansa neden olabilir. Fistül onarımı için ideal zamanlama tam anlamıyla aydınlatılamadı ancak 3-6 ay sonra yapılan onarım hasta konforu ve optimal doku kalitesi açısından iyi bir denge oluşturmakta. Nadir komplikasyonlar ise şunları içermekedir: distal üretral nekroz, mesane hasarı, üretral hasar, disparoni ile sonuçlanan vajinal skar veya daralma [815].

Bir vaka serisi, bir yıl içinde U-şekilli divertikülde %33 ve sirkumferansiyel divertikülde %60 nüks oranı bildirmiştir [781]. Ingber et al., divertikülektomi geçiren hastalarda %10.7 rekürrens oranı saptandı ve proksimal veya çoklu divertikülü olanlarda, daha önce pelvik operasyon öyküsü olanlarda [814] ya da radyasyon uygulanmış olanlarda rekürrens riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. İlk başarılı divertikülektomiyi takiben tekrarlayan üretral divertikül; travmatik doğum,enfeksiyon gibi durumların sonucu olarak yeni gelişimli veya orjinal lezyonun tekrarlaması sonrası ortaya çıkabilir. Rekürren divertikül, üretral divertikülün tamamının çıkarılmaması, yetersiz üretra onarımı, rezidüal ölü boşluk (sirkumferansiyal divertikül) veya diğer teknik nedenlerle ortaya çıkabilir. Rekürren üretral divertikületomi, değişen anatomi, skar ve uygun cerrahi düzlemleri belirlemekte güçlük nedeniyle benzersiz bir zorluk teşlik eder.

Stres üriner inkontinans, divertikülektomiden sonra kötüleşebilir veya de novo ortaya çıkabilir. Bu büyük olasılıkla diseksiyon kaynaklı sfinkterik hasar veya skarlaşma nedenli üretral kapanmanın önlenmesi nedeniyledir. De novo SÜİ (kadınların %10,6'sı) proksimal ve büyük (> 30 mm) divertiküllerde daha yaygın görünmektedir [794]. Ancak,Lee et al., üretral divertikülektomiyi takiben hastaların %49'unda en azından bir miktar de novo SÜİ bildirdi ve bunların çoğu ek tedavi gerektirmedi [816]. Bu vakaların yalnızca %10'u SÜİ ameliyatı gerektirdi. Divertikülektomi sonrası SÜİ tedavisi literatürde çok iyi tanımlanmamıştır. En sık bildirilen operasyon otolog pubovajinal siling yerleşmidir [805] ve 2. En sık bildirilen retropubik süspansiyondur [806]. Bununla birlikte, meş komplikasyonları olmaksızın SÜİ'yi tedavi etmek için bildirilen iki sentetik meş sling vakası vardır [781, 794] ancak bu tartışmalıdır.

4.9.4.3 Patolojik bulgular

Üretral divertiküllerin çoğu skuamöz hücreler, ürotelyal veya kolumnar epitel ile kaplıdır [777, 817, 818]. Bir meta-analizde yüksek bir akut ve kronik inflamasyon prevalansı (68.8%) mevcuttu, en sık bildirilen lezyonlar hastaların %8'inde meydana gelen nefrojenik metaplaziydi. Divertikül, invaziv adenokarsinom dahil olmak üzere neoplastik değişikliklere (%6) uğrayabilir [819] ve bunu %0.7 ile skuamöz hücreli karsinom takip eder. Divertikülün önce oluşup daha sonra maligniteye mi dönüştüğü yoksa önce malignitenin mi geliştiği tam anlamıyla bilinmiyor. Bu maligniteler, kadınlarda üretral kansere benzer şekilde tedavi edilir.

4.9.5 *Uretral divertikül için kanıt ve tavsiyelerin özeti*

Kanıt özeti	Kanıt Düzeyi
Manyetik rezonans görüntüleme, uretral divertikülünün teşhisi için en iyi sensitivite ve spesifiteye sahiptir.	3
Semptomatik uretral divertikülün cerrahi olarak çıkarılması uzun vadeli iyi sonuçlar sağlar; ancak, kadınlara nüks ve de novo SUI riski konusunda bilgi verilmelidir.	

Öneriler	Güç derecesi
Semptomatik uretral divertikülün cerrahi olarak çıkarılmasını önerin.	Zayıf
Konservatif tedavi tercih edilirse, hastaları divertikül içinde gelişen küçük (%1-6) kanser riski konusunda uyarın.	Zayıf
Hastaları birlikte var olan işeme disfonksiyonu ve üriner inkontinans (UI) açısından dikkatlice sorgulayın ve araştırın.	Güçlü
Uygun danışmanlığın ardından, uretral divertikülektomi ile eşzamanlı non-sentetik askı cerrahisi açısından değerlendirilmesi amacı ile rahatsız edici stres üriner inkontinansı ele alın.	Zayıf
Teknik olarak başarılı uretral divertikülektomiye rağmen, hastaları de novo veya UI dahil kalıcı AÜSS olasılığı konusunda bilgilendirin.	Güçlü

5. REFERANSLAR

1. Abrams, P., *et al*. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. Neurourol Urodyn, 2002. 21: 167.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11857671/
2. Milsom, I., *et al*. Effect of bothersome overactive bladder symptoms on health-related quality of life, anxiety, depression, and treatment seeking in the United States: results from EpiLUTS. Urology, 2012. 80: 90.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22748867/
3. Felde, G., *et al*. Anxiety and depression associated with urinary incontinence. A 10-year follow-up study from the Norwegian HUNT study (EPINCONT). Neurourol Urodyn, 2017. 36: 322.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26584597/
4. Eapen, R.S., *et al*. Review of the epidemiology of overactive bladder. Res Rep Urol, 2016. 8: 71.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27350947/
5. Coyne, K.S., *et al*. The prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) in the USA, the UK and Sweden: results from the Epidemiology of LUTS (EpiLUTS) study. BJU Int, 2009. 104: 352.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19281467/
6. Coyne, K.S., *et al*. The burden of lower urinary tract symptoms: evaluating the effect of LUTS on health-related quality of life, anxiety and depression: EpiLUTS. BJU Int, 2009. 103 Suppl 3: 4.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19302497/
7. Irwin, D.E., *et al*. The economic impact of overactive bladder syndrome in six Western countries. BJU Int, 2009. 103: 202.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19278532/
8. Abrams, P., *et al*. 5th International Consultation on Incontinence, Paris, February 2012.
https://www.ics.org/Publications/ICI_5/INCONTINENCE.pdf
9. Blok, B., *et al*. EAU Guidelines on Neuro-urology. Edn. presented at the 37th EAU Annual Congress Amsterdam. 2022, EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19403235/
10. Radmayr, C., *et al*. EAU Guidelines on Paediatric Urology. Edn. presented at the 37th EAU Annual Congress Amsterdam. 2022, EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands.
https://uroweb.org/guideline/paediatric-urology/
11. Fawzy F., *et al*. What are the benefits and potential harms of the surgical and non-surgical treatment options for the management of women with overactive bladder syndrome? Prospero, 2021.
https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=192207

12. Guyatt, G.H., *et al*. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ, 2008. 336: 924.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18436948/
13. Guyatt, G.H., *et al*. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? BMJ, 2008. 336: 995.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18456631/
14. Phillips B, *et al*. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick March 2009. 1998.
https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/
15. Guyatt, G.H., *et al*. Going from evidence to recommendations. BMJ, 2008. 336: 1049.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18467413/
16. D'Ancona, C., *et al*. The International Continence Society (ICS) report on the terminology for adult male lower urinary tract and pelvic floor symptoms and dysfunction. Neurourol Urodyn, 2019. 38: 433.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30681183/
17. Bonkat, G., *et al*. EAU Guidelines on Urological Infections. Edn. presented at the 37th EAU Annual Congress Amsterdam. 2022, EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands.
https://uroweb.org/guideline/urological-infections/
18. Engeler, D., *et al*. EAU Guidelines on Chronic Pelvic Pain. Edn. presented at the 37th EAU Annual Congress Amsterdam. 2022, EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands.
https://uroweb.org/guideline/chronic-pelvic-pain/
19. Martin, L., *et al*. Comparison of Methods to Identify Stress Urinary Incontinence in Women With Pelvic Organ Prolapse. Female Pelvic Med Reconstr Surg, 2021. 27: e127.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33369965/
20. U.S. Department of Health and Human Services, F.a.D.A. Guidance for Industry - Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. 2009. [access data March 2022].
https://www.fda.gov/media/77832/download
21. Farrell, S.A., *et al*. Women's ability to assess their urinary incontinence type using the QUID as an educational tool. Int Urogynecol J, 2013. 24: 759.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22940842/
22. Hess, R., *et al*. Long-term efficacy and safety of questionnaire-based initiation of urgency urinary incontinence treatment. Am J Obstet Gynecol, 2013. 209: 244 e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23659987/
23. ICIQ Development Group. International Consultation on Incontinence Questionnaire Female Lower Urinary Tract Symptoms Modules (ICIQ-FLUTS) ICIQ Project, 2014.
https://iciq.net/iciq-fluts
24. Chapple, C., *et al*. Validation of the Overactive Bladder-Bladder Assessment Tool (OAB-BAT): A Potential Alternative to the Standard Bladder Diary for Monitoring OAB Outcomes. Eur Urol Focus, 2021. 7: 1176.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33451958/
25. Malde, S., *et al*. Case-finding tools for the diagnosis of OAB in women: A narrative review. Neurourol Urodyn, 2020. 39: 13.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31578764/
26. Chan, S.S., *et al*. Responsiveness of the Pelvic Floor Distress Inventory and Pelvic Floor Impact Questionnaire in women undergoing treatment for pelvic floor disorders. Int Urogynecol J, 2013. l24: 213.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22669425/
27. Kim, J., *et al*. 1576 Is there a relationship between incontinence impact questionnaire 7 score after surgery for stress urinary incontiennce and patient-perceived satisfaction and improvement? J Urol, 2013. 189: e647.
https://www.auajournals.org/doi/full/10.1016/j.juro.2013.02.3126
28. Wuytack, F., *et al*. A systematic review of utility-based and disease-specific quality of life measurement instruments for women with urinary incontinence. Neurourol Urodyn, 2021. 40: 1275.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34082483/
29. Rosier, P.F.W.M. *et al*. Committee 6. Urodynamic testing, In: *Incontinence*, P. Abrams, L. Cardozo, A. Wagg, A. Wein, Eds. 2017, CI-ICS. International Continence Society: Bristol UK.
https://www.ics.org/publications/ici_6/Incontinence_6th_Edition_2017_eBook_v2.pdf

30. Shy, M., *et al*. Objective Evaluation of Overactive Bladder: Which Surveys Should I Use? Curr Bladder Dysfunct Rep, 2013. 8: 45.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23439804/
31. Haylen, B.T., *et al*. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint terminology and classification of the complications related directly to the insertion of prostheses (meshes, implants, tapes) and grafts in female pelvic floor surgery. Neurourol Urodyn, 2011. 30: 2.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21181958/
32. Brown, J.S., *et al*. Measurement characteristics of a voiding diary for use by men and women with overactive bladder. Urology, 2003. 61: 802.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12670569/
33. Nygaard, I., *et al*. Reproducibility of the seven-day voiding diary in women with stress urinary incontinence. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2000. 11: 15.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10738929/
34. Bright, E., *et al*. Developing and validating the International Consultation on Incontinence Questionnaire bladder diary. Eur Urol, 2014. 66: 294.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24647230/
35. Jimenez-Cidre, M.A., *et al*. The 3-day bladder diary is a feasible, reliable and valid tool to evaluate the lower urinary tract symptoms in women. Neurourol Urodyn, 2015. 34: 128.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24264859/
36. Ertberg, P., *et al*. A comparison of three methods to evaluate maximum bladder capacity: cystometry, uroflowmetry and a 24-h voiding diary in women with urinary incontinence. Acta Obstet Gynecol Scand, 2003. 82: 374.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12716323/
37. Fitzgerald, M.P., *et al*. Variability of 24-hour voiding diary variables among asymptomatic women. J Urol, 2003. 169: 207.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12478137/
38. Burgio, K.L., *et al*. Behavioral vs drug treatment for urge urinary incontinence in older women: a randomized controlled trial. JAMA, 1998. 280: 1995.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9863850/
39. Fayyad, A.M., *et al*. Urine production and bladder diary measurements in women with type 2 diabetes mellitus and their relation to lower urinary tract symptoms and voiding dysfunction. Neurourol Urodyn, 2010. 29: 354.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19760759/
40. Homma, Y., *et al*. Assessment of overactive bladder symptoms: comparison of 3-day bladder diary and the overactive bladder symptoms score. Urology, 2011. 77: 60.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20951412/
41. Stav, K., *et al*. Women overestimate daytime urinary frequency: the importance of the bladder diary. J Urol, 2009. 181: 2176.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19296975/
42. van Brummen, H.J., *et al*. The association between overactive bladder symptoms and objective parameters from bladder diary and filling cystometry. Neurourol Urodyn, 2004. 23: 38.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14694455/
43. Yap, T.L., *et al*. A systematic review of the reliability of frequency-volume charts in urological research and its implications for the optimum chart duration. BJU Int, 2007. 99: 9.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16956355/
44. Bright, E., *et al*. Urinary diaries: evidence for the development and validation of diary content, format, and duration. Neurourol Urodyn, 2011. 30: 348.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21284023/
45. Buchsbaum, G.M., *et al*. Utility of urine reagent strip in screening women with incontinence for urinary tract infection. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2004. 15: 391.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15278254/
46. Arinzon, Z., *et al*. Clinical presentation of urinary tract infection (UTI) differs with aging in women. Arch Gerontol Geriatr, 2012. 55: 145.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21963175/
47. Moore, E.E., *et al*. Urinary incontinence and urinary tract infection: temporal relationships in postmenopausal women. Obstet Gynecol, 2008. 111: 317.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18238968/

48. Ouslander, J.G., *et al*. Does eradicating bacteriuria affect the severity of chronic urinary incontinence in nursing home residents? Ann Intern Med, 1995. 122: 749.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7717597/
49. Griffiths, D.J., *et al*. Variability of post-void residual urine volume in the elderly. Urol Res, 1996. 24: 23.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8966837/
50. Marks, L.S., *et al*. Three-dimensional ultrasound device for rapid determination of bladder volume. Urology, 1997. 50: 341.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9301695/
51. Nygaard, I.E. Postvoid residual volume cannot be accurately estimated by bimanual examination. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 1996. 7: 74.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8798090/
52. Ouslander, J.G., *et al*. Use of a portable ultrasound device to measure post-void residual volume among incontinent nursing home residents. J Am Geriatr Soc, 1994. 42: 1189.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7963206/
53. Stoller, M.L., *et al*. The accuracy of a catheterized residual urine. J Urol, 1989. 141: 15.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2908944/
54. Gehrich, A., *et al*. Establishing a mean postvoid residual volume in asymptomatic perimenopausal and postmenopausal women. Obstet Gynecol, 2007. 110: 827.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17906016/
55. Robinson, D., *et al*. Defining female voiding dysfunction: ICI-RS 2011. Neurourol Urodyn, 2012. 31: 313.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22415792/
56. Haylen, B.T., *et al*. Immediate postvoid residual volumes in women with symptoms of pelvic floor dysfunction. Obstet Gynecol, 2008. 111: 1305.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18515513/
57. Lukacz, E.S., *et al*. Elevated postvoid residual in women with pelvic floor disorders: prevalence and associated risk factors. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2007. 18: 397.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16804634/
58. Milleman, M., *et al*. Post-void residual urine volume in women with overactive bladder symptoms. J Urol, 2004. 172: 1911.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15540753/
59. Tseng, L.H., *et al*. Postvoid residual urine in women with stress incontinence. Neurourol Urodyn, 2008. 27: 48.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17563112/
60. Siroky, M.B., *et al*. The flow rate nomogram: I. Development. J Urol, 1979. 122: 665.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/159366/
61. Haylen, B.T., *et al*. Maximum and average urine flow rates in normal male and female populations--the Liverpool nomograms. Br J Urol, 1989. 64: 30.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2765766/
62. Rosier, P., *et al*. International Continence Society Good Urodynamic Practices and Terms 2016: Urodynamics, uroflowmetry, cystometry, and pressure-flow study. Neurourol Urodyn, 2017. 36: 1243.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27917521/
63. Abrams, P., *et al*. United Kingdom Continence Society: Minimum standards for urodynamic studies, 2018. Neurourol Urodyn, 2019. 38: 838.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30648750/
64. Dorflinger, A., *et al*. Urethral pressure profile: is it affected by position? Neurourol Urodyn, 2002. 21: 553.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12382246/
65. Wang, A.C., *et al*. A comparison of urethral pressure profilometry using microtip and double-lumen perfusion catheters in women with genuine stress incontinence. BJOG, 2002. 109: 322.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11950188/
66. Zehnder, P., *et al*. Air charged and microtip catheters cannot be used interchangeably for urethral pressure measurement: a prospective, single-blind, randomized trial. J Urol, 2008. 180: 1013.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18639301/
67. NICE Guidance – Urinary incontinence and pelvic organ prolapse in women: management. BJU International, 2019. 123: 777.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31008559/
68. van Leijsen, S.A., *et al*. The correlation between clinical and urodynamic diagnosis in classifying the type of urinary incontinence in women. A systematic review of the literature. Neurourol Urodyn, 2011. 30: 495.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21298721/

69. Schick, E., *et al*. Predictive value of maximum urethral closure pressure, urethral hypermobility and urethral incompetence in the diagnosis of clinically significant female genuine stress incontinence. J Urol, 2004. 171: 1871.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15076296/
70. Albo, M.E., *et al*. Burch colposuspension versus fascial sling to reduce urinary stress incontinence. N Engl J Med, 2007. 356: 2143.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17517855/
71. Klarskov, N. Urethral pressure reflectometry. A method for simultaneous measurements of pressure and cross-sectional area in the female urethra. Dan Med J, 2012. 59: B4412.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22381095/
72. Dokmeci, F., *et al*. Comparison of ambulatory versus conventional urodynamics in females with urinary incontinence. Neurourol Urodyn, 2010. 29: 518.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19731314/
73. Radley, S.C., *et al*. Conventional and ambulatory urodynamic findings in women with symptoms suggestive of bladder overactivity. J Urol, 2001. 166: 2253.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11696746/
74. Pang, K.H., *et al*. Diagnostic Tests for Female Bladder Outlet Obstruction: A Systematic Review from the European Association of Urology Non-neurogenic Female LUTS Guidelines Panel. Eur Urol Focus, 2021. S2405: 00231.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34538750/
75. Rademakers, K., *et al*. Recommendations for future development of contractility and obstruction nomograms for women. ICI-RS 2014. Neurourol Urodyn, 2016. 35: 307.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26872573/
76. Osman, N.I., *et al*. Detrusor underactivity and the underactive bladder: a new clinical entity? A review of current terminology, definitions, epidemiology, aetiology, and diagnosis. Eur Urol, 2014. 65: 389.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24184024/
77. Nitti, V.W., *et al*. Diagnosing bladder outlet obstruction in women. J Urol, 1999. 161: 1535.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10210391/
78. Clement, K.D., *et al*. Urodynamic studies for management of urinary incontinence in children and adults. Cochrane Database Syst Rev, 2013. 2013: CD003195.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24166676/
79. Rachaneni, S., *et al*. Does preoperative urodynamics improve outcomes for women undergoing surgery for stress urinary incontinence? A systematic review and meta-analysis. BJOG, 2015. 122: 8.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25041381/
80. Nager, C.W., *et al*. A randomized trial of urodynamic testing before stress-incontinence surgery. N Engl J Med, 2012. 366: 1987.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22551104/
81. Serati, M., *et al*. Urodynamics useless before surgery for female stress urinary incontinence: Are you sure? Results from a multicenter single nation database. Neurourol Urodyn, 2016. 35: 809.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26061435/
82. Gravas, S., *et al*. EAU Guidelines on the management of Non-neurogenic Male LUTS. Edn. presented at the 37th EAU Annual Congress Amsterdam. 2022, EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands.
https://uroweb.org/guideline/treatment-of-non-neurogenic-male-luts/
83. Nager, C.W., *et al*. Baseline urodynamic predictors of treatment failure 1 year after mid urethral sling surgery. J Urol, 2011. 186: 597.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21683412/
84. Lin, F.C., *et al*. The Role of Urodynamic Testing Prior to Third-Line OAB Therapy. Curr Bladder Dysf Rep, 2020. 15: 159.
https://www.researchgate.net/publication/341978617
85. Nitti, V.W., *et al*. Response to fesoterodine in patients with an overactive bladder and urgency urinary incontinence is independent of the urodynamic finding of detrusor overactivity. BJU Int, 2010. 105: 1268.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19889062/
86. Dawson, T., *et al*. Factors predictive of post-TVT voiding dysfunction. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2007. 18: 1297.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17347790/
87. Hong, B., *et al*. Factors predictive of urinary retention after a tension-free vaginal tape procedure for female stress urinary incontinence. J Urol, 2003. 170: 852.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12913715/

88. Miller, E.A., *et al*. Preoperative urodynamic evaluation may predict voiding dysfunction in women undergoing pubovaginal sling. J Urol, 2003. 169: 2234.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12771757/
89. Groen, J., *et al*. Bladder contraction strength parameters poorly predict the necessity of long-term catheterization after a pubovaginal rectus fascial sling procedure. J Urol, 2004. 172: 1006.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15311024/
90. Abdel-Fattah, M., *et al*. Pelvicol pubovaginal sling versus tension-free vaginal tape for treatment of urodynamic stress incontinence: a prospective randomized three-year follow-up study. Eur Urol, 2004. 46: 629.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15474274/
91. Lemack, G.E., *et al*. Normal preoperative urodynamic testing does not predict voiding dysfunction after Burch colposuspension versus pubovaginal sling. J Urol, 2008. 180: 2076.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18804239/
92. Al Afraa, T., *et al*. Normal lower urinary tract assessment in women: I. Uroflowmetry and post-void residual, pad tests, and bladder diaries. Int Urogynecol J, 2012. 23: 681.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21935667/
93. Krhut, J., *et al*. Pad weight testing in the evaluation of urinary incontinence. Neurourol Urodyn, 2014. 33: 507.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23797972/
94. Painter, V., *et al*. Does patient activity level affect 24-hr pad test results in stress-incontinent women? Neurourol Urodyn, 2012. 31: 143.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21780173/
95. Rimstad, L., *et al*. Pad stress tests with increasing load for the diagnosis of stress urinary incontinence. Neurourol Urodyn, 2014. 33: 1135.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23913797/
96. Costantini, E., *et al*. Sensitivity and specificity of one-hour pad test as a predictive value for female urinary incontinence. Urol Int, 2008. 81: 153.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18758212/
97. Richter, H.E., *et al*. Demographic and clinical predictors of treatment failure one year after midurethral sling surgery. Obstet Gynecol, 2011. 117: 913.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21422865/
98. Ward, K.L., *et al*. A prospective multicenter randomized trial of tension-free vaginal tape and colposuspension for primary urodynamic stress incontinence: two-year follow-up. Am J Obstet Gynecol, 2004. 190: 324.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14981369/
99. Lose, G., *et al*. Pad-weighing test performed with standardized bladder volume. Urology, 1988. 32: 78.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3388665/
100. Khullar, V., *et al*. , Committee 7 Imaging, neurophysiological testing and other tests, In: *Incontinence* P. Abrams, L. Cardozo, A. Wagg, A. Wein, Eds, 2017, ICI-ICS. International Continence Society: Bristol, UK.
https://www.ics.org/publications/ici_6/Incontinence_6th_Edition_2017_eBook_v2.pdf
101. Deng, S., *et al*. ROC analysis and significance of transperineal ultrasound in the diagnosis of stress urinary incontinence. J Med Imaging Health Info, 2020. 10: 113.
https://www.ingentaconnect.com/content/asp/jmihi/2020/00000010/00000001/art00019;jsessionid=2kc469smid7os.x-ic-live-02
102. Keshavarz, E., *et al*. Prediction of Stress Urinary Incontinence Using the Retrovesical (beta) Angle in Transperineal Ultrasound. J Ultrasound Med, 2021. 40: 1485.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33035377/
103. Illiano, E., *et al*. Translabial ultrasound: a non-invasive technique for assessing “technical errors” after TOT failure. Int Urogynecol J, 2021.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34191103/
104. Panayi, D.C., *et al*. Transvaginal ultrasound measurement of bladder wall thickness: a more reliable approach than transperineal and transabdominal approaches. BJU Int, 2010. 106: 1519.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20438565/
105. Antunes-Lopes, T., *et al*. Biomarkers in lower urinary tract symptoms/overactive bladder: a critical overview. Curr Opin Urol, 2014. 24: 352.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24841379/
106. Lekskulchai, O., *et al*. Is detrusor hypertrophy in women associated with voiding dysfunction? Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2009. 49: 653.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20070717/

107. Woodfield, C.A., *et al*. Imaging pelvic floor disorders: trend toward comprehensive MRI. AJR Am J Roentgenol, 2010. 194: 1640.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20489108/
108. Lockhart, M.E., *et al*. Reproducibility of dynamic MR imaging pelvic measurements: a multi-institutional study. Radiology, 2008. 249: 534.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18796659/
109. Shek, K.L., *et al*. The urethral motion profile before and after suburethral sling placement. J Urol, 2010. 183: 1450.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20171657/
110. Chantarasorn, V., *et al*. Sonographic appearance of transobturator slings: implications for function and dysfunction. Int Urogynecol J, 2011. 22: 493.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20967418/
111. Mossa, A.H., *et al*. Urinary metabolomics predict the severity of overactive bladder syndrome in an aging female population. Int Urogynecol J, 2020. 31: 1023.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31813035/
112. Govender, Y., *et al*. The Current Evidence on the Association Between the Urinary Microbiome and Urinary Incontinence in Women. Front Cell Infect Microbiol, 2019. 1: 9.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31119104/
113. Haylen, B.T., *et al*. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. Neurourol Urodyn, 2010. 29: 4.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19941278/
114. Irwin, D.E., *et al*. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. Eur Urol, 2006. 50: 1306.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17049716/
115. Tsiapakidou, S., *et al*. The use of urinary biomarkers in the diagnosis of overactive bladder in female patients. A systematic review and meta-analysis. Int Urogynecol J, 2021. 32: 3143/.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34363496/
116. Geng, V., *et al*. Catheterisation Indwelling catheters in adults – Urethral and Suprapubic - Evidence-based Guidelines for Best Practice in Urological Health Care. 2012 Edn. European Association of Urology Nurses (EAUN), Arnhem, the Netherlands.
http://nurses.uroweb.org/guideline/catheterisation-indwelling-catheters-in-adults-urethral-and-suprapubic/
117. Brazzelli, M., *et al*. Absorbent products for containing urinary and/or fecal incontinence in adults. J Wound Ostomy Continence Nurs, 2002. 29: 45.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11810074/
118. Fader, M., *et al*. A multi-centre evaluation of absorbent products for men with light urinary incontinence. Neurourol Urodyn, 2006. 25: 689.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17009303/
119. Fader, M., *et al*. Absorbent products for urinary/faecal incontinence: a comparative evaluation of key product designs. Health Technol Assess, 2008. 12: iii.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18547500/
120. Jahn, P., *et al*. Types of indwelling urinary catheters for long-term bladder drainage in adults. Cochrane Database Syst Rev, 2012. 10: CD004997.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23076911/
121. Hunter, K.F., *et al*. Long-term bladder drainage: Suprapubic catheter versus other methods: a scoping review. Neurourol Urodyn, 2013. 32: 944.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23192860/
122. Tauzin-Fin, P., *et al*. Sublingual oxybutynin reduces postoperative pain related to indwelling bladder catheter after radical retropubic prostatectomy. Br J Anaesth, 2007. 99: 572.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17681969/
123. Agarwal, A., *et al*. The efficacy of tolterodine for prevention of catheter-related bladder discomfort: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind study. Anesth Analg, 2005. 101: 1065.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16192522/
124. Chung, J.M., *et al*. Evaluation of the Efficacy of Solifenacin for Preventing Catheter-Related Bladder Discomfort After Transurethral Resection of Bladder Tumors in Patients With Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: A Prospective, Randomized, Multicenter Study. Clin Genitourin Cancer, 2017. 15: 157.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27346074/

125. Tijani, K.H., *et al*. Role of tolterodine in the management of postoperative catheter-related bladder discomfort: Findings in a Nigerian teaching hospital. Niger J Clin Pract, 2017. 20: 484.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28406132/
126. Young, M.J., *et al*. Another Therapeutic Role for Intravesical Botulinum Toxin: Patients with Long-stay Catheters and Refractory Bladder Pain and Catheter Bypass Leakage. Eur Urol Focus, 2020. 6: 339.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30392867/
127. Prieto, J., *et al*. Intermittent catheterisation for long-term bladder management. Cochrane Database Syst Rev, 2014: CD006008.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25208303/
128. Tradewell, M., *et al*. Systematic review and practice policy statements on urinary tract infection prevention in adults with spina bifida. Transl Androl Urol, 2018. 7: S205.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29928619/
129. Woodbury, M.G., *et al*. Intermittent catheterization practices following spinal cord injury: a national survey. Can J Urol, 2008. 15: 4065.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18570710/
130. Cottenden A, *et al*. Management using continence products. In: *Incontinence*, C.L. Abrams P, Wagg A, Wein A, Editor. 2017, ICS ICUD.
https://www.ics.org/publications/ici_6/Incontinence_6th_Edition_2017_eBook_v2.pdf
131. Prieto, J., *et al*. Catheter designs, techniques and strategies for intermittent catheterisation: What is the evidence for preventing symptomatic UTI and other complications? A Cochrane systematic review. Eur Urol Suppl, 2014. 13: e762.
https://www.researchgate.net/publication/273616997_762
132. Hakansson, M.A. Reuse versus single-use catheters for intermittent catheterization: what is safe and preferred? Review of current status. Spinal Cord, 2014. 52: 511.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24861702/
133. Hagen, S., *et al*. Washout policies in long-term indwelling urinary catheterisation in adults. Cochrane Database Syst Rev, 2010: CD004012.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20238325/
134. Niel-Weise, B.S., *et al*. Urinary catheter policies for long-term bladder drainage. Cochrane Database Syst Rev, 2012: CD004201.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22895939/
135. Fisher, H., *et al*. Continuous low-dose antibiotic prophylaxis for adults with repeated urinary tract infections (AnTIC): a randomised, open-label trial. Lancet Infect Dis. 2018. 18: 957.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30037647/
136. Arya, L.A., *et al*. Dietary caffeine intake and the risk for detrusor instability: a case-control study. Obstet Gynecol, 2000. 96: 85.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10862848/
137. Bryant, C.M., *et al*. Caffeine reduction education to improve urinary symptoms. Br J Nurs, 2002. 11: 560.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11979209/
138. Le Berre, M., *et al*. What do we really know about the role of caffeine on urinary tract symptoms? A scoping review on caffeine consumption and lower urinary tract symptoms in adults. Neurourol Urodyn, 2020. 39: 1217.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32270903/
139. Swithinbank, L., *et al*. The effect of fluid intake on urinary symptoms in women. J Urol, 2005. 174: 187.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15947624/
140. Dowd, T.T., *et al*. Fluid intake and urinary incontinence in older community-dwelling women. J Community Health Nurs, 1996. 13: 179.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8916607/
141. Hashim, H., *et al*. How should patients with an overactive bladder manipulate their fluid intake? BJU Int, 2008. 102: 62.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18284414/
142. Zimmern, P., *et al*. Effect of fluid management on fluid intake and urge incontinence in a trial for overactive bladder in women. BJU Int, 2010. 105: 1680.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19912207/
143. Hunskaar, S. A systematic review of overweight and obesity as risk factors and targets for clinical intervention for urinary incontinence in women. Neurourol Urodyn, 2008. 27: 749.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18951445/

144. Subak, L.L., *et al*. Weight loss to treat urinary incontinence in overweight and obese women. N Engl J Med, 2009. 360: 481.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19179316/
145. Chen, C.C., *et al*. Obesity is associated with increased prevalence and severity of pelvic floor disorders in women considering bariatric surgery. Surg Obes Relat Dis, 2009. 5: 411.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19136310/
146. Hannestad, Y.S., *et al*. Are smoking and other lifestyle factors associated with female urinary incontinence? The Norwegian EPINCONT Study. BJOG, 2003. 110: 247.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12628262/
147. Danforth, K.N., *et al*. Risk factors for urinary incontinence among middle-aged women. Am J Obstet Gynecol, 2006. 194: 339.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16458626/
148. Imamura, M., *et al*. Systematic review and economic modelling of the effectiveness and cost-effectiveness of non-surgical treatments for women with stress urinary incontinence. Health Technol Assess, 2010. 14: 1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20738930/
149. Reisch, B., *et al*. Cognitive components of behavioral therapy for overactive bladder: a systematic review. Int Urogynecol J, 2021. 32: 2619.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33609161/
150. Eustice, S., *et al*. Prompted voiding for the management of urinary incontinence in adults. Cochrane Database Syst Rev, 2000: CD002113.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10796861/
151. Ostaszkiewicz, J., *et al*. Habit retraining for the management of urinary incontinence in adults. Cochrane Database Syst Rev, 2004. 2010: CD002801.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15106179/
152. Shamliyan, T., *et al*. Nonsurgical Treatments for Urinary Incontinence in Adult Women: Diagnosis and Comparative Effectiveness. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012 Apr. Report No.: 11-EHC074-EF.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22624162/
153. Rai, B.P., *et al*. Anticholinergic drugs versus non-drug active therapies for non-neurogenic overactive bladder syndrome in adults. Cochrane Database Syst Rev, 2012. 12: CD003193.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23235594/
154. Shafik, A., *et al*. Overactive bladder inhibition in response to pelvic floor muscle exercises. World J Urol, 2003. 20: 374.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12682771/
155. Huang, Z., *et al*. Efficacy of telemedicine for urinary incontinence in women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Int Urogynecol J, 2020. 31: 1507.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32476050 /
156. Stewart, F., *et al*. Electrical stimulation with non-implanted electrodes for overactive bladder in adults. Cochrane Database Syst Rev, 2016. 12: CD010098.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27935011/
157. Zhao, Y., *et al*. Acupuncture for adults with overactive bladder: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Medicine (Baltimore), 2018. 97: e9838.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29465566/
158. Hargreaves, E., *et al*. Acupuncture for treating overactive bladder in adults. Cochrane Database Syst Rev, 2020. CD013519.
https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013519/full
159. Finazzi-Agro, E., *et al*. Percutaneous tibial nerve stimulation effects on detrusor overactivity incontinence are not due to a placebo effect: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. J Urol, 2010. 184: 2001.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20850833/
160. Peters, K.M., *et al*. Randomized trial of percutaneous tibial nerve stimulation versus Sham efficacy in the treatment of overactive bladder syndrome: results from the SUmiT trial. J Urol, 2010. 183: 1438.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20171677/
161. Wang, M., *et al*. Percutaneous tibial nerve stimulation for overactive bladder syndrome: a systematic review and meta-analysis. Int Urogynecol J, 2020. 31: 2457.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32681345/
162. Peters, K.M., *et al*. Randomized trial of percutaneous tibial nerve stimulation versus extended-release tolterodine: results from the overactive bladder innovative therapy trial. J Urol, 2009. 182: 1055.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19616802/

163. Peters, K.M., *et al*. Percutaneous tibial nerve stimulation for the long-term treatment of overactive bladder: 3-year results of the STEP study. J Urol, 2013. 189: 2194.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23219541/
164. Schreiner, L., *et al*. Randomized trial of transcutaneous tibial nerve stimulation to treat urge urinary incontinence in older women. Int Urogynecol J, 2010. 21: 1065.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20458465/
165. Booth, J., *et al*. The effectiveness of transcutaneous tibial nerve stimulation (TTNS) for adults with overactive bladder syndrome: A systematic review. Neurourol Urodyn, 2018. 37: 528.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28731583/
166. Sonmez, R., *et al*. Efficacy of percutaneous and transcutaneous tibial nerve stimulation in women with idiopathic overactive bladder: A prospective randomised controlled trial. Ann Phys Rehabil Med, 2021. 65: 101486.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33429090/
167. Chapple, C., *et al*. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. Eur Urol, 2005. 48: 5.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15885877/
168. Chapple, C.R., *et al*. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis. Eur Urol, 2008. 54: 543.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18599186/
169. McDonagh, M.S., *et al*. Drug Class Review: Agents for Overactive Bladder: Final Report Update 4. 2009: Portland (OR).
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21089246/
170. Shamliyan, T.A., *et al*. Systematic review: randomized, controlled trials of nonsurgical treatments for urinary incontinence in women. Ann Intern Med, 2008. 148: 459.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18268288/
171. Buser, N., *et al*. Efficacy and adverse events of antimuscarinics for treating overactive bladder: network meta-analyses. Eur Urol, 2012. 62: 1040.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22999811/
172. Reynolds, W.S., *et al*. Comparative Effectiveness of Anticholinergic Therapy for Overactive Bladder in Women: A Systematic Review and Meta-analysis. Obstet Gynecol, 2015. 125: 1423.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26000514/
173. Herbison, P., *et al*. Which anticholinergic is best for people with overactive bladders? A network meta-analysis. Neurourol Urodyn, 2019. 38: 525.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30575999/
174. Chapple, C., *et al*. Superiority of fesoterodine 8 mg vs 4 mg in reducing urgency urinary incontinence episodes in patients with overactive bladder: results of the randomised, double-blind, placebo-controlled EIGHT trial. BJU Int, 2014. 114: 418.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24552358/
175. Kaplan, S.A., *et al*. Efficacy and safety of fesoterodine 8 mg in subjects with overactive bladder after a suboptimal response to tolterodine ER. Int J Clin Pract, 2014. 68: 1065.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24898471/
176. Goldfischer, E.R., *et al*. Efficacy and safety of oxybutynin topical gel 3% in patients with urgency and/or mixed urinary incontinence: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Neurourol Urodyn, 2015. 34: 37.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24133005/
177. Nazir, J., *et al*. Comparative efficacy and tolerability of solifenacin 5 mg/day versus other oral antimuscarinic agents in overactive bladder: A systematic literature review and network meta-analysis. Neurourol Urodyn, 2018. 37: 986.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29140559/
178. Novara, G., *et al*. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with antimuscarinic drugs for overactive bladder. Eur Urol, 2008. 54: 740.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18632201/
179. Chapple, C., *et al*. Clinical efficacy, safety, and tolerability of once-daily fesoterodine in subjects with overactive bladder. Eur Urol, 2007. 52: 1204.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17651893/
180. Herschorn, S., *et al*. Comparison of fesoterodine and tolterodine extended release for the treatment of overactive bladder: a head-to-head placebo-controlled trial. BJU Int, 2010. 105: 58.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20132103/

181. DuBeau, C.E., *et al*. Efficacy and tolerability of fesoterodine versus tolterodine in older and younger subjects with overactive bladder: a post hoc, pooled analysis from two placebo-controlled trials. Neurourol Urodyn, 2012. 31: 1258.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22907761/
182. Hartmann, K.E., *et al*. Treatment of overactive bladder in women. Evid Rep Technol Assess (Full Rep), 2009: 1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19947666/
183. Goode, P.S., *et al*. Incontinence in older women. JAMA, 2010. 303: 2172.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20516418/
184. Gormley, E.A., *et al*. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline. J Urol, 2012. 188: 2455.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23098785/
185. Mattiasson, A., *et al*. Efficacy of simplified bladder training in patients with overactive bladder receiving a solifenacin flexible-dose regimen: results from a randomized study. BJU Int, 2010. 105: 1126.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19818077/
186. Ayeleke, R.O., *et al*. Pelvic floor muscle training added to another active treatment versus the same active treatment alone for urinary incontinence in women. Cochrane Database Syst Rev, 2015: CD010551.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26526663/
187. Manriquez, V., *et al*. Transcutaneous posterior tibial nerve stimulation versus extended release oxybutynin in overactive bladder patients. A prospective randomized trial. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2016. 196: 6.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26645117/
188. Franzen, K., *et al*. Electrical stimulation compared with tolterodine for treatment of urge/urge incontinence amongst women--a randomized controlled trial. Int Urogynecol J, 2010. 21: 1517.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20585755/
189. Mostafaei, H., *et al*. Placebo Response in Patients with Oral Therapy for Overactive Bladder: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol Focus, 2021.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33674256/
190. Mostafaei, H., *et al*. Nocebo Response in the Pharmacological Management of Overactive Bladder: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol Focus, 2020. 7: 1143.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33153953/
191. Kosilov, K.V., *et al*. Randomized controlled trial of cyclic and continuous therapy with trospium and solifenacin combination for severe overactive bladder in elderly patients with regard to patient compliance. Ther Adv Urol, 2014. 6: 215.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25435915/
192. Nambiar, A.K., *et al*. EAU Guidelines on Assessment and Nonsurgical Management of Urinary Incontinence. Eur Urol, 2018. 73: 596.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29398262/
193. Sand, P.K., *et al*. Long-term safety, tolerability and efficacy of fesoterodine in subjects with overactive bladder symptoms stratified by age: pooled analysis of two open-label extension studies. Drugs Aging, 2012. 29: 119.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22276958/
194. Scarpero, H., *et al*. Long-term safety, tolerability, and efficacy of fesoterodine treatment in men and women with overactive bladder symptoms. Curr Med Res Opin, 2011. 27: 921.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21355814/
195. D'Souza, A.O., *et al*. Persistence, adherence, and switch rates among extended-release and immediate-release overactive bladder medications in a regional managed care plan. J Manag Care Pharm, 2008. 14: 291.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18439051/
196. Sears, C.L., *et al*. Overactive bladder medication adherence when medication is free to patients. J Urol, 2010. 183: 1077.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20092838/
197. Shaya, F.T., *et al*. Persistence with overactive bladder pharmacotherapy in a Medicaid population. Am J Manag Care, 2005. 11: S121.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16161385/
198. Yeaw, J., *et al*. Comparing adherence and persistence across 6 chronic medication classes. J Manag Care Pharm, 2009. 15: 728.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19954264/

199. Yu, Y.F., *et al*. Persistence and adherence of medications for chronic overactive bladder/urinary incontinence in the california medicaid program. Value Health, 2005. 8: 495.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16091027/
200. Kalder, M., *et al*. Discontinuation of treatment using anticholinergic medications in patients with urinary incontinence. Obstet Gynecol, 2014. 124: 794.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25198276/
201. Chapple, C.R., *et al*. Mirabegron in overactive bladder: a review of efficacy, safety, and tolerability. Neurourol Urodyn, 2014. 33: 17.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24127366/
202. Cui, Y., *et al*. The efficacy and safety of mirabegron in treating OAB: a systematic review and meta-analysis of phase III trials. Int Urol Nephrol, 2014. 46: 275.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23896942/
203. Herschorn, S., *et al*. A phase III, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre study to assess the efficacy and safety of the beta(3) adrenoceptor agonist, mirabegron, in patients with symptoms of overactive bladder. Urology, 2013. 82: 313.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23769122/
204. Yamaguchi, O., *et al*. Phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study of the beta3-adrenoceptor agonist mirabegron, 50 mg once daily, in Japanese patients with overactive bladder. BJU Int, 2014. 113: 951.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24471907/
205. Wu, T., *et al*. The role of mirabegron in overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. Urol Int, 2014. 93: 326.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25115445/
206. Maman, K., *et al*. Comparative efficacy and safety of medical treatments for the management of overactive bladder: a systematic literature review and mixed treatment comparison. Eur Urol, 2014. 65: 755.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24275310/
207. Athanasiou, S., *et al*. Mirabegron in female patients with overactive bladder syndrome: What's new? A systematic review and meta-analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2020. 251: 73.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32480182/
208. Chapple, C.R., *et al*. Randomized double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a beta(3)-adrenoceptor agonist, in overactive bladder. Eur Urol, 2013. 63: 296.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23195283/
209. Shi, H., *et al*. The efficacy and safety of Vibegron in treating overactive bladder: A systematic review and pooled analysis of randomized controlled trials. Neurourol Urodyn, 2020. 39: 1255.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32421908/
210. Su, S., *et al*. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of vibegron vs antimuscarinic monotherapy for overactive bladder. Medicine (Baltimore), 2021. 100: e23171.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33592817/
211. Castro-Diaz, D., *et al*. The effect of mirabegron on patient-related outcomes in patients with overactive bladder: the results of post hoc correlation and responder analyses using pooled data from three randomized Phase III trials. Qual Life Res, 2015. 24: 1719.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25688038/
212. Chapple, C., *et al*. Efficacy of the beta3-adrenoceptor agonist mirabegron for the treatment of overactive bladder by severity of incontinence at baseline: a post hoc analysis of pooled data from three randomised phase 3 trials. Eur Urol, 2015. 67: 11.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25092537/
213. Malik, M., *et al*. Proarrhythmic safety of repeat doses of mirabegron in healthy subjects: a randomized, double-blind, placebo-, and active-controlled thorough QT study. Clin Pharmacol Ther, 2012. 92: 696.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23149929/
214. Martin, N., *et al*. Randomised, double-blind, placebo-controlled study to assess the ocular safety of mirabegron in normotensive IOP research subjects. Eur Urol Suppl, 2014. 13: e686.
https://pillbuys.com/research/Bicalutamide/2.pdf
215. Kelleher, C., *et al*. A post-HOC analysis of pooled data from 3 randomised phase 3 trials ofmirabegronin patients with overactive bladder (OAB): Correlations between objective and subjective outcome measures. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2013. 24: S119. [No abstract available].

216. Wagg, A., *et al*. Persistence and adherence with the new beta-3 receptor agonist, mirabegron, versus antimuscarinics in overactive bladder: Early experience in Canada. Can Urol Assoc J, 2015. 9: 343.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26644809/
217. MacDiarmid, S., *et al*. Mirabegron as Add-On Treatment to Solifenacin in Patients with Incontinent Overactive Bladder and an Inadequate Response to Solifenacin Monotherapy. J Urol, 2016. 196: 809.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27063854/
218. Tannenbaum, C., *et al*. A systematic review of amnestic and non-amnestic mild cognitive impairment induced by anticholinergic, antihistamine, GABAergic and opioid drugs. Drugs Aging, 2012. 29: 639.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22812538/
219. Gray, S.L., *et al*. Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. JAMA Intern Med, 2015. 175: 401.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25621434/
220. Risacher, S.L., *et al*. Association between anticholinergic medication use and cognition, brain metabolism, and brain atrophy in cognitively normal older adults. JAMA Neurol, 2016. 73: 721.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27088965/
221. Kessler, T.M., *et al*. Adverse event assessment of antimuscarinics for treating overactive bladder: a network meta-analytic approach. PLoS One, 2011. 6: e16718.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21373193/
222. Paquette, A., *et al*. Systematic review and meta-analysis: do clinical trials testing antimuscarinic agents for overactive bladder adequately measure central nervous system adverse events? J Am Geriatr Soc, 2011. 59: 1332.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21718264/
223. Kay, G., *et al*. Differential effects of the antimuscarinic agents darifenacin and oxybutynin ER on memory in older subjects. Eur Urol, 2006. 50: 317.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16687205/
224. Isik, A.T., *et al*. Trospium and cognition in patients with late onse*t A*lzheimer disease. J Nutr Health Aging, 2009. 13: 672.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19657549/
225. Lackner, T.E., *et al*. Randomized, placebo-controlled trial of the cognitive effect, safety, and tolerability of oral extended-release oxybutynin in cognitively impaired nursing home residents with urge urinary incontinence. J Am Geriatr Soc, 2008. 56: 862.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18410326/
226. Wagg, A., *et al*. Randomised, multicentre, placebo-controlled, double-blind crossover study investigating the effect of solifenacin and oxybutynin in elderly people with mild cognitive impairment: the SENIOR study. Eur Urol, 2013. 64: 74.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23332882/
227. Sink, K.M., *et al*. Dual use of bladder anticholinergics and cholinesterase inhibitors: long-term functional and cognitive outcomes. J Am Geriatr Soc, 2008. 56: 847.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18384584/
228. Wagg, A., *et al*. Efficacy and tolerability of solifenacin in elderly subjects with overactive bladder syndrome: a pooled analysis. Am J Geriatr Pharmacother, 2006. 4: 14.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16730617/
229. Wesnes, K.A., *et al*. Exploratory pilot study assessing the risk of cognitive impairment or sedation in the elderly following single doses of solifenacin 10 mg. Expert Opin Drug Saf, 2009. 8: 615.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19747069/
230. Zinner, N., *et al*. Impact of solifenacin on quality of life, medical care use, work productivity, and health utility in the elderly: an exploratory subgroup analysis. Am J Geriatr Pharmacother, 2009. 7: 373.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20129258/
231. Herschorn, S., *et al*. Tolerability of solifenacin and oxybutynin immediate release in older (> 65 years) and younger (</= 65 years) patients with overactive bladder: sub-analysis from a Canadian, randomized, double-blind study. Curr Med Res Opin, 2011. 27: 375.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21175373/
232. Drutz, H.P., *et al*. Clinical efficacy and safety of tolterodine compared to oxybutynin and placebo in patients with overactive bladder. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 1999. 10: 283.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10543335/

233. Michel, M.C., *et al*. Does gender or age affect the efficacy and safety of tolterodine? J Urol, 2002. 168: 1027.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12187215/
234. Millard, R., *et al*. Clinical efficacy and safety of tolterodine compared to placebo in detrusor overactivity. J Urol, 1999. 161: 1551.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10210394/
235. Zinner, N.R., *et al*. Efficacy, safety, and tolerability of extended-release once-daily tolterodine treatment for overactive bladder in older versus younger patients. J Am Geriatr Soc, 2002. 50: 799.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12028164/
236. Jumadilova, Z., *et al*. Retrospective evaluation of outcomes in patients with overactive bladder receiving tolterodine versus oxybutynin. Am J Health Syst Pharm, 2006. 63: 2357.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17106009/
237. Chapple, C., *et al*. Darifenacin treatment of patients >or= 65 years with overactive bladder: results of a randomized, controlled, 12-week trial. Curr Med Res Opin, 2007. 23: 2347.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17706004/
238. Lipton, R.B., *et al*. Assessment of cognitive function of the elderly population: effects of darifenacin. J Urol, 2005. 173: 493.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15643227/
239. Pietzko, A., *et al*. Influences of trospium chloride and oxybutynin on quantitative EEG in healthy volunteers. Eur J Clin Pharmacol, 1994. 47: 337.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7875185/
240. Todorova, A., *et al*. Effects of tolterodine, trospium chloride, and oxybutynin on the central nervous system. J Clin Pharmacol, 2001. 41: 636.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11402632/
241. Staskin, D.R., *et al*. Trospium chloride once-daily extended release is effective and well tolerated for the treatment of overactive bladder syndrome: an integrated analysis of two randomised, phase III trials. Int J Clin Pract, 2009. 63: 1715.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19930332/
242. Sand, P.K., *et al*. Trospium chloride once-daily extended release is efficacious and tolerated in elderly subjects (aged >/= 75 years) with overactive bladder syndrome. BJU Int, 2011. 107: 612.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20707790/
243. Kraus, S.R., *et al*. Efficacy and tolerability of fesoterodine in older and younger subjects with overactive bladder. Urology, 2010. 76: 1350.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20974482/
244. Dubeau, C.E., *et al*. Effect of fesoterodine in vulnerable elderly subjects with urgency incontinence: a double-blind, placebo controlled trial. J Urol, 2014. 191: 395.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23973522/
245. Wagg, A., *et al*. Review of the efficacy and safety of fesoterodine for treating overactive bladder and urgency urinary incontinence in elderly patients. Drugs Aging, 2015. 32: 103.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25673122/
246. Ancelin, M.L., *et al*. Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. BMJ, 2006. 332: 455.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16452102/
247. Wagg, A., *et al*. Review of cognitive impairment with antimuscarinic agents in elderly patients with overactive bladder. Int J Clin Pract, 2010. 64: 1279.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20529135/
248. Wagg, A., *et al*. Long-term safety, tolerability and efficacy of flexible-dose fesoterodine in elderly patients with overactive bladder: open-label extension of the SOFIA trial. Neurourol Urodyn, 2014. 33: 106.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23460503/
249. Boustani, M., *et al*. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. Aging Health, 2008. 4: 311.
https://www.futuremedicine.com/doi/abs/10.2217/1745509X.4.3.311
250. Cai, X., *et al*. Long-term anticholinergic use and the aging brain. Alzheimers Dement, 2013. 9: 377.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23183138/
251. Campbell, N., *et al*. The cognitive impact of anticholinergics: a clinical review. Clin Interv Aging, 2009. 4: 225.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19554093/

252. Carriere, I., *et al*. Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in an elderly general population: the 3-city study. Arch Intern Med, 2009. 169: 1317.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19636034/
253. Fox, C., *et al*. Anticholinergic medication use and cognitive impairment in the older population: the medical research council cognitive function and ageing study. J Am Geriatr Soc, 2011. 59: 1477.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21707557/
254. Rogers, R.G., *et al*. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for the assessment of sexual health of women with pelvic floor dysfunction. Neurourol Urodyn, 2018. 37: 1220.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29441607/
255. Biehl, C., *et al*. A systematic review of the efficacy and safety of vaginal estrogen products for the treatment of genitourinary syndrome of menopause. Menopause, 2019. 26: 431.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30363010/
256. Cody, J.D., *et al*. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. Cochrane Database Syst Rev, 2012. 10: CD001405.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23076892/
257. Lyytinen, H., *et al*. Breast cancer risk in postmenopausal women using estrogen-only therapy. Obstet Gynecol, 2006. 108: 1354.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17138766/
258. Yumru, A.E., *et al*. The use of local 17beta-oestradiol treatment for improving vaginal symptoms associated with post-menopausal oestrogen deficiency. J Int Med Res, 2009. 37: 198.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19215691/
259. Mangera, A., *et al*. Contemporary management of lower urinary tract disease with botulinum toxin A: a systematic review of botox (onabotulinumtoxinA) and dysport (abobotulinumtoxinA). Eur Urol, 2011. 60: 784.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21782318/
260. Chapple, C., *et al*. OnabotulinumtoxinA 100 U significantly improves all idiopathic overactive bladder symptoms and quality of life in patients with overactive bladder and urinary incontinence: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Eur Urol, 2013. 64: 249.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23608668/
261. Veeratterapillay, R., *et al*. Discontinuation rates and inter-injection interval for repeated intravesical botulinum toxin type A injections for detrusor overactivity. Int J Urol, 2014. 21: 175.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23819724/
262. Mohee, A., *et al*. Long-term outcome of the use of intravesical botulinum toxin for the treatment of overactive bladder (OAB). BJU Int, 2013. 111: 106.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22672569/
263. Nitti, V.W., *et al*. OnabotulinumtoxinA for the treatment of patients with overactive bladder and urinary incontinence: results of a phase 3, randomized, placebo controlled trial. J Urol, 2013. 189: 2186.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23246476/
264. Duthie, J.B., *et al*. Botulinum toxin injections for adults with overactive bladder syndrome. Cochrane Database Syst Rev, 2011: CD005493.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22161392/
265. White, W.M., *et al*. Short-term efficacy of botulinum toxin a for refractory overactive bladder in the elderly population. J Urol, 2008. 180: 2522.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18930481/
266. Nitti, V.W., *et al*. Durable Efficacy and Safety of Long-Term OnabotulinumtoxinA Treatment in Patients with Overactive Bladder Syndrome: Final Results of a 3.5-Year Study. J Urol, 2016. 196: 791.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27038769/
267. Visco, A.G., *et al*. Anticholinergic therapy vs. onabotulinumtoxina for urgency urinary incontinence. N Engl J Med, 2012. 367: 1803.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23036134/
268. Drake, M.J., *et al*. Comparative assessment of the efficacy of onabotulinumtoxinA and oral therapies (anticholinergics and mirabegron) for overactive bladder: a systematic review and network meta-analysis. BJU Int, 2017. 120: 611.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28670786/
269. Rovner, E., *et al*. Urodynamic results and clinical outcomes with intradetrusor injections of onabotulinumtoxinA in a randomized, placebo-controlled dose-finding study in idiopathic overactive bladder. Neurourol Urodyn, 2011. 30: 556.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21351127/

270. Jairam, R., *et al*. Predictive Factors in Sacral Neuromodulation: A Systematic Review. Urol Int, 2021. 1: 21.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34058731/
271. Herbison, G.P., *et al*. Sacral neuromodulation with implanted devices for urinary storage and voiding dysfunction in adults. Cochrane Database Syst Rev, 2009: CD004202.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19370596/
272. Weil, E.H., *et al*. Sacral root neuromodulation in the treatment of refractory urinary urge incontinence: a prospective randomized clinical trial. Eur Urol, 2000. 37: 161.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10705194/
273. Schmidt, R.A., *et al*. Sacral nerve stimulation for treatment of refractory urinary urge incontinence. Sacral Nerve Stimulation Study Group. J Urol, 1999. 162: 352.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10411037/
274. Brazzelli, M., *et al*. Efficacy and safety of sacral nerve stimulation for urinary urge incontinence: a systematic review. J Urol, 2006. 175: 835.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16469561/
275. Groen, J., *et al*. Sacral neuromodulation as treatment for refractory idiopathic urge urinary incontinence: 5-year results of a longitudinal study in 60 women. J Urol, 2011. 186: 954.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21791355/
276. van Kerrebroeck, P.E., *et al*. Results of sacral neuromodulation therapy for urinary voiding dysfunction: outcomes of a prospective, worldwide clinical study. J Urol, 2007. 178: 2029.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17869298/
277. Amundsen, C.L., *et al*. OnabotulinumtoxinA vs Sacral Neuromodulation on Refractory Urgency Urinary Incontinence in Women: A Randomized Clinical Trial. JAMA, 2016. 316: 1366.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27701661/
278. Siegel, S., *et al*. Results of a prospective, randomized, multicenter study evaluating sacral neuromodulation with InterStim therapy compared to standard medical therapy at 6-months in subjects with mild symptoms of overactive bladder. Neurourol Urodyn, 2015. 34: 224.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24415559/
279. Amundsen, C.L., *et al*. Two-Year Outcomes of Sacral Neuromodulation Versus OnabotulinumtoxinA for Refractory Urgency Urinary Incontinence: A Randomized Trial. Eur Urol, 2018. 74: 66.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29482936/
280. Tutolo, M., *et al*. Efficacy and Safety of Sacral and Percutaneous Tibial Neuromodulation in Non-neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction and Chronic Pelvic Pain: A Systematic Review of the Literature. Eur Urol, 2018. 73: 406.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29336927/
281. Groenendijk, P.M., *et al*. Urodynamic evaluation of sacral neuromodulation for urge urinary incontinence. BJU Int, 2008. 101: 325.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18070199/
282. Corcos, J., *et al*. The use of vaginal lasers in the treatment of urinary incontinence and overactive bladder, systematic review. Int Urogynecol J, 2021. 32: 553.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33175226/
283. Cody, J.D., *et al*. Urinary diversion and bladder reconstruction/replacement using intestinal segments for intractable incontinence or following cystectomy. Cochrane Database Syst Rev, 2012: CD003306.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22336788/
284. Kockelbergh, R.C., *et al*. Clam enterocystoplasty in general urological practice. Br J Urol, 1991. 68: 38.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1873689/
285. Cohen, A.J., *et al*. Comparative Outcomes and Perioperative Complications of Robotic Vs Open Cystoplasty and Complex Reconstructions. Urology, 2016. 97: 172.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27443464/
286. Awad, S.A., *et al*. Long-term results and complications of augmentation ileocystoplasty for idiopathic urge incontinence in women. Br J Urol, 1998. 81: 569.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9598629/
287. Lane, T., *et al*. Carcinoma following augmentation ileocystoplasty. Urol Int, 2000. 64: 31.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10782030/
288. Stone, A.R., *et al*. Carcinoma associated with augmentation cystoplasty. Br J Urol, 1987. 60: 236.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3676669/
289. Leedham, P.W., *et al*. Adenocarcinoma developing in an ileocystoplasty. Br J Surg, 1973. 60: 158.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4685940/

290. Biardeau, X., *et al*. Risk of malignancy after augmentation cystoplasty: A systematic review. Neurourol Urodyn, 2016. 35: 675.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25867054/
291. Greenwell, T.J., *et al*. Augmentation cystoplasty. BJU Int, 2001. 88: 511.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11678743/
292. Covert, W.M., *et al*. The role of mucoregulatory agents after continence-preserving urinary diversion surgery. Am J Health Syst Pharm, 2012. 69: 483.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22382478/
293. Padmanabhan, P., *et al*. Five-year cost analysis of intra-detrusor injection of botulinum toxin type A and augmentation cystoplasty for refractory neurogenic detrusor overactivity. World J Urol, 2011. 29: 51.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21110030/
294. Cartwright, P.C., *et al*. Bladder autoaugmentation: partial detrusor excision to augment the bladder without use of bowel. J Urol, 1989. 142: 1050.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2795729/
295. Leng, W.W., *et al*. Enterocystoplasty or detrusor myectomy? Comparison of indications and outcomes for bladder augmentation. J Urol, 1999. 161: 758.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10022679/
296. ter Meulen, P.H., *et al*. A study on the feasibility of vesicomyotomy in patients with motor urge incontinence. Eur Urol, 1997. 32: 166.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9286647/
297. Wu, J.M., *et al*. Forecasting the prevalence of pelvic floor disorders in U.S. Women: 2010 to 2050. Obstet Gynecol, 2009. 114: 1278.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19935030/
298. Hunskaar, S., *et al*. The prevalence of urinary incontinence in women in four European countries. BJU Int, 2004. 93: 324.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14764130/
299. Thom, D.H., *et al*. Differences in prevalence of urinary incontinence by race/ethnicity. J Urol, 2006. 175: 259.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16406923/
300. Mitchell, E.S., *et al*. Correlates of urinary incontinence during the menopausal transition and early postmenopause: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. Climacteric, 2013. 16: 653.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23560943/
301. Minassian, V.A., *et al*. Urinary incontinence in women: variation in prevalence estimates and risk factors. Obstet Gynecol, 2008. 111: 324.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18238969/
302. Brown, J.S., *et al*. Urinary incontinence in older women: who is at risk? Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Obstet Gynecol, 1996. 87: 715.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8677073/
303. Bø, K., *et al*. Is Physical Activity Good or Bad for the Female Pelvic Floor? A Narrative Review. Sports Med, 2020. 50: 471.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31820378/
304. DeLancey, J.O. Structural support of the urethra as it relates to stress urinary incontinence: the hammock hypothesis. Am J Obstet Gynecol, 1994. 170: 1713.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8203431/
305. Aoki, Y., *et al*. Urinary incontinence in women. Nat Rev Dis Primers, 2017. 3: 17042.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28681849/
306. Hillary, C.J., *et al*. Considerations in the modern management of stress urinary incontinence resulting from intrinsic sphincter deficiency. World J Urol, 2015. 33: 1251.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26060138/
307. Medina, C.A., *et al*. Evaluation and surgery for stress urinary incontinence: A FIGO working group report. Neurourol Urodyn, 2017. 36: 518.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26950893/
308. Patnam, R., *et al*. Standing Vs Supine; Does it Matter in Cough Stress Testing? Female Pelvic Med Reconstr Surg, 2017. 23: 315.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28079569/
309. Guralnick, M.L., *et al*. ICS Educational Module: Cough stress test in the evaluation of female urinary incontinence: Introducing the ICS-Uniform Cough Stress Test. Neurourol Urodyn, 2018. 37: 1849.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29926966/

310. Rosier, P., *et al*. Committee 6: Urodynamic Testing, In: *5th International Consultation on Incontinence*, Paris February, 2012, P. Abrams, L. Cardozo, S. Khoury & A. Wein, Editors. 2013: Paris, France.
https://www.worldcat.org/title/incontinence-5th-international-consultation-on-incontinence-paris-february-2012/oclc/859227786
311. Sirls, L.T., *et al*. The effect of urodynamic testing on clinical diagnosis, treatment plan and outcomes in women undergoing stress urinary incontinence surgery. J Urol, 2013. 189: 204.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22982425/
312. van Leijsen, S.A., *et al*. Can preoperative urodynamic investigation be omitted in women with stress urinary incontinence? A non-inferiority randomized controlled trial. Neurourol Urodyn, 2012. 31: 1118.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22488817/
313. van Leijsen, S.A., *et al*. Value of urodynamics before stress urinary incontinence surgery: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol, 2013. 121: 999.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23635736/
314. Costantini, E., *et al*. Preoperative Valsalva leak point pressure may not predict outcome of mid-urethral slings. Analysis from a randomized controlled trial of retropubic versus transobturator mid-urethral slings. Int Braz J Urol, 2008. 34: 73.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18341724/
315. Finazzi-Agrò, E., *et al*. Comments on "A randomized trial of urodynamic testing before stress-incontinence surgery" (N Engl J Med. 2012 May 24;366(21):1987-1997) From the Italian Society of Urodynamics. Neurourol Urodyn, 2013. 32: 301.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23023985/
316. Lewicky-Gaupp, C., *et al*. "The cough game": are there characteristic urethrovesical movement patterns associated with stress incontinence? Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2009. 20: 171.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18850057/
317. Shek, K.L., *et al*. The effect of childbirth on urethral mobility: a prospective observational study. J Urol, 2010. 184: 629.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20639028/
318. Kociszewski, J., *et al*. Tape functionality: sonographic tape characteristics and outcome after TVT incontinence surgery. Neurourol Urodyn, 2008. 27: 485.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18288705/
319. Morgan, D.M., *et al*. Urethral sphincter morphology and function with and without stress incontinence. J Urol, 2009. 182: 203.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19450822/
320. Nguyen, L., *et al*. Surgical technique to overcome anatomical shortcoming: balancing post-prostatectomy continence outcomes of urethral sphincter lengths on preoperative magnetic resonance imaging. J Urol, 2008. 179: 1907.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18353395/
321. Nygaard, I., *et al*. Prevalence of symptomatic pelvic floor disorders in US women. JAMA, 2008. 300: 1311.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18799443/
322. Gozukara, Y.M., *et al*. The improvement in pelvic floor symptoms with weight loss in obese women does not correlate with the changes in pelvic anatomy. Int Urogynecol J, 2014. 25: 1219.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24711149/
323. Brown, J.S., *et al*. Lifestyle intervention is associated with lower prevalence of urinary incontinence: the Diabetes Prevention Program. Diabetes Care, 2006. 29: 385.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16443892/
324. Bump, R.C., *et al*. Obesity and lower urinary tract function in women: effect of surgically induced weight loss. Am J Obstet Gynecol, 1992. 167: 392.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1497041/
325. Subak, L.L., *et al*. Does weight loss improve incontinence in moderately obese women? Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2002. 13: 40.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11999205/
326. Wing, R.R., *et al*. Improving urinary incontinence in overweight and obese women through modest weight loss. Obstet Gynecol, 2010. 116: 284.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20664387/
327. Subak, L.L., *et al*. Weight loss: a novel and effective treatment for urinary incontinence. J Urol, 2005. 174: 190.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15947625/

328. Phelan, S., *et al*. Weight loss prevents urinary incontinence in women with type 2 diabetes: results from the Look AHEAD trial. J Urol, 2012. 187: 939.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22264468/
329. Burgio, K.L., *et al*. Changes in urinary and fecal incontinence symptoms with weight loss surgery in morbidly obese women. Obstet Gynecol, 2007. 110: 1034.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17978117/
330. Deitel, M., *et al*. Gynecologic-obstetric changes after loss of massive excess weight following bariatric surgery. J Am Coll Nutr, 1988. 7: 147.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3361039/
331. Laungani, R.G., *et al*. Effect of laparoscopic gastric bypass surgery on urinary incontinence in morbidly obese women. Surg Obes Relat Dis, 2009. 5: 334.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19342304/
332. Mishra, G.D., *et al*. Body weight through adult life and risk of urinary incontinence in middle-aged women: results from a British prospective cohort. Int J Obes (Lond), 2008. 32: 1415.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18626483/
333. Richter, H.E., *et al*. The impact of obesity on urinary incontinence symptoms, severity, urodynamic characteristics and quality of life. J Urol, 2010. 183: 622.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20018326/
334. Leshem, A., *et al*. Effects of Bariatric Surgery on Female Pelvic Floor Disorders. Urology, 2017. 105: 42.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28315786/
335. Knepfler, T., *et al*. Bariatric surgery improves female pelvic floor disorders. J Visc Surg, 2016. 153: 95.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26678846/
336. Subak, L.L., *et al*. Urinary Incontinence Before and After Bariatric Surgery. JAMA Intern Med, 2015. 175: 1378.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26098620/
337. Miller, J.M., *et al*. A pelvic muscle precontraction can reduce cough-related urine loss in selected women with mild SUI. J Am Geriatr Soc, 1998. 46: 870.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9670874/
338. Bø, K. Pelvic floor muscle training is effective in treatment of female stress urinary incontinence, but how does it work? Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2004. 15: 76.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15014933/
339. Zubieta, M., *et al*. Influence of voluntary pelvic floor muscle contraction and pelvic floor muscle training on urethral closure pressures: a systematic literature review. Int Urogynecol J, 2016. 27: 687.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26407561/
340. Braekken, I.H., *et al*. Morphological changes after pelvic floor muscle training measured by 3-dimensional ultrasonography: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol, 2010. 115: 317.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20093905/
341. Dumoulin, C., *et al*. Pelvic floor muscle training versus no treatment, or inactive control treatments, for urinary incontinence in women. Cochrane Database Syst Rev, 2018. 10: CD005654.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30288727/
342. Herderschee, R., *et al*. Feedback or biofeedback to augment pelvic floor muscle training for urinary incontinence in women. Cochrane Database Syst Rev, 2011: CD009252.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21735442/
343. Hagen, S., *et al*. , Effectiveness and cost-effectiveness of biofeedback-assisted pelvic floor muscle training for female urinary incontinence: a multicentre randomised controlled trial (abstract 485), in ICS2019. 2019, ICS: Gothenburg, Sweden.
https://www.ics.org/2019/abstract/489
344. Dumoulin, C., *et al*. Group-Based vs Individual Pelvic Floor Muscle Training to Treat Urinary Incontinence in Older Women: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med, 2020. 180: 1284.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32744599/
345. Hay-Smith, E.J., *et al*. Comparisons of approaches to pelvic floor muscle training for urinary incontinence in women. Cochrane Database Syst Rev, 2011: CD009508.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22161451/
346. Herbison, G.P., *et al*. Weighted vaginal cones for urinary incontinence. Cochrane Database Syst Rev, 2013. 2013: CD002114.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23836411/
347. Dumoulin, C., Committee 12, Conservative management, In: *Incontinence*, P. Abrams, L. Cardozo, A. Wagg, A. Wein, Eds. 2017.
https://www.ics.org/publications/ici_6/Incontinence_6th_Edition_2017_eBook_v2.pdf

348. Labrie, J., *et al*. Surgery versus physiotherapy for stress urinary incontinence. N Engl J Med, 2013. 369: 1124.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24047061/
349. Stewart, F., *et al*. Electrical stimulation with non-implanted devices for stress urinary incontinence in women. Cochrane Database Syst Rev, 2017. 12: CD012390.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29271482/
350. Mateus-Vasconcelos, E.C.L., *et al*. Effects of three interventions in facilitating voluntary pelvic floor muscle contraction in women: a randomized controlled trial. Braz J Phys Ther, 2018. 22: 391.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29429823/
351. Bø, K., *et al*. Does it work in the long term?--A systematic review on pelvic floor muscle training for female stress urinary incontinence. Neurourol Urodyn, 2013. 32: 215.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22847318/
352. Woodley, S.J., *et al*. Pelvic floor muscle training for preventing and treating urinary and faecal incontinence in antenatal and postnatal women. Cochrane Database Syst Rev, 2020. 2020: CD007471.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32378735/
353. Sigurdardottir, T., *et al*. Can postpartum pelvic floor muscle training reduce urinary and anal incontinence?: An assessor-blinded randomized controlled trial. Am J Obstet Gynecol, 2020. 222: 247 e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31526791/
354. Wagg, A., *et al*. Committee 11, Incontinence in frail older persons, In: *Incontinence*, P. Abrams, L. Cardozo, A. Wagg, A. Wein, Eds. 2017.
https://www.ics.org/publications/ici_6/Incontinence_6th_Edition_2017_eBook_v2.pdf
355. Stenzelius, K., *et al*. The effect of conservative treatment of urinary incontinence among older and frail older people: a systematic review. Age Ageing, 2015. 44: 736.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26112402/
356. Ayeleke, R.O., *et al*. Pelvic floor muscle training added to another active treatment versus the same active treatment alone for urinary incontinence in women. Cochrane Database Syst Rev, 2013. 11: CD010551.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24259154/
357. Gilling, P.J., *et al*. A double-blind randomized controlled trial of electromagnetic stimulation of the pelvic floor vs sham therapy in the treatment of women with stress urinary incontinence. BJU Int, 2009. 103: 1386.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19154474/
358. Lai, X., *et al*. Is electroacupuncture safe and effective for treatment of stress urinary incontinence in women? A systematic review and meta-analysis. J Int Med Res, 2020. 48: 300060520948337.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33045874/
359. Robinson, D., *et al*. Estrogens and the lower urinary tract. Neurourol Urodyn, 2011. 30: 754.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21661025/
360. Mettler, L., *et al*. Long-term treatment of atrophic vaginitis with low-dose oestradiol vaginal tablets. Maturitas, 1991. 14: 23.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1791769/
361. Weber, M.A., *et al*. Local Oestrogen for Pelvic Floor Disorders: A Systematic Review. PLoS One, 2015. 10: e0136265.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26383760/
362. Castellani, D., *et al*. Low-Dose Intravaginal Estriol and Pelvic Floor Rehabilitation in Post-Menopausal Stress Urinary Incontinence. Urol Int, 2015. 95: 417.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26043913/
363. Jackson, S., *et al*. The effect of oestrogen supplementation on post-menopausal urinary stress incontinence: a double-blind placebo-controlled trial. Br J Obstet Gynaecol, 1999. 106: 711.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10428529/
364. Fantl, J.A., *et al*. Efficacy of estrogen supplementation in the treatment of urinary incontinence. The Continence Program for Women Research Group. Obstet Gynecol, 1996. 88: 745.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8885906/
365. Grady, D., *et al*. Postmenopausal hormones and incontinence: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. Obstet Gynecol, 2001. 97: 116.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11152919/
366. Hendrix, S.L., *et al*. Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence. JAMA, 2005. 293: 935.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15728164/

367. Rossouw, J.E., *et al*. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA, 2002. 288: 321.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12117397/
368. Steinauer, J.E., *et al*. Postmenopausal hormone therapy: does it cause incontinence? Obstet Gynecol, 2005. 106: 940.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16260510/
369. Goldstein, S.R., *et al*. Incidence of urinary incontinence in postmenopausal women treated with raloxifene or estrogen. Menopause, 2005. 12: 160.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15772563/
370. Molander, U., *et al*. Effect of oral oestriol on vaginal flora and cytology and urogenital symptoms in the post-menopause. Maturitas, 1990. 12: 113.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2255263/
371. Wang, C.J., *et al*. Low dose oral desmopressin for nocturnal polyuria in patients with benign prostatic hyperplasia: a double-blind, placebo controlled, randomized study. J Urol, 2011. 185: 219.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21074790/
372. Mariappan, P., *et al*. Duloxetine, a serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor (SNRI) for the treatment of stress urinary incontinence: a systematic review. Eur Urol, 2007. 51: 67.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17014950/
373. Li, J., *et al*. The role of duloxetine in stress urinary incontinence: a systematic review and meta-analysis. Int Urol Nephrol, 2013. 45: 679.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23504618/
374. Ghoniem, G.M., *et al*. A randomized controlled trial of duloxetine alone, pelvic floor muscle training alone, combined treatment and no active treatment in women with stress urinary incontinence. J Urol, 2005. 173: 1647.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15821528/
375. Bump, R.C., *et al*. Long-term efficacy of duloxetine in women with stress urinary incontinence. BJU Int, 2008. 102: 214.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18422764/
376. Vella, M., *et al*. Duloxetine 1 year on: the long-term outcome of a cohort of women prescribed duloxetine. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2008. 19: 961.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18231697/
377. Maund, E., *et al*. Considering benefits and harms of duloxetine for treatment of stress urinary incontinence: a meta-analysis of clinical study reports. CMAJ, 2017. 189: E194.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28246265/
378. Acharya, N., *et al*. Duloxetine: meta-analyses of suicidal behaviors and ideation in clinical trials for major depressive disorder. J Clin Psychopharmacol, 2006. 26: 587.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17110815/
379. Alhasso, A., *et al*. Adrenergic drugs for urinary incontinence in adults. Cochrane Database Syst Rev, 2005. 2010: CD001842.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16034867/
380. Cumberledge, J. First Do No Harm. The report of the Independent Medicines and Medical Devices Safety Review. 2020.
https://www.immdsreview.org.uk/downloads/IMMDSReview_Web.pdf
381. Chapple, C.R., *et al*. Consensus Statement of the European Urology Association and the European Urogynaecological Association on the Use of Implanted Materials for Treating Pelvic Organ Prolapse and Stress Urinary Incontinence. Eur Urol, 2017. 72: 424.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28413126/
382. Brazzelli, M., *et al*. Surgical treatments for women with stress urinary incontinence: the ESTER systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess, 2019. 23: 1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30929658/
383. Javanbakht, M., *et al*. Surgical treatments for women with stress urinary incontinence: a systematic review of economic evidence. Syst Rev, 2020. 9: 85.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32312310/
384. Franzen, K., *et al*. Surgery for urinary incontinence in women 65 years and older: a systematic review. Int Urogynecol J, 2015. 26: 1095.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25477140/
385. Freites, J., *et al*. Laparoscopic colposuspension for urinary incontinence in women. Cochrane Database Syst Rev, 2019. 12: CD002239.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31821550/

386. Glazener, C.M., *et al*. Anterior vaginal repair for urinary incontinence in women. Cochrane Database Syst Rev, 2017. 7: CD001755.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28759116/
387. Lapitan, M.C., *et al*. Open retropubic colposuspension for urinary incontinence in women. Cochrane Database Syst Rev, 2016. 2: CD002912.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26878400/
388. Sarma, A.V., *et al*. Risk factors for urinary incontinence among women with type 1 diabetes: findings from the epidemiology of diabetes interventions and complications study. Urology, 2009. 73: 1203.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19362350/
389. Gumus, II, *et al*. Laparoscopic single-port Burch colposuspension with an extraperitoneal approach and standard instruments for stress urinary incontinence: early results from a series of 15 patients. Minim Invasive Ther Allied Technol, 2013. 22: 116.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22909022/
390. Guerrero, K.L., *et al*. A randomised controlled trial comparing TVT, Pelvicol and autologous fascial slings for the treatment of stress urinary incontinence in women. BJOG, 2010. 117: 1493.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20939862/
391. Brubaker, L., *et al*. 5-year continence rates, satisfaction and adverse events of burch urethropexy and fascial sling surgery for urinary incontinence. J Urol, 2012. 187: 1324.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22341290/
392. Kirchin, V., *et al*. Urethral injection therapy for urinary incontinence in women. Cochrane Database Syst Rev, 2012: CD003881.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22336797/
393. Kirchin, V., *et al*. Urethral injection therapy for urinary incontinence in women. Cochrane Database Syst Rev, 2017. 7: CD003881.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28738443/
394. Davis, N.F., *et al*. Injectable biomaterials for the treatment of stress urinary incontinence: their potential and pitfalls as urethral bulking agents. Int Urogynecol J, 2013. 24: 913.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23224022/
395. Ghoniem, G.M., *et al*. A systematic review and meta-analysis of Macroplastique for treating female stress urinary incontinence. Int Urogynecol J, 2013. 24: 27.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22699885/
396. Kasi, A.D., *et al*. Polyacrylamide hydrogel (Bulkamid(R)) for stress urinary incontinence in women: a systematic review of the literature. Int Urogynecol J, 2016. 27: 367.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26209952/
397. Siddiqui, Z.A., *et al*. Intraurethral bulking agents for the management of female stress urinary incontinence: a systematic review. Int Urogynecol J, 2017. 28: 1275.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28220200/
398. Matsuoka, P.K., *et al*. The efficacy and safety of urethral injection therapy for urinary incontinence in women: a systematic review. Clinics (Sao Paulo), 2016. 71: 94.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26934239/
399. Zhao, Y., *et al*. Bulking agents - an analysis of 500 cases and review of the literature. Clin Exp Obstet Gynecol, 2016. 43: 666.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30074316/
400. Lee, P.E., *et al*. Periurethral autologous fat injection as treatment for female stress urinary incontinence: a randomized double-blind controlled trial. J Urol, 2001. 165: 153.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11125386/
401. Schulz, J.A., *et al*. Bulking agents for stress urinary incontinence: short-term results and complications in a randomized comparison of periurethral and transurethral injections. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2004. 15: 261.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15517671/
402. Kuhn, A., *et al*. Where should bulking agents for female urodynamic stress incontinence be injected? Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2008. 19: 817.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18157642/
403. Krhut, J., *et al*. Treatment of stress urinary incontinence using polyacrylamide hydrogel in women after radiotherapy: 1-year follow-up. Int Urogynecol J, 2016. 27: 301.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26342812/
404. Carr, L.K., *et al*. Autologous muscle derived cell therapy for stress urinary incontinence: a prospective, dose ranging study. J Urol, 2013. 189: 595.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23260547/

405. Maher, C.F., *et al*. Pubovaginal sling versus transurethral Macroplastique for stress urinary incontinence and intrinsic sphincter deficiency: a prospective randomised controlled trial. BJOG, 2005. 112: 797.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15924540/
406. Itkonen Freitas, A.M., *et al*. Tension-Free Vaginal Tape Surgery versus Polyacrylamide Hydrogel Injection for Primary Stress Urinary Incontinence: A Randomized Clinical Trial. J Urol, 2020. 203: 372.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31479396/
407. Pivazyan, L., *et al*. Effectiveness and safety of bulking agents versus surgical methods in women with stress urinary incontinence: a systematic review and meta-analysis. Int Urogynecol J, 2021.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34351463/
408. Wang, Y., *et al*. Safety and efficacy of vaginal laser therapy for stress urinary incontinence: a meta-analysis. Ann Palliative Med, 2021. 10: 2736.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33549008/
409. Abrams, P., *et al*. Synthetic vaginal tapes for stress incontinence: proposals for improved regulation of new devices in Europe. Eur Urol, 2011. 60: 1207.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21855204/
410. Ford, A.A., *et al*. Mid-urethral sling operations for stress urinary incontinence in women. Cochrane Database Syst Rev, 2017. 7: CD006375.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28756647/
411. Albo, M.E., *et al*. Treatment success of retropubic and transobturator mid urethral slings at 24 months. J Urol, 2012. 188: 2281.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23083653/
412. Kenton, K., *et al*. 5-year longitudinal followup after retropubic and transobturator mid urethral slings. J Urol, 2015. 193: 203.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25158274/
413. Serati, M., *et al*. Tension-free Vaginal Tape-Obturator for Treatment of Pure Urodynamic Stress Urinary Incontinence: Efficacy and Adverse Effects at 10-year Follow-up. Eur Urol, 2017. 71: 674.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27597239/
414. Svenningsen, R., *et al*. Long-term follow-up of the retropubic tension-free vaginal tape procedure. Int Urogynecol J, 2013. 24: 1271.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23417313/
415. Natale, F., *et al*. Transobturator Tape: Over 10 Years Follow-up. Urology, 2019. 129: 48.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30890420/
416. Nilsson, C.G., *et al*. Seventeen years' follow-up of the tension-free vaginal tape procedure for female stress urinary incontinence. Int Urogynecol J, 2013. 24: 1265.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23563892/
417. Lier, D., *et al*. Surgical treatment of stress urinary incontinence-trans-obturator tape compared with tension-free vaginal tape-5-year follow up: an economic evaluation. BJOG, 2017. 124: 1431.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27506185/
418. Ford, A.A., *et al*. Mid-urethral sling operations for stress urinary incontinence in women. Cochrane Database Syst Rev, 2015: CD006375.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26130017/
419. Fusco, F., *et al*. Updated Systematic Review and Meta-analysis of the Comparative Data on Colposuspensions, Pubovaginal Slings, and Midurethral Tapes in the Surgical Treatment of Female Stress Urinary Incontinence. Eur Urol, 2017. 72: 567.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28479203/
420. Cheung, R.Y., *et al*. Inside-out versus outside-in transobturator tension-free vaginal tape: a 5-year prospective comparative study. Int J Urol, 2014. 21: 74.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23675961/
421. Abdel-Fattah, M., *et al*. Long-term outcomes for transobturator tension-free vaginal tapes in women with urodynamic mixed urinary incontinence. Neurourol Urodyn, 2017. 36: 902.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28028822/
422. Morling, J.R., *et al*. Adverse events after first, single, mesh and non-mesh surgical procedures for stress urinary incontinence and pelvic organ prolapse in Scotland, 1997-2016: a population-based cohort study. Lancet, 2017. 389: 629.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28010993/
423. Keltie, K., *et al*. Complications following vaginal mesh procedures for stress urinary incontinence: an 8 year study of 92,246 women. Sci Rep, 2017. 7: 12015.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28931856/

424. Morton, S., *et al*. Complications of synthetic mesh inserted for stress urinary incontinence. BJU Int, 2021. 127: 4.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32981191/
425. Alwaal, A., *et al*. Female sexual function following mid-urethral slings for the treatment of stress urinary incontinence. Int J Impot Res, 2016. 28: 121.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27146350/
426. Fan, Y., *et al*. Incontinence-specific quality of life measures used in trials of sling procedures for female stress urinary incontinence: a meta-analysis. Int Urol Nephrol, 2015. 47: 1277.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26093584/
427. Wyndaele, J.J., *et al*. A randomized, controlled clinical trial of an intravesical pressure-attenuation balloon system for the treatment of stress urinary incontinence in females. Neurourol Urodyn, 2016. 35: 252.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25598453/
428. McCammon, K., *et al*. Three-month primary efficacy data for the SUCCESS Trial; a phase III, multi-center, prospective, randomized, controlled study treating female stress urinary incontinence with the vesair intravesical balloon. Neurourol Urodyn, 2018. 37: 440.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29095516/
429. Winkler, H., *et al*. Twelve-Month Efficacy and Safety Data for the "Stress Incontinence Control, Efficacy and Safety Study": A Phase III, Multicenter, Prospective, Randomized, Controlled Study Treating Female Stress Urinary Incontinence Using the Vesair Intravesical Balloon. Female Pelvic Med Reconstr Surg, 2018. 24: 222.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28953076/
430. Lipp, A., *et al*. Mechanical devices for urinary incontinence in women. Cochrane Database Syst Rev, 2014. 2014: CD001756.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25517397/
431. Shaikh, S., *et al*. Mechanical devices for urinary incontinence in women. Cochrane Database Syst Rev, 2006: CD001756.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16855977/
432. Phé, V., *et al*. A systematic review of the treatment for female stress urinary incontinence by ACT® balloon placement (Uromedica, Irvine, CA, USA). World J Urol, 2014. 32: 495.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23783882/
433. Peyronnet, B., *et al*. AMS-800 Artificial urinary sphincter in female patients with stress urinary incontinence: A systematic review. Neurourol Urodyn, 2019. 38 Suppl 4: S28.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30298943/
434. Bakali, E., *et al*. Treatment of recurrent stress urinary incontinence after failed minimally invasive synthetic suburethral tape surgery in women. Cochrane Database Syst Rev, 2013: CD009407.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23450602/
435. Zimmern, P.E., *et al*. Management of recurrent stress urinary incontinence after burch and sling procedures. Neurourol Urodyn, 2016. 35: 344.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25598512/
436. Bakali, E., *et al*. Interventions for treating recurrent stress urinary incontinence after failed minimally invasive synthetic midurethral tape surgery in women. Cochrane Database Syst Rev, 2019. 9: CD009407.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31482580/
437. Pradhan, A., *et al*. Effectiveness of midurethral slings in recurrent stress urinary incontinence: a systematic review and meta-analysis. Int Urogynecol J, 2012. 23: 831.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22576328/
438. Agur, W., *et al*. Surgical treatment of recurrent stress urinary incontinence in women: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Eur Urol, 2013. 64: 323.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23680414/
439. Nikolopoulos, K.I., *et al*. The surgical management of recurrent stress urinary incontinence: a systematic review. Acta Obstet Gynecol Scand, 2015. 94: 568.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25737292/
440. Amaye-Obu, F.A., *et al*. Surgical management of recurrent stress urinary incontinence: A 12-year experience. Am J Obstet Gynecol, 1999. 181: 1296.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10601904/
441. Errando-Smet, C., *et al*. A re-adjustable sling for female recurrent stress incontinence and intrinsic sphincteric deficiency: Long-term results in 205 patients using the Remeex sling system. Neurourol Urodyn, 2018. 37: 1349.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29130569/

442. Chung, E., *et al*. 25-year experience in the outcome of artificial urinary sphincter in the treatment of female urinary incontinence. BJU Int, 2010. 106: 1664.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20500509/
443. Costa, P., *et al*. The use of an artificial urinary sphincter in women with type III incontinence and a negative Marshall test. J Urol, 2001. 165: 1172.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11257664/
444. Heitz, M., *et al*. [Therapy of female urinary incontinence with the AMS 800 artificial sphincter. Indications, outcome, complications and risk factors]. Urologe A, 1997. 36: 426.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9424794/
445. Vayleux, B., *et al*. Female urinary incontinence and artificial urinary sphincter: study of efficacy and risk factors for failure and complications. Eur Urol, 2011. 59: 1048.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21420781/
446. Mandron, E., *et al*. Laparoscopic artificial urinary sphincter implantation for female genuine stress urinary incontinence: technique and 4-year experience in 25 patients. BJU Int, 2010. 106: 1194.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20132197/
447. Roupret, M., *et al*. Laparoscopic approach for artificial urinary sphincter implantation in women with intrinsic sphincter deficiency incontinence: a single-centre preliminary experience. Eur Urol, 2010. 57: 499.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19346059/
448. Brennand, E.A., *et al*. Five years after midurethral sling surgery for stress incontinence: obesity continues to have an impact on outcomes. Int Urogynecol J, 2017. 28: 621.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27686569/
449. Brennand, E.A., *et al*. Twelve-month outcomes following midurethral sling procedures for stress incontinence: impact of obesity. BJOG, 2015. 122: 1705.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25316484/
450. Moore, R.D., *et al*. Two-year evaluation of the MiniArc in obese versus non-obese patients for treatment of stress urinary incontinence. Int J Urol, 2013. 20: 434.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22989174/
451. Rechberger, T., *et al*. The clinical effectiveness of retropubic (IVS-02) and transobturator (IVS-04) midurethral slings: randomized trial. Eur Urol, 2009. 56: 24.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19285788/
452. Barber, M.D., *et al*. Risk factors associated with failure 1 year after retropubic or transobturator midurethral slings. Am J Obstet Gynecol, 2008. 199: 666 e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19084098/
453. Richter, H.E., *et al*. Predictors of treatment failure 24 months after surgery for stress urinary incontinence. J Urol, 2008. 179: 1024.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18206917/
454. Campeau, L., *et al*. A multicenter, prospective, randomized clinical trial comparing tension-free vaginal tape surgery and no treatment for the management of stress urinary incontinence in elderly women. Neurourol Urodyn, 2007. 26: 990.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17638307/
455. Serati, M., *et al*. Transobturator vaginal tape for the treatment of stress urinary incontinence in elderly women without concomitant pelvic organ prolapse: is it effective and safe? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2013. 166: 107.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23164504/
456. Groutz, A., *et al*. The safety and efficacy of the “inside-out” trans-obturator TVT in elderly versus younger stress-incontinent women: a prospective study of 353 consecutive patients. Neurourol Urodyn, 2011. 30: 380.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20665549/
457. Chughtai, B., *et al*. Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Mixed Urinary Incontinence in Women. Rev Urol, 2015. 17: 78.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27222643/
458. Incontinence, P. Abrams, Cardozo, L, Wagg, A, Wein, A. (Eds). 2017, Bristol, UK.
https://www.ics.org/publications/ici_6/Incontinence_6th_Edition_2017_eBook_v2.pdf
459. Minassian, V.A., *et al*. Severity of urinary incontinence and effect on quality of life in women by incontinence type. Obstet Gynecol, 2013. 121: 1083.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23635747/
460. Brubaker, L., *et al*. Mixed incontinence: comparing definitions in women having stress incontinence surgery. Neurourol Urodyn, 2009. 28: 268.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19274758/

461. Porena, M., *et al*. Mixed Incontinence: How Best to Manage It? Curr Bladder Dysfunct Rep, 2013. 8: 7.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23396610/
462. Jung, S.Y., *et al*. Urethral afferent nerve activity affects the micturition reflex; implication for the relationship between stress incontinence and detrusor instability. J Urol, 1999. 162: 204.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10379788/
463. Mahony, D.T., *et al*. Integral storage and voiding reflexes. Neurophysiologic concept of continence and micturition. Urology, 1977. 9: 95.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/556658/
464. Nygaard, I.E. Evidence-Based Treatment for Mixed Urinary Incontinence. JAMA, 2019. 322: 1049.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31528991/
465. Myers, D.L. Female mixed urinary incontinence: a clinical review. JAMA, 2014. 311: 2007.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24846038/
466. Nygaard, I.E., *et al*. Efficacy of pelvic floor muscle exercises in women with stress, urge, and mixed urinary incontinence. Am J Obstet Gynecol, 1996. 174: 120.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8571994/
467. Sar, D., *et al*. The effects of pelvic floor muscle training on stress and mixed urinary incontinence and quality of life. J Wound Ostomy Continence Nurs, 2009. 36: 429.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19609165/
468. Celiker Tosun, O., *et al*. Does pelvic floor muscle training abolish symptoms of urinary incontinence? A randomized controlled trial. Clin Rehabil, 2015. 29: 525.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25142280/
469. Liu, B., *et al*. Electroacupuncture Versus Pelvic Floor Muscle Training Plus Solifenacin for Women With Mixed Urinary Incontinence: A Randomized Noninferiority Trial. Mayo Clin Proc, 2019. 94: 54.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30611454/
470. Sung, V.W., *et al*. Effect of Behavioral and Pelvic Floor Muscle Therapy Combined With Surgery vs Surgery Alone on Incontinence Symptoms Among Women With Mixed Urinary Incontinence: The ESTEEM Randomized Clinical Trial. JAMA, 2019. 322: 1066.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31529007/
471. Kaya, S., *et al*. Short-term effect of adding pelvic floor muscle training to bladder training for female urinary incontinence: a randomized controlled trial. Int Urogynecol J, 2015. 26: 285.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25266357/
472. Khullar, V., *et al*. Treatment of urge-predominant mixed urinary incontinence with tolterodine extended release: a randomized, placebo-controlled trial. Urology, 2004. 64: 269.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15302476/
473. Kreder, K.J., Jr., *et al*. Tolterodine is equally effective in patients with mixed incontinence and those with urge incontinence alone. BJU Int, 2003. 92: 418.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12930432/
474. Kelleher, C., *et al*. Solifenacin: as effective in mixed urinary incontinence as in urge urinary incontinence. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2006. 17: 382.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16283422/
475. Staskin, D.R., *et al*. Short- and long-term efficacy of solifenacin treatment in patients with symptoms of mixed urinary incontinence. BJU Int, 2006. 97: 1256.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16686722/
476. Bent, A.E., *et al*. Duloxetine compared with placebo for the treatment of women with mixed urinary incontinence. Neurourol Urodyn, 2008. 27: 212.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17580357/
477. Bump, R.C., *et al*. Mixed urinary incontinence symptoms: urodynamic findings, incontinence severity, and treatment response. Obstet Gynecol, 2003. 102: 76.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12850610/
478. Shirvan, M.K., *et al*. Tension-Free Vaginal Tape Plus Intradetrusor BOTOX® Injection Versus Tension-Free Vaginal Tape Versus Intradetrusor BOTOX Injection in Equal-Weight Mixed Urinary Incontinence: A Prospective Randomized Study. J Gynecol Surg, 2013. 29: 235.
https://www.researchgate.net/publication/257307558
479. Kuo, H.C. Effect of detrusor function on the therapeutic outcome of a suburethral sling procedure using a polypropylene sling for stress urinary incontinence in women. Scand J Urol Nephrol, 2007. 41: 138.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17454953/
480. Colombo, M., *et al*. The Burch colposuspension for women with and without detrusor overactivity. Br J Obstet Gynaecol, 1996. 103: 255.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8630311/

481. Kulseng-Hanssen, S., *et al*. The tension free vaginal tape operation for women with mixed incontinence: Do preoperative variables predict the outcome? Neurourol Urodyn, 2007. 26: 115.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16894616/
482. Kulseng-Hanssen, S., *et al*. Follow-up of TVT operations in 1,113 women with mixed urinary incontinence at 7 and 38 months. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2008. 19: 391.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17891326/
483. Sung, V.W., *et al*. Methods for a multicenter randomized trial for mixed urinary incontinence: rationale and patient-centeredness of the ESTEEM trial. Int Urogynecol J, 2016. 27: 1479.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27287818/
484. Han, J.Y., *et al*. Effectiveness of retropubic tension-free vaginal tape and transobturator inside-out tape procedures in women with overactive bladder and stress urinary incontinence. Int Neurourol J, 2013. 17: 145.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24143294/
485. Natale, F., *et al*. Mixed urinary incontinence: A prospective study on the effect of trans-obturator mid-urethral sling. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2018. 221: 64.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29248808/
486. Chapple, C.R., *et al*. Terminology report from the International Continence Society (ICS) Working Group on Underactive Bladder (UAB). Neurourol Urodyn, 2018. 37: 2928.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30203560/
487. Resnick, N.M., *et al*. The pathophysiology of urinary incontinence among institutionalized elderly persons. N Engl J Med, 1989. 320: 1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2909873/
488. Abarbanel, J., *et al*. Impaired detrusor contractility in community-dwelling elderly presenting with lower urinary tract symptoms. Urology, 2007. 69: 436.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17382138/
489. Groutz, A., *et al*. Prevalence and characteristics of voiding difficulties in women: are subjective symptoms substantiated by objective urodynamic data? Urology, 1999. 54: 268.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10443723/
490. Jeong, S.J., *et al*. Prevalence and Clinical Features of Detrusor Underactivity among Elderly with Lower Urinary Tract Symptoms: A Comparison between Men and Women. Korean J Urol, 2012. 53: 342.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22670194/
491. Valente, S., *et al*. Epidemiology and demographics of the underactive bladder: a cross-sectional survey. Int Urol Nephrol, 2014. 46 Suppl 1: S7.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25238889/
492. Cohn, J.A., *et al*. Underactive bladder in women: is there any evidence? Curr Opin Urol, 2016. 26: 309.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26927630/
493. Madersbacher, H., *et al*. What are the causes and consequences of bladder overdistension? ICI-RS 2011. Neurourol Urodyn, 2012. 31: 317.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22419355/
494. Suskind, A.M., *et al*. A new look at detrusor underactivity: impaired contractility versus afferent dysfunction. Curr Urol Rep, 2009. 10: 347.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19709481/
495. Abdel Raheem, A., *et al*. Voiding dysfunction in women: How to manage it correctly. Arab J Urol, 2013. 11: 319.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26558099/
496. Jiang, Y.H., *et al*. Urothelial Barrier Deficits, Suburothelial Inflammation and Altered Sensory Protein Expression in Detrusor Underactivity. J Urol, 2017. 197: 197.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27436428/
497. Gammie, A., *et al*. Signs and Symptoms of Detrusor Underactivity: An Analysis of Clinical Presentation and Urodynamic Tests From a Large Group of Patients Undergoing Pressure Flow Studies. Eur Urol, 2016. 69: 361.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26318706/
498. Uren, A.D., *et al*. Qualitative Exploration of the Patient Experience of Underactive Bladder. Eur Urol, 2017. 72: 402.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28400168/
499. Uren, A.D., *et al*. The development of the ICIQ-UAB: A patient reported outcome measure for underactive bladder. Neurourol Urodyn, 2019. 38: 996.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30801826/

500. Kira, S., *et al*. Detrusor pressures in urodynamic studies during voiding in women. Int Urogynecol J, 2017. 28: 783.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27999934/
501. Osman, N.I., *et al*. Detrusor Underactivity and the Underactive Bladder: A Systematic Review of Preclinical and Clinical Studies. Eur Urol, 2018. 74: 633.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30139634/
502. Jeong, S.J., *et al*. How do we diagnose detrusor underactivity? Comparison of diagnostic criteria based on an urodynamic measure. Investig Clin Urol, 2017. 58: 247.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28681034/
503. Griffiths, D.J., *et al*. Urinary bladder function and its control in healthy females. Am J Physiol, 1986. 251: R225.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3740303/
504. Abrams, P. Bladder outlet obstruction index, bladder contractility index and bladder voiding efficiency: three simple indices to define bladder voiding function. BJU Int, 1999. 84: 14.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10444116/
505. Tan, T.L., *et al*. Stop test or pressure-flow study? Measuring detrusor contractility in older females. Neurourol Urodyn, 2004. 23: 184.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15098212/
506. Tan, T.L., *et al*. Which stop test is best? Measuring detrusor contractility in older females. J Urol, 2003. 169: 1023.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12576837/
507. Griffiths, D.J. Assessment of detrusor contraction strength or contractility. Neurourol Urodyn, 1991. 10: 1.
https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/nau.1930100102
508. van Koeveringe, G.A., *et al*. Detrusor underactivity: a plea for new approaches to a common bladder dysfunction. Neurourol Urodyn, 2011. 30: 723.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21661020/
509. Schäfer, W. Analysis of bladder-outlet function with the linearized passive urethral resistance relation, linPURR, and a disease-specific approach for grading obstruction: from complex to simple. World J Urol, 1995. 13: 47.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7773317/
510. Ameda, K., *et al*. The long-term voiding function and sexual function after pelvic nerve-sparing radical surgery for rectal cancer. Int J Urol, 2005. 12: 256.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15828952/
511. Espino-Strebel, E.E., *et al*. A comparison of the feasibility and safety of nerve-sparing radical hysterectomy with the conventional radical hysterectomy. Int J Gynecol Cancer, 2010. 20: 1274.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21495251/
512. Salvatore S, *et al*. Pathophysiology of urinary incontinence, faecal incontinence and pelvic organ prolapse, In: Incontinence C.L. Abrams P, Wagg A, Wein A, Editor. 2017, ICS-ICUD.
https://www.ics.org/publications/ici_6/Incontinence_6th_Edition_2017_eBook_v2.pdf
513. El Akri, M., *et al*. Risk of prolapse and urinary complications in adult spina bifida patients with neurogenic acontractile detrusor using clean intermittent catheterization versus Valsalva voiding. Neurourol Urodyn, 2019. 38: 269.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30311685/
514. Naess, I., *et al*. Can maximal voluntary pelvic floor muscle contraction reduce vaginal resting pressure and resting EMG activity? Int Urogynecol J, 2018. 29: 1623.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29532122/
515. Mercier, J., *et al*. Pelvic floor muscle training: mechanisms of action for the improvement of genitourinary syndrome of menopause. Climacteric, 2020. 23: 468.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32105155/
516. Ladi-Seyedian, S., *et al*. Management of non-neuropathic underactive bladder in children with voiding dysfunction by animated biofeedback: a randomized clinical trial. Urology, 2015. 85: 205.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25444633/
517. Apostolidis A, *et al*. Neurological Urinary and fecal incontinence, In: Incontinence, C.L. Abrams P, Wagg A, Wein A,, Editor. 2017, ICS ICUD.
https://www.ics.org/publications/ici_6/Incontinence_6th_Edition_2017_eBook_v2.pdf
518. Huber, E.R., *et al*. [The value of intravesical electrostimulation in the treatment of acute prolonged bladder overdistension]. Urologe A, 2007. 46: 662.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17356837/

519. Hartigan, S.M., *et al*. The inFlow intraurethral valve-pump for women with detrusor underactivity: A summary of peer-reviewed literature. J Spinal Cord Med, 2020.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33054612/
520. Barendrecht, M.M., *et al*. Is the use of parasympathomimetics for treating an underactive urinary bladder evidence-based? BJU Int, 2007. 99: 749.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17233798/
521. Chang, S.J., *et al*. The effectiveness of tamsulosin in treating women with voiding difficulty. Int J Urol, 2008. 15: 981.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18721208/
522. Costantini, E., *et al*. Open-label, longitudinal study of tamsulosin for functional bladder outlet obstruction in women. Urol Int, 2009. 83: 311.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19829032/
523. Yamanishi, T., *et al*. Combination of a cholinergic drug and an alpha-blocker is more effective than monotherapy for the treatment of voiding difficulty in patients with underactive detrusor. Int J Urol, 2004. 11: 88.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14706012/
524. Buckley, B.S., *et al*. Drugs for treatment of urinary retention after surgery in adults. Cochrane Database Syst Rev, 2010: CD008023.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20927768/
525. Jonas, U., *et al*. Efficacy of sacral nerve stimulation for urinary retention: results 18 months after implantation. J Urol, 2001. 165: 15.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11125353/
526. Gross, C., *et al*. Sacral neuromodulation for nonobstructive urinary retention: a meta-analysis. Female Pelvic Med Reconstr Surg, 2010. 16: 249.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22453352/
527. Gani, J., *et al*. The underactive bladder: diagnosis and surgical treatment options. Transl Androl Urol, 2017. 6: S186.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28791238/
528. Swinn, M.J., *et al*. Sacral neuromodulation for women with Fowler's syndrome. Eur Urol, 2000. 38: 439.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11025383/
529. Panicker, J.N., *et al*. Lower urinary tract dysfunction in the neurological patient: clinical assessment and management. Lancet Neurol, 2015. 14: 720.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26067125/
530. Kuo, H.C. Recovery of detrusor function after urethral botulinum A toxin injection in patients with idiopathic low detrusor contractility and voiding dysfunction. Urology, 2007. 69: 57.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17270614/
531. Kuo, H.C. Effect of botulinum a toxin in the treatment of voiding dysfunction due to detrusor underactivity. Urology, 2003. 61: 550.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12639645/
532. Lee, Y.-K., *et al*. Therapeutic Efficacy and Quality of Life Improvement in Women with Detrusor Underactivity Following Transurethral Incision of the Bladder Ne. Urol Sci, 2019. 30: 266.
https://www.e-urol-sci.com/article.asp?issn=1879-5226;year=2019;volume=30;issue=6;spage=266;epage=271;aulast=Lee
533. Thorner, D.A., *et al*. Outcomes of reduction cystoplasty in men with impaired detrusor contractility. Urology, 2014. 83: 882.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24548706/
534. Gakis, G., *et al*. Functional detrusor myoplasty for bladder acontractility: long-term results. J Urol, 2011. 185: 593.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21168866/
535. Malde, S., *et al*. Female bladder outlet obstruction: Common symptoms masking an uncommon cause. Low Urin Tract Symptoms, 2019. 11: 72.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28990728/
536. Irwin, D.E., *et al*. Worldwide prevalence estimates of lower urinary tract symptoms, overactive bladder, urinary incontinence and bladder outlet obstruction. BJU Int, 2011. 108: 1132.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21231991/
537. Moossdorff-Steinhauser, H., *et al*. A Survey on Voiding Complaints in Women Presenting at a Pelvic Care Center. Curr Urol, 2019. 13: 31.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31579228/

538. Kupelian, V., *et al*. Prevalence of lower urinary tract symptoms and effect on quality of life in a racially and ethnically diverse random sample: the Boston Area Community Health (BACH) Survey. Arch Intern Med, 2006. 166: 2381.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17130393/
539. Haylen, B.T., *et al*. Has the true prevalence of voiding difficulty in urogynecology patients been underestimated? Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2007. 18: 53.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16596458/
540. Hoffman, D.S., *et al*. Female Bladder Outlet Obstruction. Curr Urol Rep, 2016. 17: 31.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26902625/
541. Sussman, R.D., *et al*. Primary Bladder Neck Obstruction. Rev Urol, 2019. 21: 53.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31768132/
542. Brucker, B.M., *et al*. Comparison of urodynamic findings in women with anatomical versus functional bladder outlet obstruction. Female Pelvic Med Reconstr Surg, 2013. 19: 46.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23321659/
543. Nitti, V.W. Primary bladder neck obstruction in men and women. Rev Urol, 2005. 7 Suppl 8: S12.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16985885/
544. Panicker, J.N., *et al*. Do we understand voiding dysfunction in women? Current understanding and future perspectives: ICI-RS 2017. Neurourol Urodyn, 2018. 37: S75.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30133794/
545. Karmakar, D., *et al*. Current concepts in voiding dysfunction and dysfunctional voiding: A review from a urogynaecologist's perspective. J Midlife Health, 2014. 5: 104.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25316994/
546. Panesar, K. Drug-Induced Urinary Incontinence. US Pharm, 2014. 39: 24.
https://www.uspharmacist.com/article/druginduced-urinary-incontinence
547. Groutz, A., *et al*. Bladder outlet obstruction in women: definition and characteristics. Neurourol Urodyn, 2000. 19: 213.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10797578/
548. Rosenblum, N., *et al*. Voiding dysfunction in young, nulliparous women: symptoms and urodynamic findings. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2004. 15: 373.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15278258/
549. Massey, J.A., *et al*. Obstructed voiding in the female. Br J Urol, 1988. 61: 36.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3342298/
550. Gravina, G.L., *et al*. Urodynamic obstruction in women with stress urinary incontinence--do nonintubated uroflowmetry and symptoms aid diagnosis? J Urol, 2007. 178: 959.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17632142/
551. Klijer, R., *et al*. Bladder outlet obstruction in women: difficulties in the diagnosis. Urol Int, 2004. 73: 6.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15263784/
552. Hsiao, S.M., *et al*. Videourodynamic Studies of Women with Voiding Dysfunction. Sci Rep, 2017. 7: 6845.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28754926/
553. Qian, M., *et al*. Value of Real-Time Shear Wave Elastography Versus Acoustic Radiation Force Impulse Imaging in the Diagnosis of Female Bladder Neck Obstruction. J Ultrasound Med, 2019. 38: 2427.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30680774/
554. Galica, V., *et al*. Use of transvaginal ultrasound in females with primary bladder neck obstruction. A preliminary study. Arch Ital Urol Androl, 2015. 87: 158.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26150036/
555. Osman, N.I., *et al*. A systematic review of surgical techniques used in the treatment of female urethral stricture. Eur Urol, 2013. 64: 965.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23937829/
556. Webb, R.J., *et al*. Electromyographic abnormalities in the urethral and anal sphincters of women with idiopathic retention of urine. Br J Urol, 1992. 70: 22.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1638369/
557. Fowler, C.J., *et al*. Abnormal electromyographic activity of the urethral sphincter, voiding dysfunction, and polycystic ovaries: a new syndrome? BMJ, 1988. 297: 1436.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3147005/
558. Tawadros, C., *et al*. External urethral sphincter electromyography in asymptomatic women and the influence of the menstrual cycle. BJU Int, 2015. 116: 423.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25600712/

559. Osman, N.I., *et al*. Contemporary surgical management of female urethral stricture disease. Curr Opin Urol, 2015. 25: 341.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26049879/
560. Rademakers, K., *et al*. Male bladder outlet obstruction: Time to re-evaluate the definition and reconsider our diagnostic pathway? ICI-RS 2015. Neurourol Urodyn, 2017. 36: 894.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28444709/
561. Meier, K., *et al*. Female bladder outlet obstruction: an update on diagnosis and management. Curr Opin Urol, 2016. 26: 334.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27214578/
562. Blaivas, J.G., *et al*. Bladder outlet obstruction nomogram for women with lower urinary tract symptomatology. Neurourol Urodyn, 2000. 19: 553.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11002298/
563. Akikwala, T.V., *et al*. Comparison of diagnostic criteria for female bladder outlet obstruction. J Urol, 2006. 176: 2093.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17070266/
564. Lemack, G.E., *et al*. Pressure flow analysis may aid in identifying women with outflow obstruction. J Urol, 2000. 163: 1823.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10799191/
565. Solomon, E., *et al*. Developing and validating a new nomogram for diagnosing bladder outlet obstruction in women. Neurourol Urodyn, 2018. 37: 368.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28666055/
566. Lindsay, J., *et al*. Treatment validation of the Solomon-Greenwell nomogram for female bladder outlet obstruction. Neurourol Urodyn, 2020. 39: 1371.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32249980/
567. Cormier, L., *et al*. Diagnosis of female bladder outlet obstruction and relevance of the parameter area under the curve of detrusor pressure during voiding: preliminary results. J Urol, 2002. 167: 2083.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11956445/
568. Deindl, F.M., *et al*. Dysfunctional voiding in women: which muscles are responsible? Br J Urol, 1998. 82: 814.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9883217/
569. Romanzi, L.J., *et al*. The effect of genital prolapse on voiding. J Urol, 1999. 161: 581.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9915453/
570. Haq, S., *et al*. Comparison of effectiveness of clean intermittent self catheterization with no catheterization after internal optical urethrotomy for urethral stricture. J Postgraduate Med Inst, 2019. 33: 64.
https://jpmi.org.pk/index.php/jpmi/article/view/2395
571. Jackson, M.J., *et al*. Intermittent self-dilatation for urethral stricture disease in males. Cochrane Database Syst Rev, 2014: CD010258.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25523166/
572. Bailey, C., *et al*. Conservative management as an initial approach for post-operative voiding dysfunction. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2012. 160: 106.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22000341/
573. Rijal, A., *et al*. Bladder outflow problems in females. Nepal Med Coll J, 2013. 15: 46.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24592794/
574. Madjar, S., *et al*. A remote controlled intraurethral insert for artificial voiding: a new concept for treating women with voiding dysfunction. J Urol, 1999. 161: 895.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10022709/
575. Madjar, S., *et al*. Long-term follow-up of the in-flowtrade mark intraurethral insert for the treatment of women with voiding dysfunction. Eur Urol, 2000. 38: 161.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10895007/
576. Koh, J.S., *et al*. Comparison of alpha-blocker, extracorporeal magnetic stimulation alone and in combination in the management of female bladder outlet obstruction. Int Urogynecol J, 2011. 22: 849.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21107813/
577. Sigala, S., *et al*. Alpha1 adrenoceptor subtypes in human urinary bladder: sex and regional comparison. Life Sci, 2004. 76: 417.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15530504/
578. Kim, D.K., *et al*. Alpha-1 Adrenergic Receptor Blockers for the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms in Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. Int Neurourol J, 2019. 23: 56.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30943695/

579. Boyd, K., *et al*. α-adrenergic blockers for the treatment of lower-urinary-tract symptoms and dysfunction in women. Ann Pharmacother, 2014. 48: 711.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24615630/
580. Meyer, L.E., *et al*. Tamsulosin for voiding dysfunction in women. Int Urol Nephrol, 2012. 44: 1649.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22983886/
581. Pischedda, A., *et al*. Use of alpha1-blockers in female functional bladder neck obstruction. Urol Int, 2005. 74: 256.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15812214/
582. Kessler, T.M., *et al*. The effect of terazosin on functional bladder outlet obstruction in women: a pilot study. J Urol, 2006. 176: 1487.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16952666/
583. Athanasopoulos, A., *et al*. Effect of alfuzosin on female primary bladder neck obstruction. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2009. 20: 217.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18982236/
584. Lee, Y.S., *et al*. Efficacy of an Alpha-Blocker for the Treatment of Nonneurogenic Voiding Dysfunction in Women: An 8-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Int Neurourol J, 2018. 22: 30.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29609420/
585. Hajebrahimi, S., *et al*. Effect of tamsulosin versus prazosin on clinical and urodynamic parameters in women with voiding difficulty: a randomized clinical trial. Int J Gen Med, 2011. 4: 35.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21403790/
586. Xu, D., *et al*. Dysfunctional voiding confirmed by transdermal perineal electromyography, and its effective treatment with baclofen in women with lower urinary tract symptoms: a randomized double-blind placebo-controlled crossover trial. BJU Int, 2007. 100: 588.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17511770/
587. Chen, C.H., *et al*. Clinical and urodynamic effects of baclofen in women with functional bladder outlet obstruction: Preliminary report. J Obstet Gynaecol Res, 2016. 42: 560.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27108667/
588. Datta, S.N., *et al*. Results of double-blind placebo-controlled crossover study of sildenafil citrate (Viagra) in women suffering from obstructed voiding or retention associated with the primary disorder of sphincter relaxation (Fowler's Syndrome). Eur Urol, 2007. 51: 489.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16884844/
589. Rosario, D.J., *et al*. Effects of intravenous thyrotropin-releasing hormone on urethral closure pressure in females with voiding dysfunction. Eur Urol, 1995. 28: 64.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8521898/
590. Kao, Y.L., *et al*. The Therapeutic Effects and Pathophysiology of Botulinum Toxin A on Voiding Dysfunction Due to Urethral Sphincter Dysfunction. Toxins (Basel), 2019. 11.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31847090/
591. Jiang, Y.H., *et al*. OnabotulinumtoxinA Urethral Sphincter Injection as Treatment for Non-neurogenic Voiding Dysfunction - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. Sci Rep, 2016. 6: 38905.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27958325/
592. Pradhan, A.A. Botulinum toxin: An emerging therapy in female bladder outlet obstruction. Indian J Urol, 2009. 25: 318.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19881122/
593. Peeters, K., *et al*. Long-term follow-up of sacral neuromodulation for lower urinary tract dysfunction. BJU Int, 2014. 113: 789.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24238278/
594. Fletcher, S.G., *et al*. Demographic and urodynamic factors associated with persistent OAB after anterior compartment prolapse repair. Neurourol Urodyn, 2010. 29: 1414.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20623545/
595. Espuña Pons, M., *et al*. Post-void residual and voiding dysfunction symptoms in women with pelvic organ prolapse before and after vaginal surgery. A multicenter cohort study. Actas Urol Esp, 2020. 45: 57.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32593638/
596. Togo, M., *et al*. Lower urinary tract function improves after laparoscopic sacrocolpopexy for elderly patients with pelvic organ prolapse. Low Urin Tract Symptoms, 2020. 12: 260.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32347664/

597. Fitzgerald, M.P., *et al*. Postoperative resolution of urinary retention in patients with advanced pelvic organ prolapse. Am J Obstet Gynecol, 2000. 183: 1361.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11120497/
598. Hirata, H., *et al*. Does surgical repair of pelvic prolapse improve patients' quality of life? Eur Urol, 2004. 45: 213.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14734009/
599. Basu, M., *et al*. Urethral dilatation: Is there any benefit over cystoscopy and distension? A randomized trial in women with overactive bladder symptoms. Neurourol Urodyn, 2014. 33: 283.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23636866/
600. Heidari, F., *et al*. On demand urethral dilatation versus intermittent urethral dilatation: results and complications in women with urethral stricture. Nephrourol Mon, 2014. 6: e15212.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24783171/
601. Grivas, N., *et al*. The effectiveness of otis urethrotomy combined with six weeks urethral dilations until 40 Fr in the treatment of bladder outlet obstruction in women: a prospective study. Urol J, 2014. 10: 1063.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24469651/
602. Yee, C.H., *et al*. The effect of urethral calibration on female primary bladder outlet obstruction. Int Urogynecol J, 2012. 23: 217.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21809157/
603. Popat, S., *et al*. Long-term management of luminal urethral stricture in women. Int Urogynecol J, 2016. 27: 1735.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27026141/
604. Choudhury, A. Incisional treatment of obstruction of the female bladder neck. Ann R Coll Surg Engl, 1978. 60: 404.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/697298/
605. Zhang, P., *et al*. Bladder neck incision for female bladder neck obstruction: long-term outcomes. Urology, 2014. 83: 762.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24680443/
606. Fu, Q., *et al*. Transurethral incision of the bladder neck using KTP in the treatment of bladder neck obstruction in women. Urol Int, 2009. 82: 61.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19172099/
607. Shen, W., *et al*. Controlled transurethral resection and incision of the bladder neck to treat female primary bladder neck obstruction: Description of a novel surgical procedure. Int J Urol, 2016. 23: 491.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27037830/
608. Jin, X.B., *et al*. Modified transurethral incision for primary bladder neck obstruction in women: a method to improve voiding function without urinary incontinence. Urology, 2012. 79: 310.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22310746/
609. Hoag, N., *et al*. Surgical management of female urethral strictures. Transl Androl Urol, 2017. 6: S76.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28791225/
610. Nayyar, R., *et al*. A Novel Anterior Bladder Tube for Traumatic Bladder Neck Contracture in Females: Initial Results. Urology, 2020. 139: 201.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32061615/
611. Hampson, L.A., *et al*. Dorsal buccal graft urethroplasty in female urethral stricture disease: a multi-center experience. Transl Androl Urol, 2019. 8: S6.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31143666/
612. Gomez, R.G., *et al*. Female urethral reconstruction: dorsal buccal mucosa graft onlay. World J Urol, 2019. 38: 3047.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31542825/
613. Tao, T.-T., *et al*. Novel surgical technique for female distal urethral stricture disease: an evaluation of efficacy and safety compared with urethral dilatation. Int J Clin Exp Med 2018. 11: 12002.
http://www.ijcem.com/files/ijcem0080490.pdf
614. Mouracade, P., *et al*. Transvaginal tape lysis for urinary obstruction after suburethral tape placement. When to do an immediate replacement? Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2008. 19: 1271.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18461268/
615. McCrery, R., *et al*. Transvaginal urethrolysis for obstruction after antiincontinence surgery. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2007. 18: 627.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17036167/
616. Giannis, G., *et al*. Can urethrolysis resolve outlet obstruction related symptoms after Burch colposuspension for stress urinary incontinence? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2015. 195: 103.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26512435/

617. Leng, W.W., *et al*. Delayed treatment of bladder outlet obstruction after sling surgery: association with irreversible bladder dysfunction. J Urol, 2004. 172: 1379.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15371849/
618. Agnew, G., *et al*. Functional outcomes for surgical revision of synthetic slings performed for voiding dysfunction: a retrospective study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2012. 163: 113.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22579029/
619. Van den Broeck, T., *et al*. The value of surgical release after obstructive anti-incontinence surgery: An aid for clinical decision making. Neurourol Urodyn, 2015. 34: 736.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25212178/
620. Hashim, H., *et al*. International Continence Society (ICS) report on the terminology for nocturia and nocturnal lower urinary tract function. Neurourol Urodyn, 2019. 38: 499.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30644584/
621. Bosch, J.L., *et al*. The prevalence and causes of nocturia. J Urol, 2010. 184: 440.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20620395/
622. Burgio, K.L., *et al*. Prevalence and correlates of nocturia in community-dwelling older adults. J Am Geriatr Soc, 2010. 58: 861.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20406317/
623. Fitzgerald, M.P., *et al*. The association of nocturia with cardiac disease, diabetes, body mass index, age and diuretic use: results from the BACH survey. J Urol, 2007. 177: 1385.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17382738/
624. Rahman, S.N., *et al*. Phenotyping the Association between Nocturia and Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Urol, 2021. 205: 1577.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33081593/
625. Pesonen, J.S., *et al*. The Impact of Nocturia on Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Urol, 2020. 203: 486.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31364920/
626. Smith, A.L., *et al*. Outcomes of pharmacological management of nocturia with non-antidiuretic agents: does statistically significant equal clinically significant? BJU Int, 2011. 107: 1550.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21518417/
627. Gordon, D.J., *et al*. Management Strategies for Nocturia. Curr Urol Rep, 2019. 20: 75.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31707521/
628. Pauwaert, K., *et al*. Nocturia through the menopausal transition and beyond: a narrative review. Int Urogynecol J, 2021. 32: 1097.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33439278/
629. Weiss, J.P., *et al*. Management of Nocturia and Nocturnal Polyuria. Urology, 2019. 133S: 24.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31586470/
630. Abraham, L., *et al*. Development and validation of a quality-of-life measure for men with nocturia. Urology, 2004. 63: 481.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15028442/
631. Holm-Larsen, T., *et al*. The Nocturia Impact Diary: a self-reported impact measure to complement the voiding diary. Value Health, 2014. 17: 696.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25236993/
632. Bower, W.F., *et al*. TANGO - a screening tool to identify comorbidities on the causal pathway of nocturia. BJU Int, 2017. 119: 933.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28075514/
633. van Kerrebroeck, P., *et al*. The standardisation of terminology in nocturia: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. Neurourol Urodyn, 2002. 21: 179.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11857672/
634. Weiss, J.P., *et al*. Excessive nocturnal urine production is a major contributing factor to the etiology of nocturia. J Urol, 2011. 186: 1358.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21855948/
635. Denys, M.A., *et al*. ICI-RS 2015-Is a better understanding of sleep the key in managing nocturia? Neurourol Urodyn, 2018. 37: 2048.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27653805/
636. Bedretdinova, D., *et al*. What Is the Most Effective Treatment for Nocturia or Nocturnal Incontinence in Adult Women? Eur Urol Focus, 2020. 7: 453.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32061540/

637. Johnson, T.M., 2nd, *et al*. Effects of behavioral and drug therapy on nocturia in older incontinent women. J Am Geriatr Soc, 2005. 53: 846.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15877562/
638. Aslan, E., *et al*. Bladder training and Kegel exercises for women with urinary complaints living in a rest home. Gerontology, 2008. 54: 224.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18483451/
639. Lo, S.K., *et al*. Additive Effect of Interferential Therapy Over Pelvic Floor Exercise Alone in the Treatment of Female Urinary Stress and Urge Incontinence: A Randomized Controlled Trial. Hong Kong Physiother J, 2003. 21: 37.
https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1013702509700387
640. Fitzgerald, M.P., *et al*. Nocturia, nocturnal incontinence prevalence, and response to anticholinergic and behavioral therapy. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2008. 19: 1545.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18704249/
641. Wu, C., *et al*. Effects of unsupervised behavioral and pelvic floor muscle training programs on nocturia, urinary urgency, and urinary frequency in postmenopausal women: Secondary analysis of a randomized, two-arm, parallel design, superiority trial (TULIP study). Maturitas, 2021. 146: 42.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33722363/
642. Wu, X., *et al*. Electromyographic Biofeedback for Stress Urinary Incontinence or Pelvic Floor Dysfunction in Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. Adv Ther, 2021. 38: 4163.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34176082/
643. Kyoda, Y., *et al*. Does cognitive behavioral therapy using a self-check sheet improve night-time frequency in patients with nocturia? Results of a multicenter randomized controlled trial. Int J Urol, 2021.28: 444.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33458939/
644. But, I., *et al*. Functional magnetic stimulation for mixed urinary incontinence. J Urol, 2005. 173: 1644.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15821527/
645. Wang, T., *et al*. The Efficacy of Continuous Positive Airway Pressure Therapy on Nocturia in Patients With Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-Analysis. Int Neurourol J, 2015. 19: 178.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26620900/
646. Hilton, P., *et al*. The use of desmopressin (DDAVP) in nocturnal urinary frequency in the female. Br J Urol, 1982. 54: 252.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7049302/
647. Lose, G., *et al*. Efficacy of desmopressin (Minirin) in the treatment of nocturia: a double-blind placebo-controlled study in women. Am J Obstet Gynecol, 2003. 189: 1106.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14586363/
648. Yamaguchi, O., *et al*. Gender difference in efficacy and dose response in Japanese patients with nocturia treated with four different doses of desmopressin orally disintegrating tablet in a randomized, placebo-controlled trial. BJU Int, 2013. 111: 474.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23046147/
649. Rovner, E.S., *et al*. Low-dose Desmopressin and Tolterodine Combination Therapy for Treating Nocturia in Women with Overactive Bladder: A Double-blind, Randomized, Controlled Study. Low Urin Tract Symptoms, 2018. 10: 221.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28560762/
650. Rembratt, A., *et al*. Desmopressin treatment in nocturia; an analysis of risk factors for hyponatremia. Neurourol Urodyn, 2006. 25: 105.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16304673/
651. Yuan, Z., *et al*. Comparison of Tolterodine with Estazolam versus Tolterodine alone for the treatment of women with overactive Bladder Syndrome and Nocturia: A non-randomized prospective comparative study. Pakistan J Med Sci Online, 2011. 27: 763.
https://www.researchgate.net/publication/290027958
652. Suzuki, T.A.-O., *et al*. Effect of oxybutynin patch versus mirabegron on nocturia-related quality of life in female overactive bladder patients: A multicenter randomized trial. Int J Urol, 2021. 28: 944.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34053119/
653. Lose, G., *et al*. Oestradiol-releasing vaginal ring versus oestriol vaginal pessaries in the treatment of bothersome lower urinary tract symptoms. BJOG, 2000. 107: 1029.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10955437/
654. Reynard, J.M., *et al*. A novel therapy for nocturnal polyuria: a double-blind randomized trial of frusemide against placebo. Br J Urol, 1998. 81: 215.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9488061/

655. Cameron, A.P. Systematic review of lower urinary tract symptoms occurring with pelvic organ prolapse. Arab J Urol, 2019. 17: 23.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33110659/
656. Wu, J.M., *et al*. Lifetime risk of stress urinary incontinence or pelvic organ prolapse surgery. Obstet Gynecol, 2014. 123: 1201.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24807341/
657. Vergeldt, T.F., *et al*. Risk factors for pelvic organ prolapse and its recurrence: a systematic review. Int Urogynecol J, 2015. 26: 1559.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25966804/
658. DeLancey, J.O. What's new in the functional anatomy of pelvic organ prolapse? Curr Opin Obstet Gynecol, 2016. 28: 420.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27517338/
659. Chen, A., *et al*. Management of Postoperative Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS) After Pelvic Organ Prolapse (POP) Repair. Curr Urol Rep, 2018. 19: 74.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30043287/
660. Bump, R.C., *et al*. The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction. Am J Obstet Gynecol, 1996. 175: 10.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8694033/
661. Theofrastous, J.P., *et al*. The clinical evaluation of pelvic floor dysfunction. Obstet Gynecol Clin North Am, 1998. 25: 783.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9921557/
662. Ellerkmann, R.M., *et al*. Correlation of symptoms with location and severity of pelvic organ prolapse. Am J Obstet Gynecol, 2001. 185: 1332.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11744905/
663. Grob, A.T.M., *et al*. Underestimation of pelvic organ prolapse in the supine straining position, based on magnetic resonance imaging findings. Int Urogynecol J, 2019. 30: 1939.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30656361/
664. Espuña-Pons, M., *et al*. Cough stress tests to diagnose stress urinary incontinence in women with pelvic organ prolapse with indication for surgical treatment. Neurourol Urodyn, 2020. 39: 819.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32040873/
665. Visco, A.G., *et al*. The role of preoperative urodynamic testing in stress-continent women undergoing sacrocolpopexy: the Colpopexy and Urinary Reduction Efforts (CARE) randomized surgical trial. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2008. 19: 607.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18185903/
666. Wei, J.T., *et al*. A midurethral sling to reduce incontinence after vaginal prolapse repair. N Engl J Med, 2012. 366: 2358.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22716974/
667. van der Ploeg, J.M., *et al*. The predictive value of demonstrable stress incontinence during basic office evaluation and urodynamics in women without symptomatic urinary incontinence undergoing vaginal prolapse surgery. Neurourol Urodyn, 2018. 37: 1011.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28834564/
668. Jelovsek, J.E., *et al*. A model for predicting the risk of de novo stress urinary incontinence in women undergoing pelvic organ prolapse surgery. Obstet Gynecol, 2014. 123: 279.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24402598/
669. Lo, T.S., *et al*. Predictors for detrusor overactivity following extensive vaginal pelvic reconstructive surgery. Neurourol Urodyn, 2018. 37: 192.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28370456/
670. Lo, T.S., *et al*. Clinical outcomes of detrusor underactivity in female with advanced pelvic organ prolapse following vaginal pelvic reconstructive surgery. Neurourol Urodyn, 2018. 37: 2242.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29664135/
671. Frawley, H.C., *et al*. Physiotherapy as an adjunct to prolapse surgery: an assessor-blinded randomized controlled trial. Neurourol Urodyn, 2010. 29: 719.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19816918/
672. Braekken, I.H., *et al*. Can pelvic floor muscle training reverse pelvic organ prolapse and reduce prolapse symptoms? An assessor-blinded, randomized, controlled trial. Am J Obstet Gynecol, 2010. 203: 170 e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20435294/
673. Cheung, R.Y., *et al*. Vaginal Pessary in Women With Symptomatic Pelvic Organ Prolapse: A Randomized Controlled Trial. Obstet Gynecol, 2016. 128: 73.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27275798/

674. Due, U., *et al*. Lifestyle advice with or without pelvic floor muscle training for pelvic organ prolapse: a randomized controlled trial. Int Urogynecol J, 2016. 27: 555.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26439114/
675. Due, U., *et al*. The 12-month effects of structured lifestyle advice and pelvic floor muscle training for pelvic organ prolapse. Acta Obstet Gynecol Scand, 2016. 95: 811.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26910261/
676. Hagen, S., *et al*. Individualised pelvic floor muscle training in women with pelvic organ prolapse (POPPY): a multicentre randomised controlled trial. Lancet, 2014. 383: 796.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24290404/
677. Panman, C.M., *et al*. Effectiveness and cost-effectiveness of pessary treatment compared with pelvic floor muscle training in older women with pelvic organ prolapse: 2-year follow-up of a randomized controlled trial in primary care. Menopause, 2016. 23: 1307.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27504918/
678. Duarte, T.B., *et al*. Perioperative pelvic floor muscle training did not improve outcomes in women undergoing pelvic organ prolapse surgery: a randomised trial. J Physiother, 2020. 66: 27.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31843420/
679. Pauls, R.N., *et al*. Pelvic floor physical therapy: impact on quality of life 6 months after vaginal reconstructive surgery. Female Pelvic Med Reconstr Surg, 2014. 20: 334.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25185628/
680. Barber, M.D., *et al*. Comparison of 2 transvaginal surgical approaches and perioperative behavioral therapy for apical vaginal prolapse: the OPTIMAL randomized trial. JAMA, 2014. 311: 1023.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24618964/
681. Weidner, A.C., *et al*. Perioperative Behavioral Therapy and Pelvic Muscle Strengthening Do Not Enhance Quality of Life After Pelvic Surgery: Secondary Report of a Randomized Controlled Trial. Phys Ther, 2017. 97: 1075.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29077924/
682. Hagen, S., *et al*. Pelvic floor muscle training for secondary prevention of pelvic organ prolapse (PREVPROL): a multicentre randomised controlled trial. Lancet, 2017. 389: 393.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28010994/
683. Panman, C., *et al*. Two-year effects and cost-effectiveness of pelvic floor muscle training in mild pelvic organ prolapse: a randomised controlled trial in primary care. BJOG, 2017. 124: 511.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26996291/
684. van der Vaart, L.A.-O., *et al*. Pessary or surgery for a symptomatic pelvic organ prolapse: the PEOPLE study, a multicentre prospective cohort study. BJOG, 2021.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34559932/
685. de Boer, T.A., *et al*. Pelvic organ prolapse and overactive bladder. Neurourol Urodyn, 2010. 29: 30.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20025017/
686. de Boer, T.A., *et al*. Predictive factors for overactive bladder symptoms after pelvic organ prolapse surgery. Int Urogynecol J, 2010. 21: 1143.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20419366/
687. Kim, M.S., *et al*. The association of pelvic organ prolapse severity and improvement in overactive bladder symptoms after surgery for pelvic organ prolapse. Obstet Gynecol Sci, 2016. 59: 214.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27200312/
688. Costantini, E., *et al*. Urgency, detrusor overactivity and posterior vault prolapse in women who underwent pelvic organ prolapse repair. Urol Int, 2013. 90: 168.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23327990/
689. van der Ploeg, J.M., *et al*. Prolapse surgery with or without incontinence procedure: a systematic review and meta-analysis. BJOG. 2018. 125: 289.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28941138/
690. Baessler, K., *et al*. Surgery for women with pelvic organ prolapse with or without stress urinary incontinence. Cochrane Database Syst Rev, 2018. 8: CD013108.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30121956/
691. Borstad, E., *et al*. Surgical strategies for women with pelvic organ prolapse and urinary stress incontinence. Int Urogynecol J, 2010. 21: 179.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19940978/
692. van der Ploeg, J.M., *et al*. Transvaginal prolapse repair with or without the addition of a midurethral sling in women with genital prolapse and stress urinary incontinence: a randomised trial. BJOG, 2015. 122: 1022.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25754458/

693. Costantini, E., *et al*. Burch colposuspension does not provide any additional benefit to pelvic organ prolapse repair in patients with urinary incontinence: a randomized surgical trial. J Urol, 2008. 180: 1007.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18639302/
694. Costantini, E., *et al*. Pelvic Organ Prolapse Repair with and without Concomitant Burch Colposuspension in Incontinent Women: A Randomised Controlled Trial with at Least 5-Year Followup. Obstet Gynecol Int, 2012. 2012: 967923.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22028719/
695. Trabuco, E.C., *et al*. Treatment success of burch and midurethral sling 2 years following combined procedure with sacrocolpopexy. Int Urogynecol J, 2016. 27: S46.
https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01267274/full
696. Costantini, E., *et al*. Must colposuspension be associated with sacropexy to prevent postoperative urinary incontinence? Eur Urol, 2007. 51: 788.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17011699/
697. Brubaker, L., *et al*. Abdominal sacrocolpopexy with Burch colposuspension to reduce urinary stress incontinence. N Engl J Med, 2006. 354: 1557.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16611949/
698. Meschia, M., *et al*. A randomized comparison of tension-free vaginal tape and endopelvic fascia plication in women with genital prolapse and occult stress urinary incontinence. Am J Obstet Gynecol, 2004. 190: 609.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15041988/
699. Fuentes, A.E. A prospective randomised controlled trial comparing vaginal prolapse repair with and without tensionfree vaginal tape transobturator tape (TVTO) in women with severe genital prolapse and occult stress incontinence: long term follow up. Int Urogynecol J, 2011. 22: Abstract 059:S60.
https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01005287/full
700. Schierlitz, L., *et al*. Pelvic organ prolapse surgery with and without tension-free vaginal tape in women with occult or asymptomatic urodynamic stress incontinence: a randomised controlled trial. Int Urogynecol J, 2014. 25: 33.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23812579/
701. van der Ploeg, J.M., *et al*. Vaginal prolapse repair with or without a midurethral sling in women with genital prolapse and occult stress urinary incontinence: a randomized trial. Int Urogynecol J, 2016. 27: 1029.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26740197/
702. De Ridder, D. *et al*. Fistula (Committee 18), In: Incontinence, P. Abrams, Cardozo, L, Wagg, A, Wein, A, Editor. 2017, ICI-ICS International Continence Society: Bristol UK.
https://www.ics.org/publications/ici_6/Incontinence_6th_Edition_2017_eBook_v2.pdf
703. de Bernis, L. Obstetric fistula: Guiding principles for clinical management and programme development, a new WHO guideline. Int J Gynecol Obstet, 2007. 99: S117.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17880979/
704. Mselle, L.T., *et al*. Perceived Health System Causes of Obstetric Fistula from Accounts of Affected Women in Rural Tanzania: A Qualitative Study. Afr J Reprod Health, 2015. 19: 124.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26103702/
705. Mwini-Nyaledzigbor, P.P., *et al*. Lived experiences of Ghanaian women with obstetric fistula. Health Care Women Int, 2013. 34: 440.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23641897/
706. Jokhio, A.H., *et al*. Prevalence of obstetric fistula: a population-based study in rural Pakistan. BJOG, 2014. 121: 1039.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24684695/
707. Farid, F.N., *et al*. Psychosocial experiences of women with vesicovaginal fistula: a qualitative approach. J Coll Physicians Surg Pak, 2013. 23: 828.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24169399/
708. Imoto, A., *et al*. Health-related quality of life among women in rural Bangladesh after surgical repair of obstetric fistula. Int J Gynaecol Obstet, 2015. 130: 79.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25935472/
709. Tancer, M.L. Observations on prevention and management of vesicovaginal fistula after total hysterectomy. Surg Gynecol Obstet, 1992. 175: 501.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1448730/
710. Hadzi-Djokic, J., *et al*. Vesico-vaginal fistula: report of 220 cases. Int Urol Nephrol, 2009. 41: 299.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18810652/

711. Forsgren, C., *et al*. Risk of pelvic organ fistula in patients undergoing hysterectomy. Curr Opin Obstet Gynecol, 2010. 22: 404.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20739885/
712. Likic, I.S., *et al*. Analysis of urologic complications after radical hysterectomy. Am J Obstet Gynecol, 2008. 199: 644 e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18722569/
713. Hilton, P., *et al*. The risk of vesicovaginal and urethrovaginal fistula after hysterectomy performed in the English National Health Service--a retrospective cohort study examining patterns of care between 2000 and 2008. BJOG, 2012. 119: 1447.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22901248/
714. Liedl, B., *et al*. Outcomes of a bladder preservation technique in female patients undergoing pelvic exenteration surgery for advanced gynaecological tumours. Int Urogynecol J, 2014. 25: 953.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24633066/
715. Kucera, H., *et al*. [Complications of postoperative radiotherapy in uterine cancer]. Geburtshilfe Frauenheilkd, 1984. 44: 498.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6566638/
716. Biewenga, P., *et al*. Can we predict vesicovaginal or rectovaginal fistula formation in patients with stage IVA cervical cancer? Int J Gynecol Cancer, 2010. 20: 471.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20375815/
717. Adaji, S.E., *et al*. Vaginally inserted herbs causing vesico-vaginal fistula and vaginal stenosis. Int Urogynecol J, 2013. 24: 1057.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22797463/
718. Donaldson, J.F., *et al*. Obstructive uropathy and vesicovaginal fistula secondary to a retained sex toy in the vagina. J Sex Med, 2014. 11: 2595.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24919434/
719. Penrose, K.J., *et al*. Delayed vesicovaginal fistula after ring pessary usage. Int Urogynecol J, 2014. 25: 291.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23801483/
720. Huang, L.K., *et al*. Evaluation of the extent of ketamine-induced uropathy: the role of CT urography. Postgrad Med J, 2014. 90: 185.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24443558/
721. Browning, A. Risk factors for developing residual urinary incontinence after obstetric fistula repair. BJOG, 2006. 113: 482.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16489933/
722. Goh, J.T. A new classification for female genital tract fistula. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2004. 44: 502.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15598284/
723. Goh, J.T., *et al*. Predicting the risk of failure of closure of obstetric fistula and residual urinary incontinence using a classification system. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2008. 19: 1659.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18690403/
724. Beardmore-Gray, A., *et al*. Does the Goh classification predict the outcome of vesico-vaginal fistula repair in the developed world? Int Urogynecol J, 2017. 28: 937.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27822888/
725. Ostrzenski, A., *et al*. Bladder injury during laparoscopic surgery. Obstet Gynecol Surv, 1998. 53: 175.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9513988/
726. Narayanan, P., *et al*. Fistulas in malignant gynecologic disease: etiology, imaging, and management. Radiographics, 2009. 29: 1073.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19605657/
727. Latzko, W. Postoperative vesicovaginal fistulas. Am J Surg, 1942. 58: 211.
https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002961042900096
728. Rajaian, S., *et al*. Vesicovaginal fistula: Review and recent trends. Indian J Urol, 2019. 35: 250.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31619862/
729. Yokoyama, M., *et al*. Successful management of vesicouterine fistula by luteinizing hormone-releasing hormone analog. Int J Urol, 2006. 13: 457.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16734874/
730. Goh, J.T., *et al*. Oestrogen therapy in the management of vesicovaginal fistula. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2001. 41: 333.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11592553/
731. Hemal, A.K., *et al*. Youssef's syndrome: an appraisal of hormonal treatment. Urol Int, 1994. 52: 55.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8140684/

732. Tarhan, F., *et al*. Minimal invasive treatment of vesicouterine fistula: a case report. Int Urol Nephrol, 2007. 39: 791.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17006733/
733. Kumar, A., *et al*. Management of vesico-uterine fistulae: a report of six cases. Int J Gynaecol Obstet, 1988. 26: 453.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2900177/
734. Rubino, S.M. Vesico-uterine fistula treated by amenorrhoea induced with contraceptive steroids. Two case reports. Br J Obstet Gynaecol, 1980. 87: 343.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7426505/
735. Jóźwik, M., *et al*. Spontaneous closure of vesicouterine fistula. Account for effective hormonal treatment. Urol Int, 1999. 62: 183.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10529673/
736. Safan, A., *et al*. Fibrin glue versus martius flap interpositioning in the repair of complicated obstetric vesicovaginal fistula. A prospective multi-institution randomized trial. Neurourol Urodyn, 2009. 28: 438.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19475577/
737. Garrido-Ruiz, M.C., *et al*. Vulvar pseudoverrucous papules and nodules secondary to a urethral--vaginal fistula. Am J Dermatopathol, 2011. 33: 410.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21285858/
738. Onuora, V.C., *et al*. Iatrogenic urogenital fistulae. Br J Urol, 1993. 71: 176.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8461950/
739. Tsai, M.S., *et al*. Surgery is justified in patients with bowel obstruction due to radiation therapy. J Gastrointest Surg, 2006. 10: 575.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16627224/
740. Shackley, D.C., *et al*. The staged management of complex entero-urinary fistulae. BJU Int, 2000. 86: 624.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11069366/
741. Eyre, R.C., *et al*. Management of urinary and bowel complications after ileal conduit diversion. J Urol, 1982. 128: 1177.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7154168/
742. Waaldijk, K., *et al*. The obstetric fistula and peroneal nerve injury: An analysis of 947 consecutive patients. Int Urogynecol J, 1994. 5: 12.
https://link.springer.com/article/10.1007/BF00451704
743. Hilton, P. Vesico-vaginal fistulas in developing countries. Int J Gynaecol Obstet, 2003. 82: 285.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14499975/
744. Niël-Weise, B.S., *et al*. Antibiotic policies for short-term catheter bladder drainage in adults. Cochrane Database Syst Rev, 2005: CD005428.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16034973/
745. Wall, L.L. Dr. George Hayward (1791-1863): a forgotten pioneer of reconstructive pelvic surgery. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2005. 16: 330.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15976986/
746. Hilton, P., *et al*. Epidemiological and surgical aspects of urogenital fistulae: a review of 25 years' experience in southeast Nigeria. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 1998. 9: 189.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9795822/
747. Shaker, H., *et al*. Obstetric vesico-vaginal fistula repair: should we trim the fistula edges? A randomized prospective study. Neurourol Urodyn, 2011. 30: 302.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21308748/
748. Krause, S., *et al*. Surgery for urologic complications following radiotherapy for gynecologic cancer. Scand J Urol Nephrol, 1987. 21: 115.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3616502/
749. Langkilde, N.C., *et al*. Surgical repair of vesicovaginal fistulae--a ten-year retrospective study. Scand J Urol Nephrol, 1999. 33: 100.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10360449/
750. Lumen, N., *et al*. Review of the current management of lower urinary tract injuries by the EAU Trauma Guidelines Panel. Eur Urol, 2015. 67: 925.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25576009/
751. Brandes, S., *et al*. Diagnosis and management of ureteric injury: an evidence-based analysis. BJU Int, 2004. 94: 277.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15291852/

752. Morton, H.C., *et al*. Urethral injury associated with minimally invasive mid-urethral sling procedures for the treatment of stress urinary incontinence: a case series and systematic literature search. BJOG, 2009. 116: 1120.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19438488/
753. Narang, V., *et al*. Ureteroscopy: savior to the gynecologist? Ureteroscopic management of post laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy ureterovaginal fistulas. J Minim Invasive Gynecol, 2007. 14: 345.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17478367/
754. Poletajew, S., *et al*. Kidney removal: the past, presence, and perspectives: a historical review. Urol J, 2010. 7: 215.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21170847/
755. Matz, M. [Prognosis-oriented diagnosis, treatment protocol and after care in uretero-vaginal fistula following gynecological surgery from the urological viewpoint]. Zentralbl Gynakol, 1990. 112: 1345.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2278219/
756. Benchekroun, A., *et al*. [Uretero-vaginal fistulas. 45 cases]. Ann Urol (Paris), 1998. 32: 295.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9827201/
757. el Ouakdi, M., *et al*. [Uretero-vaginal fistula. Apropos of 30 cases]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 1989. 18: 891.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2614029/
758. Murphy, D.M., *et al*. Ureterovaginal fistula: a report of 12 cases and review of the literature. J Urol, 1982. 128: 924.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7176053/
759. Abou-El-Ghar, M.E., *et al*. Radiological diagnosis of vesicouterine fistula: role of magnetic resonance imaging. J Magn Reson Imaging, 2012. 36: 438.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22535687/
760. Quiroz, L.H., *et al*. Three-dimensional ultrasound imaging for diagnosis of urethrovaginal fistula. Int Urogynecol J, 2010. 21: 1031.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20069418/
761. Goodwin, W.E., *et al*. Vesicovaginal and ureterovaginal fistulas: a summary of 25 years of experience. J Urol, 1980. 123: 370.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7359641/
762. Pushkar, D.Y., *et al*. Management of urethrovaginal fistulas. Eur Urol, 2006. 50: 1000.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16945476/
763. Pushkar, D. Editorial comment on: Transpubic access using pedicle tubularized labial urethroplasty for the treatment of female urethral strictures associated with urethrovaginal fistulas secondary to pelvic fracture. Eur Urol, 2009. 56: 200.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18468776/
764. Xu, Y.M., *et al*. Transpubic access using pedicle tubularized labial urethroplasty for the treatment of female urethral strictures associated with urethrovaginal fistulas secondary to pelvic fracture. Eur Urol, 2009. 56: 193.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18468778/
765. Huang, C.R., *et al*. The management of old urethral injury in young girls: analysis of 44 cases. J Pediatr Surg, 2003. 38: 1329.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14523814/
766. Candiani, P., *et al*. Repair of a recurrent urethrovaginal fistula with an island bulbocavernous musculocutaneous flap. Plast Reconstr Surg, 1993. 92: 1393.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8248420/
767. McKinney, D.E. Use of full thickness patch graft in urethrovaginal fistula. J Urol, 1979. 122: 416.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/381691/
768. Browning, A. Lack of value of the Martius fibrofatty graft in obstetric fistula repair. Int J Gynaecol Obstet, 2006. 93: 33.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16530766/
769. Baskin, D., *et al*. Martius repair in urethrovaginal defects. J Pediatr Surg, 2005. 40: 1489.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16150356/
770. Atan, A., *et al*. Treatment of refractory urethrovaginal fistula using rectus abdominis muscle flap in a six-year-old girl. Urology, 2007. 69: 384 e11.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17320687/
771. Bruce, R.G., *et al*. Use of rectus abdominis muscle flap for the treatment of complex and refractory urethrovaginal fistulas. J Urol, 2000. 163: 1212.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10737499/

772. Koraitim, M. A new retropubic retrourethral approach for large vesico-urethrovaginal fistulas. J Urol, 1985. 134: 1122.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4057401/
773. Rovner, E.S. Urethral diverticula: a review and an update. Neurourol Urodyn, 2007. 26: 972.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17654566/
774. Crescenze, I.M., *et al*. Female Urethral Diverticulum: Current Diagnosis and Management. Curr Urol Rep, 2015. 16: 71.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26267225/
775. El-Nashar, S.A., *et al*. Incidence of female urethral diverticulum: a population-based analysis and literature review. Int Urogynecol J, 2014. 25: 73.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23857063/
776. Adelowo, A., *et al*. The role of preoperative urodynamics in urogynecologic procedures. J Minim Invasive Gynecol, 2014. 21: 217.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24144925/
777. Reeves, F.A., *et al*. Management of symptomatic urethral diverticula in women: a single-centre experience. Eur Urol, 2014. 66: 164.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24636677/
778. Athanasopoulos, A., *et al*. Urethral diverticulum: a new complication associated with tension-free vaginal tape. Urol Int, 2008. 81: 480.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19077415/
779. Hammad, F.T. TVT can also cause urethral diverticulum. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2007. 18: 467.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16821000/
780. Mahdy, A., *et al*. Urethral diverticulum after tension-free vaginal tape procedure: case report. Urology, 2008. 72: 461 e5.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18355901/
781. Han, D.H., *et al*. Outcomes of surgery of female urethral diverticula classified using magnetic resonance imaging. Eur Urol, 2007. 51: 1664.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17335961/
782. Leach, G.E., *et al*. L N S C3: a proposed classification system for female urethral diverticula. Neurourol Urodyn, 1993. 12: 523.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8312937/
783. Cameron, A.P. Urethral diverticulum in the female: a meta-analysis of modern series. Minerva Ginecol, 2016. 68: 186.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26545036/
784. Blander, D.S., *et al*. Endoluminal magnetic resonance imaging in the evaluation of urethral diverticula in women. Urology, 2001. 57: 660.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11306374/
785. Pathi, S.D., *et al*. Utility of clinical parameters, cystourethroscopy, and magnetic resonance imaging in the preoperative diagnosis of urethral diverticula. Int Urogynecol J, 2013. 24: 319.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22707007/
786. Dwarkasing, R.S., *et al*. MRI evaluation of urethral diverticula and differential diagnosis in symptomatic women. AJR Am J Roentgenol, 2011. 197: 676.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21862811/
787. Chung, D.E., *et al*. Urethral diverticula in women: discrepancies between magnetic resonance imaging and surgical findings. J Urol, 2010. 183: 2265.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20400161/
788. Blander, D.S., *et al*. Images in clinical urology. Magnetic resonance imaging of a “saddle bag” urethral diverticulum. Urology, 1999. 53: 818.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10197865/
789. Khati, N.J., *et al*. MR imaging diagnosis of a urethral diverticulum. Radiographics, 1998. 18: 517.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9536494/
790. Rovner, E.S., *et al*. Diagnosis and reconstruction of the dorsal or circumferential urethral diverticulum. J Urol, 2003. 170: 82.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12796650/
791. Chou, C.P., *et al*. Imaging of female urethral diverticulum: an update. Radiographics, 2008. 28: 1917.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19001648/
792. Gugliotta, G., *et al*. Use of trans-labial ultrasound in the diagnosis of female urethral diverticula: A diagnostic option to be strongly considered. J Obstet Gynaecol Res, 2015. 41: 1108.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25772163/

793. Baradaran, N., *et al*. Female Urethral Diverticula in the Contemporary Era: Is the Classic Triad of the "3Ds" Still Relevant? Urology, 2016. 94: 53.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27079128/
794. Stav, K., *et al*. Urinary symptoms before and after female urethral diverticulectomy--can we predict de novo stress urinary incontinence? J Urol, 2008. 180: 2088.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18804229/
795. Ockrim, J.L., *et al*. A tertiary experience of urethral diverticulectomy: diagnosis, imaging and surgical outcomes. BJU Int, 2009. 103: 1550.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19191783/
796. Bhatia, N.N., *et al*. Urethral pressure profiles of women with urethral diverticula. Obstet Gynecol, 1981. 58: 375.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7196559/
797. Reid, R.E., *et al*. Role of urodynamics in management of urethral diverticulum in females. Urology, 1986. 28: 342.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3094219/
798. Summitt, R.L., Jr., *et al*. Urethral diverticula: evaluation by urethral pressure profilometry, cystourethroscopy, and the voiding cystourethrogram. Obstet Gynecol, 1992. 80: 695.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1407897/
799. Bass, J.S., *et al*. Surgical treatment of concomitant urethral diverticulum and stress incontinence. Urol Clin North Am, 1991. 18: 365.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1902010/
800. Ganabathi, K., *et al*. Experience with the management of urethral diverticulum in 63 women. J Urol, 1994. 152: 1445.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7933181/
801. Wagner, U., *et al*. [Significance of the urethral pressure profile in the diagnosis of urethral diverticulum]. Geburtshilfe Frauenheilkd, 1986. 46: 456.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3093308/
802. Thomas, A.A., *et al*. Urethral diverticula in 90 female patients: a study with emphasis on neoplastic alterations. J Urol, 2008. 180: 2463.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18930487/
803. Greiman, A.K., *et al*. Urethral diverticulum: A systematic review. Arab J Urol, 2019. 17: 49.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31258943/
804. Moran, P.A., *et al*. Urethral diverticula in pregnancy. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 1998. 38: 102.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9521406/
805. Chang, Y.L., *et al*. Presentation of female urethral diverticulum is usually not typical. Urol Int, 2008. 80: 41.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18204232/
806. Ljungqvist, L., *et al*. Female urethral diverticulum: 26-year followup of a large series. J Urol, 2007. 177: 219.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17162049/
807. Enemchukwu, E., *et al*. Autologous Pubovaginal Sling for the Treatment of Concomitant Female Urethral Diverticula and Stress Urinary Incontinence. Urology, 2015. 85: 1300.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26099875/
808. Faerber, G.J. Urethral diverticulectomy and pubovaginal sling for simultaneous treatment of urethral diverticulum and intrinsic sphincter deficiency. Tech Urol, 1998. 4: 192.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9892000/
809. Romanzi, L.J., *et al*. Urethral diverticulum in women: diverse presentations resulting in diagnostic delay and mismanagement. J Urol, 2000. 164: 428.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10893602/
810. Swierzewski, S.J., 3rd, *et al*. Pubovaginal sling for treatment of female stress urinary incontinence complicated by urethral diverticulum. J Urol, 1993. 149: 1012.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8483202/
811. Dmochowski, R.R., *et al*. Update of AUA guideline on the surgical management of female stress urinary incontinence. J Urol, 2010. 183: 1906.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20303102/
812. Nickles, S.W., *et al*. Simple vs complex urethral diverticulum: presentation and outcomes. Urology, 2014. 84: 1516.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25432847/

813. Bodner-Adler, B., *et al*. Surgical management of urethral diverticula in women: a systematic review. Int Urogynecol J, 2016. 27: 993.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26564222/
814. Ingber, M.S., *et al*. Surgically corrected urethral diverticula: long-term voiding dysfunction and reoperation rates. Urology, 2011. 77: 65.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20800882/
815. Rovner, E. Bladder and Female Urethral Diverticula. 2020.
https://www.researchgate.net/publication/301077196
816. Lee, U.J., *et al*. Rate of de novo stress urinary incontinence after urethal diverticulum repair. Urology, 2008. 71: 849.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18355904/
817. Laudano, M.A., *et al*. Pathologic Outcomes following Urethral Diverticulectomy in Women. Adv Urol, 2014. 2014: 861940.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24860605/
818. Tsivian, M., *et al*. Female urethral diverticulum: a pathological insight. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2009. 20: 957.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19582385/
819. Thomas, R.B., *et al*. Adenocarcinoma in a female urethral diverticulum. Aust N Z J Surg, 1991. 61: 869.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1750825/

6. ÇIKAR ÇATIŞMASI

Nörojenik Olmayan Kadın AÜSS Panelinin tüm üyeleri, potansiyel bir çıkar çatışması kaynağı olarak algılanabilecek tüm ilişkileri hakkında açıklama beyanları sunmuştur. Bu bilgilere Avrupa Üroloji Derneği web sitesi aracılığıyla herkese açık olarak erişilebilir: https://uroweb.org/guide/non-neurogenic-female-luts/. Bu kılavuz belge, Avrupa Üroloji Derneği'nin mali desteğiyle geliştirilmiştir. Hiçbir dış finansman ve destek kaynağı dahil edilmemiştir. EAU, kar amacı gütmeyen bir kuruluştur ve finansman, idari yardım ve seyahat ve toplantı masrafları ile sınırlıdır. Herhangi bir ücret veya başka bir geri ödeme yapılmamıştır.

7. KAYNAK BİLGİLERİ

EAU Yönergelerine atıf yapılacak format, atıfın yer aldığı derginin stil rehberine bağlı olarak değişecektir. Buna göre, yazarların sayısı veya örneğin yayıncının, yerin veya bir ISBN numarasının dahil edilip edilmeyeceği değişebilir.

Tüm Kılavuz İlkelerin derlenmesine şu şekilde atıfta bulunulmalıdır: EAU Kılavuzları. Ed. EAU Yıllık Kongresi Amsterdam'da Mart 2022'de sunuldu. ISBN 978-94-92671-16-5

Bir yayıncı ve/veya yer gerekliyse, şunları ekleyin: EAU Kılavuz Ofisi, Arnhem, Hollanda. http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/

Bireysel kılavuzlara yapılan referanslar aşağıdaki şekilde yapılandırılmalıdır: Katkıda bulunanların isimleri. Kaynağın başlığı. Yayın türü. ISBN. Yayıncı ve yayıncı konumu, yıl.

Avrupa Üroloji Derneği (EAU)
Nöroüroloji Kılavuzu

B. Blok (Chair), D. Castro-Diaz,
G. Del Popolo, J. Groen, R. Hamid, G. Karsenty, T.M. Kessler,
J. Pannek (Vice-chair)
Guidelines Associates: H. Ecclestone, S. Musco,
B. Padilla-Fernández, A. Sartori
Guidelines Office: N. Schouten, E.J. Smith

Çeviri: Dr. Özgür DEYİRMENCİ
Dr. Miraç ATAMAN

© European Association of Urology 2022

European
Association
of Urology

İÇİNDEKİLER SAYFA

1. GİRİŞ 4
1.1 Amaç ve hedefler 4
1.2 Paneli oluşturanlar 4
1.3 Mevcut yayınlar 4
1.4 Geçmiş yayınlar 4
1.5 Arkaplan 4

2. METOD 4
2.1 Giriş 4
2.2 İnceleme 5

3. KILAVUZ 5
3.1 Epidemoloji,etyoloji ve patofizyoloji 5
3.1.1 Giriş 5
3.2 Sınıflama sistemleri 7
3.2.1 Giriş 7
3.3 Tanısal değerlendirme 7
3.3.1 Giriş 7
3.3.2 Sınıflama sistemleri 7
3.3.3 Tanı ve tedavinin zamanlanması 8
3.3.4 Hasta Geçmişi 8
3.3.4.1 Mesane günlükleri 9
3.3.5 Hasta yaşam kalitesi sorgu formları 9
3.3.5.1 Mevcut sorgu formları 10
3.3.6 Fizik muayene ve ek testler 11
3.3.6.1 Otonom disrefleksi 11
3.3.6.2 Fizik muayene ve anamnez için kanıt ve önerilerin özeti 12
3.3.7 Ürodinami 13
3.3.7.1 Giriş 13
3.3.7.2 Ürodinamik testler 13
3.3.7.3 Özel üro-nörofizyolojik testler 14
3.3.7.4 Ürodinami ve üro-nörofizyolojik testler için kanıt ve önerilerin özeti 14
3.3.8 Renal fonksiyon 14
3.4 Hastalık yönetimi 15
3.4.1 Giriş 15
3.4.2 Non-invaziv konservatif tedavi 15
3.4.2.1 Yardımlı mesane boşaltma - Credé manevrası, Valsalva manevrası, tetiklenmiş refleksif işeme 15
3.4.2.2 Nöroürolojik rehabilitasyon 15
3.4.2.2.1 Elektriksel stimulasyon dahil mesane rehabilitasyonu 15
3.4.2.3 İlaç tedavisi 16
3.4.2.3.1 Depolama semptomları için ilaçlar 16
3.4.2.3.2 İşeme semptomları için ilaçlar 17
3.4.2.4 İlaç tedavisi için kanıt ve önerilerin özeti 17
3.4.2.5 Minimal İnvaziv Tedaviler 18
3.4.2.5.1 Kateterizasyon 18
3.4.2.5.2 Kateterizasyon için kanıt ve önerilerin özeti 18
3.4.2.5.3 Intravezikal ilaç tedavisi 18
3.4.2.5.4 İntravezikal ilaç tedavisi için kanıt ve önerilerin özeti 19
3.4.2.5.5 Mesaneye botulinum toksin enjeksiyonu 19
3.4.2.5.6 Mesane boynu ve üretra operasyonları 19
3.4.2.5.7 Botulinum toksin A enjeksiyonu ve mesane boynu operasyonları için kanıt ve önerilerin özeti 19
3.4.3 Cerrahi tedavi 20

3.4.3.1 Mesane boynu ve üretra operasyonları 20
3.4.3.2 Denervasyon,deaferentasyon,sakral nöromodulasyon 21
3.4.3.3 Mesanenin çizgili kas ile kaplanması 22
3.4.3.4 Mesane augmentasyonu 22
3.4.3.5 Üriner diversiyon 22
3.4.3.6 Cerrahi tedavi için kanıt ve önerilerin özeti 23
3.5 Nöroürolojik hastalarda üriner sistem enfeksiyonları 23
3.5.1 Epidemiyoloji,etyoloji ve patofizyoloji 23
3.5.2 Tanısal değerlendirme 23
3.5.3 Hastalık yönetimi 24
3.5.3.1 Tekrarlayan İYE 24
3.5.3.2 Önleme 24
3.5.4 İYE tedavisi için kanıt ve önerilerin özeti 24
3.6 Seksüel fonksiyon ve fertilite 25
3.6.1 Erektil disfonksiyon 25
3.6.1.1 Fosfodiesteraz 5 İnhibitörleri (PDE5i) 25
3.6.1.2 PDE5i dışı ilaç tedavileri 25
3.6.1.3 Mekanik cihazlar 25
3.6.1.4 İntrakavernöz enjeksiyonlar ve intraüretral uygulamalar 25
3.6.1.5 Sakral nöromodulasyon 26
3.6.1.6 Penil protezler 26
3.6.1.7 Erektil disfonksiyon için kanıt ve önerilerin özeti 26
3.6.2 Erkek fertilitesi 26
3.6.2.1 Sperm kalite ve motilitesi 27
3.6.2.2 Kanıtların özeti ile erkek fertilitesi için öneriler 27
3.6.3 Kadın cinselliği 27
3.6.4 Kadın fertilitesi 28
3.6.4.1 Kadın fertilitesi ve cinselliği için kanıt ve önerilerin özeti 28
3.7 Takip 28
3.7.1 Giriş 28
3.7.2 Takip için kanıt ve önerilerin özeti 29
3.8 Sonuçlar 29

4. REFERANSLAR 29

5. ÇIKAR ÇATIŞMASI 56

6. KAYNAK BİLGİLERİ 56

1. GİRİŞ

1.1 Amaç ve hedefler

Avrupa Üroloji Derneği (EAU) Nöroüroloji Kılavuzları nöroürolojik hastalıkların insidansı,tanımı,tanısı,tedavisi ve takibi ile ilgili klinisyenlere bilgi sağlamayı amaçlamaktadır. Bu kılavuzlar bahsi geçen spesifik patoloji konusunda uzmanların güncel görüşlerini yansıtmakta ve yayınlandığı tarihte tüm klinisyenler için sanat eseri niteliğinde bir referans oluşturmaktadır.

Bu kılavuzda kullanılan terminoloji ve öneriler tanısal işlemler Uluslararası Kontinans Topluluğu (ICS) tarafından alt üriner sistem(AÜS) araştırılması konusunda yaptığı önerileri takip etmektedir. Okurların bu belgede tartışılan konuların değişik yönleri açısından ilgili diğer EAU kılavuzlarına başvurması önerilir.

Kılavuzların uzmanlar için mevcut en iyi kanıtları sunduğu fakat kılavuzlar önerilerini takip etmenin her zaman en iyi sonuçlar ile sonuçlanmayacağı vurgulanmalıdır. Kılavuzlar hastalar için bireysel tedavi kararları verirken asla klinik deneyimin yerini tutamazlar, hastaların bireysel tercihleri, değerleri ve koşulları dikkate alınarak karar verilmesine yardımcı olurlar..Kılavuzlar mecburiyet içermezler ve yasal tedavi standardı olmayı hedeflemezler.

1.2 Paneli olşturanlar

EAU Nöroüroloji Kılavuzları Paneli uluslararası multidisipliner nöroüroloji uzmanları grubundan oluşmaktadır.Bu kılavuzun yapımında emeği geçen tüm uzmanların potansiyel çıkar çatışmaları şu adreste bulunabilir: http://www.uroweb.org/guideline/neuro-urology/.

1.3 Mevcut yayınlar

Hızlıca başvurulabilecek bir referans dokümanı olan Cep kılavuzları hem basılı metin hem de İOS ve Android cihazlar için uygulama formatında mevcuttur. Bunlar kısaltılmış metinlerdir ve tam metin versiyonlarına başvurmak gerekebilir. Kılavuzun bir özeti de European Urology [4]'de yayınlanmıştır. Tamamına EAU web sitesinden ulaşılabilir. http://www.uroweb.org/guideline/neurourology/.

1.4 Geçmiş yayınlar

EAU ilk Nöroüroloji Kılavuzlarını 2003 yılında yayınlamış ve 2008,2014,2017,2019 yıllarında güncellemiştir.Bu 2022 yılı belgesi, 2020 kılavuzunun sınırlı bir güncellemesidir.Literatür tüm bölümler için gözden geçirilmiştir.

1.5 Arkaplan

AÜS ana işlevi idrarın depolanması ve boşaltılmasıdır. Bu işlev, mesanenin ve mesane çıkımının aktivitesini koordine eden santral sinir sistemi tarafından düzenlenir. AÜS fonksiyonunu düzenleyen sinir sistemi bölümü, pelvisteki periferik sinirlerden yüksek derecede özelleşmiş kortikal alanlara yayılmıştır. Bu fonksiyonu sağlayan sinir sisteminin herhangi bir yerindeki bozukluk nöro-ürolojik semptomlar ile sonuçlanabilir. Bozukluğun derecesi ve yeri AÜS disfonksiyonunun tipini belirler.Bu bozukluk semptomatik veya asemptomatik olabilir. Nöroürolojik semptomlar çeşitli uzun dönem komplikasyonlara neden olabilir. Bunların en önemlisi böbrek fonksiyonlarının bozulmasıdır.Semptomlar ve uzun dönem komplikasyonlar korele olmadığından,[5] nöroürolojik semptomları olan hastaları belirlemek ve gelecekteki komplikasyonlar açısından düşük veya yüksek risk gruplarına atamak gerekir. Üst üriner sistem(ÜÜS) hasarı ve böbrek yetmezliği riski, yavaş ilerleyen,non-travmatik nörolojik hastalıkları olanlarda;spinal kord yaralanması ve spina bifidası olan hastalara göre çok daha düşüktür.[6]Özet olarak,tedavi ve takibin yoğunluğu nöroürolojik hastalığın tipi ve altta yatan sebebe göre değişmektedir.

2. METOD

2.1 Giriş

2022 kılavuzları için,yeni ve konuyla ilgili kanıtlar literatürün yapılandırılmış olarak değerlendirilmesi aracılığıyla tanımlanmış, derlenmiş ve değerlendirilmiştir. Nöroüroloji KIlavuzlarının tüm kısımlarını içeren geniş ve derinlemesine bir literatür taraması gerçekleştirildi. Taranan veri tabanları 1 Mayıs 2019 ve 1 Mayıs 2021 arası tarihleri içeren Medline,EMBASE ve Cochrane Kütüphanelerini içeriyordu.Toplam 1743 özgün kayıt konuyla ilgisi bakımından tanımlandı, ele alındı, tarandı. Detaylı tarama stratejisi online olarak mevcuttur: http://uroweb.org/guideline/neuro-urology/?type=appendices-publications.

Kılavuzdaki her öneri için eşlik eden çevrimiçi kanıt gücü derecelendirme formu bulunmaktadır. Bunun temeli GRADE metadolojisi tarafından oluşturulmaktadır.[7,8] Her bir güç derecelendirme formu bir dizi kilit unsuru ele alır, yani;

1. Tavsiye için var olan kanıtların genel kalitesi, bu metinde kullanılan referanslar, Oxford Kanıta Dayalı Tıp Kanıt Düzeyleri Merkezi'nden modifiye edilen bir sınıflandırma sistemine göre derecelendirilir
2. Etkinin büyüklüğü(bireysel ya da kombine etkiler);
3. Sonuçların kesinliği (kesinlik, tutarlılık, heterojenite ve diğer istatiksel ve çalışmaya ilişkin faktörler);
4. İstenen ve istenmeyen sonuçlar arasındaki denge;
5. Hasta değerleri ve tercihlerinin girişim üzerindeki etkisi;
6. Bu hasta değer ve tercihlerinin kesinliği.

Bu kilit unsurlar panelin her önerinin güç düzeyini tanımlamada kullandığı temeli oluşturur.Her önerinin kuvveti 'güçlü veya 'zayıf' kelimeleri ile simgelenmiştir.[10] Her önerinin kuvveti, alternatif yönetim stratejilerinin arzu edilen ve istenmeyen sonuçları, kanıtların kalitesi (tahminlerin kesinliği dahil) ve hasta değerleri ve tercihlerinin doğası ve değişkenliği arasındaki denge ile belirlenmiştir.

Ek bilgi bu basımın genel method kısmında ve EAU sitesinde çevrimiçi olarak bulunabilir;http://www.uroweb.org/guideline/.EAU kılavuzlarını destekleyen diğer kurumlar da EAU sitesinde yukarıdaki adresten görülebilir.

2.2 İnceleme

Panel önderliğindeki sistematik derlemeleri takip eden yayınların tamamı bağımsız değerlendirmeye tabi tutulmuştur.2015 Nöroüroloji kılavuzu yayın öncesi bağımsız değerlendirmeye tabi tutulmuştur.

3. KILAVUZ

3.1 Epidemiyoloji,etyoloji ve patofizyoloji

3.1.1 Giriş

Nöroürolojik semptomlar AÜS yi kontrol eden sinir sistemini etkileyen olaylar ve hastalıklardan kaynaklanabilir. Nihai nöroürolojik semptomlar asıl olarak nörolojik lezyonun yeri ve derecesi ile ilişkilidir. Nöroürolojik hastalıkların genel prevalansı ile ilgili kesin sayılar olmamakla birlikte altta yatan durumlar ve bunların nöroürolojik semptomlara sebep olma riskleri ile ilgili veri mevcuttur. Verilerin çoğunluğunun çok geniş bir prevalans/insidans aralığında değiştiğini vurgulamak önemlidir. Bu da kohorttaki değişkenliğin (örneğin erken veya geç dönem hastalık) ve sıklıkla küçük örneklem grubunun yansımasıdır.Bu durumlar çoğu yayınlanmış verideki düşük kanıt düzeyinden sorumludur. (Tablo 1 de özetlenmiştir.)

Tablo 1: Nöroürolojik Hastalıkların Epidemiyolojisi

Suprapontin ve pontin lezyon ve hastalıklar		
Nörolojik Hastalık	**Genel popülasyondaki sıklık**	**Nöroürolojik semptomların tip ve sıklığı**
Serebrovasküler olay(İnmeler)	450 vaka/100,000/yıl(Avrupa) [11],kardiyovasküler ölümlerin%10'u	Noktüri-aşırı aktif mesane(AAM) - urge üriner inkontinans(UUI) - detrüsör aşırı aktivitesi(DAA), diğer paternler daha nadir[12]. İnmeden bir ay sonra nöroürolojik semptomlar %57-83 mevcut,altı ayda %71-80 spontan düzelme var.[13]. Üriner inkontinansın(UI) devam etmesi zayıf prognoz ile ilişkili. [14]
Demans: Alzheimer hastalığı(%80), Vasküler(%10),Diğer(%10).	>65 yaş yetişkinlerin %6.4'ünde. [15]	AAM-UUI-DAA,Alzheimer hastalığında inkontinansın %25'i,diğer demanslarda >%25'i:Lewy cisimciği, NPH, Binswanger,Nasu- Hakola,Pick hastalığı[16]Demansı olan geriatrik hastalarda inkontinans demansı olmayanlara göre 3 kat daha sık.[17]
Parkinsonian sendrom(PS) İdiyopatik Parkinson hastalığı (IPS):PS'nin %75-80'i. Non IPS:Parkinson Plus:(%18): - Multiple sistem atrofi(MSA), - Progresif supranükleer palsi - Kortikobazal dejenerasyon, - Lewy cisimcikli demans. Sekonder Parkinson(%2).	Alheimer'dan sonra ikinci en sık görülen nörodejeneratif hastalık. IPS prevalansının artması[18]. Non IPS Parkinson Sendromların en sık görüleni MSA.	Başlangıçta üriner semptomlar hastaların %50'sini etkilemekte, urgency ve noktüri en sık görülen semptomlar olmak üzere başvuruda üriner semptomları olan Parkinson hastaları daha kötü hastalık progresyonuna sahip.[19] MSA hastalarında enfeksiyonlar ölümlerin çoğundan sorumludur. [20] MSA'yı IPS'den ayıran ürodinamik bulgunun bozulmuş detrüsör kontraktilitesi ile birlikte post void rezidü (PVR) >150ml olduğu görülmektedir.[21-23]
Beyin tümörleri	Yetişkinlerde (>19yaş) sıklık 26.8/100,000/yıl.(17.9 benign,8.9 malign).[24]	İnkontinans ana olarak frontal yerleşimde görülür. (frontal sendromun parçası olarak ya da izole)[25]
Serebral palsi	Serebral palsi:8 yaşındaki çocuklarda 3.1-3.6/1,000 çocukta[26].	Serebral palsili hastaların %46'sında UI olmakla birlikte %85'inde anormal ürodinamik bulgular vardır. (Nörojenik DAA %59 ile en sık olan). Üst üriner etkilenme nadirdir.(%2.5)[27].

Travmatik beyin hasarı	235/100,000/yıl[28].	%44 depolama disfonksiyonu, %38 işeme disfonksiyonu, %60 ürodinamik anormallikler.[29]
Normal basınçlı hidrosefali	>60 yaş popülasyonda %0.5,>65 yaşta %2,9'a kadar yükselir.[30]	UI ile birlikte yürüyüş biçimi ve kognitif bozulmadan oluşan klasik triad. İnkontinans hastaların %98-100'ünü etkilemektedir.[30]
Kaudal beyinsapı ve sakral spinal kord arasındaki lezyonlar		
Spinal kord hasarı (SKH)	Gelişmiş ülkelerde SKH prevalansı 280 ile 906/milyon arasında değişmektedir.[31]	Lezyonun seviyesine göre Nörojenik DAA ve Detrüsör Sfinkter Dissinerjisi (DSD) (%95'e kadar) ile Detrüsör Underaktivitesi (%83'e kadar) [32].

3.2 Sınıflama Sistemleri

3.2.1. Giriş

İlgili tanımlar genel ICS standardizasyon raporlarında bulunabilir.[2,3,46]. Ek Tablo 1 ve Tablo 2 bu referanslardan kısmen adapte edilmiş tanımlar ve klinik pratikte faydalı olabilecek bazı diğer tanımlar içermektedir. https://uroweb.org/guideline/neuro-urology/?type=appendices-publications.

3.3 Tanısal değerlendirme

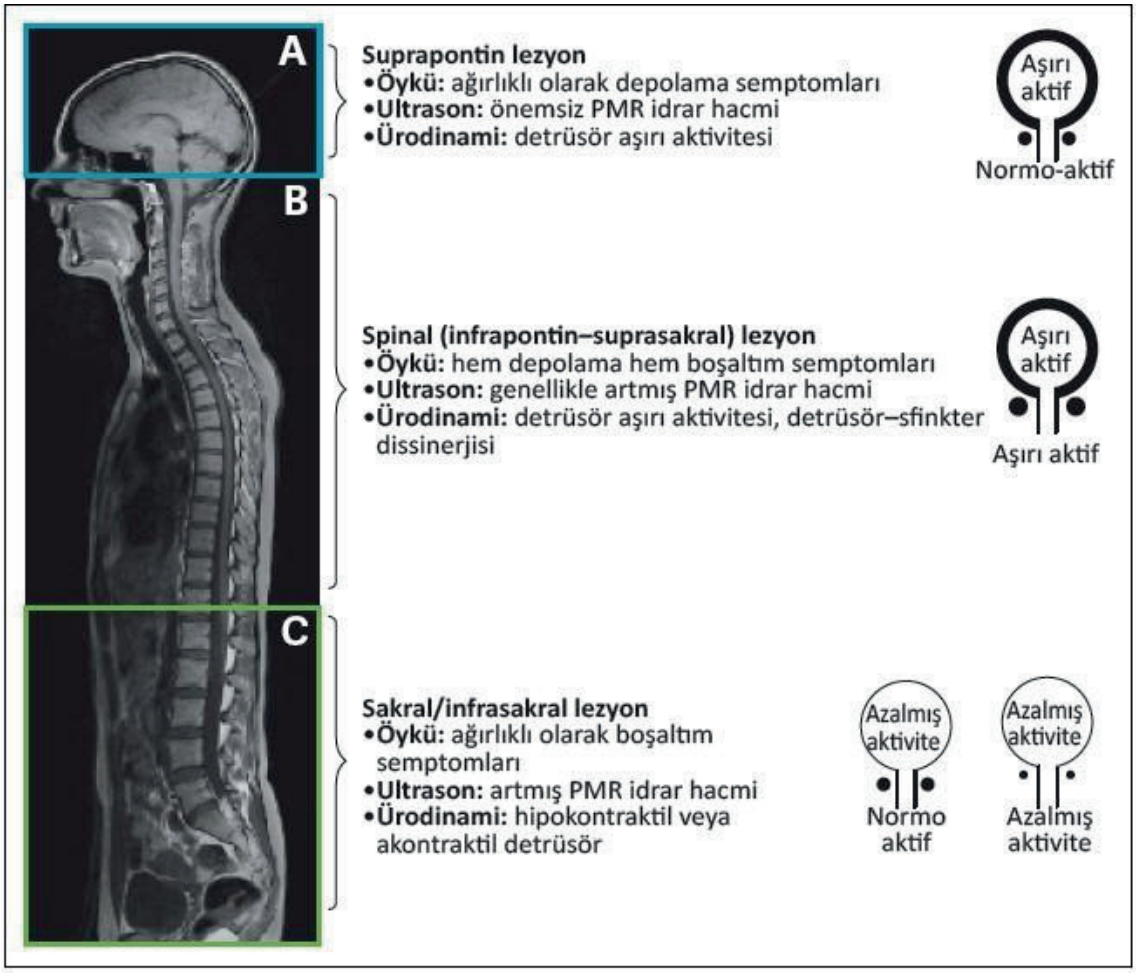
3.3.1 Giriş

AÜS'nin normal fizyolojik fonksiyonu duyusal ve motor sinir sistemi arasındaki karmaşık ilişkilere bağlıdır. Nöroürolojik semptomlara tanı koyarken, amaç disfonksiyonun tipini tanımlamaktır. Herhangi ek tanısal araştırma planlanmadan önce detaylı bir tıbbi geçmiş, fizik muayene ve mesane günlüğü zorunludur. İlk değerlendirmedeki sonuçlar hastanın uzun dönem tedavisine ve takibine karar vermede kullanılır.

3.3.2 Sınıflama Sistemleri

Nöroürolojik hastalık sonucu gelişen AÜS disfonksiyonunun paterni lezyonun yeri ve yapısına bağlıdır. Şekil 1'de günlük pratikte kullanım amaçlı, terapötik yaklaşıma karar vermeye yarayacak çok basit bir sınıflama sistemi verilmiştir[6].

Şekil 1: Nöroürolojik hastalığı takip eden alt üriner sistem disfonksiyon paternleri



Nöroürolojik hastalığı takip eden AÜS disfonksiyonunun paterni lezyonun yeri ve doğası tarafından belirlenir. (A) kısmı pons üstündeki alanı, (B) kısmı pons ve sakral kord arasındaki alanı,(C) kısmı ise sakral kord ve infrasakral bölgeyi göstermektedir. Sağdaki figürler detrüsör-sfinkter sisteminin beklenen disfonksiyonel durumunu göstermektedir. Figür Elsevier izniyle Panicker ve ark.,[6] dan uyarlanmıştır.
PMR: post-miksiyonel rezidü.

3.3.3 Tanı ve tedavinin zamanlanması

Hem konjenital hem de kazanılmış nöroürolojik hastalıkların erken tanınması ve tedavi edilmesi esastır. Böylece normal reflekslerin varlığında dahi, AÜS'de geri dönüşümsüz değişikliklerin engellenmesine yardımcı olunacaktır.[47]. Dahası, ürolojik semptomlar nörolojik patolojinin kendini gösterme şekli olabilir [48,49]. Erken müdahale AÜS ve ÜÜS'in geri dönüşümsüz bozulmasını engelleyebilir.[49] ÜÜS hasarı ve böbrek yetmezliği riskinin değerlendirilmesi için uzun dönem (hayat boyu) takip zorunludur.[50]

3.3.4 Hasta Geçmişi

Hasta öyküsü, geçmiş ve şimdiki semptomları ve hastalıkları içermelidir.(Tablo 4) Cevaplar tanısal araştırmaları ve tedavi şekillerini yönlendireceği için öykü alma değerlendirmenin temel taşıdır.

- Non-travmatik nöroürolojik hastaların sinsi başlangıçlı seyredenlerinde, detaylı öykü almak hastalığın çocuklukta veya ergenlikte başladığını ortaya çıkarabilir.[51]
- Üriner özgeçmiş hem depolama hem de boşaltım semptomlarından oluşur.
- Nöroürolojik semptomları olan hastaların aynı zamanda ilişkili nörojenik barsak disfonksiyonu da olabileceğinden barsak özgeçmişi önemlidir.[52]
- Nöroürolojik durumdan kayanklı olarak seksüel fonksiyon bozulmuş olabilir.[53]
- İleri incelemeyi gerektirecek hematüri, ağrı, ateş gibi uyarı işaretlerine özel dikkat gösterilmelidir.
- SKY olan hastalar genelde Üriner Sistem Enfeksiyonu (ÜSE) semptomlarına doğru bir biçimde ifade etmekte zorlanırlar.[54,55]

- Nörolojik semptomlar olmadan üriner sistem ve barsak ilişki semptomların ve seksüel semptomların varlığı altta yatan bir nörolojik hastalık veya durumun göstergesi olabilir.
- Akut SKY sonrası lezyonun ciddiyeti ile olumsuz ürodinamik parametlerin gelişip gelişmeyeceği öngürülemez. [47]

Tablo 4: Nöroürolojik hastalıktan şüphelenilen hastalarda öykü alma

Geriye dönük özgeçmiş
Çocukluktan ergenliğe ve yetişkinliğe geçiş
Herediter ya da ailesel risk faktörleri
Spesifik olarak kadınlar:menarş(yaş);metabolik hastalık göstergesi olabilir
Obstetrik hikaye
Diabet geçmişi
Hastalıklar, örnek; multiple skleroz, parkinsonizm, ensefalit, sifiliz
Kazalar ve operasyonlar, özellikle omurilik ve merkezi sinir sitemini içerenler
Mevcut özgeçmiş
Güncel ilaç tedavileri
Hayat tarzı (sigara, alkol ve ilaçlar); üriner, seksüel ve barsak fonksiyonlarını etkileyebilir
Yaşam kalitesi
Spesifik üriner özgeçmiş
Ürolojik hastalık öyküsünün başlangıcı
İşeme sonrası rahatlama; osbstruktif üropati yoksa nörolojik lezyonun derecesini saptamak için
Mesane hissi(ağrılı, anormal, azalmış veya artmış)
İşemenin başlatılması (normal, zamansız, refleks, zorlanarak, Crede manevrası ile)
İşemenin bölünmesi (normal, paradoksal, pasif)
Enürezis
İşemenin şekli ve tipi (kateterizasyon)
Sıklık,işenen hacim, inkontinans, urgency atakları
Seksüel özgeçmiş
Genital veya seksüel disfonksiyon semptomları
Genital bölgedeki hissiyat (azalmış, artmış, anormal, ağrılı)
Spesifik olarak erkekler: libido, ereksiyon (eksikliği), orgazm, ejekülasyon
Spesifik olarak kadınlar:libido,disparoni, orgazm (eksikliği)
Barsak özgeçmişi
Fekal inkontinans ve defekasyon sıklığı
Defekasyon isteği
Defekasyon paterni
Rektal his
Defekasyon başlatılması (dijital stimulasyon, enema, fitiller)
Nörolojik özgeçmiş
Kazanılmış ya da konjenital nörolojik durum
Mental durum ve kavrama yeteneği
Nörolojik semptomların (somatik ve duyusal) başlangıcı, gelişimi veya herhangi tedavi
Spastisite veya Otonom Disrefleksi (OD) (özellikle T6 üzerindeki lezyonlarda)
Mobilite ve el fonksiyonu

3.3.4.1 Mesane günlüğü

Mesane günlükleri nörojenik AÜS disfonksiyonu değerlendirmesinde başlangıçta değerli bir araç olarak görülürler. İşeme sayısı (spontan ya da aralıklı kateter ile), işenen hacim, Urgency Üriner İnkontinans ataklarını göstererek ürodinamik araştırmanın yorumlanmasına katkı sağlarlar. Tercihen, mesane günlükleri üç gün art arda yapılmalıdır.[56]

3.3.5 ***Hasta yaşam kalitesi sorgulama formları***

Herhangi bir tedavinin değerlendirilmesi için mevcut ve beklenen Yaşam Kalitesi(QoL)'ni değerlendirmek önemlidir. Yaşam kalitesi nöroürolojik hastaların genel yönetiminin temelinde yer almaktadır, örneğin teda-

viye ilişkin değişimlerde hastanın QoL değerlendirmesi.[57]. Mesane yönetimi tipinin SKY ve MS[60] hastalarında sağlık ilişkili QoL (HRQoL) skorunu etkileği gösterilmiştir.[58,69]. Tıpkı üriner, seksüel ve fekal inkontinansın olup olmaması gibi. [61]

Nöroürolojik hastanın QoL skorunu belirlemekte ürolojik tedavi ve bunun ürodinamik fonksiyona etkisi diğer araştırmalar tarafından da vurgulanmıştır.[62] Son yıllarda semptomları ve QoL değerlendirmede kullanılan sorgu formlarında bir artış görüldü. Duruma özel formlar semptom ciddiyetini ve semptomların QoL üzerine etkisini değerlendirmede kullanılabilir. Bir hastanın genel QoL skoru genel sorgulama formları kullanılarak değerlendirilebilir.Seçilen sorgulama formunun nöroürolojik popülasyonda valide edilmiş olması ve kullanılacağı dilde mevcut olması önemlidir.

3.3.5.1 Mevcut Sorgulama Formları

Yetişkin nöroürolojik hastalar için geliştirilmiş barsak ve üriner disfonksiyon sorgulayan üç adet form bulunmaktadır.[63]. MS ve SKY'da Qualiveen(aynı zamanda kısa versiyonu da mevcut) çeşitli dillere çevrilmiş ve valide edilmiştir.[64, 65].SKY hastalarında nörojenik alt üriner sistem disfonksiyonlarının(N-AÜSD) QoL üzerindeki etkisini dereğrlendirmede kullanılan objektif ve subjektif araçlar olduğu halde,sadece Quality life index-SCI ve Qualiveen tutarlı sensitiviteyle sonuçlar veren duruma özel formlardır[66]. Nörojen Mesane Semptom Skoru(NMSS) ve bunun kısa versiyonu nörolojik hastalarda üriner semptomları ve bunların sonuçlarını ölçme konusunda valide edilmiştir[67-69]. SKY ve MS hastalarında barsak disfonksiyonunu değerlendirmede QoL-BM (Barsak hareketi ilişkili hayat kalitesi) [70] kullanılabilir. Nörojenik hastaların uzun dönem yönetiminde zayıf uyum ile ilgili problemlerin sebeplerini anlamada kullanılacak yeni bir araç son zamanlarda geliştirildi.[71, 72]. Hastanın Bildirdiği Sonuç Ölçümü (PROM) nöroürolojik hastalarda seksüel fonksiyonu değerlendirmede kullanılabilir. Bununla birlikte sadece Multiple Skleroz Cinsel ilişki ve Cinsellik Sorgulama Formu 15 (MSISQ-15) ve 19 (MSISQ-19) kanıtlarla desteklenmektedir. [73-75].

Ek olarak, QoL değerlendirilmesinde kullanılan ve nöroürolojik hastalardaki üriner semptomları bir alt ölçek ya da soru grubu ile değerlendiren sorgulama formları tanımlanmıştır.[76](Tablo 5)Duruma özel İnkontinans-Yaşam Kalitesi (I-QoL) sorgu formu başta non-nörolojik popülasyon için geliştirilmiş olup şu an nöroürolojik hastalar için de valide edilmiştir.[77].

Bir hastanın QoL skoru genel HRQoL sorgu formuyla değerlendirilebilir.Bunların en yaygın olanları I-QoL,-King's Health Quastionnaire (KHQ) ya da Kısa Form-36 ve Kısa Form-12 formlarıdır(SF-36,SF-12)[63]. Buna ek olarak,Kalite ayarlanmış yaşam yılları(QALY), belli bir sağlık durumunda geçirilen yılları toplumun veya hastaların bu spesifik sağlık durumuna atfettiği değer tarafından temsil edilen bir faktöre göre ayarlayarak ölçer. [78].

Valide edilen sorgu formları ile ilgili kalite kriterleri değerlendirilmediği için,hangi sorgu formunun kullanıma en uygun olduğuyla ilgili kanıt bulunmamaktadır. [63].

Tablo 5: Hasta sorgu formları

Sorgu formu	Altta yatan nörolojik hastalık	Mesane	Barsak	Seksüel fonksiyon
FAMS [79]	MS	X		X
FILMS [80]	MS	X	X	
HAQUAMS [81]	MS	X	X	X
I-QOL [77]	MS, SCI	X		X
LUTS-TCA [71]	MS, SCI, Parkinson	X		
MDS [82]	MS	X	X	
MSISQ-15 / MSISQ-19 [73, 74]	MS, SCI	X	X	X
MSQLI [83]	MS	X	X	X
MSQoL-54 [84]	MS	X	X	X
MSWDQ [85]	MS	X	X	
NBSS [67, 69]	MS, SCI, SB, Serebral Palsi	X		
NBSS-SF [68]	MS, SCI, SB			
QoL-BM [70]	SCI		X	
Qualiveen/SF-Qualiveen [65, 86]	MS, SCI	X		X
RAYS [87]	MS	X		X
RHSCIR [88]	SCI	X	X	X
USQNB [72]	SCI	X	X	

*3.3.6 **Fizik muayene ve ek testler***

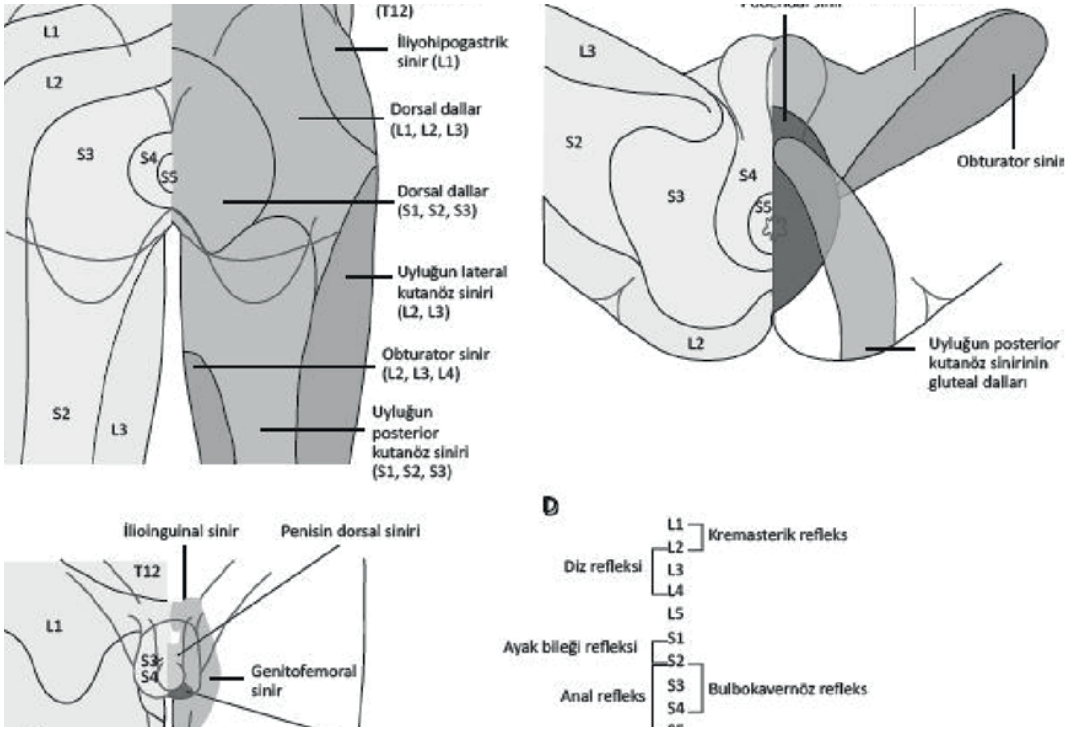
Detaylı bir hasta öyküsüne ek olarak, planlanan araştırmalara yönelik muhtemel fiziksel ve entelektüel engellere dikkatle yöneltilmelidir.[89 90]. Nöroürolojik durum mümkün olduğu kadar tam bir biçimde tanımlanmalıdır. (Figür 2) [6]. Yüksek spinal veya supraspinal nörolojik lezyonları olan hastalar oturtulduğunda veya ayağa kaldırıldığında bu hastaların kan basıncında önemli bir düşme görülebilir. Ürogenital bölgedeki tüm his ve refleksler test edilmelidir.[6] Dahası, anal sfinkter ve pelvik taban fonksiyonları detaylı olarak test edilmelidir. (Figür 2) [6, 91]. Daha sonra yapılan tanısal araştırmaları doğru yorumlayabilmek için bu klinik bilgilere sahip olmak esastır.(Tablo 6)

Ek olarak, idrar tetkiki, kan biyokimyası, ultrasonografi, post void rezidü, inkontinansın miktarı, endikasyon varsa üroflowmetri nöroürolojik hastalarda rutin değerlendirmenin bir parçası olarak yapılır. [6, 92].

3.3.6.1 Otonom disrefleksi

Otonom disrefleksi,T6 ve üzerinde SKY veya spinal disfonksiyonu olan hastalarda çeşitli uyaranlara ani ve aşırı otonom cevaplar olarak kendini gösterir. Bu durum sistolik kan basıncında bazal seviyeden >20mmHg bir yükselme olması olarak tanımlanır[93] ve doğru yönetilmezse hayatı tehdit eden sonuçları olabilir. Bu duruma sebep olan uyaran distandü bir mesane ya da barsak olabilir. Örneğin, sistoskopi veya ürodinami süresince oluşan iatrojenik uyaranlar OD tablosunu tetikleyebilir.[94]. Aynı zamanda seksüel uyarı ya da ağrılı uyaranlara sekonder de gelişebilir. Örnek; enfekte bir tırnak ya da basınç yaraları.

Şekil 2: Lumbosakral dermatomlar,kutanöz sinirler ve refleksler



Fizik muayene alt spinal kord aracılığı ile oluşan duyu ve refleks testlerini içerir. Anormal bulgular lumbosakral segmenti etkileyen bir lezyonu düşündürür.Duyusal bozuklukların farklı alanlarını belirlemek lezyon bölgesini lokalize etmede yardımcı olur. Dermatomların dağılımı(ağırlıklı olarak tek spinal sinir tarafından innerve edilen cilt alanları) ve Perianal bölgede ve üst uyluğun arkasındaki kutanöz sinirler (A), perinedeki [95] (B), erkek dış genitalya[96] (C),alt spinal kord reflekslerine ait sinir kökleri(D). Şekil, Panicker ve ark.dan[6],A-C kısımları Standring'den[97] Elsevier'in izni ile uyarlanmıştır

Tablo 6:Değinilmesi gereken nöroürolojik noktalar

S2-S5 duyusu(her iki taraf)
Duyunun varlığı (artmış/normal/azalmış/yok)
Tipi (hafif dokunma/iğne batması)
Etkilenen dermatomlar
Refleksler (artmış/normal/azalmış/yok)
Bulbokavernöz refleks
Perianal/anal refleks
Diz ve ayak bileği refleksleri
Plantar yanıtlar (Babinski)
Anal sfinkter tonusu
Sfinkter tonusu varlığı (artmış/normal/azalmış/yok)
Pelvik kasların ve anal sfinkterin istemli kontraksiyonları (artmış/normal/azalmış/yok)
Genel ürogenital değerlendirme
Prostat muayenesi
Cilt lezyonları
Penis boyutu ve penisin var olup olmaması
Pelvik organların sarkması(prolapsus)

3.3.6.2 Fizik muayene ve anamnez için kanıt ve önerilerin özeti

Kanıtların özeti	**KD**
Konjenital ve kazanılmış nöroürolojik hastalıkların geri dönüşümsüz AÜS hasarı yaratmasını önlemek için erken tanı ve tedavi esastır.	4
Geçmiş ve güncel üriner,seksüel,barsak ve nöroürolojik semptomlara odaklanan detaylı bir genel hikaye almak değerlendirmenin temelidir.	4
Mevcut ve beklenen QoL değerlendirmesini yapmak nöroürolojik hastaların genel yönetiminin ve her-hangi bir tedavinin etkisini değerlendirmenin temel bir parçasıdır.	2a
Hayat kalitesi değerlendirmesi nöroürolojik hastalar için valide edilmiş QoL sorgu skorları ile yapılmalıdır.	1a
Mesane günlükleri işeme sayısı,işeme hacmi,üriner inkontinans,urgency atakları ile ilgili bilgi sağlar.	3

Öneriler	**Öneri Gücü**
Öykü alma	
Geçmişteki ve şimdiki semptomlara yoğunlaşan detaylı genel öykü alın.	Güçlü
Üriner, bağırsak, seksüel ve nörolojik fonksiyonlar için spesifik öykü alın.	Güçlü
Daha ileri, spesifik bir tanı koymak için muhtemel alarm semptomlarının (örneğin ağrı, enfeksiyon, hematüri, ateş) varlığına özel dikkat gösterin.	Güçlü
Nöroürolojik hastanın değerlendirmesi ve tedavisinde yaşam kalitesini değerlendirin.	Güçlü
Nöroürolojik üriner ve barsak semptomlarını değerlendirmek için mevcut olan araçları kullanın.	Güçlü
Multipl skleroz hastalarında seksüel fonksiyon değerlendirilirken MSISQ-15 ve MSISQ-19 kullanın.	Güçlü
Fizik muayene	
Daha ileri incelemeler planlarken hastanın bireysel engellilik durumunu göz önüne alın.	Güçlü
Nörolojik durumu mümkün olduğunca tam olarak ortaya koyun, ürogenital alandaki tüm duyuları ve refleksleri test edin.	Güçlü
Anal sfinkter ve pelvik taban fonksiyonlarını test edin.	Güçlü
Rutin veya ilk değerlendirmede idrar tetkiki, kan biyokimyasi, mesane günlüğü, post-voiding rezidü tayini, üst üriner sistem görüntülemesi yapın ve inkontinans miktarını değerlendirin.	Güçlü

MSISQ 15/19= Multipl Skleroz Cinsel İlişki ve Cinsellik Anketi 15/19 soruluk versiyonu

3.3.7 ***Ürodinami***

3.3.7.1 Giriş

AÜS fonksiyon ve disfonksiyonunu objektif olarak değerlendirmenin tek metodu ürodinamik incelemedir. Nöroürolojik hastalarda ürodinamik inceleme genel hasta populasyonundan daha zor olmaktadır. Herhangi bir artefaktın teknik kaynağı ciddi bir şekilde değerlendirilmelidir.Ürodinamik kayıt ve yorumlamanın kalitesini sağlamak önemlidir.[1]Aynı seansta gerekirse ürodinamik incelemenin tekrarları klinik karar vermede önemlidir.Çünkü tekrar ölçümler tamamen farklı sonuçlar verebilir. [98]

OD riski olan hastalarda,ürodinamik çalışma boyunca kan basıncı ölçümü yapılması akılcıdır. [99, 100].İncelemeye başlamadan önce rektal ampulladaki dışkı boşaltılmış olmalıdır.Tüm ürodinamik bulgular İCS teknik önerilerine ve standartlarına göre raporlanmalıdır.[1, 101].

3.3.7.2 Ürodinamik testler

Serbest üroflowmetri ve rezidü idrar değerlendirmesi: Herhangi invaziv ürodinami planlamadan önce hastaların olağan pozisyonda işeyebildiklerinden emin olunması önerilir. Güvenilir bilgi edinmek için, en az iki yada üç kez tekrarlanmalıdır. [1].Muhtemel patolojik bulgular düşük akım hızı,işenen hacmin düşüklüğü, aralıklı akış, işemede duraksama ve PVRyi içerir.

Dolum sistometrisi: Bu bir hastanın dolum fonksiyonunu ölçmenin tek metodudur. Dolum fazı esnasında AÜS durumu belgelenmelidir. Fakat, bu teknik bireysel bir prosedür olarak kısıtlı kullanıma sahiptir. İşeme esnasında mesane basınç ölçümü ve hatta videoürodinami ile kombine edilince çok daha etkilidir.

Dolum fazının başlangıcında mesane boş olmalıdır. Vücut ısısında ve fizyolojik bir dolum hızıyla verilen izotonik serum kullanılmalıdır. Muhtemel patolojik bulgular nörojenik detrüsör aşırı aktivitesi (NDAA), düşük mesane kompliyansı, anormal mesane hissiyatı, düşük dolum kapasitesi ve üriner inkontinanstır.

Detrüsör kaçırma noktası basıncı:[112]: Tanısal bir araç olarak bir kullanımı yok gibi görünmektedir. Bazı pozitif bulgular bildirilmiştir. [50, 103, 104],Fakat ÜÜS ve sekonder mesane hasarının riskini değerlendirmek için sensitivitesi çok düşüktür. [105, 106].

Basınç akım çalışması (veya işeme sistometrisi): İşeme fazı boyunca detrüsör ile üretra ya da pelvik taban arasındaki koordinasyonu yansıtır. Dolum sistometrisi ve videoürodinami ile kombine edilince daha da etkilidir. Muhtemel patolojik bulgular detrüsör underaktivitesi,akontraktilite,mesane çıkım obstrüksiyonu(MÇO),DSD, üretra direncinin yüksek olması ve rezidü idrardır.

Obstrüksiyonun çoğu tipi nöroürolojik hastalığa bağlı DSD[107, 108],gevşeyemeyen üretra ve/veya gevşeyemeyen mesane boynu kaynaklıdır.[109, 110].Basınç-akım çalışması analisi ana olarak üretranın varolan mekanik ve anatomik özelliklerinden kaynaklanan mekanik obstrüksiyonun miktarını değerlendirir ve nöroürolojik hastalarda kısıtlı değeri vardır.

Elektromyografi(EMG): Eksternal üretral sfinkterin,periüretral çizgili kasın, anal sfinkterin ve pelvik tabandaki çizgili kasların aktivitesini yansıtır. Diğer ekipmanların yarattığı artefakta bağlı olarak doğru yorumlanması zor olabilir. Ürodinamik bağlamda, EMG bir hastanın pelvik tabanını kontrol edebilme yeteneğini göstermede kullanışlıdır. Muhtemel patolojik bulgular DSD düşündürecek şekilde bazı uyarılara uygunsuz cevap gözlenmesidir. (Mesane dolum hissi,istemsiz kontraksiyonlar,işemenin başlaması, öksürme, valsalva manevrası)[111].

Üretral basınç ölçümü: Nöroürolojik hastalıklarda çok kısıtlı bir rolü vardır.Patolojik bulguları işaret eden bir konsensus yoktur. [112].

Videoürodinami: Dolum sistometrisi ve basınç akım çalışmalarının görüntüleme ile kombinasyonudur.Nöroürolojik hastalıklarda optimum ürodinamik prosedürdür.[5]. Muhtemel patolojik bulgular dolum sistometrisi ile basınç akım çalışması kısımlarında tanımlanan bulguların tamamı ve AÜS'nin herhangi morfolojik patolojisi ve ÜÜS'e reflü durumudur. [113].

Ambulatuar ürodinami: Bu test öncelikle üriner sistemin doğal dolumunu kullanarak hastanın normal aktivitesinin taklit edilmesi vasıtasıyla üriner sistemin fonksiyonel olarak araştırılmasıdır. Bu tür bir çalışma konvansiyonel ürodinami hastanın semptomlarını taklit etmeye yetmediği durumlarda düşünülebilecek olsa da,-nöroürolojik hastalardaki rolü daha iyi tanımlanmaya ihtiyaç duymaktadır. [114, 115].

Ürodinami esnasında tetiklenmiş testler: Alt üriner sistem fonksiyonu öksürük, tetiklenmiş işeme veya anal gerilme ile provoke edilebilir.Soğutulmuş izotonik serum ile yapılan hızlı-dolum sistometrisi (buzlu su testi) başlangıçta üst ve alt motor nöron lezyonlarını ayırmak için tanımlanmıştır.[116, 117]. Üst motor nöron lezyonu olan hastalarda alt motor nöron lezyonları olanların aksine, detrüsör yanıtı gelişir. Bununla birlikte, nörolojik olmayan ve alt motor hasarı olan SKY hastalarında da pozitif sonuçlar görüldüğünden bu testin tamamen ayırıcı olmadığı görülmektedir.[118, 119].

Önceleri akontraktil bir detrüsörün bütünlüğünü ve detrüsör denervasyon hipersensitivitesini göstermede pozitif betanechol testinin [120] (detrüsör kontraksiyonu >25cm H2O) geçerliliği olduğu düşünülmekteydi. Fakat pratikte,testin ayırıcı sonuçları yoktur. Bu testin bir varyasyonu bethanechol intravezikal elektromotil yolla verilerek de bildirilmiştir. [121]. Fakat yayınlanmış bir takip çalışması yoktur. Güncel olarak bu test için bir endikasyon yoktur.

3.3.7.3 Özel üronefrofizyolojik testler

Aşağıdaki testler nörolojik değerlendirmenin parçası olarak önerilmektedir.[122]:

- pelvik taban kaslarının ve/veya anal sfinkterin elektromyografisi(nörofizyolojik bağlamda);
- pudendal sinire ait sinir iletim çalışmaları;
- bulbokavernöz ve anal refleks arklarının refleks gecikme süreleri;
- klitoris ve glans penisten uyarılmış yanıtlar;
- mesane ve üretranın duyu testi.

Diğer gereken elektif testler ürodinamik inceleme ve değerlendirmeler esnasında bariz hale gelebilir.

3.3.7.4 Ürodinami ve üronörofizyolojik testler için kanıtların ve önerilerin özeti

Kanıtların özeti	**KD**
Ürodinamik inceleme AÜS fonksiyonunu objektif olarak değerlendiren tek metoddur.	
Nöroürolojik hastalıklarda optimum ürodinami prosedürü video ürodinamidir.	4
Spesifik üro-nörofizyolojik testler elektif prosedürlerdir ve yalnızca özel şartlarda uygulanmalıdır.	4

Öneriler	**Öneri Gücü**
Alt üriner sistem (dis)fonksiyonunu saptamak ve belirlemek için ürodinamik inceleme yapın. Aynı seansta tekrarlayan ölçümler klinik karar vermede önemlidir.	Güçlü
İnvaziv ürodinami planlanmadan önce non invaziv testlerin yapılması zorunludur.	Güçlü
Nöroürolojik hastalarda invaziv ürodinami için videoürodinamiyi kullanın. Bu mümkün değilse dolum sistometrisini takip eden basınç-akım çalışması yapın.	Güçlü
Fizyolojik bir dolum hızı ve vücut ısısında izotonik serum kullanın.	Güçlü

3.3.8 ***Renal fonksiyon***

Nöroürolojik hastalıkları olan hastaların çoğunda, özellikle dolum fazında yüksek basınç görülenlerde ÜÜS risk altındadır. Etkin tedavi riski azalttığı halde renal morbiditede görece yüksek bir artış vardır. [123, 124]. SKY ya da SB hastaları MS veya Parkinson gibi yavaş ilerleyen non travmatik hastalıkları olanlara kıyasla daha yüksek bir renal yetmezlik riskine sahiptir.[125].

Bakım verenler renal fonksiyondaki bozulmanın işaretlerini ve semptomlarını izlemeleri ve renal yetmezlik riski hakkında bilgilendirilmelidir. Kas kitlesi zayıf olan hastalarda sitatin C bazlı glomeruler filtrasyon hızı(GFH), kronik böbrek hastalığını tespit etmede, serum kreatinin tahmini GFH'den daha doğrudur. [126, 127]. Bu hastalarda renal fonksiyonu korumakla ilgili optimum yönetim şeklini gösteren yüksek kanıt düzeyli yayınlar mevcut değildir. [128].

3.4 Hastalık yönetimi

3.4.1 Giriş

Nöroürolojik semptomların tedavisinde primer amaçlar ve bunların öncelik sırası aşağıdaki gibidir [129, 130]:

- ÜÜS'in korunması;
- üriner kontinansın sağlanması(korunması);
- AÜS fonksiyonunun geri kazanımı;
- Hastanın QoL artışı.

Diğer değerlendirilecekler ise hastanın engeli, maliyet-etkinlik, teknik komplekslik ve muhtemel komplikasyonlardır. [130].

Travma atlatmış SKY hastalarında renal yetmezlik ana mortalite faktörüdür.[131, 132]. Detrüsör basıncını hem dolum hem işeme fazlarında güvenli limitler içinde tutmak ürolojik sebeplerden kaynaklı mortaliteyi önemli derecede azaltır[133-135].Bu yüzden nöroürolojik semptomları olan hastalarda en üst sıra öncelik haline gelmiştir. [129, 130].

Dolum fazında yüksek detrüsör basıncı olan hastalarda (DAA,düşük mesane kompliyansı) tedavinin primer amacı rezidü idrar ile sonuçlanabilmesine rağmen aşırı aktif,yüksek basınçlı bir mesaneyi düşük basınçlı bir rezervuara çevirebilmektir. [129].Detrüsör basıncının düşürülmesi üriner kontinansa katkı sağlar,aynı zamanda QoL ve rehabilitasyona da katkısı bulunmaktadır.Aynı zamanda Üriner Sistem Enfeksiyonlarını(ÜSE) önlemede kritiktir.[136, 137].Bununla birlikte tam kontinans her zaman sağlanamaz.

*3.4.2 **Non-invaziv konservatif tedavi***

3.4.2.1 Yardımlı mesane boşaltma - Crede manevrası,Valsalva manevrası,tetiklenmiş refleksif işeme

Mesanenin inkomplet boşalması ÜSE,yüksek intravezikal basınç ve inkontinans için ciddi bir risk faktörüdür. Bu yüzden işeme işlemini iyileştirecek metodlar uygulanmalıdır.

Mesaneye bastırma: Alt abdomenin suprapubik bası(Crede) yoluyla veya abdominal ıkınma(Valsalva) yoluyla aşağı hareketi intravezikal basınçta artışa neden olur ve genelde aynı zamanda refleks sfinkter kontraksiyonu da eşlik eder. [138, 139]. İkinci durum mesane çıkım direncini artırabilir ve inefektif boşaltıma neden olabilir. Bu işlemler esnasında yaratılan yüksek basınç üriner trakt için zararlıdır.[140, 141]. Bu nedenle ürodinamide intravezikal basınçların güvenli limitler içinde kaldığı gösterilemiyorsa kullanımlarından kaçınılmalıdır. [130].

Her iki yöntemin de uzun dönem komplikasyonları kaçınılmazdır. [139].Halihazırda zayıf olan pelvik taban fonksiyonu daha da bozulabilir,SUI ortaya çıkabilir yada varolan SUI daha da şiddetlenebilir. [141].

Tetiklenmiş refleksif işeme: Üst motor lezyonu olan hastalarda sakral veya lomber dermatomların uyarımı refleks detrüsör kontraksiyonu ortaya çıkarabilir.[141]. Yüksek basınçlı işeme riski mevcuttur ve çıkım obstrüksiyonunu azaltacak girişimler gerekli olabilir.[142]. Tetiklenme özellikle T6 ve üzeri SKY hastalarında OD tablosunu ortaya çıkarabilir. [143].Tüm yardımlı mesane boşaltma teknikleri düşük çıkım direnci gerektirir. Çıkım direnci düşük olsa bile,yüksek detrüsör basıncı mevcut olabilir. Bu yüzden,hastaların bununla ilgili eğitime ve yakın ürodinamik,ürolojik izleme ihtiyacı vardır.[141, 144, 145].

Not: Literatürde,burada alıntılanmış bazı referanslar dahil olmak üzere; "refleks işeme" bazen her üç yardımlı işeme tekniğini tanımlamak için kullanılmaktadır.

Eksternal uygulamalar: İdrar inkontinansı esnasında idrarı toplayarak sosyal kontinans sağlanabilir.Pedler buna örnektir.Kondom kateterler ile idrar toplama aparatları erkekler için pratik yöntemlerdir.[130].Penil klemp NDAA veya düşük mesane kompliyansı durumunda yüksek intravezikal basınç riski ve duyu azlığına/yokluğuna bağlı olarak basınç yaraları oluşma riskinden dolayı kesinlikle kontrendikedir.

3.4.2.2 Nöroürolojik rehabilitasyon

3.4.2.2.1 Elektriksel stimülasyon dahil mesane rehabilitasyonu

Mesane rehabilitasyonu terimi Nöroürolojik semptomu olan hastalarda mesane fonksiyonunu yeniden sağlamayı hedefleyen tedavi seçeneklerini özetler. Üretral sfinkter ve pelvik tabanın güçlü kontraksiyonu,anal dilatasyon, genital bölgenin manipuulasyonu,fizikzel aktivite refleks bir yoldan işemeyi inhibe eder.[130, 146]. İlk mekanizma efferent liflerin etkisiyle,sonrakiler ise aferent liflerin aktivasyonuyla gerçekleşir.[105]. Pudendal sinir aferent liflerinin elektriksel uyarımı işeme refleksini ve detrüsör kontraksiyonunu güçlü biçimde inhibe eder.[147]. Bu uyarım daha sonra spinal ve supraspinal seviyelerdeki eksitatör ve inhibitör girdiler arasındaki dengenin sağlanmasına yarımcı olur. [130, 148]. Mesane rehabilitasyonu için varolan kanıtlar ana olarak yanlılık riski yüksek karşılaştırıc olmayan küçük çalışmalara da dayanır.

Davranışsal tedavi ve mesane eğitimi: Parkinson hastalarında davranışsal tedavi ve mesane eğitimi uygulaması, çok sınırlı sayıda hastayla yapılan randomize kontrollü çalışmalar gözöüne alınarak düşünülebilir. [149, 150].

Periferik geçici elektrostimülasyon: Tibial sinir stimülasyonu ve transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS) nörojenik alt üriner sistem (AÜS) disfonksiyonunun tedavisinde etkili ve güvenli bir tedavi yöntemi olabilir ancak kesin sonuçlara ulaşmak için iyi tasarlanmış randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen daha güvenilir kanıtlar gereklidir. [148, 151-153]. İnme geçiren hastalarda TENS uygulamasının ürodinami ve mesane günlüğü bulgularını ve ayrıca yaşam kalitesini etkili bir şekilde iyileştirdiği gösterilmiştir [154-156]. Bir randomize kontrollü çalışmada, transkutanöz tibial sinir ev stimülasyonunun, Parkinson hastası kadınlarda mesane günlüğü parametrelerini önemli ölçüde iyileştirdiği kanıtlanmıştır [157]. Akut spinal kord hasarında TENS ile otonom sinir sistemi fonksiyonlarının modülasyonu yoluyla mesane nöromodülasyonunu gerçekleştirebilir [158]. Plasebo ile kıyaslandığında tam duyuma kadar daha fazla mesane volümü, daha az detrusor-sfinkter dissinerjisi ve artmış mesane kapasitesi sağlananabilir [159].

Spinal kord hasarı olan hastalarda dorsal genital sinir stimülasyonu üzerine yapılan bir sistematik derlemede, daha yüksek rölatif ve kesin mesane kapasiteleri saptanmış ve detrusor hiperaktivitesinin daha fazla inhibe edildiği gösterilmiştir. Ancak bu terapötik etkiler akıma, amplitüde ve daha uzun stimülasyon periyodlarına bağlı olabilir.

ASIA (American Spinal Cord Injury Association) Skalası B, C ve D seviyelerinde spinal kord hasarı olan hastalarda interferensiyal orta frekanslı akım elektrik stimülasyonu ile kateterizasyonlar arasındaki PVR'de ve kaçırılan idrar miktarında önemli derecede düşüş gösterilmiştir. [161]. Sakral bölgeye uygulanan nöromüsküler elektrik stimülasyonu da, inme sonrası üriner inkontinansı olan dikkatle seçilmiş hastalarda semptom skorlarındaki performansı da iyileştirmişdir[155]; bununla birlikte, daha fazla hasta ve daha uzun takip süresi olan yeni randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Pelvik taban kas eğitimi ve biofeedback ile kombine edilmiş periferik geçici elektrostimülasyon: Multiple skleroz (MS) hastalarında, pelvik taban kas eğitimi ve EMG biofeedback ile kombine edilen aktif nöromüsküler elektrik stimülasyonu, nöroürolojik semptomlarda önemli bir ölçüde azaltabilir[162, 163]. Bu tedavi kombinasyonu, her iki tedavinin de tek başına uygulanmasından daha etkili görünmektedir [164, 165]. Ancak, intravajinal elektrostimülasyon ve pelvik taban kas eğitim kombinasyonu, inkomplet spinal kord hasarı olan kadınlarda üriner inkontinansı azaltmada tek başına pelvik taban kas eğitiminden üstün bulunmamıştır[166].

İntravezikal elektrostimülasyon: İntravezikal elektrostimülasyon, inkomplet spinal kord hasarı veya miyelomeningoseli olan hastalarda mesane kapasitesini artırabilir ve mesane dolum hissini iyileştirebilir [167]. Nörojenik detrüsör yetersiz aktivitesi olan hastalarda intravezikal elektrostimülasyon ayrıca işemeyi iyileştirebilir ve rezidüel hacmi azaltabilir[168, 169].

Tekrarlayan transkraniyal manyetik stimülasyon: Parkinson, spinal kord hasarı ve MS hastalarında nöroürolojik semptomlarda düzelme tanımlanmış olmasına rağmen, bu tedavi tekniği halen araştırılmaktadır [170]. Yetersiz (underaktif) detruser aktivitesine sahip MS hastalarında kortikal ve sakral manyetik stimülasyonun rolü daha iyi tanımlanmalıdır [171].

Özet: Bugüne kadar, mesane rehabilitasyon teknikleri esas olarak elektriksel veya manyetik stimülasyona dayanmaktadır; ancak yeterli düzeyde iyi tasarlanmış çalışma yoktur.

3.4.2.3 İlaç tedavisi

Nöroürolojik semptomlar için tek, optimal bir medikal tedavi her zaman mevcut değildir. Genellikle, özellikle suprasakral spinal kord hasarı veya MS hastalarında, idrar yolu hasarını önlemek ve uzun dönem sonuçları iyileştirmek için farklı tedavilerin kombinasyonu (örn. aralıklı kateterizasyon ve antimuskarinik ilaçlar) önerilir[141, 172-174].

3.4.2.3.1 Depolama semptomları için ilaçlar

Antimuskarinik ilaçlar: Nörojenik detrüsör aşırı aktivitesini (NDAA) tedavi etmek, mesane kapasitesini arttırmak ve parasempatik yolların inhibisyonu yoluyla NDAA'ya sekonder üriner inkontinans epizodlarını azaltmak için ilk tedavi seçeneğidir.[130, 175-181]. Antimuskarinik ilaçlar, NDAA'lı hastaları tedavi etmek için uzun yıllardır kullanılmaktadır [179, 180, 182] ve her bir hastanın antimuskarinik tedaviye verdiği yanıt değişkendir. Yetişkin NDAA'lı hastalarda plaseboya kıyasla antimuskarinik tedavinin klinik ve ürodinamik etkinliğini doğrulayan bir metaanaliz olmasına rağmen, daha yeni bir bütünleştirici inceleme, elde edilen bilgilerin klinisyenlerin çalışma verilerini spinal kord hasarı olan hastaların ihtiyaçlarıyla karşılaştırabilmesi için hala çok sınırlı olduğunu göstermiştir. Bu durum temel olarak American Spinal Injury Association mesane günlüğü ve doğrulanmış semptom skoru gibi standart klinik değerlendirme araçlarının kullanılmamasından kaynaklanmaktadır [180, 183].

Nörolojik hastalarda daha iyi sonuçlar elde etmek için daha yüksek dozlar veya antimuskarinik ilaçların kombinasyonu bir seçenek olabilir [176, 177, 184-187]. Bununla birlikte; bu ilaçlar, tedavinin erken bırakılmasına yol açabilecek yüksek yan etki insidansına sahiptir. Buna rağmen, NDAA hastaları, idiyopatik detrusitor aşırı aktivitesi hastalarına kıyasla genellikle tedaviye daha iyi uyum göstermişlerdir [188].

Antimuskarinik ilaç seçimi: Oksibutinin [130, 176, 177, 179, 180, 189], trospium [180, 186, 190], tolterodin [191] ve propiverin [180, 192] bilinen, etkili ve uzun süreli kullanımda bile iyi tolere edilen tedavilerdir[179, 180, 193, 194]. Darifenasin [195, 196] ve solifenasin [197], spinal kord hasarı ve MS'e sekonder NDAA hastalarında [180, 195-197] değerlendirilmiştir ve diğer antimuskarinik ilaçlara benzer sonuçlara sahiptirler. Parkinson hastalığına bağlı olarak gelişen NDAA'da solifenasin kullanılan bir pilot çalışmada, üriner inkontinansta iyileşme sağlandığı gösterilmiştir[198]. Tolterodinin aktif bir metaboliti olan fesoterodin de tanıtıldı; ve ilk sonuçlar umut vericidir [199, 200]. Yeni ilaç imidafenasin ile suprapontin ve spinal kord hasarı hastalarında olumlu sonuçlar bildirilmiştir [201, 202]

Yan etkiler: Kontrollü salınımlı antimuskariniklerin bazı küçük yan etkileri bulunmaktadır, örn. ağız kuruluğu [203]. Farklı uygulama yollarının yan etkilerin azaltılmasına yardımcı olabileceği öne sürülmüştür [204]. İmidafenasin, kognitif fonksiyonda bozulmaya neden olmadan nörolojik hastalarda güvenle kullanılmıştır [201]. Bununla birlikte, potansiyel demans riski göz önünde bulundurulmalıdır [205]

Beta-3-adrenerjik reseptör agonistleri
Nöroürolojik hastalarda mirabegronun rolü hala belirsizdir [206, 207]. Çok kısa takip süresi olan MS ve SKH (spinal kord hasarı) hastalarında mirabegron, AÜS semptomlarında bildirilen iyileşmeye rağmen detrusor basıncı veya sistometrik kapasite üzerinde anlamlı bir etki göstermemiştir. [208, 209]. Santral sinir sistemi lezyonları olan hastalarda, işeme fonksiyonu üzerinde herhangi bir yan etki izlenmeden daha düşük mirabegron dozları kullanılarak aşırı aktif mesane semptomları üzerinde anlamlı bir iyileşme bildirilmiştir [210]. Parkinson hastalarında 50 mg'lık standart dozun, kognitif fonksiyon üzerinde herhangi bir olumsuz etki olmadan etkin olduğu görülmüştür[211, 212]. MS hastalarında mirabegron -desmopressin kombinasyon tedavisi umut verici sonuçlar göstermiştir; buna rağmen, nöroürolojik hastalarda klinik tecrübe hala çok sınırlıdır [213].

Diğer ilaçlar
Yapılan ön çalışmalarda kannabioidlerin, üriner inkontinans, nokturi ve pollaküri semptomları üzerindeki olumlu etkisi ile birlikte yan etkisinin az olması, MS hastalarında etkili ve güvenli bir tedavi olabileceğini düşündürmüştür [214]. Nörojenik erektil disfonksiyonu (ED) tedavi etmek için günlük tadalafil kullanan erkek MS hastalarında, aynı zamanda aşırı aktif mesane semptomlarında da düzelme bildirilmiştir [215]. Bir sistematik derleme, MS hastalarında desmopressin kullanımının noktüri tedavisi üzerinde etkili olabileceğini göstermiştir; ancak derlemeye düşük kaliteli ve heterojen çalışmaların dahil edilmesinden dolayı yan etkiler fazla bulunmuştur [216].

3.4.2.3.2 İşeme semptomları için ilaçlar
Detrusor yetersiz aktivitesi: Betanekol ve distigmin gibi kolinerjik ilaçların detrusor kontraktilitesini ve mesanenin boşalmasını arttırdığı düşünülmüştür, ancak klinik uygulamada sıklıkla kullanılmamaktadır [217]. Sadece preklinik çalışmalar, kannabinoid agonistlerinin intravezikal yolla uygulandığında detrusor kontraktilitesini arttırmada potansiyel yararlarını göstermiştir. [218, 219].

Mesane çıkım direncinin azaltılması: α-blokerlerin (örn. tamsulosin, naftopidil ve silodosin) mesane çıkım direncini, PVR'yi ve otonomik disrefleksiyi azaltmada etkili olduğu görülmektedir [220-224]

Mesane çıkım direncinin artırılması: Bazı ilaçlar, hafif stres üriner inkontinansı olan seçilmiş vakalarda etki göstermiştir, ancak nörolojik hastalarda yüksek kanıt düzeyine sahip çalışma bulunmamaktadır [130].

3.4.2.4 İlaç tedavileri için kanıt ve önerilerin özeti

Kanıtların özeti	**KD**
Nörojenik detrüsör aşırı aktivitesi için antimuskarinik tedavinin uzun süreli etkinliği ve güvenliği belgelenmiştir.	1a
Mirabegron, nörojenik detrüsör aşırı aktivitesi hastalarında ürodinami sonuçlarını iyileştirmez.	1b
Kombinasyon tedavisini göz önünde bulundurarak nörojenik detrüsör aşırı aktivitesi için sonuçları en üst düzeye çıkarın.	3

Öneriler	**Öneri gücü**
Nörojenik detrüsör aşırı aktivitesi için birinci basamak medikal tedavi olarak antimuskarinik ilaçları kullanın.	Güçlü
Mesane çıkım direncini azaltmak için α-blokerleri kullanın.	Güçlü
Azalmış detrüsör aktivitesinde parasempatomimetikleri kullanmayın.	Güçlü

3.4.2.5 Minimal invaziv tedavi

3.4.2.5.1 Kateterizasyon

Hastanın kendi kendine uyguladığı veya başka bir kişi tarafından uygulanan kateterizasyon [225, 226], mesanelerini etkin bir şekilde boşaltamayan nöroürolojik hastalar için tercih edilen tedavi yöntemidir [130]. Yeterli bir el fonksiyonu, aralıklı kateterizasyonun bırakılması için bağımsız bir risk faktörüdür [227].

Guttmann ve Frankel [225] tarafından tanıtılan steril aralıklı kateterizasyon, Lapides ve diğerleri, [226] tarafından tanıtılan temiz aralıklı kateterizasyon ile karşılaştırıldığında, İYE ve bakteriüri [130, 228, 229] riskini önemli oranda azaltmaktadır. Bununla birlikte, İYE insidansının, diğer komplikasyonların ve kullanıcı memnuniyetinin steril veya temiz aralıklı kateterizasyondan, kaplamalı/ kaplamasız kateterlerden veya başka herhangi bir kateter tipinden etkilenip etkilenmediği henüz belirlenmemiştir [230].

Steril aralıklı kateterizasyon, rutin bir prosedür olarak kabul edilemez [130, 229] ve aralıklı kateterizasyona başlamadan önce hastalara dikkatli bir danışmanlık yapılmalıdır. MS hastalarında aralıklı kateterizasyona başlamak, yaşam kalitesinde veya semptom skorunda iyileşme olmaksızın bir yıl içinde İYE geçirme oranını 7 kat artırmaktadır [231]. Ayrıca, spinal kord hasarı olanlarda, tedaviden memnuniyetsizlik (ve devam etmeme), kadın cinsiyetin yanısıra artmış İYE sıklığı ile ilişkilidir [232]. Aralıklı kateterizasyonu tedavisine başlarken ve tedaviye devam ederken hasta memnuniyeti ve hasta uyumu dikkate alınmalıdır. Aralıklı kataterizasyon, kalıcı kateterizasyondan daha iyi medikal sonuçlara sahip olmasına rağmen, hasta ile ortak karar vermek gereklidir. SKH hastalarında aralıklı kataterizasyon kalıcı kateterlere kıyasla, özellikle de komplike tekrarlayan İYE(yılda 4 ten fazla) durumunda daha kötü yaşam kalitesi ile ilişkilidir[58, 233]. Hidrofilik kateterlerin kullanımı daha düşük İYE oranı ile ilişkilidir [234]. Gözlemsel bir çalışma %56,9 aralıklı kateterizasyon kullanan hastaların %42.1'inin 12 ay içinde rahatsızlık (%36), sızıntı (%20) ve enfeksiyon artışı (%19) ile aralıklı kateterizasyonu bıraktığını, tedavinin kesilmesinin ana nedenleri olarak sıralandığını buldu. [233].

Nöroürolojik hastalarda İYE riskini en aza indirmek için, hastaya kendi kendine kateterizasyon konusunda yeterli eğitim vermek önemlidir [130, 235-239]. Günde ortalama kateterizasyon sıklığı 4 ile 6 kez [240] arasındadır ve en sık kullanılan kateter boyutu 12-16 Fr arasındadır. Aseptik aralıklı kateterizasyonda, optimum günde 5 kez uygulama yapılması, İYE'de bir azalma göstermiştir [240]. İdeal olarak, kateterizasyon sırasında mesane hacmi kural olarak 400-500 mL'yi geçmemelidir.

Kalıcı transüretral kateterizasyon ve daha az oranda da olsa suprapubik sistostomi, çeşitli komplikasyonların yanı sıra artmış İYE riski ile ilişkilidir[130, 241-248]; bu nedenle mümkünse her iki prosedürden de kaçınılmalıdır. Silikon kateterler, enkrustasyona daha az duyarlı olmaları ve nöroürolojik hasta popülasyonunda lateks alerjisi insidansının yüksek olması nedeniyle tercih edilmektedir [249].

3.4.2.5.2 Kateterizasyon için kanıt ve önerilerin özeti

Kanıtların özeti	**KD**
Aralıklı kateterizasyon, mesanesini boşaltamayan hastalar için standart tedavidir.	3
Kalıcı transüretral kateterizasyon ve suprapubik sistostomi, çeşitli komplikasyonların yanı sıra artmış İYE riski ile ilişkilidir.	3

Öneriler	**Öneri gücü**
Mesanesini boşaltamayan hastalar için standart tedavi olarak mümkünse aseptik aralıklı kateterizasyon kullanın.	Güçlü
Hastalara aralıklı kateterizasyon tekniği ve riskleri hakkında ayrıntılı bilgi verin.	Güçlü
Mümkün olduğunca kalıcı transüretral ve suprapubik kateterizasyondan kaçının.	Güçlü

3.4.2.5.3 İntravezikal ilaç tedavisi

Detrüsör aşırı aktivitesini azaltmak için antimuskarinik ilaçlar intravezikal yolla da uygulanabilir [204, 250-253]. Nörojenik detrüsör aşırı aktivitesi tedavisi için oral uygulamaya kıyasla % 0.1 oksibutinin hidroklorürün intravezikal olarak uygulanmasının etkinliği, güvenliği ve hastaların tedaviyi tolerasyonu yakın zamanda yapılan bir randomize kontrollü çalışmada gösterilmiştir [204]. Bu yaklaşım, antimuskarinik ilacın farklı şekilde metabolize edilmesi [250] ve elektromototif uygulamaya göre daha fazla miktarda ilacın mesanede kalması nedeniyle [251] yan etkileri azaltabilir.

Vanilloidler, kapsaisin ve resiniferatoksin, C liflerini birkaç aylık süre boyunca duyarsızlaştırır [254, 255]. Klinik çalışmalar, resiniferatoksinin, detrüsöre yapılan botulinum toksin A enjeksiyonlarına kıyasla sınırlı klinik etkinliğe sahip olduğunu göstermiştir [254].

Ön veriler, intravezikal vanilloidlerin nörolojik AÜS disfonksiyonunun tedavisinde etkili olabileceğini öne sürse de, güvenlik profilleri olumsuz görünmektedir [256]. Şu anda, intravezikal tedavi için ruhsatı olmayan bu ilaçların kullanımına dair herhangi bir endikasyon bulunmamaktadır.

3.4.2.5.4 İntravezikal ilaç tedavisi için kanıt ve önerilerin özeti

Kanıtların özeti	**KD**
Oral uygulamaya kıyasla intravezikal oksibütinin uygulamasında yan etkilerde önemli bir azalma gözlenmiştir.	1a

Öneriler	Öneri gücü
Oral uygulamaya karşı toleransı düşük nörojenik detrusor aşırı aktivitesi olan hastalara intravezikal oksibutinin önerin.	Güçlü

3.4.2.5.5 Mesane botulinum toksin enjeksiyonu

Botulinum toksin A yaklaşık 9 ay süren, uzun süreli fakat geri dönüşümlü bir kimyasal denervasyona sağlar. [257, 258]. Toksin enjeksiyonları, kullanılan preparata uygun dozlarda mesanede dağıtılır. Botulinum toksin A'nın MS, spinal kord hasarı ve parkinsona bağlı nöroürolojik bozuklukları olan hastaların tedavisinde çok sayıda randomize kontrollü çalışma ve metaanalizde etkili olduğu kanıtlanmıştır [259-262]. Enjeksiyonların mesane basıncı üzerindeki etkisini gözlemleyebilmek için maksimum dolum basıncı 40 cm H2O'dan fazla olan hastalarda tedaviden sonra ürodinamik çalışmalar gerekli olabilir[263]. Uzun yıllar süren takipler göstermektedirki başlangıçta düşük yanıt oranları olsa bile etkinlik kaybı olmaksızın tekrarlanan enjeksiyonlar uygulanabilir. [257, 264-267]. Başarısız augmentasyon enterosistoplastisinden sonra düşük morbiditeye sahip hastalarda, botulinum toksin A enjeksiyonunun klinik etkinliği gösterilmiştir [268, 269]. Farklı toksin varyasyonlarının kullanımı, tedaviye yanıtı iyileştirebilir [270]. En sık görülen yan etkiler İYE, idrar retansiyonu ve hematüridir [271]. Aralıklı kateterizasyon gerekli olabilir. Bu özellikle de MS hastaları için geçerlidir; çünkü sıklıkla intravezikal botulinum toksin enjeksiyonundan önce aralıklı kataterizasyon uygulamamaktadırlar. Bununla birlikte, daha düşük botulinum toksin A dozu (100 U), MS hastalarında TAK (temiz aralıklı kataterizasyon) oranını azaltabilir [272]. Nadir görülen komplikasyonlar arasında yaygın kas güçsüzlüğü ve otonomik disrefleksi [271] yer alır. Mevcut araştırmalar, yan etkileri azaltmak için lipozom kapsüllü botulinum toksin enjeksiyonu gibi farklı uygulama yaklaşımlarına odaklanmaktadır [273]. Mesane ağrısı ve/veya kateter çevresinden idrar kaçağı olan kalıcı katater kullanan nöroürolojik hastalar intravezikal botulinum enjeksiyonlarından fayda görebilir [274].

3.4.2.5.6 Mesane boynu ve üretra operasyonları

Mesane çıkım direncinin azaltılması üst üriner sistemi korumak için gereklidir. Bu, sfinkterin kimyasal denervasyonu veya cerrahi müdahaleler (mesane boynu veya sfinkter insizyonu veya üretral stent takılması – Bölüm 3.4.3.1) ile sağlanabilir. Bu cerrahiler inkontinansa neden olabilir ve inkonitnans eksternal cihazlar ile kontrol altına alınabilir (Bölüm 3.4.2.1).

Botulinum toksin A: Kullanılan preparata uygun dozda, sfinktere enjekte edilerek detrüsör sfinkter dissinerjisini etkin bir şekilde tedavi etmek için kullanılabilir. Dissinerji yalnızca birkaç ay ortadan kalkar ve tekrar enjeksiyonlar gerekir. Bu tedavinin etkinliği yüksektir ve çok az yan etki bildirilmiştir [275-277]. Ancak yakın tarihli bir sistematik derleme, sınırlı kanıt olması nedeniyle, botulinum toksin A enjeksiyonlarının etkinliğini değerlendiren gelecekteki RKÇ'lerin optimal doz ve enjeksiyon şekli hakkındaki belirsizliği ele alması gerektiği sonucuna varmıştır [278]. Ayrıca, bu tedavi onaylı değildir.

Balon dilatasyonu: Çok kısa sürede olumlu sonuçlar bildirilse de[279] 1994'ten bu yana başka bir yayın olmamasından dolayı bu yöntem artık önerilmemektedir.

Mesane çıkım direncinin artırılması: Bu durum, kontinans durumunu iyileştirebilir. Bununla birlikte, dolgu ajanlarının üretral enjeksiyonu ile erken dönemde pozitif sonuçlar elde edilmesine rağmen, nöroürolojik bozukluğu olan hastalarda kısa sürede rölatif bir kontinans kaybı bildirilmiştir[130, 280, 281].

Üretral ek cihazlar: Kadın stres inkontinans tedavisinde kullanılan üretral tıkaçlar veya valfler nöroürolojik hastalarda uygulanmamıştır. Yetersiz detrusör aktivitesi veya akontraktil mesane tedavisi için aktif pompalama yapan üretral protezlerle ilgili deneyimler hayal kırıklığı yaratmıştır [282].

3.4.2.5.7 Botulinum toksin A enjeksiyonları ve mesane boynu operasyonları için kanıt ve önerilerin özeti

Kanıtların özeti	**KD**
Birçok randomize kontrollü çalışma ve metaanalizde botulinum toksin A'nın, multiple skleroz veya spinal kord hasarına bağlı nöroürolojik bozuklukları olan hastalarda etkili olduğu kanıtlanmıştır.	1a
Mesane boynu insizyonu sadece mesane boynundaki sekonder değişiklik (fibrozis) için endikedir.	4

Öneriler	Öneri gücü
Multiple skleroz veya spinal kord hasarlı hastalarda antimuskarinik tedavi etkisiz ise, nörojenik detrüsör aşırı aktivitesini azaltmak için botulinum toksin enjeksiyonu kullanın.	Güçlü
Fibrotik mesane boynunda etkili olduğu için mesane boynu insizyonu kullanın.	Güçlü

3.4.3 ***Cerrahi tedavi***

Nöroürolojik hastalarda stres üriner inkontinansa yönelik cerrahi müdahalelerin sonuçlarını raporlamak için kullanılan sonuç parametreleri ve tedavi tanımları oldukça heterojendir [283]. Bu durum, farklı çalışmaları ve tedavileri yorumlamayı ve karşılaştırmayı zorlaştırmaktadır. Tedavi sonuçlarının tutarlı bir karşılaştırılması ancak sonuç parametrelerinin standardizasyonundan ve tedavi veya başarının tanımlanmasından sonra yapılabilir; bu nedenle, nöroürolojik hastalarda üriner inkontinans araştırmalarında kullanılmak üzere bir çekirdek sonuç seti geliştirilmesi önemlidir [283]. Böyle bir çekirdek sonuç seti geliştirilinceye kadar, tedaviyi tanımlamak için hem sübjektif hem de objektif bir sonuç parametresi ve her ikisinin kombinasyonunu kullanmak uygun olacaktır [283]. Nöroürolojik hastalar için yaşam kalitesinin önemi nedeniyle, subjektif sonuç parametresi olarak hastalığa özgü QoL (yaşam kalitesi) anketi veya nöroürolojik hastalar için onaylanmış bir rahatsızlık anketi kullanılmalıdır [283].

3.4.3.1 Mesane boynu ve üretra operasyonları

Mesane çıkım direncini artırmak, yüksek intravezikal basınca neden olabilir. Bu nedenle sfinkterik inkontinansı tedavi etmeye yönelik prosedürler, sadece detrusor aktivitesi kontrol edilebildiğinde ve önemli bir reflü olmadığında uygundur. Eşzamanlı mesane augmentasyonu ve aralıklı kataterizasyon gerekebilir [130].

Üretral sling (askı): Bu prosedür için çeşitli materyaller kullanılmış ve uzun süreli pozitif sonuçlar alınmıştır. Prosedür, kendi kendini kateterizasyon yeteneğine sahip kadınlarda tanımlanmıştır [130, 284-287]. Sentetik askıların, nörolojik hastalarda kabul edilebilir orta ve uzun vadeli sonuçlar ve minimum morbidite ile etkin bir şekilde kullanılabileceğine dair kanıtlar artmaktadır [288, 289]. Bu hasta alt grubunda tercih edilen prosedür olarak kabul edilen pubovajinal askı operasyonlarının yanı sıra, son raporlar benzer başarısızlık ve aralıklı kataterizasyon ihtiyacında azalma oranları ile hem transobturator hem de retropubik yaklaşımların da düşünülebileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, her iki yaklaşım için de daha yüksek yeni başlayan acil idrar isteği (urgency) insidansı bildirilmiştir [289, 290]. Otolog fasyal askı ile tedavi edilen ve 24 ile 52 aylık takip süresi olan 100 kadının değerlendirildiği bir sistematik derlemede, %75 ile %100 arasında değişen bir başarı oranı elde edilmiştir. Aynı derlemede yer alan 4 çalışmada 80 kadına sentetik askı (TVT, TOT veya mini askı) operasyonu uygulandı, takip süresinin 46 ile 119 ay arasında değiştiği bu çalışmalarda %75 ile %85 arasında değişen bir başarı oranı bildirilmiştir. Komplikasyonlar arasında, aralıklı kataterizasyon ihtiyacı, meshin parsiyel veya tamamen çıkarılmasını gerektiren mesh erozyonu veya ekstrüzyonu ve retropubik hematom yer almaktadır[291].

Erkeklerde hem otolog hem de sentetik askılar alternatif olabilir [292-296]. Bir sistematik derlemede, otolog puboprostatik askılar veya çeşitli tipte sentetik askılarla tedavi edilen 84 erkek hasta bildirilmiştir[291]. 12 ile 36 aylık bir takip süresinde başarı oranı %29 ile %71 arasında değişmektedir. Komplikasyonlar arasında hematom, askı enfeksiyonu veya üretrada erozyon ve aralıklı kataterizasyon uygulamada zorluk yer almaktadır [291].

Yapay(artifisyal) üriner sfinkter(YÜS) : Bu cihaz, Light ve Scott tarafından nöroürolojik bozuklukları olan hastalar için tanıtılmıştır[297]. Uzun zamandır önemli bir tedavi yöntemi olarak popülerliğini korumaktadır ve kabul edilebilir uzun vadeli sonuçlar elde edilebilir [298]. YÜS implantasyonu, hem erkeklerde hem de kadınlarda nörojenik SÜİ için en sık uygulanan prosedürdür ve rapor edilen tüm nörojenik SÜİ operasyonlarının %49'unu (erkeklerde %67 ve kadınlarda %33) yüksek bir başarı/iyileşme oranıyla oluşturmaktadır [291]. Bununla birlikte, komplikasyon oranları ve yeniden operasyon oranları, nörojenik olmayan hasta gruplarına göre daha yüksektir (%60'a kadar), bu nedenle hastaların başarı oranları ve olası yeniden müdahale ihtiyacı hakkında bilinçli bir şekilde bilgilendirilmesi önerilir. [299, 300]. 25 yıllık takip süresi olan bir vaka serisinde 20 yılda hastaların sadece %7.1'inde revizyona gerek duyulmamıştır [301]. Yeniden müdahaleler genellikle mekanik başarısızlık, üretral atrofi veya erozyon ve enfeksiyondan kaynaklanmaktadır.

Enfeksiyon ve erozyon oranını azaltabilen mesane boynuna anterior veya posterior yaklaşımın uygulandığı laparoskopik ve robot yardımlı yaklaşımların geliştirilmesi ile [302-305] kadınlarda bu cihazın kullanımına artan bir ilgi mevcuttur. Tek bir kurumdan elde edilen bir seriden olmasına rağmen, artık uzun vadeli cerrahi sonuçlar mevcuttur ve nörojenik SÜİ'li kadın hastalarda YÜS implantasyonunun göze çarpan potansiyel rolünü desteklemektedir [291, 306-308].

Nörojenik SÜİ'li kadın hastalarda YÜS implantasyonunun rolünü tam olarak belirlemek için uzun vadeli cerrahi sonuçlara ve hastalar tarafından bildirilen sonuçlara ihtiyaç vardır [306].

Ayarlanabilir kontinans cihazı - ProACT/ACT®: Bu cihazın etkinliği esas olarak prostatektomi sonrası üriner inkontinansda rapor edilmiştir. Nörolojik olmayan hastalarla karşılaştırıldığında nörolojik hastalarda belirgin olarak daha düşük bir başarı oranı bildirilmiştir [309]. Nöroürolojik hastalarda yapılan retrospektif bir çalışmada, bu cihaz için düşük etkinlik oranı ve yüksek komplikasyon oranı bildirmiştir [310].

Fonksiyonel sfinkter augmentasyonu: Grasilis kasının mesane boynuna [311] veya proksimal üretraya [312] transpoze edilmesinden sonra elektrik stimülasyonu [311-313] ile fonksiyonel bir otolog sfinkter oluşturulması sağlanabilir; böylece üretral kapanma üzerindeki kontrolün yeniden sağlanma ihtimali artar.

Mesane boynu ve üretra rekonstrüksiyonu: Mesane ekstrofisi olan çocuklarda mesane boynu rekonstrüksiyonu için klasik Young-Dees-Leadbetter prosedürü[314] ve Salle [316] tarafından geliştirilmiş Kropp üretra uzatma [315], aralıklı kataterizasyon uygulaması veya mesane augmentasyonu yapıldıktan sonra kontinansı yeniden sağlamak için kullanılan yerleşmiş yöntemlerdir[130, 317].

Anatomik mesane çıkım obstrüksiyonunu tedavi etmek için endoskopik teknikler [318]:

- Benign prostat obstrüksiyonu nedeniyle dirençli AÜS semptomları olan erkek hastalarda prostatın transüretral rezeksiyonu endikedir. De novo veya kalıcı üriner inkontinansa yol açabilen preoperatif anormal sfinkter fonksiyonuna özel önem verilmelidir [319, 320].
- Yüksek PVR'si olan hastalarda ve sistoskopi sırasında mesane boynundaki sklerotik halkada belirgin bir obstrüksiyon saptandığında mesane boynu rezeksiyonu endikedir. Rezeksiyon, saat 3 veya 9 pozisyonu arasında veya tam daire yapılabilir[321].
- Üretra darlığı olan hastalarda üretrotomi endikedir. Soğuk bıçak veya neodimyum:YAG kontakt lazer üretrotomi saat 12 pozisyonunda yapılabilir [322, 323]. Tekrarlayan darlıklarda açık cerrahi düşünülmelidir.
- Sfinkterotominin otonomik disrefleksi rezolüsyonunda, hidronefroz, tekrarlayan İYE, detrusor basıncının azaltılmasında, PVR ve vezikoüreteral reflü tedavisi için etkili bir teknik olduğu gösterilmiştir. Bu prosedür geri dönüşümsüzdür ve prezervatif kateter kullanabilen erkeklerle sınırlı olmalıdır. Kademeli insizyon ile üretranın kapanma fonksiyonunu tamamen kaybetmeden mesane çıkım direnci azaltılabilir[129, 130, 324]. Daha az komplikasyonlu kesi, soğuk bıçak [325] veya neodimyum:YAG lazer [326] ile saat 12 sfinkterotomisidir. Birçok hastada sfinkterotominin düzenli aralıklarla tekrarlanması gerekir [327], buna rağmen bu prosedür etkilidir ve ciddi yan etkilere neden olmaz[129, 279]. Mesane boynunda sekonder daralma meydana gelebilir ve bunun için kombine mesane boynu insizyonu düşünülebilir [328].

Mesane boynu insizyonu: Bu sadece mesane boynundaki sekonder değişiklikler(fibrozis) için endikedir [129, 329]. Bu prosedür, mesane boynunun kalınlaşmasına neden olan detrusor hipertrofisi olan hastalarda önerilmez [129].

Stentler: Üretral stent yerleştirildiğinde, kontinans sadece mesane boynunu yeterli oranda kapamasına bağlıdır [130]. Sonuçlar sfinkterotomi ile benzerdir ve stentleme prosedürü daha kısa cerrahi süresi ve hastanede kalış süresine sahiptir [330,331]. Bununla birlikte, maliyetler [129], olası komplikasyonlar ve yeniden girişimler [332, 333] kullanımlarında sınırlamaktadır [334-337].

3.4.3.2 Denervasyon, deafferentasyon, sakral nöromodülasyon

Sakral anterior kök stimülasyonun(SAKS) hedefi detrusor kontraksiyonunu sağlamaktır. Teknik Brindley [338] tarafından geliştirilmiştir ve ağrı eşiğinin üzerinde uyarı büyüklüğü nedeniyle, yalnızca implant bölgesinin üzerindeki komplet lezyonlar için uygulanmaktadır. Üretral sfinkter efferentleri de uyarılır, fakat detrüsörün çizgli kasları düz kaslarından daha hızlı gevşediği için "uyarı sonrası işeme" denilen durum meydana gelir. Bu yaklaşım, yüksek oranda seçilmiş hastalarda başarılı olmuştur [339-341]. SAKS sırasında detrüsör basıncının zamanla azaldığı gösterilmiş olsa da değişikliklerin cerrahiden sonraki ilk 10 yılda klinik olarak anlamlı değildir [342]. Ayrıca bu yöntem uyarı parametreleri değiştirilerek defekasyon veya ereksiyonu da sağlayabilir. Yakın tarihli bir çalışma, Charcot spinal artropatisinin, spinal instabiliteye ve SAKS disfonksiyonuna yol açan, SAKS'ın potansiyel uzun vadeli bir komplikasyonu olarak düşünülmesi gerektiğini bildirmiştir[343].

Sakral deafferentasyon olarak da bilinen sakral rizotomi, detrüsör aşırı aktivitesini azaltmada bir miktar başarı sağlamıştır [344-346], ancak günümüzde daha çok SAKS'a ek olarak kullanılmaktadır [339, 347-350]. Bu tedavi kombinasyonunda rizotomiye alternatifler aranmaktadır [351-353].

Nöroürolojik semptomların tedavisinde sakral nöromodülasyonun kullanımına dair çoğunlukla vaka serilerine dayanan kanıtlar artmaktadır, fakat RKÇ'lerin olmaması nedeniyle hangi nörolojik hastaların tedavi için uygun olduğu belirsizliğini korumaktadır [354-356]. MRI uyumlu implante uyarı jeneratörlerinin (pulse generator) ve elektrotların geliştirilmesiyle birlikte, takipleri için bu görüntüleme tekniğine ihtiyaç duyan hastaların bu prosedürden kaçınmasına gerek kalmamaktadır.

Parkinson hastaların uygulanan derin beyin stimülasyonu gibi diğer nöromodülasyon tekniklerinin AÜS'de faydalı etkileri olabilir, ancak bunlar stimülasyon yerine bağlıdır ve prospektif, spesifik olarak tasarlanmış çalışmalara ihtiyaç vardır. [357].

3.4.3.3 Mesanenin çizgili kaslarla kaplanması

Mesane, elektriksel olarak uyarılabilen veya ideal olarak istemli kasılabilen çizgili kasla kaplandığında, akontraktil mesane işeme işlevini yeniden kazanabilir. Rectus abdominis [358] ve latissimus dorsi [359] nöroürolojik semptomları olan hastalarda başarıyla kullanılmıştır [360, 361].

3.4.3.4 Mesane augmentasyonu

Oto-augmentasyon (detrüsör miyektomi)un amacı, DAA'yı azaltmak veya düşük mesane kompliyansını arttırmaktır. Avantajları; düşük ameliyat maliyeti, düşük uzun dönem yan etki oranı, hastanın yaşam kalitesine olumlu etkileri ve daha ileri müdahaleleri engellememesidir. [129, 130, 362-365].

Mesanenin bağırsakla değiştirilmesi veya genişletilmesi mesane kompliyansını iyileştirecek ve en azından DAA'nın basınç etkisini azaltacaktır [366, 367]. Uzun süreli takiplerde daha iyi yaşam kalitesi ve stabil böbrek fonksiyonu bildirilmiştir [368]. Augmentasyon sistoplastisi ile aralıklı kataterizasyon uygulayan hastalar, botulinum toksin enjeksiyonu yapılan veya yapılmayan aralıklı kataterizasyon uygulayan hastalara kıyasla daha iyi üriner fonksiyona sahiptirler ve üriner semptomlarından daha memnundurlar [369]. Uzun süreli komplikasyonlar arasında mesane perforasyonu (%1.9), mukus üretimi (%12.5), metabolik anormallikler (%3.35), bağırsak disfonksiyonu (%15) ve taş oluşumu (%10) yer almaktadır[368].

Bu prosedür nöroürolojik semptomları olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır, ancak daha az invaziv tedavi yöntemlerinin tümü başarısız olursa kullanılabilecek bir yöntem olarak düşünülmelidir. Metabolik asidoz gelişme riski nedeniyle operasyon öncesi renal skarı olan hastalara özelllikle dikkat edilmelidir [370]. Düşük basınçlı bir rezervuar oluşturmak için supratrigonal sistektomi [367] yapıldıktan sonra bağırsakla mesanenin yeniden yapılandırılması, belirgin olarak kalın ve fibrotik mesane duvarı olan hastalarda endikedir [130]. Bu işlemden sonra aralıklı kateterizasyon uygulaması gerekebilir. Uzun süreli bilimsel veriler, mesane augmentasyon işleminin böbrek fonksiyonlarını korumak ve anatomik bozuklukları önlemek için oldukça başarılı bir prosedür olduğunu göstermektedir; bununla birlikte, bu prosedürle ilişkili ciddi boyutlardaki morbidite göz önüne alındığında, bu hasta grubunun hayat boyu takibi gerekmektedir. [368, 371, 372]

3.4.3.5 Üriner diversiyon

Başka hiçbir tedavi yöntemi başarılı olmadığında, üst üriner sistemin korunması ve hastanın yaşam kalitesini arttırmak için üriner diversiyon düşünülmelidir [130].

Kontinan diversiyon: Üriner diversiyon için ilk seçenek olmalıdır. El becerisi sınırlı olan hastalarda stoma kulanımı üretral kateter kullanımına tercih edilebilir. Kozmetik nedenlerle, göbek deliği stoma yeri olarak sıklıkla kullanılır [373-379]. Literatürdeki bir sistematik derleme, üretra yoluyla aralıklı kendi kendine kateterizasyon yapamayan nöroürolojik hastalarda kontinan kateterize edilebilir tüplerin/stomaların etkili bir tedavi seçeneği olduğu sonucuna varmıştır[380]. Bununla birlikte, 213 hastanın 85'inde yeniden ameliyat gerektiren postoperatif komplikasyonlar görülmüş olup komplikasyon oranları anlamlı bulunmuştur[380]. Vakaların %4-32'sinde stenoz görülmüştür. Eşzamanlı prosedürlerle (augmentasyon sistoplastisi, poş) ilgili komplikasyonlar arasında neovezikokutanöz fistüller (%3.4), mesane taşları (%20-25) ve mesane perforasyonları (bir vaka serisinde %40'a kadar) yer almaktadır. Ek olarak, cerrahi öncesi ve sonrası yaşam kalitesini karşılaştıran veri bildirilmemiştir [380].

İnkontinan diversiyonu: Kateterizasyon mümkün değilse, bir idrar toplama sistemiyle inkontinan diversiyon endikedir. Kontrol edilmesi zor veya tedavi edilemeyen inkontinası olan ve tekerlekli sandalyeye bağlı veya yatalak hastalarda, AÜS destrüksiyonu olan hastalarda, üst üriner sistemin önemli derecede tehlike altında olduğu hastalarda ve diğer tedavi yöntemlerini reddeden hastalarda düşünülebilir [130]. Çoğu vakada deviasyon için ileal segment kullanılır [130, 381-384]. Hastalar ameliyattan sonra daha iyi fonksiyonel duruma ve yaşam kalitesine sahip olurlar. [385]. Pyosistitten kaçınmak için eş zamanlı sistektomi önerilebilir [386]. Tüm prosedürler robotik olarak yapılabilir[387].

Andiversiyon (Geri Döndürmek): Detrüsör basıncının kontrolü ve idrar kaçırma için yeni ve daha iyi teknikler çıktıkça uzun süreli diversiyonlar başarıyla geri döndürülebilir veya bir inkontinan diversiyon kontinan diversiyona çevrilebilir [130]. Hasta dikkatli bir şekilde bilgilendirilmeli ve talimatlara titizlikle uyulmalıdır[130]. Başarılı bir andiversiyon daha sonra da yapılabilir [388].

Prospektif bir gözlemsel çalışmada (n=1,479), dört farklı mesane yönetimi seçeneği kullanılarak nöroürolojik hastalarda yaşam kalitesi araştırılmışdır. Bu çalışma, hasta tarafından bildirilen sonuçlara odaklanan ilk çalışmadır ve cerrahinin daha az mesane yönetim zorluğu ve daha iyi bir yaşam kalitesi ile ilişkili olduğuna dikkat çekmiştir [58].

3.4.3.6 Cerrahi tedavi için kanıt ve önerilerin özeti

Kanıtların özeti	KD
Mesane augmentasyonu, diğer daha az invaziv tedavi yöntemlerinin başarısız olduğu durumlarda, detrusor basıncını azaltmak ve mesane kapasitesini artırmak için etkili bir seçenektir.	3
Üretral askı operasyonları, kendi kendine kateterizasyon yeteneği olan kadınlarda orta ve uzun vadede kabul edilebilir sonuçları olan yerleşik bir prosedürdür.	3
Artifisyal üriner sfinkter, erkeklerde kabul edilebilir uzun vadeli sonuçlarla nörojenik stres üriner inkontinans tedavisi için en sık önerilen seçenektir. Nöroürolojik hastalarda komplikasyon ve tekrar ameliyat oranları daha yüksektir; bu nedenle hastaların işlem sonrası oluşabilecek komplikasyonların yanı sıra başarı oranları hakkında da yeterince bilgilendirilmesi gerekir.	3

Öneriler	Öneri gücü
Refrakter nörojenik detrüsör aşırı aktivitesi tedavisinde mesane augmentasyonu işlemini uygulayın.	Güçlü
Kendi kendini kateterize edebilen nörojenik SÜİ'li kadın hastalarda birinci basamak tedavi olarak otolog üretral sling yerleştirin.	Güçlü
Kendi kendine kateterizasyon yapabilen nörojenik SÜİ'li seçilmiş kadın hastalarda otolog üretral askılara alternatif olarak sentetik üretral askı yerleştirin.	Zayıf
Nörojenik SÜİ'li seçilmiş kadın hastalarda artifisyal üriner sfinkter yerleştirin; ancak hastalar işlem için deneyimli merkezlere yönlendirilmelidir.	Zayıf
Nörojenik SÜİ' li erkek hastalarda artifisyal üriner sfinkter yerleştirin.	Güçlü

3.5 Nöroürolojik hastalarda idrar yolu enfeksiyonu

3.5.1 Epidemiyoloji, etiyoloji ve patofizyoloji

İdrar yolu enfeksiyonu, bir İYE'nin laboratuvar bulgularının (bakteriüri, lökositüri ve pozitif idrar kültürü) eşlik ettiği belirti ve/veya semptomların başlangıcıdır [374]. Bu bulguların nicelleştirilmesi için kanıta dayalı herhangi bir sınır değer yoktur. Yayınlardaki ortak görüş, aralıklı kataterizasyon uygulayan kişilerde > 10^2 cfu/mL, temiz işeme örneklerinde > 10^4 cfu/mL ve suprapubik aspiratlarda ise herhangi bir konsantrasyonda bakteri tespit edilmesi anlamlı bakteüri olarak kabul edilir. Lökositüride ise,santrifüjlenmiş idrar numunelerinde mikroskobik alan başına (x400) 10 veya daha fazla lökosit anlamlı kabul edilir [374].

Nöroürolojik hastalarda İYE'nin patogenezi birden fazla faktöre dayanmaktadır. Erkek cinsiyet, ateşli İYE için bir risk faktörü olarak görülmektedir [389]. Çeşitli etiyolojik faktörler tanımlanmıştır: değişmiş intrinsik savunma mekanizmaları, yetersiz kişisel hijyen ve kateterizasyon [390]. Kötü glisemik kontrol, tip 1 diyabetli kadınlarda İYE için bir risk faktörü olarak belirlenmiştir [391]. Ancak tam olarak oluşum mekanizmaları bilinmemektedir. Spinal kord hasarlı hastalarda asemptomatik bakteriüri varlığı genel popülasyondan daha yüksektir ve mesane yönetimine bağlı olarak değişir. TAK yapan hastalarda bakteriüri prevalansı %23-89 arasında değişmektedir [392]. Sfinkterotomi ve prezervatif sonda ile drenajın prevelansı ise %57'dir [393]. Bu popülasyonda asemptomatik bakteriüri rutin olarak taranmasına gerek yoktur [394], ancak nomogram İYE'lerin erken teşhis edilebilmesi için yararlı bir araç olabilir[395].

Nöroürolojik semptomları olan hastalarda, özellikle spinal kord hasarı olanlarda, sağlıklı bireylerde görülen standart İYE belirti ve semptomlarının yerine veya bu semptomlara ek olarak başka belirti ve semptomlar görülebilir. DAA gibi diğer problemler İYE nedeniyle ortaya çıkabilir veya kötüleşebilir [234]. Nöroürolojik bozukluğu olan hastalarda İYE'den şüphenilmesı gereken en yaygın belirti ve semptomlar ateş, kalıcı kateter çevresinden sızıntı, yeni başlaşayan veya artan üriner inkontinans, artan spastisite, halsizlik, letarji veya huzursuzluk hissi, idrarda artan koku ve bulanık idrar, böbrek veya mesane üzerinde ağrı veya rahatsızlık hissi, dizüri veya DAA'dır [234, 396]. Yeni başlayan inkontinans en spesifik semptom iken, bulanık ve kötü kokulu idrar İYE tanısı için en yüksek pozitif prediktif değere sahiptir [397].

3.5.2 Tanısal değerlendirme

İdrar kültürü ve idrar tahlili, nöroürolojik hastalarda İYE tanısı için en uygun testlerdir. Dipstick testi, İYE'yi kanıtlamaktan ziyade dışlamak için daha yararlı olabilir [398, 399]. Nöroürolojik bozukluğu olan kişilerde bakteri türleri ve direnç paternleri, sağlıklı hastalarınkinden farklı olabileceğinden, mikrobiyolojik testler zorunludur [400].

3.5.3 ***Hastalık yönetimi***

Nöroürolojik bozukluğu olan hastalarda asemptomatik bakteriüri tedavi edilmemelidir. Asemptomatik bakteriüri tedavisi hasta sonuçlarını iyileştirmeksizin anlamlı derecede daha dirençli bakteri suşları ortaya çıkmasına neden olabilir [401]. Nöroürolojik bozuklukları olan kişilerde idrar yolu enfeksiyonları tanım gereği komplike bir İYE'dir; bu nedenle tek doz tedavi önerilmemektedir. Tedavi süresi İYE'nin ciddiyetine, böbrek ve prostat tutulumuna bağlı olarak değiştiğinden literatürde tedavi süresiyle ilgili fikir birliği yoktur. Genellikle, enfeksiyonun derecesine göre 14 güne kadar uzayabilen 5 ile 7 günlük antibiyotik tedavisi önerilir [401]. Hangi antibiyotiklerin kullanılacağına mikrobiyolojik testlerin sonuçlarına göre karar verilmedilir. Acil tedavi verilmesi gerekiyorsa (örneğin, ateş, septisemi, tolere edilemeyen klinik semptomlar, yaygın DAA), tedavi bölgesel ve kişisel direnç profillerine göre seçilmelidir [402]. Ateşsiz İYE olan hastalarda, başlangıçta antibiyotik içermeyen bir tedavi tercih edilebilir [403, 404].

3.5.3.1 Tekrarlayan İYE

Nöroürolojik bozukluğu olan hastalarda tekrarlayan İYE, altta yatan fonksiyonel problemin, örneğin, depolama ve işeme sırasındaki yüksek mesane basıncı, inkomplet işeme veya mesane taşlarının uygun bir şekilde yönetilemediğini gösterebilir. Botulinum toksin A enjeksiyonu [405] ile DAA'yı tedavi ederek, mesane taşlarını veya diğer direkt destekleyici faktörleri ortadan kaldırarak, özellikle kalıcı kateterleri mümkün olduğunca erken çıkartarak mesane fonksiyonunun düzeltilmesi gereklidir [400].

3.5.3.2 Önleme

Mesane fonksiyonunun iyileştirilmesi ve yabancı cisimlerin/taşların çıkarılması başarılı olmazsa, İYE'yi önlemek için ek stratejiler kullanılmalıdır. Bir metaanalizde hidrofilik kateterler kullanımı daha düşük İYE oranları ile ilişkilendirilmiştir [234]. Mesane irrigasyonunun etkili olduğu kanıtlanmamıştır [406].

Nöroürolojik bozukluğu olan hastalarda İYE profilaksisi için çeşitli tıbbi yaklaşımlar denenmiştir. Kızılcık (cranberry) suyunun veya probiyotiklerin İYE'nin önlenmesine yönelik faydası RKÇ'ler ile gösterilememiştir [407, 408]. Metenamin hippurat, nöroürolojik semptomları olan bireylerde etkili değildir [409]. Tekrarlayan İYE'leri önlemek için, idrar asidifikasyonu amacıyla L-metioninin kullanımını destekleyecek yeterli kanıt bulunmamaktadır[410]. Oral immünoterapinin spinal kord hasarlı hastalarda bakteriüriyi [411] ve tekrarlayan İYE'leri azalttığına [412] dair yalnızca zayıf kanıt bulunmaktadır. Düşük doz, uzun süreli antibiyotik profilaksisi İYE sıklığını azaltabilir, ancak bakteri direncini arttırdığı için önerilmez [401].

Haftalık antibiyotik profilaksisi döngüsü, uzun vadeli olumlu sonuçlar sağlamıştır, ancak bu çalışmanın sonuçlarının daha sonraki çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir [413]. Gelecekteki bir başka olası seçenek, apatojenik Escherichia coli suşlarının mesaneye aşılanmasıdır. İlk çalışmalarda olumlu sonuçlar elde edilmiştir, ancak verilerin yetersiz olmasından dolayı[414], bir tedavi seçeneği olarak önerilmemektedir. Homeopatik tedavinin İYE sıklığını azaltabileceğine dair ilk kanıtlar mevcuttur [415]. Ek olarak, intravezikal gentamisin instilasyonları, çoklu dirençli bakteri sayısını artırmadan İYE sıklığını azaltabilir [416].

Özetle, kanıta dayalı tıp kriterlerine göre, nöroürolojik bozukluğu olan hastalarda tekrarlayan İYE için önerilebilecek bir koruyucu önlem şu anda mevcut değildir. Bu nedenle, immünostimülasyon, fitoterapi ve tamamlayıcı tıp dahil olmak üzere bireyselleştirilmiş konseptler dikkate alınmalıdır [417]. Nöroürolojik bozukluğu olan hastalarda profilaksiyi sürdürmek önemlidir, ancak yaklaşımların birbirlerine üstünlüklerini ortay koyan veriler bulunmadığından, profilaksi esasen bir deneme-yanılma yaklaşımıdır.

3**.5.4* ***İYE tedavisi için kanıt ve önerilerin özeti

Kanıtların özeti	**KD**
Asemptomatik bakteriüri tedavisi, hasta sonuçlarını iyileştirmeden anlamlı derecede daha dirençli bakteri suşlarının ortaya çıkmasıyla sonuçlanır.	1a
Düşük doz, uzun süreli antibiyotik profilaksisi İYE sıklığını azaltmaz, ancak bakteri direncini artırır.	2a
Nöroürolojik bozukluğu olan hastalarda tekrarlayan İYE'ler, altta yatan fonksiyonel problemin uygun bir şekilde yönetilemediğini gösterebilir. Mesane fonksiyonunun mümkün olduğunca erken sürede iyileştirilmesi gereklidir.	3
Nöroürolojik bozukluğu olan hastalarda tekrarlayan İYE için sınırlama olmaksızın önerilebilecek bir önlem şu anda bulunmamaktadır.	3

Öneriler	Öneri gücü
Nöroürolojik bozukluğu olan hastalarda asemptomatik bakteriüriyi taramayın veya tedavi etmeyin.	Güçlü
Tekrarlayan İYE için uzun süreli antibiyotik tedavisinden kaçının.	Güçlü
Tekrarlayan İYE olan hastalarda, nöroürolojik semptomların tedavisini düzenleyin ve idrar yolundan yabancı cisimleri (örn., taş, kalıcı kateter) çıkarın.	Güçlü
Optimal profilaktik önlem olmadığı için nöroürolojik bozukluğu olan hastalarda İYE profilaksisini kişiselleştirin.	Güçlü

3.6 Seksüel fonksiyon ve fertilite

Bu kılavuzlar, özellikle nörolojik bir bozukluğu olan hastalarda seksüel disfonksiyon ve infertiliteye odaklanmaktadır [418,419]. Nörojenik olmayan erkek seksüel disfonksiyon ve infertilitesi EAU kılavuzlarında ayrı bir bölümde [420, 421] ele alınmaktadır. Nöroürolojik hastalarda cinsel sorunlar üç şekilde tanımlanabilir: Primer (doğrudan nörolojik hasar), sekonder (genel fiziksel engelli) ve tersiyer (psikososyal ve duygusal sorunlar) seksüel disfonksiyon [422]. PLISSIT modeli (İzin, Sınırlı Bilgi, Spesifik Öneriler ve Yoğun Terapi) [423] gibi sistematik bir yaklaşımın benimsenmesi, nörojenik seksüel disfonksiyon tedavisine yönelik adım adım bir yaklaşım içeren bir danışmanlık ve tedavi sistemi sağlar. Multipl skleroz[424] ve spina bifida [425] hastalarında seksüel disfonksiyon nörojenik AÜS disfonksiyonu ile ilişkilidir. Seksüel disfonksiyonu değerlendirmek için çeşitli PROMs(Hasta tarafından rapor edilen sonuç ölçütleri) mevcut olsa da, iyi PROMs için kanıtlar sınırlıdır ve yüksek metodolojik kaliteye sahip çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır[75].

*3.6.1 **Erektil disfonksiyon***

3.6.1.1 Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri (PDE5I'ler)

Nörojenik ED'de birinci basamak tedavi olarak fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri (PDE5I'ler) önerilir [418, 419]. SKH olan hastalarda tadalafil, vardenafil ve sildenafil kullanımı, retrograd ejakülasyonu düzeltmişdir ve erektil fonksiyon ve IIEF-15' skorunda memnuniyet oranını arttırmıştır. 10 mg tadalafilin 50 mg sildenafilden daha etkili olduğu gösterilmiştir. Nöroürolojik hastalarda, farklı PDE5I'ler, dozajlar ve formülasyonlar arasında etkinliği ve yan etkileri araştıran hiçbir üst düzey kanıt çalışması olmamasına rağmen, şu anda mevcut olan tüm PDE5I'ler etkili ve güvenli görünmektedir [426].

MS hastaları için yapılan iki çalışmada, sildenafil ve tadalafil kullanıldığında ED'de anlamlı iyileşme bildirmiştir[427,428], ancak başka bir çalışmada sildenafil ile ED'de hiçbir iyileşme görülmemiştir [429]. Bir çalışma, spina bifida hastalarında sildenafil kullanıldığında ED'de anlamlı bir iyileşme bulmuştur [430].

Parkinson hastalarında 100 mg sildenafil kullananların yarısından fazlasında normal erektil fonksiyon sağlanmıştır ve plaseboya kıyasla IIEF-15 skorunda anlamlı bir iyileşme bulunmuştur. Çoğu nöroürolojik hasta, ED için uzun süreli tedaviye ihtiyaç duyarken, bazılarının uyum oranı düşüktür veya yan etkiler [431, 432], (en yaygın yan etkier baş ağrısı ve flushing) [419] nedeniyle tedaviyi bırakmıştır. Aynı zamanda, PDE5I'ler tetrapleji/yüksek seviye paraplejisi ve çoklu sistem atrofisi olan hastalarda hipotansiyona neden olabilir [431, 432]. Başarılı bir PDE5I tedavisi için ön şart olarak, ereksiyonu başlatmak için bir miktar rezidü sinir fonksiyonu gereklidir. Spinal kord hasarı olan birçok hasta otonomik disrefleksi tedavisi için gerekli olduğunda nitrat kullandığından, nitrat kullanırken PDE5I'lerin kontrendike olduğu konusunda bilgilendirilmelidirler.

3.6.1.2 PDE5I dışı ilaç tedavileri

Nörojenik spastisiteyi tedavi etmek için kullanılan fampridinin, SKH ve MS hastalarında IIEF-15'in iki alanında ED'yi iyileştirmede faydalı olduğu, ancak ciddi yan etkilere bağlı olarak tedaviyi bırakma oranlarının da yüksek olduğu gösterilmiştir [433]. Sublingual apomorfinin, SKH hastalarında ED üzerinde kötü sonuçlara ve hastaların yarısında yan etkilere neden olduğu gösterilmiştir [434]. Parkinson hastalarında kullanılan pergolid mesilat, IIEF-15 skorlarında 12 aya kadar takiplerde anlamlı bir iyileşme göstermiştir[435].

3.6.1.3 Mekanik cihazlar

Mekanik cihazlar (vakum tümesans cihazları ve penil halkalar) etkili olabilir ancak popüler değildirler. [436-440].

3.6.1.4 İntrakavernöz enjeksiyonlar ve intraüretral uygulama

Oral ilaçlara yanıt vermeyen hastalara, SKH, MS ve DM dahil olmak üzere bir çok nörolojik bozuklukta etkili olduğu gösterilen intrakavernöz enjeksiyonlar (alprostadil, papaverin ve fentolamin) önerilebilir [441-447], ancak kullanımları dikkatli doz titrasyonu ve bazı önlemler gerektirir. İntrakavernöz ilaçların komplikasyonları arasında ağrı, priapizm ve corpus cavernosa fibrozisi yer alır.

İntrakavernöz vazoaktif ilaç enjeksiyonu, nitrat tedavisi alan hastalarda ve ayrıca PDE5I'ler ile ilaç etkileşimleri hakkında endişeleri olan veya PDE5I'lerin etkisiz olduğu hastalarda birinci basamak tedavi se-

çeneğidir. İntrakavernöz enjeksiyonların ejakülasyon ve orgazm fonksiyonu üzerindeki etkisi, spontan ereksiyonun iyileşme oranını artırmak için erken kullanımları ve uzun vadede etkinlikleri ve tolere edilebilirlikleri belirsizdir [431]. İntraüretral alprostadil alternatif bir uygulamadır, ancak daha az etkili bir yoldur [443, 448].

3.6.1.5 Sakral nöromodülasyon

AÜS disfonksiyonu için sakral nöromodülasyon seksüel fonksiyonu iyileştirebilir; ancak, yüksek düzeyde kanıt çalışmaları eksiktir.

3.6.1.6 Penil protezler

Tüm konservatif tedaviler başarısız olduğunda, nörojenik ED tedavisi için penil protezler düşünülebilir. Ortalama 7 yıllık bir takipte, SKH olan hastaların %83.7'si cinsel ilişkiye girebilmiştir[419]. İmplant tipine bağlı olarak hastaların yaklaşık %10'unda enfeksiyon ve protez perforasyonu gibi ciddi komplikasyonlar ortaya çıkabilir [449-451]

3.6.1.7 Erektil disfonksiyon için kanıtların özeti ile öneriler

Kanıtların özeti	**KD**
Erektil disfonksiyon tedavisi için oral PDE5I'lerin uzun vadeli etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmıştır.	1b
İntrakavernöz vazoaktif ilaç enjeksiyonlarının, spinal kord hasarı ve multipl skleroz dahil olmak üzere bir çok nörolojik bozuklukta etkili olduğu gösterilmiştir; bununla birlikte, kullanımları dikkatli doz titrasyonu ve önlemler gerektirir.	3
Mekanik cihazlar (vakum tümesans cihazları ve penil halkalar) etkili olabilir ancak populer değildir.	3
Nörojenik erektil disfonksiyonu olan ve tüm konservatif tedavilerin başarısız olduğu seçilmiş hastalar için penil protezler düşünülebilir.	4

Öneriler	**Öneri gücü**
Nörojenik erektil disfonksiyonda birinci basamak medikal tedavisinde oral fosfodiesteraz tip 5 inhibitörlerini reçete edin.	Güçlü
Nörojenik erektil disfonksiyonun ikinci basamak medikal tedavisinde intrakavernöz vazoaktif ilaç enjeksiyonu (tek başına veya kombine olarak) verin.	Güçlü
Nörojenik erektil disfonksiyonu olan hastalara vakum cihazı ve penil halka gibi mekanik cihazlar önerin.	Güçlü

3.6.2 ***Erkek fertilitesi***

Nörolojik erkek hastada fertilitede ED, ejakülasyon bozukluğu, bozulmuş sperm kalitesi veya bu üç bozukluğun çeşitli kombinasyonları nedeniyle sorunlar görülebilir. Nörojenik infertiliteye neden olan başlıca durumlar arasında pelvik ve retroperitoneal cerrahi, diabetes mellitus, spina bifida, multipl skleroz ve spinal kord hasarı yer alır [452]. Erektil disfonksiyon daha önce tarif edildiği gibi yönetilir. Retrograd ejakülasyon, imipramin, efedrin, psödoefedrin ve fenilpropanolamin dahil olmak üzere mesane boynunu daraltan sempatomimetik ajanlar tarafından düzeltilebilir [452]. Mesane boynunu kapamak için balon kateter kullanımı antegrad ejakülasyonun sağlanmasında etkili olabilir [453]. Antegrad ejakülasyon sağlanamazsa, idrardan semen alınması düşünülebilir [454].

Prostat masajı, lezyonları T10'un üzerinde olan erkeklerde sperm elde etmek için güvenli ve kullanımı kolay bir yöntemdir [455]. Birkaç hasta grubunda da sperm elde etmek için vibrostimülasyon veya transrektal elektroejakülasyon gereklidir [452, 456, 457]. Semen alımı, lezyonları T10'un üzerinde olan erkeklerde vibrostimülasyon ile daha mümkündür.[458-460]. SKH'lı erkeklerde, özellikle hasar T6 veya üzerinde ise, cinsel aktivite ve boşalma sırasında otonomik disrefleksi görülebilir [461, 462]; risk altındaki hastalar ve fertilite klinikleri, yaşamı tehdit etme potansiyeli olan bu durum hakkında bilgilendirilmeli ve farkında olmalıdırlar. SKH hastalarında oral midodrin kullanımı vibrostimülasyonla sperm elde edilmesi ihtimalini artırır [463].

MS'li erkeklerde, gebelik düşünülen dönemlerde hastalık modifiye edici ilaçların kullanımı, değişen gebelik sonuçları ile ilişkilendirilmemiştir. [464]. Mikrocerrahi epididimal sperm aspirasyonu(MESA) veya testiküler sperm ekstraksiyonu(TESE) gibi cerrahi prosedürler, vibrostimülasyon ve elektroejakülasyon başarılı olmazsa kullanılabilir [465, 466]. SKH'lı hastalarda fertilite oranları genel popülasyondan daha düşüktür, ancak intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu(ICSI) kullanılmaya başlanmasından bu yana SKH'lı erkeklerin biyolojik baba olma şansı artık yüksektir[467-469].

3.6.2.1 Sperm kalitesi ve motilite

Sperm kalitesi ve motilitesi hakkında aşağıdakiler bildirilmiştir:

- TAK ile mesane yönetimi, kalıcı kateterizasyon, refleks işeme veya mesane ekspresyonu ile karşılaştırıldığında semen kalitesini arttırabilir[470];
- SKH hastalarında, travma sonrası erken evrede sperm kalitesi düşer, daha düşük spermatozoid canlılığı (nekrospermi), azalmış motilite (astenospermi) ve lökospermi gözlenir [465];
- Epilepsi için uzun süreli valproat tedavisi sperm sayısını ve motiliteyi olumsuz etkiler [471];
- Vibrostimülasyon ile elektrostimülasyondan daha iyi sperm motilitesine sahip numuneler elde edilir [472, 473];
- Aralıklı akımla yapılan elektroejakülasyon ile sürekli akımla yapılandan daha iyi sperm motilitesi elde edilir. [474];
- SKH'lı erkeklerde sperm dondurulmasının fertilite oranlarını artırması pek mümkün değildir [475].

3.6.2.2 Erkek infertilitesi için kanıtların özeti ile öneriler

Kanıtların özeti	**KD**
Vibrostimülasyon ve transrektal elektroejakülasyonun nöroürolojik hastalarda sperm elde edilmesinde etkili olduğu gösterilmiştir.	1b
Mikrocerrahi epididimal sperm aspirasyonu veya testiküler sperm ekstraksiyonu gibi cerrahi prosedürler, vibrostimülasyon ve elektroejakülasyon başarılı olmazsa kullanılabilir.	3
T6 veya üzerinde spinal kord hasarı olan erkeklerde, cinsel aktivite ve boşalma sırasında otonomik disrefleksi görülebilir.	3

Öneriler	**Öneri gücü**
Spinal kord hasarı olan erkeklerde sperm elde etmek için vibrostimülasyon veya tranrektal elektroejakülasyon uygulayın.	Güçlü
Spinal kord hasarı olan erkeklerde vibrostimülasyon ve/veya transrektal elektroejakülasyon başarısız olursa mikrocerrahi epididimal sperm aspirasyonu, testiküler sperm ekstraksiyonu ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonunu uygulayın.	Güçlü
T6 veya üzeri seviyelerde spinal kord hasarı olan erkekleri ve fertilite kliniklerini hayatı tehdit edebilen bir durum olan otonomik disrefleksi hakkında bilgilendirin.	Güçlü

3.6.3 ***Kadın cinselliği***

Nörojenik kadın seksüel disfonksiyonunu ele alan yayınlar, spinal kord hasarı (SKH) ve multipl sklerozlu (MS) kadınlarda yapılan yayınlardır. SKH'den sonra, kadınların yaklaşık %65-80'i cinsel aktif olmaya devam etmektedir, ancak bu yaralanma öncesine göre çok daha azdır ve yaklaşık %25'i cinsel yaşamlarından memnuniyetlerinin azaldığını bildirmektedir [476-478]. MS'li kadınlarda seksüel disfonksiyon çok yaygın olmasına rağmen, uzmanlar tarafından hala sıklıkla görmezden gelinmektedir [479,480]. Kadın spina bifida hastalarının büyük çoğunluğu cinsellik hakkında doktorlarından aldıkları bilgileri yetersiz bulmaktadır [481]. SKH'lı kadınlar, cinsellikle ilgili rehabilitasyon hizmetlerinin kalitesinden ve bu rehabilitasyon merkezlerinin az olmasından memnun değildirler ve erkeklere göre cinsel danışmanlık alma olasılıkları daha düşüktür [482-484].

Cinsel aktivitenin önündeki en büyük fiziksel engel üriner inkontinanstır. MS hastalarında düşük mesane kapasitesi, düşük kompliyans, yüksek maksimum detrüsör basıncının ürodinamik sonuçları ile seksüel fonksiyon bozukluğunun arasında bir korelasyon bulunmuştur. Pozisyon ve spastisite ile ilgili problemler çoğunlukla tetraplejik hastalarda görülür. Akran desteği, SKH'lı kadınların daha olumlu bir benlik imajı, benlik saygısı ve kendileri ve başkaları için çekici hissetmesi ile birlikte seksüel uyumunu optimize etmeye yardımcı olabilir [476, 485-487].

Seksüel disfonksiyon için spesifik ilaç tedavileri, yetersiz lubrikasyonun tedavisi için endikedir. Kadın seksüel disfonksiyon tedavisi için sildenafil hakkındaki veriler yetersiz ve tartışmalıdır [419]. Kadın hipoaktif seksüel istek bozukluğu ve kadın orgazm bozukluğunun tedavisinde psikolojik tedavilerin etkili olduğuna dair sağlam kanıtlar olmasına rağmen [488], nörolojik hastalarda yüksek kanıt düzeyine sahip çalışmalar eksiktir.

Nörofizyolojik çalışmalar, T11-L2 arasında iğne batma hissini algılayabilen kadınların psikojenik genital vazokonjesyona sahip olabileceğini göstermiştir. Seksüel disfonksiyon nedeni olarak belirli bir seviye ve derecede lezyonu olan kadınlarda gösterilmemiş olsa da sakral refleks arkını (S2-S5) koruyan SKH'lı kadınlarda refleks lubrikasyon ve orgazm daha yaygındır. Sakral reflek bölgesinde komplet lezyonu olan SKH'lı kadınlarda, lezyon seviyesinin üzerindeki diğer erojen bölgelerin stimulasyonuyla seksüel uyarılma ve orgazm indüklenebilir. [482, 489, 490].

AÜS disfonksiyonu için uygulanan sakral nöromodülasyon seksüel fonksiyonu iyileştirebilir, ancak kanıt düzeyi yüksek çalışmalar eksiktir [419].

3.6.4 *Kadın fertilitesi*

Nörolojik hastalarda kadın fertilitesi üzerine az sayıda çalışma bulunmaktadır. Epilepsili kadınların üçte birinden fazlasında (%38) infertilite görülmektedir ve tahmin edilen nedenler ise çoklu (üç veya daha fazla) antiepileptik ilaca maruz kalma, ileri yaş ve düşük eğitimdir [491].

Spinal kord hasarı olan kadınların fertilite kapasitesinin, spinal kord hasarından yaklaşık 6 ay sonra menstrüasyonun kesilmesiyle birlikte yalnızca geçici olarak etkilendiği görülse de [492], kanıt düzeyi yüksek çalışma bulunmamaktadır. SKH sonrasındaki dönemde cinsel olarak aktif kadınların yaklaşık %70'i bazı kontrasepsiyon yöntemleri kullanmaktadır, ancak doğum kontrol hapı kullanan kadınlar, önceki döneme kıyasla daha azdır [493].

SKH'lı kadınların, sağlıklı kadınlara kıyasla hamilelik, doğum ve doğum sırasında komplikasyon yaşama olasılığı daha yüksektir. Doğum eylemi ve doğum komplikasyonları arasında mesane problemleri, spastisite, bası yaraları, anemi ve otonomik disrefleksi yer alır [494-498]. Obstetrik sonuçlar arasında daha yüksek sezaryen oranları ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerin insidansındaki artış sayılabilir [493, 496-498].

Otonomik disrefleksisi olan hastaların çoğu için doğum eylemi ve doğum sırasında epidural anestezi seçilir ve etkilidir [499, 500]

SKH'yi takiben kadınların menopoz deneyimi hakkında çok az yayınlanmış veri bulunmaktadır [501]. Gebelik planlayan MS'li kadınlar, mevcut ilaçlarını düzenleyen hekimleri ile birlikte değerlendirmelidir [502-504]. Hem annenin fertilite sonuçlarını hem de MS seyrini optimize etmek için klinik yönetim bireyselleştirilmelidir [502, 503, 505].

3.6.4.1 *Kadın fertilitesi ve cinselliği için kanıtların özeti ve öneriler*

Kanıtların özeti	**KD**
Kadın seksüel disfonksiyon tedavisine yönelik spesifik ilaçlara ilişkin veriler yetersiz ve tartışmalıdır.	4
Nörolojik hastalarda kadın fertilitesi üzerine sınırlı sayıda çalışma vardır, hem annenin fertilite sonuçlarını hem de sağlık durumunu optimize etmek için klinik yönetim bireyselleştirilmelidir.	4

Öneriler	**Öneri gücü**
Kadınlarda nörojenik seksüel disfonksiyon için medikal tedavi önermeyin.	Güçlü
Nörojenik hastalığı olan kadınlarda fertilite sağlanması, gebelik ve doğum süreçleri multidisipliner yaklaşım ile hastanın ihtiyaçlarına ve tercihlerine göre yönetilmelidir.	Güçlü

3.7 Takip

3.7.1 *Giriş*

Nöroürolojik bozukluklar genellikle stabil değildir ve semptomlar nispeten kısa bir süre içinde bile önemli ölçüde değişebilir. Bu nedenle, üst üriner sistemi(ÜÜS) değerlendirmek için düzenli takip gereklidir [128].

Altta yatan nörolojik patolojinin tipine ve nöroürolojik semptomların mevcut durumuna bağlı olarak, ilk tanı incelemeleri ile kontrol muayene arasındaki aralık değişebilir ve bu süre çoğu durumda 1 ile 2 yılı geçmemelidir. Yüksek riskli nöroürolojik hastalarda bu aralık çok daha kısa olmalıdır. İdrar tahlili sadece semptomatik hastalarda yapılmalıdır [506]. Yüksek riskli hastalarda ÜÜS düzenli aralıklarla, yaklaşık 6 ayda bir, USG ile kontrol edilmelidir [6, 507]. Bu hastalarda her yıl fizik muayene ve idrar tahlili yapılmalıdır [6,507]. MS hastalarında Genişletilmiş Özürlülük Durum Skalasına (EDDS) göre daha yüksek skorlar, ÜÜS disfonksiyonu için risk faktörleri ile ilişkilidir [508]. Tanı için temel olarak ürodinamik çalışma yapılmalı ve yüksek riskli hastalarda takip sırasında daha sık tekrarlanmalıdır. [6, 507]. Buna ek olarak, üst üriner sistem hasarı için ek bir risk değerlendirme yöntemi olarak USG'de mesane duvar kalınlığı ölçülebilir[509], ancak bunun için güvenli bir eşik değer söz konusu değildir [510]. Nöroürolojik hastaların takibi için DMSA'nın (dimerkaptosüksinik asit) faydası tam olarak değerlendirilmemiştir [511]. Herhangi bir anlamlı klinik değişiklik, daha ileri düzeyde, spesifik bir araştırmayı gerektirir. [6, 507]. Bununla birlikte, bu konuda kanıt düzeyi yüksek çalışmalar eksiktir ve her öneri, her bir nöroürolojik hasta için ciddi olarak değerlendirilmelidir. [128].

Nöroürolojik hastalarda kasa invaze mesane kanseri prevalansının artması da uzun süreli takibi gerektirir[512]. Sistoskopinin (sitoloji alınarak veya alınmadan) uygulama sıklığı kesin olarak bilinmemektedir, ancak genel popülasyona benzer risk faktörlerinin varlığında ileri araştırmalar yapılmalıdır [506].

Nörolojik patolojisi olan adolesan hastalar için erişkinliğe geçiş döneminde takipten çıkma gibi bir risk söz konusudur. Erişkin yaşamda daha iyi takip ve spesifik tedavi için bu geçiş sırasında standart bir yaklaşımın benimsenmesi önemlidir [513].

3.7.2 Takip için kanıt ve önerilerin özeti

Kanıtların özeti	KD
Nöroürolojik bozukluklar genellikle stabil değildir ve semptomlar önemli ölçüde değişebilir; bu nedenle, düzenli takip gereklidir.	4

Öneriler	Öneri gücü
Yüksek riskli hastalarda üst üriner sistemi belirli aralıklarla değerlendirin.	Güçlü
Yüksek riskli hastalarda yılda bir kez idrar tahlili ve fizik muayene yapın.	Güçlü
Klinikteki herhangi bir anlamlı değişiklik ileri ve spesifik bir araştırmayı gerektirmelidir.	Güçlü
Yüksek riskli hastalarda belirli aralıklarla zorunlu temel tanı aracı olarak ürodinamik inceleme yapın.	Güçlü

3.8 Sonuçlar

Nöroürolojik bozukluklar çok yönlü bir patolojiye sahiptir. Hastanın medikal ve fiziksel durumunu ve hastanın kendi geleceğiyle ilgili beklentilerini dikkate alan bireyselleştirilmiş bir tedaviye başlamadan önce kapsamlı ve spesifik bir teşhis gerektirirler. Ürolog, her birinin kendi artıları ve eksileri olan çok sayıda tedavi seçeneği arasından seçim yapabilir. Gerçekleştirilen tedavilerin başarısına rağmen, hastaların tüm yaşamı boyunca yakın gözetim gereklidir.

Bu kılavuz, hastanın nöroürolojik semptomlarını olabildiğince doğru bir şekilde nasıl tanımlayacağınız ve hasta ile birlikte uygun tedaviyi nasıl seçeceğiniz konusunda size uzman görüşü sağlar. Son kararda her zaman olduğu gibi altın kural geçerlidir: Gerektiği kadar etkili, mümkün olduğu kadar noninvaziv.

4. REFERANSLAR

1. Schafer, W., *et al*. Good urodynamic practices: uroflowmetry, filling cystometry, and pressure-flow studies. Neurourol Urodyn, 2002. 21: 261.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11948720/
2. Abrams, P., *et al*. Reviewing the ICS 2002 terminology report: the ongoing debate. Neurourol Urodyn, 2009. 28: 287.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19350662/
3. Abrams, P., *et al*. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. Neurourol Urodyn, 2002. 21: 167.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11857671/
4. Groen, J., *et al*. Summary of European Association of Urology (EAU) Guidelines on Neuro-Urology. Eur Urol, 2015.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26304502/
5. Nosseir, M., *et al*. Clinical usefulness of urodynamic assessment for maintenance of bladder function in patients with spinal cord injury. Neurourol Urodyn, 2007. 26: 228.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16998859/
6. Panicker, J.N., *et al*. Lower urinary tract dysfunction in the neurological patient: clinical assessment and management. Lancet Neurol, 2015. 14: 720.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26067125/
7. Guyatt, G.H., *et al*. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ, 2008. 336: 924.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18436948/
8. Guyatt, G.H., *et al*. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? BMJ, 2008. 336: 995.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18456631/

9. Phillips B, *et al*. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick March 2009. 1998.
https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/
10. Guyatt, G.H., *et al*. Going from evidence to recommendations. BMJ, 2008. 336: 1049.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18467413/
11. Townsend, N., *et al*. Cardiovascular disease in Europe - epidemiological update 2015. Eur Heart J, 2015.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26306399/
12. Tibaek, S., *et al*. Prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) in stroke patients: a cross-sectional, clinical survey. Neurourol Urodyn, 2008. 27: 763.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18551565/
13. Marinkovic, S.P., *et al*. Voiding and sexual dysfunction after cerebrovascular accidents. J Urol, 2001. 165: 359.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11176374/
14. Rotar, M., *et al*. Stroke patients who regain urinary continence in the first week after acute first-ever stroke have better prognosis than patients with persistent lower urinary tract dysfunction. Neurourol Urodyn, 2011. 30: 1315.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21488096/
15. Lobo, A., *et al*. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology, 2000. 54: S4.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10854354/
16. Na, H.R., *et al*. Urinary incontinence in Alzheimer's disease is associated with Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes and Barthel Activities of Daily Living. Asia Pac Psychiatry, 2015. 7: 113.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23857871/
17. Grant, R.L., *et al*. First diagnosis and management of incontinence in older people with and without dementia in primary care: a cohort study using The Health Improvement Network primary care database. PLoS Med, 2013. 10: e1001505.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24015113/
18. Pringsheim, T., *et al*. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. Mov Disord, 2014. 29: 1583.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24976103/
19. Picillo, M., *et al*. The PRIAMO study: urinary dysfunction as a marker of disease progression in early Parkinson's disease. Eur J Neurol, 2017. 24: 788.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28425642/
20. Papatsoris, A.G., *et al*. Urinary and erectile dysfunction in multiple system atrophy (MSA). Neurourol Urodyn, 2008. 27: 22.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17563111/
21. Kim, M., *et al*. Impaired detrusor contractility is the pathognomonic urodynamic finding of multiple system atrophy compared to idiopathic Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord, 2015. 21: 205.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25534084/
22. Sakakibara, R., *et al*. A guideline for the management of bladder dysfunction in Parkinson's disease and other gait disorders. Neurourol Urodyn, 2015.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25810035/
23. Yamamoto, T., *et al*. Postvoid residual predicts the diagnosis of multiple system atrophy in Parkinsonian syndrome. J Neurol Sci, 2017. 381: 230.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28991688/
24. Dolecek, T.A., *et al*. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009. Neuro Oncol, 2012. 14 Suppl 5: v1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23095881/
25. Maurice-Williams, R.S. Micturition symptoms in frontal tumours. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1974. 37: 431.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4365244/
26. Christensen, D., *et al*. Prevalence of cerebral palsy, co-occurring autism spectrum disorders, and motor functioning - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, USA, 2008. Dev Med Child Neurol, 2014. 56: 59.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24117446/
27. Samijn, B., *et al*. Lower urinary tract symptoms and urodynamic findings in children and adults with cerebral palsy: A systematic review. Neurourol Urodyn, 2017. 36: 541.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26894322/

28. Tagliaferri, F., *et al*. A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. Acta Neurochir (Wien), 2006. 148: 255.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16311842/
29. Kulakli, F., *et al*. Relationship between urinary dysfunction and clinical factors in patients with traumatic brain injury. Brain Inj, 2014. 28: 323.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24377376/
30. Aruga, S., *et al*. Effect of cerebrospinal fluid shunt surgery on lower urinary tract dysfunction in idiopathic normal pressure hydrocephalus. Neurourol Urodyn, 2018. 37: 1053.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28892272/
31. Singh, A., *et al*. Global prevalence and incidence of traumatic spinal cord injury. Clin Epidemiol, 2014. 6: 309.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25278785/
32. Weld, K.J., *et al*. Association of level of injury and bladder behavior in patients with post-traumatic spinal cord injury. Urology, 2000. 55: 490.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10736489/
33. Kondo, A., *et al*. Neural tube defects: prevalence, etiology and prevention. Int J Urol, 2009. 16: 49.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19120526/
34. Sawin, K.J., *et al*. The National Spina Bifida Patient Registry: profile of a large cohort of participants from the first 10 clinics. J Pediatr, 2015. 166: 444.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25444012/
35. Wiener, J.S., *et al*. Bladder Management and Continence Outcomes in Adults with Spina Bifida: Results from the National Spina Bifida Patient Registry, 2009 to 2015. J Urol, 2018. 200: 187.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29588216/
36. Peyronnet, B., *et al*. Comparison of neurogenic lower urinary tract dysfunctions in open versus closed spinal dysraphism: A prospective cross-sectional study of 318 patients. Neurourol Urodyn, 2018. 37: 2818.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30070396/
37. Joussain, C., *et al*. Urological dysfunction in patients with hereditary spastic paraplegia. Neurourol Urodyn, 2019. 38: 1081.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30848841/
38. Bartolin, Z., *et al*. Relationship between clinical data and urodynamic findings in patients with lumbar intervertebral disk protrusion. Urol Res, 2002. 30: 219.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12202938/
39. Baker, M., *et al*. Urogenital symptoms in women with Tarlov cysts. J Obstet Gynaecol Res, 2018. 44: 1817.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29974579/
40. Lange, M.M., *et al*. Urinary and sexual dysfunction after rectal cancer treatment. Nat Rev Urol, 2011. 8: 51.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21135876/
41. International Diabetes Federation, IDF Diabetes Atlas, 6th edn. 2013, International Diabetes Federation: Brussels, Belgium.
42. Yuan, Z., *et al*. Diabetic cystopathy: A review. J Diabetes, 2015. 7: 442.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25619174/
43. Pugliatti, M., *et al*. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. Eur J Neurol, 2006. 13: 700.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16834700/
44. de Seze, M., *et al*. The neurogenic bladder in multiple sclerosis: review of the literature and proposal of management guidelines. Mult Scler, 2007. 13: 915.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17881401/
45. Al Dandan, H.B., *et al*. Prevalence of Lower Urinary Tract Symptoms in People with Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis. Int J MS Care, 2020. 22: 91.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32410904/
46. Gajewski, J.B., *et al*. An International Continence Society (ICS) report on the terminology for adult neurogenic lower urinary tract dysfunction (ANLUTD). Neurourol Urodyn, 2018. 37: 1152.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29149505/
47. Fadrique, G.G., *et al*. Urodynamic Differences between Complete and Incomplete Spinal Cord Injuries with Neurogenic Detrusor Overactivity. Urol Int, 2020. 104: 273.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31461727/
48. Ahlberg, J., *et al*. Neurological signs are common in patients with urodynamically verified “idiopathic” bladder overactivity. Neurourol Urodyn, 2002. 21: 65.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11835426/

49. Borau, A., *et al*. A systematic review of the diagnosis and treatment of patients with neurogenic hyperactivity of the detrusor muscle. Actas Urol Esp, 2018. 42: 5.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28413135/
50. Musco, S., *et al*. Value of urodynamic findings in predicting upper urinary tract damage in neuro-urological patients: A systematic review. Neurourol Urodyn, 2018.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29392753/
51. Bors, E., *et al*. History and physical examination in neurological urology. J Urol, 1960. 83: 759.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13802958/
52. Cameron, A.P., *et al*. The Severity of Bowel Dysfunction in Patients with Neurogenic Bladder. J Urol, 2015.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25956470/
53. Vodusek, D.B. Lower urinary tract and sexual dysfunction in neurological patients. Eur Neurol, 2014. 72: 109.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24993182/
54. Linsenmeyer, T.A., *et al*. Accuracy of individuals with spinal cord injury at predicting urinary tract infections based on their symptoms. J Spinal Cord Med, 2003. 26: 352.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14992336/
55. Massa, L.M., *et al*. Validity, accuracy, and predictive value of urinary tract infection signs and symptoms in individuals with spinal cord injury on intermittent catheterization. J Spinal Cord Med, 2009. 32: 568.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20025153/
56. Konstantinidis, C., *et al*. Optimal bladder diary duration for patients with suprapontine neurogenic lower urinary tract dysfunction. Int Braz J Urol, 2016. 42: 766.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27564288/
57. Henze, T. Managing specific symptoms in people with multiple sclerosis. Int MS J, 2005. 12: 60.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16417816/
58. Myers, J.B., *et al*. Patient reported bladder-related symptoms and quality of life after spinal cord injury with different bladder management strategies. J Urol, 2019. 202: 574.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30958741/
59. Moghalu, O., *et al*. Psychosocial aspects of health-related quality of life and the association with patient-reported bladder symptoms and satisfaction after spinal cord injury. Spinal Cord, 2021.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33495582/
60. Khalaf, K.M., *et al*. The impact of lower urinary tract symptoms on health-related quality of life among patients with multiple sclerosis. Neurourol Urodyn, 2016. 35: 48.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25327401/
61. Szymanski, K.M., *et al*. All Incontinence is Not Created Equal: Impact of Urinary and Fecal Incontinence on Quality of Life in Adults with Spina Bifida. J Urol, 2017. Part 2. 197: 885.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28131501/
62. Pannek, J., *et al*. Does optimizing bladder management equal optimizing quality of life? Correlation between health-related quality of life and urodynamic parameters in patients with spinal cord lesions. Urology, 2009. 74: 263.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19428089/
63. Patel, D.P., *et al*. Patient reported outcomes measures in neurogenic bladder and bowel: A systematic review of the current literature. Neurourol Urodyn, 2016. 35: 8.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25327455/
64. Bonniaud, V., *et al*. Qualiveen, a urinary-disorder specific instrument: 0.5 corresponds to the minimal important difference. J Clin Epidemiol, 2008. 61: 505.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18394545/
65. Bonniaud, V., *et al*. Development and validation of the short form of a urinary quality of life questionnaire: SF-Qualiveen. J Urol, 2008. 180: 2592.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18950816/
66. Best, K.L., *et al*. Identifying and classifying quality of life tools for neurogenic bladder function after spinal cord injury: A systematic review. J Spinal Cord Med, 2017. 40: 505.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27734771/
67. Welk, B., *et al*. The Neurogenic Bladder Symptom Score (NBSS): A secondary assessment of its validity, reliability among people with a spinal cord injury. Spinal Cord, 2018. 56: 259.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29184133/
68. Welk, B., *et al*. The creation and validation of a short form of the Neurogenic Bladder Symptom Score. Neurourol Urodyn, 2020. 39: 1162.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32196732/

69. Pariser, J.J., *et al*. Reliability and Validity of the Neurogenic Bladder Symptom Score in Adults with Cerebral Palsy. Urology, 2019. 128: 107.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30890419/
70. Gulick, E.E. Bowel management related quality of life in people with multiple sclerosis: psychometric evaluation of the QoL-BM measure. Int J Nurs Stud, 2011. 48: 1066.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21377677/
71. Turmel, N., *et al*. Lower urinary tract symptoms treatment constraints assessment (LUTS-TCA): a new tool for a global evaluation of neurogenic bladder treatments. World J Urol, 2019. 37: 1917.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30511213/
72. Trachtenberg, R.E., *et al*. Clinical Profiles and Symptom Burden Estimates to Support Decision-Making Using the Urinary Symptom Questionnaire for People with Neurogenic Bladder (USQNB) using Intermittent Catheters. PM R, 2021. 13: 229.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32860333/
73. Foley, F.W., *et al*. The Multiple Sclerosis Intimacy and Sexuality Questionnaire -- re-validation and development of a 15-item version with a large US sample. Mult Scler, 2013. 19: 1197.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23369892/
74. Sanders, A.S., *et al*. The Multiple Sclerosis Intimacy and Sexuality Questionnaire-19 (MSISQ-19). Sex Disabil, 2000. 18: 3.
https://www.med-iq.com/files/noncme/material/pdfs/MSISQ-191.pdf
75. 't Hoen, A., *et al*. A Quality Assessment of Patient-Reported Outcome Measures for Sexual Function in Neurologic Patients Using the Consensus-based Standards for the Selection of Health Measurement Instruments Checklist: A Systematic Review. Eur Urol Focus, 2016.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28753768/
76. Tsang, B., *et al*. A systematic review and comparison of questionnaires in the management of spinal cord injury, multiple sclerosis and the neurogenic bladder. Neurourol Urodyn, 2015.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25620137/
77. Schurch, B., *et al*. Reliability and validity of the Incontinence Quality of Life questionnaire in patients with neurogenic urinary incontinence. Arch Phys Med Rehabil, 2007. 88: 646.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17466735/
78. Hollingworth, W., *et al*. Exploring the impact of changes in neurogenic urinary incontinence frequency and condition-specific quality of life on preference-based outcomes. Qual Life Res, 2010. 19: 323.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20094804/
79. Cella, D.F., *et al*. Validation of the functional assessment of multiple sclerosis quality of life instrument. Neurology, 1996. 47: 129.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8710066/
80. Wesson, J.M., *et al*. The functional index for living with multiple sclerosis: development and validation of a new quality of life questionnaire. Mult Scler, 2009. 15: 1239.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19737850/
81. Gold, S.M., *et al*. Disease specific quality of life instruments in multiple sclerosis: validation of the Hamburg Quality of Life Questionnaire in Multiple Sclerosis (HAQUAMS). Mult Scler, 2001. 7: 119.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11424632/
82. Goodin, D.S. A questionnaire to assess neurological impairment in multiple sclerosis. Mult Scler, 1998. 4: 444.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9839306/
83. Marrie, R.A., *et al*. Validity and reliability of the MSQLI in cognitively impaired patients with multiple sclerosis. Mult Scler, 2003. 9: 621.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14664477/
84. Vickrey, B.G., *et al*. A health-related quality of life measure for multiple sclerosis. Qual Life Res, 1995. 4: 187.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7613530/
85. Honan, C.A., *et al*. The multiple sclerosis work difficulties questionnaire (MSWDQ): development of a shortened scale. Disabil Rehabil, 2014. 36: 635.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23786346/
86. Bonniaud, V., *et al*. Measuring quality of life in multiple sclerosis patients with urinary disorders using the Qualiveen questionnaire. Arch Phys Med Rehabil, 2004. 85: 1317.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15295759/
87. Franceschini, M., *et al*. Follow-up in persons with traumatic spinal cord injury: questionnaire reliability. Eura Medicophys, 2006. 42: 211.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17039217/

88. Noreau, L., *et al*. Development and assessment of a community follow-up questionnaire for the Rick Hansen spinal cord injury registry. Arch Phys Med Rehabil, 2013. 94: 1753.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23529142/
89. Husmann, D.A. Mortality following augmentation cystoplasty: A transitional urologist's viewpoint. J Pediatr Urol, 2017.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28645552/
90. Yang, C.C., *et al*. Bladder management in women with neurologic disabilities. Phys Med Rehabil Clin N Am, 2001. 12: 91.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11853041/
91. Podnar, S., *et al*. Protocol for clinical neurophysiologic examination of the pelvic floor. Neurourol Urodyn, 2001. 20: 669.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11746548/
92. Harrison, S., *et al*. Urinary incontinence in neurological disease: assessment and management. NICE Clinical Guideline 2012. [CG148].
https://www.nice.org.uk/guidance/cg148
93. Krassioukov, A., *et al*. International standards to document remaining autonomic function after spinal cord injury. J Spinal Cord Med, 2012. 35: 201.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22925746/
94. Liu, N., *et al*. Autonomic dysreflexia severity during urodynamics and cystoscopy in individuals with spinal cord injury. Spinal Cord, 2013. 51: 863.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24060768/
95. Labat, J.J., *et al*. Diagnostic criteria for pudendal neuralgia by pudendal nerve entrapment (Nantes criteria). Neurourol Urodyn, 2008. 27: 306.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17828787/
96. Brown, D., Atlas of regional anesthesia. 3rd. ed. 2006, Philadelphia
97. Standring, S., Gray's anatomy, 40th ed. 2008.
98. Bellucci, C.H., *et al*. Neurogenic lower urinary tract dysfunction--do we need same session repeat urodynamic investigations? J Urol, 2012. 187: 1318.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22341264/
99. Walter, M., *et al*. Autonomic dysreflexia and repeatability of cardiovascular changes during same session repeat urodynamic investigation in women with spinal cord injury. World J Urol, 2015.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26055644/
100. Walter, M., *et al*. Prediction of autonomic dysreflexia during urodynamics: A prospective cohort study. BMC Med, 2018. 16: 53.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29650001/
101. Gammie, A., *et al*. International Continence Society guidelines on urodynamic equipment performance. Neurourol Urodyn, 2014. 33: 370.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24390971/
102. McGuire, E.J., *et al*. Leak-point pressures. Urol Clin North Am, 1996. 23: 253.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8659025/
103. Ozkan, B., *et al*. Which factors predict upper urinary tract deterioration in overactive neurogenic bladder dysfunction? Urology, 2005. 66: 99.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15992868/
104. Wang, Q.W., *et al*. Is it possible to use urodynamic variables to predict upper urinary tract dilatation in children with neurogenic bladder-sphincter dysfunction? BJU Int, 2006. 98: 1295.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17034510/
105. Linsenmeyer, T.A., *et al*. The impact of urodynamic parameters on the upper tracts of spinal cord injured men who void reflexly. J Spinal Cord Med, 1998. 21: 15.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9541882/
106. McGuire, E.J., *et al*. Prognostic value of urodynamic testing in myelodysplastic patients. J Urol, 1981. 126: 205.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7196460/
107. Krongrad, A., *et al*. Bladder neck dysynergia in spinal cord injury. Am J Phys Med Rehabil, 1996. 75: 204.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8663928/
108. Weld, K.J., *et al*. Clinical significance of detrusor sphincter dyssynergia type in patients with post-traumatic spinal cord injury. Urology, 2000. 56: 565.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11018603/

109. Rossier, A.B., *et al*. 5-microtransducer catheter in evaluation of neurogenic bladder function. Urology, 1986. 27: 371.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3962062/
110. Al-Ali, M., *et al*. A 10 year review of the endoscopic treatment of 125 spinal cord injured patients with vesical outlet obstruction: does bladder neck dyssynergia exist? Paraplegia, 1996. 34: 34.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8848321/
111. Bacsu, C.D., *et al*. Diagnosing detrusor sphincter dyssynergia in the neurological patient. BJU Int, 2012. 109 Suppl 3: 31.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22458490/
112. Lose, G., *et al*. Standardisation of urethral pressure measurement: report from the Standardisation Sub-Committee of the International Continence Society. Neurourol Urodyn, 2002. 21: 258.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11948719/
113. Marks, B.K., *et al*. Videourodynamics: indications and technique. Urol Clin North Am, 2014. 41: 383.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25063594/
114. Virseda, M., *et al*. Reliability of ambulatory urodynamics in patients with spinal cord injuries. Neurourol Urodyn, 2013. 32: 387.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23002043/
115. Virseda-Chamorro, M., *et al*. Comparison of ambulatory versus video urodynamics in patients with spinal cord injury. Spinal Cord, 2014. 52: 551.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24663000/
116. Geirsson, G., *et al*. The ice-water test--a simple and valuable supplement to routine cystometry. Br J Urol, 1993. 71: 681.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8343894/
117. Geirsson, G., *et al*. Pressure, volume and infusion speed criteria for the ice-water test. Br J Urol, 1994. 73: 498.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8012770/
118. Kozomara, M., *et al*. Is Detrusor Contraction during Rapid Bladder Filling Caused by Cold or Warm Water? A Randomized, Controlled, Double-Blind Trial. J Urol, 2018. 199: 223.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28751267/
119. Al-Hayek, S., *et al*. The 50-year history of the ice water test in urology. J Urol, 2010. 183: 1686.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20299050/
120. Lapides, J. Neurogenic bladder. Principles of treatment. Urol Clin North Am, 1974. 1: 81.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4428540/
121. Riedl, C.R., *et al*. Electromotive administration of intravesical bethanechol and the clinical impact on acontractile detrusor management: introduction of a new test. J Urol, 2000. 164: 2108.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11061937/
122. Podnar, S., *et al*. Lower urinary tract dysfunction in patients with peripheral nervous system lesions. Handb Clin Neurol, 2015. 130: 203.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26003246/
123. Ouyang, L., *et al*. Characteristics and survival of patients with end stage renal disease and spina bifida in the United States renal data system. J Urol, 2015. 193: 558.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25167993/
124. Lane, G.I., *et al*. Clinical outcomes of non-surgical management of detrusor leak point pressures above 40 cm water in adults with congenital neurogenic bladder. Neurourol Urodyn, 2018. 37: 1943.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29488655/
125. Lawrenson, R., *et al*. Renal failure in patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction. Neuroepidemiology, 2001. 20: 138.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11359083/
126. Dangle, P.P., *et al*. Cystatin C-calculated Glomerular Filtration Rate-A Marker of Early Renal Dysfunction in Patients With Neuropathic Bladder. Urology, 2017. 100: 213.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27542858/
127. Mingat, N., *et al*. Prospective study of methods of renal function evaluation in patients with neurogenic bladder dysfunction. Urology, 2013. 82: 1032.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24001705/
128. Averbeck, M.A., *et al*. Follow-up of the neuro-urological patient: a systematic review. BJU Int, 2015. 115 Suppl 6: 39.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25891319/
129. Stöhrer, M., *et al*. Diagnosis and treatment of bladder dysfunction in spinal cord injury patients. Eur Urol Update Series, 1994. 3: 170. [No abstract available].

130. Apostolidis, A., *et al*., Neurologic Urinary and Faecal Incontinence, in Incontinence 6th Edition, P. Abrams, L. Cardozo, S. Khoury & A. Wein, Editors. 2017.
131. Chamberlain, J.D., *et al*. Mortality and longevity after a spinal cord injury: systematic review and meta-analysis. Neuroepidemiology, 2015. 44: 182.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25997873/
132. Game, X., *et al*. Botulinum toxin A detrusor injections in patients with neurogenic detrusor overactivity significantly decrease the incidence of symptomatic urinary tract infections. Eur Urol, 2008. 53: 613.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17804150/
133. Frankel, H.L., *et al*. Long-term survival in spinal cord injury: a fifty year investigation. Spinal Cord, 1998. 36: 266.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9589527/
134. Jamil, F. Towards a catheter free status in neurogenic bladder dysfunction: a review of bladder management options in spinal cord injury (SCI). Spinal Cord, 2001. 39: 355.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11464308/
135. Thietje, R., *et al*. Mortality in patients with traumatic spinal cord injury: descriptive analysis of 62 deceased subjects. J Spinal Cord Med, 2011. 34: 482.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22118255/
136. Hackler, R.H. A 25-year prospective mortality study in the spinal cord injured patient: comparison with the long-term living paraplegic. J Urol, 1977. 117: 486.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/850323/
137. Rodrigues, P., *et al*. Involuntary detrusor contraction is a frequent finding in patients with recurrent urinary tract infections. Urol Int, 2014. 93: 67.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25011551/
138. Bauer, S.B. Neurogenic bladder: etiology and assessment. Pediatr Nephrol, 2008. 23: 541.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18270749/
139. Barbalias, G.A., *et al*. Critical evaluation of the Crede maneuver: a urodynamic study of 207 patients. J Urol, 1983. 130: 720.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6887405/
140. Reinberg, Y., *et al*. Renal rupture after the Crede maneuver. J Pediatr, 1994. 124: 279.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8301439/
141. Wyndaele, J.J., *et al*. Neurologic urinary incontinence. Neurourol Urodyn, 2010. 29: 159.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20025021/
142. Menon, E.B., *et al*. Bladder training in patients with spinal cord injury. Urology, 1992. 40: 425.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1441039/
143. Furusawa, K., *et al*. Incidence of symptomatic autonomic dysreflexia varies according to the bowel and bladder management techniques in patients with spinal cord injury. Spinal Cord, 2011. 49: 49.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20697419/
144. Outcomes following traumatic spinal cord injury: clinical practice guidelines for health-care professionals. J Spinal Cord Med, 2000. 23: 289.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17536300/
145. El-Masri, W.S., *et al*. Long-term follow-up study of outcomes of bladder management in spinal cord injury patients under the care of the Midlands Centre for Spinal Injuries in Oswestry. Spinal Cord, 2012. 50: 14.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21808256/
146. Fall, M., *et al*. Electrical stimulation. A physiologic approach to the treatment of urinary incontinence. Urol Clin North Am, 1991. 18: 393.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2017820/
147. Vodusek, D.B., *et al*. Detrusor inhibition induced by stimulation of pudendal nerve afferents. Neurourol Urodyn, 1986. 5: 381.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4815623/
148. Gross, T., *et al*. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation for Treating Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction: A Systematic Review. Eur Urol, 2016. 69: 1102.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26831506/
149. Vaughan, C.P., *et al*. Behavioral therapy for urinary symptoms in Parkinson's disease: A randomized clinical trial. Neurourol Urodyn, 2019. 38: 1737.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31187552/
150. Rees, J., *et al*. Bladder training for urinary tract symptoms in Parkinson disease: A randomized controlled trial. Neurology, 2020. 94: E1427.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32054791/

151. Schneider, M.P., *et al*. Tibial Nerve Stimulation for Treating Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction: A Systematic Review. Eur Urol, 2015.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26194043/
152. Booth, J., *et al*. The effectiveness of transcutaneous tibial nerve stimulation (TTNS) for adults with overactive bladder syndrome: A systematic review. Neurourol Urodyn, 2018. 37: 528.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28731583/
153. Stampas, A., *et al*. Feasibility of self-administered neuromodulation for neurogenic bladder in spinal cord injury. Int Neurourol J, 2019. 23: 249.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31607105/
154. Liu, Y., *et al*. Effects of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation at Two Frequencies on Urinary Incontinence in Poststroke Patients: A Randomized Controlled Trial. Am J Phys Med Rehabil, 2016. 95: 183.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26259053/
155. Guo, G.Y., *et al*. Effectiveness of neuromuscular electrical stimulation therapy in patients with urinary incontinence after stroke: A randomized sham controlled trial. Medicine, 2018. 97: e13702.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30593142/
156. Shen, S.X., *et al*. A retrospective study of neuromuscular electrical stimulation for treating women with post-stroke incontinence. Medicine (United States), 2018. 97: e11264.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29952999/
157. Araujo, T.G., *et al*. Transcutaneous tibial nerve home stimulation for overactive bladder in women with Parkinson's disease: A randomized clinical trial. Neurourol Urodyn, 2021. 40: 538.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33326648/
158. Stampas, A., *et al*. Bladder neuromodulation in acute spinal cord injury via transcutaneous tibial nerve stimulation: Cystometrogram and autonomic nervous system evidence from a randomized control pilot trial. Front Neurosci, 2019. 13: 119.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30837835/
159. Stampas, A., *et al*. Safety, Feasibility, and Efficacy of Transcutaneous Tibial Nerve Stimulation in Acute Spinal Cord Injury Neurogenic Bladder: A Randomized Control Pilot Trial. Neuromodulation, 2019. 22: 716.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30284350/
160. Parittotokkaporn, S., *et al*. Non-invasive neuromodulation for bowel, bladder and sexual restoration following spinal cord injury: A systematic review. Clin Neurol Neurosurg, 2020. 194: 105822.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32334284/
161. Daia, C., *et al*. Interferential electrical stimulation for improved bladder management following spinal cord injury. Biomed Rep, 2019. 11: 115.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31423306/
162. McClurg, D., *et al*. Neuromuscular electrical stimulation and the treatment of lower urinary tract dysfunction in multiple sclerosis--a double blind, placebo controlled, randomised clinical trial. Neurourol Urodyn, 2008. 27: 231.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17705160/
163. Ferreira, A.P.S., *et al*. A Controlled Clinical Trial On The Effects Of Exercise On Lower Urinary Tract Symptoms In Women With Multiple Sclerosis. Am J Phys Med Rehabil, 2019.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30932917/
164. McClurg, D., *et al*. Comparison of pelvic floor muscle training, electromyography biofeedback, and neuromuscular electrical stimulation for bladder dysfunction in people with multiple sclerosis: a randomized pilot study. Neurourol Urodyn, 2006. 25: 337.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16637070/
165. Ferreira, A.P., *et al*. Impact of a Pelvic Floor Training Program Among Women with Multiple Sclerosis: A Controlled Clinical Trial. Am J Phys Med Rehabil, 2016. 95: 1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25888662/
166. Elmelund, M., *et al*. The effect of pelvic floor muscle training and intravaginal electrical stimulation on urinary incontinence in women with incomplete spinal cord injury: an investigator-blinded parallel randomized clinical trial. Int Urogyn J, 2018. 29: 1597.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29574482/
167. Hagerty, J.A., *et al*. Intravesical electrotherapy for neurogenic bladder dysfunction: a 22-year experience. J Urol, 2007. 178: 1680.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17707024/
168. Primus, G., *et al*. Restoration of micturition in patients with acontractile and hypocontractile detrusor by transurethral electrical bladder stimulation. Neurourol Urodyn, 1996. 15: 489.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8857617/

169. Lombardi, G., *et al*. Clinical efficacy of intravesical electrostimulation on incomplete spinal cord patients suffering from chronic neurogenic non-obstructive retention: a 15-year single centre retrospective study. Spinal Cord, 2013. 51: 232.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23147136/
170. Nardone, R., *et al*. Transcranial magnetic stimulation and bladder function: A systematic review. Clin Neurophys, 2019. 130: 2032.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31541980/
171. El-Habashy, H., *et al*. The effect of cortical versus sacral repetitive magnetic stimulation on lower urinary tract dysfunction in patients with multiple sclerosis. Acta Neurol Belg, 2020. 120: 141.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31828602/
172. Thomas, L.H., *et al*. Treatment of urinary incontinence after stroke in adults. Cochrane Database Syst Rev, 2008: Cd004462.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18254050/
173. Yeo, L., *et al*. Urinary tract dysfunction in Parkinson's disease: a review. Int Urol Nephrol, 2012. 44: 415.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21553114/
174. Phe, V., *et al*. Management of neurogenic bladder in patients with multiple sclerosis. Nat Rev Urol, 2016. 13: 275.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27030526/
175. Andersson, K.E. Antimuscarinic mechanisms and the overactive detrusor: an update. Eur Urol, 2011. 59: 377.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21168951/
176. Bennett, N., *et al*. Can higher doses of oxybutynin improve efficacy in neurogenic bladder? J Urol, 2004. 171: 749.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14713802/
177. Horstmann, M., *et al*. Neurogenic bladder treatment by doubling the recommended antimuscarinic dosage. Neurourol Urodyn, 2006. 25: 441.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16847942/
178. Kennelly, M.J., *et al*. Overactive bladder: pharmacologic treatments in the neurogenic population. Rev Urol, 2008. 10: 182.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18836537/
179. Madersbacher, H., *et al*. Neurogenic detrusor overactivity in adults: a review on efficacy, tolerability and safety of oral antimuscarinics. Spinal Cord, 2013. 51: 432.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23743498/
180. Madhuvrata, P., *et al*. Anticholinergic drugs for adult neurogenic detrusor overactivity: a systematic review and meta-analysis. Eur Urol, 2012. 62: 816.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22397851/
181. Stohrer, M., *et al*. EAU guidelines on neurogenic lower urinary tract dysfunction. Eur Urol, 2009. 56: 81.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19403235/
182. Mehnert, U., *et al*. The management of urinary incontinence in the male neurological patient. Curr Opin Urol, 2014. 24: 586.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25389549/
183. Stothers, L., *et al*. An integrative review of standardized clinical evaluation tool utilization in anticholinergic drug trials for neurogenic lower urinary tract dysfunction. Spinal Cord, 2016. 31: 31.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27241452/
184. Amend, B., *et al*. Effective treatment of neurogenic detrusor dysfunction by combined high-dosed antimuscarinics without increased side-effects. Eur Urol, 2008. 53: 1021.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18243516/
185. Cameron, A.P. Pharmacologic therapy for the neurogenic bladder. Urol Clin North Am, 2010. 37: 495.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20955901/
186. Menarini, M., *et al*. Trospium chloride in patients with neurogenic detrusor overactivity: is dose titration of benefit to the patients? Int J Clin Pharmacol Ther, 2006. 44: 623.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17190372/
187. Nardulli, R., *et al*. Combined antimuscarinics for treatment of neurogenic overactive bladder. Int J Immunopathol Pharmacol, 2012. 25: 35s.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22652160/
188. Tijnagel, M.J., *et al*. Real life persistence rate with antimuscarinic treatment in patients with idiopathic or neurogenic overactive bladder: a prospective cohort study with solifenacin. BMC Urol, 2017. 17: 13.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28403849/

189. Cameron, A.P., *et al*. Combination drug therapy improves compliance of the neurogenic bladder. J Urol, 2009. 182: 1062.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19616807/
190. Isik, A.T., *et al*. Trospium and cognition in patients with late onset Alzheimer disease. J Nutr Health Aging, 2009. 13: 672.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19657549/
191. Ethans, K.D., *et al*. Efficacy and safety of tolterodine in people with neurogenic detrusor overactivity. J Spinal Cord Med, 2004. 27: 214.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15478523/
192. McKeage, K. Propiverine: A review of its use in the treatment of adults and children with overactive bladder associated with idiopathic or neurogenic detrusor overactivity, and in men with lower urinary tract symptoms. Clin Drug Invest, 2013. 33: 71.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23288694/
193. Nicholas, R.S., *et al*. Anticholinergics for urinary symptoms in multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev, 2009: Cd004193.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19160231/
194. van Rey, F., *et al*. Solifenacin in multiple sclerosis patients with overactive bladder: a prospective study. Adv Urol, 2011. 2011: 834753.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21687581/
195. Bycroft, J., *et al*. The effect of darifenacin on neurogenic detrusor overactivity in patients with spinal cord injury. Neurourol Urodyn 2003. 22: A190.
https://www.ics.org/Abstracts/Publish/41/000190.pdf
196. Carl, S., *et al*. Darifenacin is also effective in neurogenic bladder dysfunction (multiple sclerosis). Urology, 2006. 68 250.
https://www.goldjournal.net/article/S0090-4295(06)01724-9/fulltext
197. Amarenco, G., *et al*. Solifenacin is effective and well tolerated in patients with neurogenic detrusor overactivity: Results from the double-blind, randomized, active- and placebo-controlled SONIC urodynamic study. Neurourol Urodyn, 2015. 29: 29.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26714009/
198. Zesiewicz, T.A., *et al*. Randomized, controlled pilot trial of solifenacin succinate for overactive bladder in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord, 2015. 21: 514.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25814050/
199. Kaga, K., *et al*. Urodynamic efficacy of fesoterodine for the treatment of neurogenic detrusor overactivity and/or low compliance bladder. Int J Urol, 2020. 27: 899.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32767525/
200. Yonguc, T., *et al*. Randomized, controlled trial of fesoterodine fumarate for overactive bladder in Parkinson's disease. World J Urol, 2020. 38: 2013.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31642953/
201. Sakakibara, R., *et al*. Imidafenacin on bladder and cognitive function in neurologic OAB patients. Clin Autonom Res, 2013. 23: 189.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23820664/
202. Sugiyama, H., *et al*. Effect of imidafenacin on the urodynamic parameters of patients with indwelling bladder catheters due to spinal cord injury. Spinal Cord, 2017. 55: 187.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27897185/
203. Stohrer, M., *et al*. Efficacy and tolerability of propiverine hydrochloride extended-release compared with immediate-release in patients with neurogenic detrusor overactivity. Spinal Cord, 2013. 51: 419.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23338657/
204. Schroder, A., *et al*. Efficacy, safety, and tolerability of intravesically administered 0.1% oxybutynin hydrochloride solution in adult patients with neurogenic bladder: A randomized, prospective, controlled multi-center trial. Neurourol Urodyn, 2016. 35: 582.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25754454/
205. Dmochowski, R.R., *et al*. Increased risk of incident dementia following use of anticholinergic agents: A systematic literature review and meta-analysis. Neurourol Urodyn, 2021. 40: 28.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33098213/
206. El Helou, E., *et al*. The use of mirabegron in neurogenic bladder: a systematic review. World J Urol, 2020. 38: 2435.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31802206/
207. Glykas, I., *et al*. B3 agonists or anticholinergics in the treatment of the lower urinary tract dysfunction in patients with multiple sclerosis?-A randomized study. World J Urol, 2021.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33386947/

208. Krhut, J., *et al*. Efficacy and safety of mirabegron for the treatment of neurogenic detrusor overactivity-Prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Neurourol Urodyns, 2018. 37: 2226.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29603781
209. Welk, B., *et al*. A pilot randomized-controlled trial of the urodynamic efficacy of mirabegron for patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction. Neurourol Urodyn, 2018. 37: 2810.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30168626/
210. Chen, S.F., *et al*. Therapeutic efficacy of low-dose (25mg) mirabegron therapy for patients with mild to moderate overactive bladder symptoms due to central nervous system diseases. Low Urin Tract Sympt, 2018. 11: O53.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29380517/
211. Peyronnet, B., *et al*. Mirabegron in patients with Parkinson disease and overactive bladder symptoms: A retrospective cohort. Parkinsonism Relat Disord, 2018. 57: 22.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30037689/
212. Cho, S.Y., *et al*. Mirabegron for treatment of overactive bladder symptoms in patients with Parkinson's disease: A double-blind, randomized placebo-controlled trial (Parkinson's Disease Overactive bladder Mirabegron, PaDoMi Study). Neurourol Urodyn, 2021. 40: 286.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33389776/
213. Zachariou, A., *et al*. Effective treatment of neurogenic detrusor overactivity in multiple sclerosis patients using desmopressin and mirabegron. Can J Urol, 2017. 24: 9107.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29260636/
214. Abo Youssef, N., *et al*. Cannabinoids for treating neurogenic lower urinary tract dysfunction in patients with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. BJU Int, 2017. 119: 515.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28058780/
215. Francomano, D., *et al*. Effects of daily tadalafil on lower urinary tract symptoms in young men with multiple sclerosis and erectile dysfunction: a pilot study. J Endocrinol Invest, 2017. 40: 275.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27752863/
216. Phe, V., *et al*. Desmopressin for treating nocturia in patients with multiple sclerosis: A systematic review: A report from the Neuro-Urology Promotion Committee of the International Continence Society (ICS). Neurourol Urodyn, 2019. 38: 563.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30653737/
217. Barendrecht, M.M., *et al*. Is the use of parasympathomimetics for treating an underactive urinary bladder evidence-based? BJU Int, 2007. 99: 749.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17233798/
218. Apostolidis, A. Taming the cannabinoids: new potential in the pharmacologic control of lower urinary tract dysfunction. Eur Urol, 2012. 61: 107.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21996529/
219. Gratzke, C., *et al*. Effects of cannabinor, a novel selective cannabinoid 2 receptor agonist, on bladder function in normal rats. Eur Urol, 2010. 57: 1093.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20207474/
220. Abrams, P., *et al*. Tamsulosin: efficacy and safety in patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction due to suprasacral spinal cord injury. J Urol, 2003. 170: 1242.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14501734/
221. Gomes, C.M., *et al*. Neurological status predicts response to alpha-blockers in men with voiding dysfunction and Parkinson's disease. Clinics, 2014. 69: 817.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25627993/
222. Moon, K.H., *et al*. A 12-week, open label, multi-center study to evaluate the clinical efficacy and safety of silodosin on voiding dysfunction in patients with neurogenic bladder. Low Urin Tract Sympt, 2015. 7: 27.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26663648/
223. Tornic, J., *et al*. Alpha-blockers for treating neurogenic lower urinary tract dysfunction in patients with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. A report from the Neuro-Urology Promotion Committee of the International Continence Society (ICS). Neurourol Urodyn, 2019. 38: 1482.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31099113/
224. Sung, H.H., *et al*. Efficacy and safety of naftopidil in patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction: An 8-week, active-controlled, stratified-randomized, double-blind, double-dummy, parallel group, noninferiority, multicenter design. Int Neurourol J, 2020. 24: 163.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32615679/

225. Guttmann, L., *et al*. The value of intermittent catheterisation in the early management of traumatic paraplegia and tetraplegia. Paraplegia, 1966. 4: 63.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5969402/
226. Lapides, J., *et al*. Clean, intermittent self-catheterization in the treatment of urinary tract disease. J Urol, 1972. 107: 458.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5010715/
227. Elliott, C.S., *et al*. Validation of Upper Extremity Motor Function as a Key Predictor of Bladder Management After Spinal Cord Injury. Arch Phys Med Rehabil, 2019. 100: 1939.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31348899/
228. Wyndaele, J.J. Intermittent catheterization: which is the optimal technique? Spinal Cord, 2002. 40: 432.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12185603/
229. Prieto-Fingerhut, T., *et al*. A study comparing sterile and nonsterile urethral catheterization in patients with spinal cord injury. Rehabil Nurs, 1997. 22: 299.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9416190/
230. Jamison, J., *et al*. Catheter policies for management of long term voiding problems in adults with neurogenic bladder disorders. Cochrane Database Syst Rev, 2013. 11: CD004375.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24249436/
231. Corona, L.E., *et al*. Intermittent catheterization and urinary tract infection in multiple sclerosis patients. Can J Urol, 2020. 27: 10294.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32861254/
232. Crescenze, I.M., *et al*. Predictors of low urinary quality of life in spinal cord injury patients on clean intermittent catheterization. Neurourol Urodyn, 2019. 38: 1332.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30912199/233.
233. Patel, D.P., *et al*. Reasons for cessation of clean intermittent catheterization after spinal cord injury: Results from the Neurogenic Bladder Research Group spinal cord injury registry. Neurourology and Urodynamics, 2020. 39: 211.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31578784/
234. Goetz, L.L., *et al*. International Spinal Cord Injury Urinary Tract Infection Basic Data Set. Spinal Cord, 2013. 51: 700.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23896666/
235. Bakke, A., *et al*. Physical predictors of infection in patients treated with clean intermittent catheterization: a prospective 7-year study. Br J Urol, 1997. 79: 85.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9043503/
236. Günther, M., *et al*. Auswirkungen des aseptischen intermittierenden Katheterismus auf die männliche Harnröhre. Der Urologe B, 2001. 41: 359.
https://link.springer.com/article/10.1007/s001310170044
237. Kurze, I., *et al*. Intermittent Catheterisation and Prevention of Urinary Tract Infections in Patients with Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction - Best PracticeAn Overview. [German]. Aktuelle Neurol, 2015. 42: 515. [No abstract available].
238. Waller, L., *et al*. Clean intermittent catheterization in spinal cord injury patients: long-term followup of a hydrophilic low friction technique. J Urol, 1995. 153: 345.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7815579/
239. Wyndaele, J.J. Complications of intermittent catheterization: their prevention and treatment. Spinal Cord, 2002. 40: 536.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12235537/
240. Woodbury, M.G., *et al*. Intermittent catheterization practices following spinal cord injury: a national survey. Can J Urol, 2008. 15: 4065.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18570710/
241. Bennett, C.J., *et al*. Comparison of bladder management complication outcomes in female spinal cord injury patients. J Urol, 1995. 153: 1458.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7714965/
242. Chao, R., *et al*. Fate of upper urinary tracts in patients with indwelling catheters after spinal cord injury. Urology, 1993. 42: 259.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8379025/
243. Larsen, L.D., *et al*. Retrospective analysis of urologic complications in male patients with spinal cord injury managed with and without indwelling urinary catheters. Urology, 1997. 50: 4
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9301708/

244. Mitsui, T., *et al*. Is suprapubic cystostomy an optimal urinary management in high quadriplegics?. A comparative study of suprapubic cystostomy and clean intermittent catheterization. Eur Urol, 2000. 38: 434.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11025382/
245. Weld, K.J., *et al*. Effect of bladder management on urological complications in spinal cord injured patients. J Urol, 2000. 163: 768.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10687973/
246. Weld, K.J., *et al*. Influences on renal function in chronic spinal cord injured patients. J Urol, 2000. 164: 1490.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11025689/
247. West, D.A., *et al*. Role of chronic catheterization in the development of bladder cancer in patients with spinal cord injury. Urology, 1999. 53: 292.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9933042/
248. Lavelle, R.S., *et al*. Quality of life after suprapubic catheter placement in patients with neurogenic bladder conditions. Neurourol Urodyn, 2016. 35: 831.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26197729/
249. Hollingsworth, J.M., *et al*. Determining the noninfectious complications of indwelling urethral catheters: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med, 2013. 159: 401.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24042368/
250. Buyse, G., *et al*. Intravesical oxybutynin for neurogenic bladder dysfunction: less systemic side effects due to reduced first pass metabolism. J Urol, 1998. 160: 892.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9720583/
251. Di Stasi, S.M., *et al*. Intravesical oxybutynin: mode of action assessed by passive diffusion and electromotive administration with pharmacokinetics of oxybutynin and N-desethyl oxybutynin. J Urol, 2001. 166: 2232.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11696741/
252. Haferkamp, A., *et al*. Dosage escalation of intravesical oxybutynin in the treatment of neurogenic bladder patients. Spinal Cord, 2000. 38: 250.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10822396/
253. Pannek, J., *et al*. Combined intravesical and oral oxybutynin chloride in adult patients with spinal cord injury. Urology, 2000. 55: 358.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10699610/
254. Giannantoni, A., *et al*. Intravesical resiniferatoxin versus botulinum-A toxin injections for neurogenic detrusor overactivity: a prospective randomized study. J Urol, 2004. 172: 240.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15201783/
255. Kim, J.H., *et al*. Intravesical resiniferatoxin for refractory detrusor hyperreflexia: a multicenter, blinded, randomized, placebo-controlled trial. J Spinal Cord Med, 2003. 26: 358.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14992337/
256. Phe, V., *et al*. Intravesical vanilloids for treating neurogenic lower urinary tract dysfunction in patients with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. A report from the Neuro-Urology Promotion Committee of the International Continence Society (ICS). Neurourol Urodyn, 2018. 37: 67.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28618110/
257. Del Popolo, G., *et al*. Neurogenic detrusor overactivity treated with english botulinum toxin a: 8-year experience of one single centre. Eur Urol, 2008. 53: 1013.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17950989/
258. Reitz, A., *et al*. European experience of 200 cases treated with botulinum-A toxin injections into the detrusor muscle for urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. Eur Urol, 2004. 45: 510.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15041117/
259. Yuan, H., *et al*. Efficacy and Adverse Events Associated With Use of OnabotulinumtoxinA for Treatment of Neurogenic Detrusor Overactivity: A Meta-Analysis. Int Neurourol J, 2017. 21:53.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28361515/
260. Cheng, T., *et al*. Efficacy and Safety of OnabotulinumtoxinA in Patients with Neurogenic Detrusor Overactivity: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. PLoS One, 2016. 11: e0159307.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27463810/
261. Wagle Shukla, A., *et al*. Botulinum Toxin Therapy for Parkinson's Disease. Semin Neurol, 2017. 37:193.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28511260/
262. Wu, S.-J., *et al*. Clinical outcomes of botulinum toxin A management for neurogenic detrusor overactivity: meta-analysis. Renal Failure, 2019. 41: 937.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31599184/

263. Koschorke, M., *et al*. Intradetrusor onabotulinumtoxinA injections for refractory neurogenic detrusor overactivity incontinence: do we need urodynamic investigation for outcome assessment? BJU Int, 2017. 120: 848.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28771936/
264. Ginsberg, D., *et al*. Phase 3 efficacy and tolerability study of onabotulinumtoxinA for urinary incontinence from neurogenic detrusor overactivity. J Urol, 2012. 187: 2131.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22503020/
265. Grosse, J., *et al*. Success of repeat detrusor injections of botulinum a toxin in patients with severe neurogenic detrusor overactivity and incontinence. Eur Urol, 2005. 47: 653.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15826758/
266. Rovner, E., *et al*. Long-Term Efficacy and Safety of OnabotulinumtoxinA in Patients with Neurogenic Detrusor Overactivity Who Completed 4 Years of Treatment. J Urol., 2016.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27091236/
267. Ni, J., *et al*. Is repeat Botulinum Toxin A injection valuable for neurogenic detrusor overactivity-A systematic review and meta-analysis. Neurourol Urodyn, 2018. 37: 542.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28745818/
268. Michel, F., *et al*. Botulinum toxin type A injection after failure of augmentation enterocystoplasty performed for neurogenic detrusor overactivity: preliminary results of a salvage strategy. The ENTEROTOX study. Urology, 2019.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30926380/
269. Toia, B., *et al*. The efficacy of onabotulinumtoxinA in patients with previous failed augmentation cystoplasty: Cohort series and literature review. Neurourol Urodyn, 2020. 39: 1831.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32572987/
270. Bottet, F., *et al*. Switch to Abobotulinum toxin A may be useful in the treatment of neurogenic detrusor overactivity when intradetrusor injections of Onabotulinum toxin A failed. Neurourol Urodyn, 2017. 21: 21.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28431196/
271. Leu, R., *et al*. Complications of Botox and their Management. Curr Urol Rep, 2018. 19: 90.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30194497/
272. Tullman, M., *et al*. Low-dose onabotulinumtoxinA improves urinary symptoms in noncatheterizing patients with MS. Neurology, 2018. 91: e657.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30030330/
273. Tyagi, P., *et al*. Past, Present and Future of Chemodenervation with Botulinum Toxin in the Treatment of Overactive Bladder. J Urol, 2017. 197: 982.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27871929/
274. Young, M.J., *et al*. Another Therapeutic Role for Intravesical Botulinum Toxin: Patients with Long-stay Catheters and Refractory Bladder Pain and Catheter Bypass Leakage. Eur Urol Focus, 2018.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30392867/
275. Dykstra, D.D., *et al*. Treatment of detrusor-sphincter dyssynergia with botulinum A toxin: a double-blind study. Arch Phys Med Rehabil, 1990. 71: 24.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2297305/
276. Schurch, B., *et al*. Botulinum-A toxin as a treatment of detrusor-sphincter dyssynergia: a prospective study in 24 spinal cord injury patients. J Urol, 1996. 155: 1023.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8583552/
277. Huang, M., *et al*. Effects of botulinum toxin A injections in spinal cord injury patients with detrusor overactivity and detrusor sphincter dyssynergia. J Rehabil Med, 2016. 48: 683.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27563834/
278. Utomo, E., *et al*. Surgical management of functional bladder outlet obstruction in adults with neurogenic bladder dysfunction. Cochrane Database Syst Rev, 2014. 5: Cd004927.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24859260/
279. Chancellor, M.B., *et al*. Prospective comparison of external sphincter balloon dilatation and prosthesis placement with external sphincterotomy in spinal cord injured men. Arch Phys Med Rehabil, 1994. 75: 297.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8129583/
280. Bennett, J.K., *et al*. Collagen injections for intrinsic sphincter deficiency in the neuropathic urethra. Paraplegia, 1995. 33: 697.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8927407/
281. Block, C.A., *et al*. Long-term efficacy of periurethral collagen injection for the treatment of urinary incontinence secondary to myelomeningocele. J Urol, 2003. 169: 327.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12478183/

282. Schurch, B., *et al*. Intraurethral sphincter prosthesis to treat hyporeflexic bladders in women: does it work? BJU Int, 1999. 84: 789.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10532973/
283. Reuvers, S.H.M., *et al*. Heterogeneity in reporting on urinary outcome and cure after surgical interventions for stress urinary incontinence in adult neuro-urological patients: A systematic review. Neurourol Urodyn, 2018. 37: 554.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28792081/
284. Barthold, J.S., *et al*. Results of the rectus fascial sling and wrap procedures for the treatment of neurogenic sphincteric incontinence. J Urol, 1999. 161: 272.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10037423/
285. Gormley, E.A., *et al*. Pubovaginal slings for the management of urinary incontinence in female adolescents. J Urol, 1994. 152: 822.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8022024/
286. Kakizaki, H., *et al*. Fascial sling for the management of urinary incontinence due to sphincter incompetence. J Urol, 1995. 153: 644.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7861504/
287. Mingin, G.C., *et al*. The rectus myofascial wrap in the management of urethral sphincter incompetence. BJU Int, 2002. 90: 550.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12230615/
288. Abdul-Rahman, A., *et al*. Long-term outcome of tension-free vaginal tape for treating stress incontinence in women with neuropathic bladders. BJU Int, 2010. 106: 827.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20132201/
289. Losco, G.S., *et al*. Long-term outcome of transobturator tape (TOT) for treatment of stress urinary incontinence in females with neuropathic bladders. Spinal Cord, 2015. 53: 544.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25917951/
290. El-Azab, A.S., *et al*. Midurethral slings versus the standard pubovaginal slings for women with neurogenic stress urinary incontinence. Int Urogynecol J, 2015. 26: 427.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25315169/
291. Musco, S., *et al*. Efficacy and Safety of Surgical Treatments for Neurogenic Stress Urinary Incontinence in Adults: A Systematic Review. Eur Urol Focus, 2021.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34509413/
292. Athanasopoulos, A., *et al*. Treating stress urinary incontinence in female patients with neuropathic bladder: the value of the autologous fascia rectus sling. Int Urol Nephrol, 2012. 44: 1363.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22821050/
293. Groen, L.A., *et al*. The AdVance male sling as a minimally invasive treatment for intrinsic sphincter deficiency in patients with neurogenic bladder sphincter dysfunction: a pilot study. Neurourol Urodyn, 2012. 31: 1284.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22847896/
294. Mehnert, U., *et al*. Treatment of neurogenic stress urinary incontinence using an adjustable continence device: 4-year followup. J Urol, 2012. 188: 2274.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23083648/
295. Daneshmand, S., *et al*. Puboprostatic sling repair for treatment of urethral incompetence in adult neurogenic incontinence. J Urol, 2003. 169: 199.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12478135/
296. Herschorn, S., *et al*. Fascial slings and bladder neck tapering in the treatment of male neurogenic incontinence. J Urol, 1992. 147: 1073.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1552586/
297. Light, J.K., *et al*. Use of the artificial urinary sphincter in spinal cord injury patients. J Urol, 1983. 130: 1127.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6644893/
298. Farag, F., *et al*. Surgical treatment of neurogenic stress urinary incontinence: A systematic review of quality assessment and surgical outcomes. Neurourol Urodyn, 2016. 35: 21.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25327633/
299. Kim, S.P., *et al*. Long-term durability and functional outcomes among patients with artificial urinary sphincters: a 10-year retrospective review from the University of Michigan. J Urol, 2008. 179: 1912.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18353376/
300. Wang, R., *et al*. Long-term outcomes after primary failures of artificial urinary sphincter implantation. Urology, 2012. 79: 922.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22305763/

301. Guillot-Tantay, C., *et al*. [Male neurogenic stress urinary incontinence treated by artificial urinary sphincter AMS 800TM (Boston Scientific, Boston, USA): Very long-term results (>25 years)]. Progres Urol, 2018. 28: 39.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29102375/
302. Fournier, G., *et al*. Robotic-assisted laparoscopic implantation of artificial urinary sphincter in women with intrinsic sphincter deficiency incontinence: initial results. Urology, 2014. 84: 1094.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25443911/
303. Biardeau, X., *et al*. Robot-assisted laparoscopic approach for artificial urinary sphincter implantation in 11 women with urinary stress incontinence: surgical technique and initial experience. Eur Urol, 2015. 67: 937.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25582931/
304. Peyronnet, B., *et al*. Artificial urinary sphincter implantation in women with stress urinary incontinence: preliminary comparison of robot-assisted and open approaches. Int Urogynecol J, 2016. 27: 475.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26431841/
305. Phe, V., *et al*. Stress urinary incontinence in female neurological patients: long-term functional outcomes after artificial urinary sphincter (AMS 800(TM)) implantation. Neurourol Urodyn, 2017. 36: 764.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27080729/
306. Scott, K.A., *et al*. Use of Artificial Urinary Sphincter and Slings to Manage Neurogenic Bladder Following Spinal Cord Injury-Is It Safe? Curr Bladder Dysf Rep, 2017. 12: 311.
https://www.researchgate.net/publication/319366606
307. Tricard, T., *et al*. Outcomes of artificial urinary sphincter in female with neurological stress urinary incontinence: a long-term follow-up. World J Urol, 2021. 39: 157.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32052128/
308. Gasmi, A., *et al*. Long-term outcomes of artificial urinary sphincter in female patients with spina bifida. Neurourol Urodyn, 2021. 40: 412.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33197064/
309. Ammirati, E., *et al*. Management of male and female neurogenic stress urinary incontinence in spinal cord injured (SCI) patients using adjustable continence therapy. Urologia, 2017. 0: 16.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28525663/
310. Ronzi, Y., *et al*. Neurogenic stress urinary incontinence: is there a place for Adjustable Continence Therapy (ACTTM and ProACTTM, Uromedica, Plymouth, MN, USA)? A retrospective multicenter study. Spinal Cord, 2019.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30626977/
311. Janknegt, R.A., *et al*. Electrically stimulated gracilis sphincter for treatment of bladder sphincter incontinence. Lancet, 1992. 340: 1129.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1359213/
312. Chancellor, M.B., *et al*. Gracilis muscle transposition with electrical stimulation for sphincteric incontinence: a new approach. World J Urol, 1997. 15: 320.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9372585/
313. Chancellor, M.B., *et al*. Gracilis urethromyoplasty--an autologous urinary sphincter for neurologically impaired patients with stress incontinence. Spinal Cord, 1997. 35: 546.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9267922/
314. Donnahoo, K.K., *et al*. The Young-Dees-Leadbetter bladder neck repair for neurogenic incontinence. J Urol, 1999. 161: 1946.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10332478/
315. Kropp, K.A., *et al*. Urethral lengthening and reimplantation for neurogenic incontinence in children. J Urol, 1986. 135: 533.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3944902/
316. Salle, J.L., *et al*. Urethral lengthening with anterior bladder wall flap (Pippi Salle procedure): modifications and extended indications of the technique. J Urol, 1997. 158: 585.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9224369/
317. Rawashdeh, Y.F., *et al*. International Children's Continence Society's recommendations for therapeutic intervention in congenital neuropathic bladder and bowel dysfunction in children. Neurourol Urodyn, 2012. 31: 615.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22532368/
318. Wyndaele, J.-J., *et al*. Surgical management of the neurogenic bladder after spinal cord injury. World J Urol, 2018. 26:1569.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29680953/

319. Moisey, C.U., *et al*. Results of transurethral resection of prostate in patients with cerebrovascular disease. Br J Urol, 1978. 50: 539.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/88982/
320. Roth, B., *et al*. Benign prostatic obstruction and parkinson's disease--should transurethral resection of the prostate be avoided? J Urol, 2009. 181: 2209.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19296974/
321. Elsaesser, E., *et al*. Urological operations for improvement of bladder voiding in paraplegic patients. Paraplegia, 1972. 10: 68.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5039331/
322. Cornejo-Davila, V., *et al*. Incidence of Urethral Stricture in Patients With Spinal Cord Injury Treated With Clean Intermittent Self-Catheterization. Urology, 2017. 99: 260.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27566143/
323. Perkash, I. Ablation of urethral strictures using contact chisel crystal firing neodymium:YAG laser. J Urol, 1997. 157: 809.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9072572/
324. Schurch, B., *et al*. Botulinum toxin type a is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of a single treatment, randomized, placebo controlled 6-month study. J Urol, 2005. 174: 196.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15947626/
325. Madersbacher, H., *et al*. Twelve o'clock sphincterotomy: technique, indications, results. (Abbreviated report). Urol Int, 1975. 30: 75.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1118951/
326. Perkash, I. Laser sphincterotomy and ablation of the prostate using a sapphire chisel contact tip firing neodymium:YAG laser. J Urol, 1994. 152: 2020.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7966667/
327. Noll, F., *et al*. Transurethral sphincterotomy in quadriplegic patients: long-term-follow-up. Neurourol Urodyn, 1995. 14: 351.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7581471/
328. Derry, F., *et al*. Audit of bladder neck resection in spinal cord injured patients. Spinal Cord, 1998. 36: 345.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9601115/
329. Perkash, I. Use of contact laser crystal tip firing Nd:YAG to relieve urinary outflow obstruction in male neurogenic bladder patients. J Clin Laser Med Surg, 1998. 16: 33.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9728128/
330. Chancellor, M.B., *et al*. Long-term followup of the North American multicenter UroLume trial for the treatment of external detrusor-sphincter dyssynergia. J Urol, 1999. 161: 1545.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10210393/
331. Seoane-Rodriguez, S., *et al*. Long-term follow-up study of intraurethral stents in spinal cord injured patients with detrusor-sphincter dyssynergia. Spinal Cord, 2007. 45: 621.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17211463/
332. Gajewski, J.B., *et al*. Removal of UroLume endoprosthesis: experience of the North American Study Group for detrusor-sphincter dyssynergia application. J Urol, 2000. 163: 773.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10687974/
333. Wilson, T.S., *et al*. UroLume stents: lessons learned. J Urol, 2002. 167: 2477.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11992061/
334. Abdul-Rahman, A., *et al*. A 20-year follow-up of the mesh wallstent in the treatment of detrusor external sphincter dyssynergia in patients with spinal cord injury. BJU Int, 2010. 106: 1510.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20500511/
335. Pannek, J., *et al*. Clinical usefulness of the memokath stent as a second-line procedure after sphincterotomy failure. J Endourol, 2011. 25: 335.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20977372/
336. Polguer, T., *et al*. [Treatment of detrusor-striated sphincter dyssynergia with permanent nitinol urethral stent: results after a minimum follow-up of 2 years]. Prog Urol, 2012. 22: 1058.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23182120/
337. van der Merwe, A., *et al*. Outcome of dual flange metallic urethral stents in the treatment of neuropathic bladder dysfunction after spinal cord injury. J Endourol, 2012. 26: 1210.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22519741/
338. Brindley, G.S. An implant to empty the bladder or close the urethra. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1977. 40: 358.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/406364/

339. Krasmik, D., *et al*. Urodynamic results, clinical efficacy, and complication rates of sacral intradural deafferentation and sacral anterior root stimulation in patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction resulting from complete spinal cord injury. Neurourol Urodyn, 2014. 33: 1202.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24038405/
340. Benard, A., *et al*. Comparative cost-effectiveness analysis of sacral anterior root stimulation for rehabilitation of bladder dysfunction in spinal cord injured patients. Neurosurgery, 2013. 73: 600.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23787880/
341. Martens, F.M., *et al*. Quality of life in complete spinal cord injury patients with a Brindley bladder stimulator compared to a matched control group. Neurourol Urodyn, 2011. 30: 551.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21328472/
342. Krebs, J., *et al*. Long-term course of sacral anterior root stimulation in spinal cord injured individuals: The fate of the detrusor. Neurourol Urodyn, 2017. 36: 1596.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27778371/
343. Krebs, J., *et al*. Charcot arthropathy of the spine in spinal cord injured individuals with sacral deafferentation and anterior root stimulator implantation. Neurourol Urodyn, 2016. 35: 241.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25524388/
344. Nagib, A., *et al*. Successful control of selective anterior sacral rhizotomy for treatment of spastic bladder and ureteric reflux in paraplegics. Med Serv J Can, 1966. 22: 576.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5966992/
345. Schneidau, T., *et al*. Selective sacral rhizotomy for the management of neurogenic bladders in spina bifida patients: long-term followup. J Urol, 1995. 154: 766.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7609174/
346. Young, B., *et al*. Percutaneous sacral rhizotomy for neurogenic detrusor hyperreflexia. J Neurosurg, 1980. 53: 85.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7411212/
347. Koldewijn, E.L., *et al*. Bladder compliance after posterior sacral root rhizotomies and anterior sacral root stimulation. J Urol, 1994. 151: 955.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8126835/
348. Singh, G., *et al*. Intravesical oxybutynin in patients with posterior rhizotomies and sacral anterior root stimulators. Neurourol Urodyn, 1995. 14: 65.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7742851/
349. Van Kerrebroeck, P.E., *et al*. Results of the treatment of neurogenic bladder dysfunction in spinal cord injury by sacral posterior root rhizotomy and anterior sacral root stimulation. J Urol, 1996. 155: 1378.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8632580/
350. Kutzenberger, J.S. Surgical therapy of neurogenic detrusor overactivity (hyperreflexia) in paraplegic patients by sacral deafferentation and implant driven micturition by sacral anterior root stimulation: methods, indications, results, complications, and future prospects. Acta Neurochir, 2007. 97: 333.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17691394/
351. Bhadra, N., *et al*. Selective suppression of sphincter activation during sacral anterior nerve root stimulation. Neurourol Urodyn, 2002. 21: 55.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11835425/
352. Kirkham, A.P., *et al*. Neuromodulation through sacral nerve roots 2 to 4 with a Finetech-Brindley sacral posterior and anterior root stimulator. Spinal Cord, 2002. 40: 272.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12037708/
353. Schumacher, S., *et al*. Extradural cold block for selective neurostimulation of the bladder: development of a new technique. J Urol, 1999. 161: 950.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10022732/
354. Greenberg, D.R., *et al*. Sacral Nerve Stimulation in Parkinson's Disease Patients With Overactive Bladder Symptoms. Urology, 2020. 144: 99.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32681915/
355. Kessler, T.M., *et al*. Sacral neuromodulation for neurogenic lower urinary tract dysfunction: systematic review and meta-analysis. Eur Urol, 2010. 58: 865.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20934242/
356. van Ophoven, A., *et al*. Systematic Literature Review and Meta-Analysis of Sacral Neuromodulation (SNM) in Patients with Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction (nLUTD): Over 20 Years' Experience and Future Directions. Adv Ther, 2021. 38: 1987.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33713279/
357. Jörg, E., *et al*. Deep brain stimulation effects on lower urinary tract function: Systematic review and meta-analysis. Parkinsonism Relat Disord, 2020. 79: 65.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32889502/

358. Zhang, Y.H., *et al*. Enveloping the bladder with displacement of flap of the rectus abdominis muscle for the treatment of neurogenic bladder. J Urol, 1990. 144: 1194.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2146404/
359. Stenzl, A., *et al*. Restoration of voluntary emptying of the bladder by transplantation of innervated free skeletal muscle. Lancet, 1998. 351: 1483.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9605805/
360. Gakis, G., *et al*. Functional detrusor myoplasty for bladder acontractility: long-term results. J Urol, 2011. 185: 593.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21168866/
361. Ninkovic, M., *et al*. The latissimus dorsi detrusor myoplasty for functional treatment of bladder acontractility. Clin Plast Surg, 2012. 39: 507.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23036300/
362. Duel, B.P., *et al*. Alternative techniques for augmentation cystoplasty. J Urol, 1998. 159: 998.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9474216/
363. Snow, B.W., *et al*. Bladder autoaugmentation. Urol Clin North Am, 1996. 23: 323.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8659030/
364. Stohrer, M., *et al*. Bladder auto-augmentation--an alternative for enterocystoplasty: preliminary results. Neurourol Urodyn, 1995. 14: 11.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7742844/
365. Stohrer, M., *et al*. Bladder autoaugmentation in adult patients with neurogenic voiding dysfunction. Spinal Cord, 1997. 35: 456.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9232751/
366. Vainrib, M., *et al*. Differences in urodynamic study variables in adult patients with neurogenic bladder and myelomeningocele before and after augmentation enterocystoplasty. Neurourol Urodyn, 2013. 32: 250.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22965686/
367. Krebs, J., *et al*. Functional outcome of supratrigonal cystectomy and augmentation ileocystoplasty in adult patients with refractory neurogenic lower urinary tract dysfunction. Neurourol Urodyn, 2016. 35.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25524480/
368. Hoen, L., *et al*. Long-term effectiveness and complication rates of bladder augmentation in patients with neurogenic bladder dysfunction: A systematic review. Neurourol Urodyn, 2017. 07: 07.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28169459/
369. Myers, J.B., *et al*. The effects of augmentation cystoplasty and botulinum toxin injection on patient-reported bladder function and quality of life among individuals with spinal cord injury performing clean intermittent catheterization. Neurourol Urodyn, 2019. 38: 285.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30375055/
370. Mitsui, T., *et al*. Preoperative renal scar as a risk factor of postoperative metabolic acidosis following ileocystoplasty in patients with neurogenic bladder. Spinal Cord, 2014. 52: 292.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24469144/
371. Perrouin-Verbe, M.A., *et al*. Long-term functional outcomes of augmentation cystoplasty in adult spina bifida patients: A single-center experience in a multidisciplinary team. Neurourol Urodyn, 2019. 38: 330.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30350892/
372. Frainey, B.T., *et al*. Complications of Pediatric Bladder Reconstruction in the Adult Patient. Curr Bladder Dysf Rep, 2020. 15: 173.
https://link.springer.com/article/10.1007/s11884-020-00584-2
373. Moreno, J.G., *et al*. Improved quality of life and sexuality with continent urinary diversion in quadriplegic women with umbilical stoma. Arch Phys Med Rehabil, 1995. 76: 758.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7632132/
374. Peterson, A.C., *et al*. Urinary diversion in patients with spinal cord injury in the United States. Urology, 2012. 80: 1247.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23206770/
375. Sylora, J.A., *et al*. Intermittent self-catheterization by quadriplegic patients via a catheterizable Mitrofanoff channel. J Urol, 1997. 157: 48.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8976213/
376. Van Savage, J.G., *et al*. Transverse retubularized sigmoidovesicostomy continent urinary diversion to the umbilicus. J Urol, 2001. 166: 644.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11458110/

377. Vanni, A.J., *et al*. Ileovesicostomy for the neurogenic bladder patient: outcome and cost comparison of open and robotic assisted techniques. Urology, 2011. 77: 1375.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21146864/
378. Wiener, J.S., *et al*. Bladder augmentation versus urinary diversion in patients with spina bifida in the United States. J Urol, 2011. 186: 161.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21575969/
379. Cheng, P.J., *et al*. Contemporary multicenter outcomes of continent cutaneous ileocecocystoplasty in the adult population over a 10-year period: A Neurogenic Bladder Research Group study. Neurourol Urodyn, 2020. 39: 1771.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32506711/
380. Phe, V., *et al*. Continent catheterizable tubes/stomas in adult neuro-urological patients: A systematic review. Neurourol Urodyn, 2017.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28139848/
381. Atan, A., *et al*. Advantages and risks of ileovesicostomy for the management of neuropathic bladder. Urology, 1999. 54: 636.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10510920/
382. Cass, A.S., *et al*. A 22-year followup of ileal conduits in children with a neurogenic bladder. J Urol, 1984. 132: 529.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6471190/
383. Hald, T., *et al*. Vesicostomy--an alternative urine diversion operation. Long term results. Scand J Urol Nephrol, 1978. 12: 227.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/725543/
384. Schwartz, S.L., *et al*. Incontinent ileo-vesicostomy urinary diversion in the treatment of lower urinary tract dysfunction. J Urol, 1994. 152: 99.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8201699/
385. Sakhri, R., *et al*. [Laparoscopic cystectomy and ileal conduit urinary diversion for neurogenic bladders and related conditions. Morbidity and better quality of life]. Prog Urol, 2015. 25: 342.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25726693/
386. Akakpo, W., *et al*. Outcomes of ileal conduit urinary diversion in patients with multiple sclerosis. Neurourol Urodyn, 2020. 39: 771.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31951678/
387. Mazouin, C., *et al*. Robot-assisted cystectomy and ileal conduit for neurogenic bladder : comparison of extracorporeal vs intracorporeal urinary diversion. J Endourol, 2021.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33499755
388. Herschorn, S., *et al*. Urinary undiversion in adults with myelodysplasia: long-term followup. J Urol, 1994. 152: 329.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8015064/
389. Mukai, S., *et al*. Retrospective study for risk factors for febrile UTI in spinal cord injury patients with routine concomitant intermittent catheterization in outpatient settings. Spinal Cord, 2016. 54: 69.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26458969/
390. Vasudeva, P., *et al*. Factors implicated in pathogenesis of urinary tract infections in neurogenic bladders: some revered, few forgotten, others ignored. Neurourol Urodyn, 2014. 33: 95.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23460489/
391. Lenherr, S.M., *et al*. Glycemic Control and Urinary Tract Infections in Women with Type 1 Diabetes: Results from the DCCT/EDIC. J Urol, 2016. 196: 1129.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27131462/
392. Bakke, A., *et al*. Bacteriuria in patients treated with clean intermittent catheterization. Scand J Infect Dis, 1991. 23: 577.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1767253/
393. Waites, K.B., *et al*. Epidemiology and risk factors for urinary tract infection following spinal cord injury. Arch Phys Med Rehabil, 1993. 74: 691.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8328888/
394. Nicolle, L.E., *et al*. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. Clin Infect Dis, 2005. 40: 643.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15714408/
395. Wang, W., *et al*. A risk prediction model of urinary tract infections for patients with neurogenic bladder. Int J Neurosci, 2021. 131: 31.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32075472/

396. Pannek, J. Treatment of urinary tract infection in persons with spinal cord injury: guidelines, evidence, and clinical practice. A questionnaire-based survey and review of the literature. J Spinal Cord Med, 2011. 34: 11.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21528621/
397. Alavinia, S.M., *et al*. Enhancing quality practice for prevention and diagnosis of urinary tract infection during inpatient spinal cord rehabilitation. J Spinal Cord Med, 2017. 40: 803.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28872426/
398. Deville, W.L., *et al*. The urine dipstick test useful to rule out infections. A meta-analysis of the accuracy. BMC Urol, 2004. 4: 4.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15175113/
399. Hoffman, J.M., *et al*. Nitrite and leukocyte dipstick testing for urinary tract infection in individuals with spinal cord injury. J Spinal Cord Med, 2004. 27: 128.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15162883/
400. Biering-Sorensen, F., *et al*. Urinary tract infections in patients with spinal cord lesions: treatment and prevention. Drugs, 2001. 61: 1275.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11511022/
401. Everaert, K., *et al*. Urinary tract infections in spinal cord injury: prevention and treatment guidelines. Acta Clin Belg, 2009. 64: 335.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19810421/
402. Clark, R., *et al*. The ability of prior urinary cultures results to predict future culture results in neurogenic bladder patients. Neurourol Urodyn, 2018. 37: 2645.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29799144/
403. Pannek, J., *et al*. Treatment of Complicated Urinary Tract Infections in Individuals with Chronic Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction: Are Antibiotics Mandatory? Urol Int, 2018.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29649808/
404. Del Popolo, G., *et al*. Recurrent bacterial symptomatic cystitis: A pilot study on a new natural option for treatment. Arch Ital Urol Androl, 2018. 9: 101.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29974728/
405. Jia, C., *et al*. Detrusor botulinum toxin A injection significantly decreased urinary tract infection in patients with traumatic spinal cord injury. Spinal Cord, 2013. 51: 487.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23357928/
406. Waites, K.B., *et al*. Evaluation of 3 methods of bladder irrigation to treat bacteriuria in persons with neurogenic bladder. J Spinal Cord Med, 2006. 29: 217.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16859225/
407. Gallien, P., *et al*. Cranberry versus placebo in the prevention of urinary infections in multiple sclerosis: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind trial. Mult Scler, 2014. 20: 1252.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24402038/
408. Toh, S.L., *et al*. Probiotics [LGG-BB12 or RC14-GR1] versus placebo as prophylaxis for urinary tract infection in persons with spinal cord injury [ProSCIUTTU]: a randomised controlled trial. Spinal Cord, 2019.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30814670/
409. Lee, B.S., *et al*. Methenamine hippurate for preventing urinary tract infections. Cochrane Database Syst Rev, 2012. 10: Cd003265.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23076896/
410. Günther, M., *et al*. Harnwegsinfektprophylaxe. Urinansäuerung mittels L-Methionin bei neurogener Blasenfunktionsstörung. Urologe B, 2002. 42: 218.
https://www.iqwig.de/download/a04-02_abschlussbericht_l-methionin_bei_neurogenen_blasenstoerungen.pdf
411. Hachen, H.J. Oral immunotherapy in paraplegic patients with chronic urinary tract infections: a double-blind, placebo-controlled trial. J Urol, 1990. 143: 759.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2179584/
412. Krebs, J., *et al*. Effects of oral immunomodulation therapy on urinary tract infections in individuals with chronic spinal cord injury-A retrospective cohort study. Neurourol Urodyn, 2018.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30350886/
413. Poirier, C., *et al*. Prevention of urinary tract infections by antibiotic cycling in spinal cord injury patients and low emergence of multidrug resistant bacteria. Med Mal Infect, 2016. 16: 16.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27321478/
414. Darouiche, R.O., *et al*. Multicenter randomized controlled trial of bacterial interference for prevention of urinary tract infection in patients with neurogenic bladder. Urology, 2011. 78: 341.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21683991/

415. Pannek, J., *et al*. Usefulness of classical homeopathy for the prophylaxis of recurrent urinary tract infections in individuals with chronic neurogenic lower urinary tract dysfunction. J Spinal Cord Med, 2018: 1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29485355/
416. Cox, L., *et al*. Gentamicin bladder instillations decrease symptomatic urinary tract infections in neurogenic bladder patients on intermittent catheterization. Can Urol Assoc J, 2017. 11: E350.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29382457/
417. Pannek, J., *et al*. Usefulness of classical homoeopathy for the prevention of urinary tract infections in patients with neurogenic bladder dysfunction: A case series. Indian J Res Homoeopathy, 2014. 8: 31.
https://www.ijrh.org/article.asp?issn=0974-7168;year=2014;volume=8;issue=1;spage=31;epage=36;aulast=Pannek
418. Rees, P.M., *et al*. Sexual function in men and women with neurological disorders. Lancet, 2007. 369: 512.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17292771/
419. Lombardi, G., *et al*. Management of sexual dysfunction due to central nervous system disorders: a systematic review. BJU Int, 2015. 115 Suppl 6: 47.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25599613/
420. Jungwirth, A., *et al*., EAU Guidelines on Male Infertility, in Presented at the 30th Annual Congress in Madrid. 2015.
https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Male-Infertility-20151.pdf
421. Hatzimouratidis, K., *et al*., EAU guidelines on Male Sexual Dysfunction and Premature Ejaculation., in Presented at the 30th Annual Congress in Madrid. 2014.
https://uroweb.org/wp-content/uploads/14-Male-Sexual-Dysfunction_LR.pdf
422. Foley, F.W., Sexuality, In: Multiple Sclerosis: A Guide for Families K. RC., Editor. 2006, Demos Medical Publishing: New York, USA.
423. Annon, J.S., PLISSIT Therapy in Handbook of Innovative Psychotherapies. , R. Corsini, Editor. 1981, Wiley & Sons: New York.
424. Fragala, E., *et al*. Relationship between urodynamic findings and sexual function in multiple sclerosis patients with lower urinary tract dysfunction. Eur J Neurol, 2015. 22: 485.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25410608/
425. Game, X., *et al*. Sexual function of young women with myelomeningocele. J Pediatr Urol, 2014. 10: 418.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23992838/
426. Chen, L., *et al*. Phosphodiesterase 5 Inhibitors for the Treatment of Erectile Dysfunction: A Trade-off Network Meta-analysis. Eur Urol, 2015. 68: 674.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25817916/
427. Fowler, C.J., *et al*. A double blind, randomised study of sildenafil citrate for erectile dysfunction in men with multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2005. 76: 700.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15834030/
428. Lombardi, G., *et al*. Efficacy and safety of tadalafil for erectile dysfunction in patients with multiple sclerosis. J Sex Med, 2010. 7: 2192.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20384939/
429. Safarinejad, M.R. Evaluation of the safety and efficacy of sildenafil citrate for erectile dysfunction in men with multiple sclerosis: a double-blind, placebo controlled, randomized study. J Urol, 2009. 181: 252.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19013598/
430. Streur, C.S., *et al*. Sexual Function of Men and Women With Spina Bifida: A Scoping Literature Review. Sex Med Rev, 2021. 9: 244.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33608247/
431. Lombardi, G., *et al*. Ten years of phosphodiesterase type 5 inhibitors in spinal cord injured patients. J Sex Med, 2009. 6: 1248.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19210710/
432. Lombardi, G., *et al*. Treating erectile dysfunction and central neurological diseases with oral phosphodiesterase type 5 inhibitors. Review of the literature. J Sex Med, 2012. 9: 970.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22304626/
433. Cardenas, D.D., *et al*. Two phase 3, multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trials of fampridine-SR for treatment of spasticity in chronic spinal cord injury. Spinal Cord, 2014. 52: 70.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24216616/
434. Strebel, R.T., *et al*. Apomorphine sublingual as primary or secondary treatment for erectile dysfunction in patients with spinal cord injury. BJU Int, 2004. 93: 100.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14678378/

435. Pohanka, M., *et al*. The long-lasting improvement of sexual dysfunction in patients with advanced, fluctuating Parkinson's disease induced by pergolide: evidence from the results of an open, prospective, one-year trial. Parkinsonism Relat Disord, 2005. 11: 509.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15994112/
436. Chancellor, M.B., *et al*. Prospective comparison of topical minoxidil to vacuum constriction device and intracorporeal papaverine injection in treatment of erectile dysfunction due to spinal cord injury. Urology, 1994. 43: 365.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8134992/
437. Cookson, M.S., *et al*. Long-term results with vacuum constriction device. J Urol, 1993. 149: 290.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8426404/
438. Denil, J., *et al*. Vacuum erection device in spinal cord injured men: patient and partner satisfaction. Arch Phys Med Rehabil, 1996. 77: 750.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8702367/
439. Levine, L.A. External devices for treatment of erectile dysfunction. Endocrine, 2004. 23: 157.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15146095/
440. Levine, L.A., *et al*. Vacuum constriction and external erection devices in erectile dysfunction. Urol Clin North Am, 2001. 28: 335.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11402585/
441. Bella, A.J., *et al*. Intracavernous pharmacotherapy for erectile dysfunction. Endocrine, 2004. 23: 149.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15146094/
442. Bodner, D.R., *et al*. The application of intracavernous injection of vasoactive medications for erection in men with spinal cord injury. J Urol, 1987. 138: 310.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3599245/
443. Deforge, D., *et al*. Male erectile dysfunction following spinal cord injury: a systematic review. Spinal Cord, 2006. 44: 465.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16317419/
444. Dinsmore, W.W., *et al*. Treating men with predominantly nonpsychogenic erectile dysfunction with intracavernosal vasoactive intestinal polypeptide and phentolamine mesylate in a novel auto-injector system: a multicentre double-blind placebo-controlled study. BJU Int, 1999. 83: 274.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10233493/
445. Hirsch, I.H., *et al*. Use of intracavernous injection of prostaglandin E1 for neuropathic erectile dysfunction. Paraplegia, 1994. 32: 661.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7831071/
446. Kapoor, V.K., *et al*. Intracavernous papaverine for impotence in spinal cord injured patients. Paraplegia, 1993. 31: 675.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8259331/
447. Vidal, J., *et al*. Intracavernous pharmacotherapy for management of erectile dysfunction in multiple sclerosis patients. Rev Neurol, 1995. 23: 269.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7497173/
448. Bodner, D.R., *et al*. Intraurethral alprostadil for treatment of erectile dysfunction in patients with spinal cord injury. Urology, 1999. 53: 199.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9886612/
449. Gross, A.J., *et al*. Penile prostheses in paraplegic men. Br J Urol, 1996. 78: 262.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8813925/
450. Kimoto, Y., *et al*. Penile prostheses for the management of the neuropathic bladder and sexual dysfunction in spinal cord injury patients: long term follow up. Paraplegia, 1994. 32: 336.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8058351/
451. Zermann, D.H., *et al*. Penile prosthetic surgery in neurologically impaired patients: long-term followup. J Urol, 2006. 175: 1041.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16469612/
452. Fode, M., *et al*. Male sexual dysfunction and infertility associated with neurological disorders. Asian J Androl, 2012. 14: 61.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22138899/
453. Lim, T.C., *et al*. A simple technique to prevent retrograde ejaculation during assisted ejaculation. Paraplegia, 1994. 32: 142.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8008416/
454. Philippon, M., *et al*. Successful pregnancies and healthy live births using frozen-thawed sperm retrieved by a new modified Hotchkiss procedure in males with retrograde ejaculation: first case series. Basic Clin Androl, 2015. 25: 5.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26034605/

455. Arafa, M.M., *et al*. Prostatic massage: a simple method of semen retrieval in men with spinal cord injury. Int J Androl, 2007. 30: 170.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17298549/
456. Kolettis, P.N., *et al*. Fertility outcomes after electroejaculation in men with spinal cord injury. Fertil Steril, 2002. 78: 429.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12137889/
457. Chehensse, C., *et al*. The spinal control of ejaculation revisited: a systematic review and meta-analysis of anejaculation in spinal cord injured patients. Hum Reprod Update, 2013. 19: 507.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23820516/
458. Beretta, G., *et al*. Reproductive aspects in spinal cord injured males. Paraplegia, 1989. 27: 113.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2717193/
459. Brackett, N.L., *et al*. Application of 2 vibrators salvages ejaculatory failures to 1 vibrator during penile vibratory stimulation in men with spinal cord injuries. J Urol, 2007. 177: 660.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17222653/
460. Sonksen, J., *et al*. Ejaculation induced by penile vibratory stimulation in men with spinal cord injuries. The importance of the vibratory amplitude. Paraplegia, 1994. 32: 651.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7831070/
461. Claydon, V.E., *et al*. Cardiovascular responses to vibrostimulation for sperm retrieval in men with spinal cord injury. J Spinal Cord Med, 2006. 29: 207.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16859224/
462. Ekland, M.B., *et al*. Incidence of autonomic dysreflexia and silent autonomic dysreflexia in men with spinal cord injury undergoing sperm retrieval: implications for clinical practice. J Spinal Cord Med, 2008. 31: 33.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18533409/
463. Soler, J.M., *et al*. Midodrine improves ejaculation in spinal cord injured men. J Urol, 2007. 178: 2082.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17869290/
464. Pecori, C., *et al*. Paternal therapy with disease modifying drugs in multiple sclerosis and pregnancy outcomes: a prospective observational multicentric study. BMC Neurol, 2014. 14: 114.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24884599/
465. Brackett, N.L., *et al*. Treatment of infertility in men with spinal cord injury. Nat Rev Urol, 2010. 7: 162.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20157304/
466. Raviv, G., *et al*. Testicular sperm retrieval and intra cytoplasmic sperm injection provide favorable outcome in spinal cord injury patients, failing conservative reproductive treatment. Spinal Cord, 2013. 51: 642.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23689394/
467. Schatte, E.C., *et al*. Treatment of infertility due to anejaculation in the male with electroejaculation and intracytoplasmic sperm injection. J Urol, 2000. 163: 1717.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10799167/
468. Shieh, J.Y., *et al*. A protocol of electroejaculation and systematic assisted reproductive technology achieved high efficiency and efficacy for pregnancy for anejaculatory men with spinal cord injury. Arch Phys Med Rehabil, 2003. 84: 535.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12690592/
469. Taylor, Z., *et al*. Contribution of the assisted reproductive technologies to fertility in males suffering spinal cord injury. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 1999. 39: 84.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10099757/
470. Rutkowski, S.B., *et al*. The influence of bladder management on fertility in spinal cord injured males. Paraplegia, 1995. 33: 263.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7630651/
471. Hamed, S.A., *et al*. Seminal fluid analysis and testicular volume in adults with epilepsy receiving valproate. J Clin Neurosci, 2015. 22: 508.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25636832/
472. Ohl, D.A., *et al*. Electroejaculation versus vibratory stimulation in spinal cord injured men: sperm quality and patient preference. J Urol, 1997. 157: 2147.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9146603/
473. Brackett, N.L., *et al*. Semen quality of spinal cord injured men is better when obtained by vibratory stimulation versus electroejaculation. J Urol, 1997. 157: 151.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8976239/
474. Brackett, N.L., *et al*. Semen retrieval in men with spinal cord injury is improved by interrupting current delivery during electroejaculation. J Urol, 2002. 167: 201.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11743305/

475. DeForge, D., *et al*. Fertility following spinal cord injury: a systematic review. Spinal Cord, 2005. 43: 693.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15951744/
476. Ferreiro-Velasco, M.E., *et al*. Sexual issues in a sample of women with spinal cord injury. Spinal Cord, 2005. 43: 51.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15303115/
477. Kreuter, M., *et al*. Sexuality and sexual life in women with spinal cord injury: a controlled study. J Rehabil Med, 2008. 40: 61.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18176739/
478. Kreuter, M., *et al*. Sexual adjustment and quality of relationship in spinal paraplegia: a controlled study. Arch Phys Med Rehabil, 1996. 77: 541.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8831469/
479. Kessler, T.M., *et al*. Sexual dysfunction in multiple sclerosis. Expert Rev Neurother, 2009. 9: 341.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19271943/
480. Lew-Starowicz, M., *et al*. Prevalence of Sexual Dysfunctions Among Women with Multiple Sclerosis. Sex Disabil, 2013. 31: 141.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23704801/
481. Motta, G.L., *et al*. The impact of neurogenic bladder bowel dysfunction in the sexuality of female spina bifida patients. J Pediatr Urol, 2021.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33546979/
482. Alexander, M., *et al*. Spinal cord injuries and orgasm: a review. J Sex Marital Ther, 2008. 34: 308.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18576233/
483. McAlonan, S. Improving sexual rehabilitation services: the patient's perspective. Am J Occup Ther, 1996. 50: 826.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8947375/
484. Schopp, L.H., *et al*. Impact of comprehensive gynecologic services on health maintenance behaviours among women with spinal cord injury. Disabil Rehabil, 2002. 24: 899.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12519485/
485. Reitz, A., *et al*. Impact of spinal cord injury on sexual health and quality of life. Int J Impot Res, 2004. 16: 167.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14973522/
486. Harrison, J., *et al*. Factors associated with sexual functioning in women following spinal cord injury. Paraplegia, 1995. 33: 687.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8927405/
487. Westgren, N., *et al*. Sexuality in women with traumatic spinal cord injury. Acta Obstet Gynecol Scand, 1997. 76: 977.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9435740/
488. Fruhauf, S., *et al*. Efficacy of psychological interventions for sexual dysfunction: a systematic review and meta-analysis. Arch Sex Behav, 2013. 42: 915.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23559141/
489. Sipski, M.L., *et al*. Physiologic parameters associated with sexual arousal in women with incomplete spinal cord injuries. Arch Phys Med Rehabil, 1997. 78: 305.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9084355/
490. Sipski, M.L., *et al*. Sexual arousal and orgasm in women: effects of spinal cord injury. Ann Neurol, 2001. 49: 35.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11198294/
491. Sukumaran, S.C., *et al*. Polytherapy increases the risk of infertility in women with epilepsy. Neurology, 2010. 75: 1351.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20938026/
492. Axel, S.J. Spinal cord injured women's concerns: menstruation and pregnancy. Rehabil Nurs, 1982. 7: 10.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6921826/
493. Jackson, A.B., *et al*. A multicenter study of women's self-reported reproductive health after spinal cord injury. Arch Phys Med Rehabil, 1999. 80: 1420.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10569436/
494. Baker, E.R., *et al*. Pregnancy in spinal cord injured women. Arch Phys Med Rehabil, 1996. 77: 501.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8629929/
495. Baker, E.R., *et al*. Risks associated with pregnancy in spinal cord-injured women. Obstet Gynecol, 1992. 80: 425.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1495699/

496. Bertschy, S., *et al*. Delivering care under uncertainty: Swiss providers' experiences in caring for women with spinal cord injury during pregnancy and childbirth - an expert interview study. BMC Pregnancy Childbirth, 2016. 16: 181.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27443838/
497. Le Liepvre, H., *et al*. Pregnancy in spinal cord-injured women, a cohort study of 37 pregnancies in 25 women. Spinal Cord, 2017. 55: 167.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27670808/
498. Skowronski, E., *et al*. Obstetric management following traumatic tetraplegia: case series and literature review. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2008. 48: 485.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19032665/
499. Cross, L.L., *et al*. Pregnancy, labor and delivery post spinal cord injury. Paraplegia, 1992. 30: 890.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1287543/
500. Hughes, S.J., *et al*. Management of the pregnant woman with spinal cord injuries. Br J Obstet Gynaecol, 1991. 98: 513.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1873238/
501. Dannels, A., *et al*. The perimenopause experience for women with spinal cord injuries. SCI Nurs, 2004. 21: 9.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15176344/
502. Amato, M.P., *et al*. Management of pregnancy-related issues in multiple sclerosis patients: the need for an interdisciplinary approach. Neurol Sci, 2017. 38: 1849.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28770366/
503. Delaney, K.E., *et al*. Multiple sclerosis and sexual dysfunction: A need for further education and interdisciplinary care. NeuroRehabilitation, 2017. 41: 317.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29036844/
504. Kanagaraj, P., *et al*. Multiple sclerosis and pregnancy. Obstet Gynaecol, 2019. 21: 177.
https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/tog.12576
505. Bove, R., *et al*. Management of multiple sclerosis during pregnancy and the reproductive years: a systematic review. Obstet Gynecol, 2014. 124: 1157.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25415167/
506. Przydacz, M., *et al*. Recommendations for urological follow-up of patients with neurogenic bladder secondary to spinal cord injury. Int Urol Nephrol, 2018. 50: 1005.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29569211/
507. Abrams, P., *et al*. A proposed guideline for the urological management of patients with spinal cord injury. BJU Int, 2008. 101: 989.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18279449/
508. Ineichen, B.V., *et al*. High EDSS can predict risk for upper urinary tract damage in patients with multiple sclerosis. Multiple Sclerosis, 2017. 1352458517703801: 01.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28367674/
509. Pannek, J., *et al*. Clinical usefulness of ultrasound assessment of detrusor wall thickness in patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction due to spinal cord injury: Urodynamics made easy? World J Urol, 2013. 31: 659.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23073657/
510. Silva, J.A., *et al*. Association between the bladder wall thickness and urodynamic findings in patients with spinal cord injury. World J Urol, 2015. 33: 131.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24573904/
511. Veenboer, P.W., *et al*. Diagnostic accuracy of Tc-99m DMSA scintigraphy and renal ultrasonography for detecting renal scarring and relative function in patients with spinal dysraphism. Neurourol Urodyn, 2015. 34: 513.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24706504/
512. Ismail, S., *et al*. Prevalence, management, and prognosis of bladder cancer in patients with neurogenic bladder: A systematic review. Neurourol Urodyn, 2018. 37: 1386.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29168217/
513. Lewis, J., *et al*. A framework for transitioning patients from pediatric to adult health settings for patients with neurogenic bladder. Neurourol Urodyn, 2017. 36: 973.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27276694/

5. ÇIKAR ÇATIŞMASI

All members of the Neuro-urology working group have provided disclosure statements of all relationships that they have that might be perceived as a potential source of a conflict of interest. This information is publically accessible through the European Association of Urology website: http://uroweb.org/guideline. This guidelines document was developed with the financial support of the European Association of Urology. No external sources of funding and support have been involved. The EAU is a non-profit organisation and funding is limited to administrative and travel and meeting expenses. No honoraria or other reimbursements have been provided.

6. KAYNAK BİLGİLERİ

The format in which to cite the EAU Guidelines will vary depending on the style guide of the journal in which the citation appears. Accordingly, the number of authors or whether, for instance, to include the publisher, location, or an ISBN number may vary.

The compilation of the complete Guidelines should be referenced as:
EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022. ISBN 978-94-92671-16-5

If a publisher and/or location is required, include:
EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/

References to individual guidelines should be structured in the following way:
Contributors' names. Title of resource. Publication type. ISBN. Publisher and publisher location, year.

Avrupa Üroloji Derneği (EAU)
Pediatrik Üroloji

C. Radmayr (Chair), G. Bogaert, B. Burgu, H.S. Dogan,
J.M. Nijman (Vice-chair), J. Quaedackers,
Y.F.H. Rawashdeh, M.S. Silay, R. Stein, S. Tekgül
Guidelines Associates: N. Bhatt, L.A. 't Hoen, A. Zachou
Guidelines Office: J.A. Darraugh

Çeviri: Op. Dr. Ali Yasin ÖZERCAN
Dr. Berk BULUT
Dr. Hüseyin GÜLTEKİN
Op. Dr. Mücahit BALTIK

© European Association of Urology 2022

European Association of Urology

İÇİNDEKİLER SAYFA

1. GİRİŞ 9
1.1 Amaç 9
1.2 Panel yapısı 9
1.3 Mevcut yayınlar 9
1.4 Yayın geçmişi 9
1.5 Değişikliklerin özeti 9

2. YÖNTEMLER 10
2.1 Giriş 10
2.2 Hakem değerlendirmesi 10

3. KILAVUZ 11
3.1 Fimozis 11
3.1.1 Epidemiyoloji, etiyoloji ve patofizyoloji 11
3.1.2 Sınıflandırma sistemleri 11
3.1.3 Tanısal değerlendirme 11
3.1.4 Yönetim 11
3.1.5 Komplikasyonlar 12
3.1.6 Takip 12
3.1.7 Fimozis yönetimi için kanıt ve önerilerin özeti 12
3.2 İnmemiş testis yönetimi 12
3.2.1 Arka Plan 12
3.2.2 Sınıflandırma 12
3.2.2.1 Palpe edilebilir testisler 13
3.2.2.2 Palpe edilemeyen testisler 14
3.2.3 Tanısal değerlendirme 14
3.2.3.1 Hikaye 14
3.2.3.2 Fizik muayene 14
3.2.3.3 Görüntüleme çalışmaları 14
3.2.4 Yönetim 14
3.2.4.1 Medikal tedavi 14
3.2.4.1.1 Testiküler iniş için medikal tedavi 15
3.2.4.1.2 Fertilite potansiyeli için medikal tedavi 15
3.2.4.2 Cerrahi tedavi 15
3.2.4.2.1 Palpe edilebilir testisler 15
3.2.4.2.1.1 İnguinal orşiopeksi 15
3.2.4.2.1.2 Skrotal orşiopeksi 16
3.2.4.2.2 Palpe edilemeyen testisler 16
3.2.4.2.3 Cerrahi tedavi komplikasyonları 17
3.2.4.2.4 Puberte sonrası inmemiş testisler için cerrahi tedavi 17
3.2.5 İnmemiş testis ve fertilite 17
3.2.6 İnmemiş testis ve malignite 18
3.2.7 İnmemiş testis yönetiminde kanıt ve önerilerin özeti 18
3.3 Prepubertal erkeklerde testis tümörleri 18
3.3.1 Giriş 18
3.3.2 Klinik başvuru 19
3.3.3 Değerlendirme 19
3.3.4 Tedavi/Yönetim 19
3.3.5 Prepubertal erkeklerde tümör varlığı 20
3.3.6 Takip 21
3.3.7 Konjenital Adrenal Hiperplazi 21
3.4 Hidrosel 22
3.4.1 Epidemiyoloji, etiyoloji ve patofizyoloji 22
3.4.2 Tanısal değerlendirme 22
3.4.3 Yönetim 22
3.4.4 Hidrosel yönetimi için kanıt ve önerilerin özeti 22

3.5 Akut skrotum 23
3.5.1 Epidemiyoloji, etiyoloji ve patofizyoloji 23
3.5.2 Tanısal değerlendirme 23
3.5.3 Yönetim 24
3.5.3.1 Epididimit 24
3.5.3.2 Testis torsiyonu 24
3.5.3.3 Cerrahi tedavi 24
3.5.4 Takip 25
3.5.4.1 Fertilite 25
3.5.4.2 Fertilite Azalması (Subfertilite) 25
3.5.4.3 Androjen seviyeleri 25
3.5.4.4 Cevaplanmamış sorular 25
3.6 Hipospadias 26
3.6.1 Epidemiyoloji, etiyoloji ve patofizyoloji 26
3.6.1.1 Epidemiyoloji 26
3.6.2 Risk faktörleri 26
3.6.3 Sınıflandırma sistemleri 26
3.6.4 Tanısal değerlendirme 26
3.6.5 Yönetim 27
3.6.5.1 Rekonstrüksiyon ve tedavi endikasyonları 27
3.6.5.2 Pre-operatif hormonal tedavi 27
3.6.5.3 Cerrahi yaşı 27
3.6.5.4 Penil kurvatür 28
3.6.5.5 Üretral rekonstrüksiyon 28
3.6.5.6 Hipospadiasın yeniden onarımı 28
3.6.5.7 Neo-üretra oluşumunu takiben penis rekonstrüksiyonu 29
3.6.5.8 İdrar drenajı ve yara pansumanı 29
3.6.5.9 Sonuç 29
3.6.6 Takip 30
3.6.7 Hipospadiasın yönetimi için kanıt ve önerilerin özeti 31
3.7 Konjenital penil kurvatür 31
3.7.1 Epidemiyoloji, etiyoloji ve patofizyoloji 31
3.7.2 Tanısal değerlendirme 31
3.7.3 Yönetim 32
3.7.4 Konjenital penil kurvatür yönetimi için kanıt ve önerilerin özeti 32
3.8 Çocuk ve ergenlerde varikosel 32
3.8.1 Epidemiyoloji, etiyoloji ve patofizyoloji 32
3.8.2 Sınıflandırma sistemleri 33
3.8.3 Tanısal değerlendirme 33
3.8.4 Yönetim 33
3.8.5 Varikosel yönetimi için kanıt ve önerilerin özeti 34
3.9 Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonları 35
3.9.1 Epidemiyoloji, etiyoloji ve patofizyoloji 35
3.9.2 Sınıflandırma sistemleri 35
3.9.2.1 Konuma göre sınıflandırma 35
3.9.2.2 Ciddiyete göre sınıflandırma 35
3.9.2.3 Sıklığa göre sınıflandırma İlk/Dirençli/Tekrarlayan/İlerleyen 35
3.9.2.4 Semptomlara göre sınıflandırma 36
3.9.2.5 Karmaşık faktörlere göre sınıflandırma 36
3.9.3 Tanısal değerlendirme 36
3.9.3.1 Tıbbi öykü 36
3.9.3.2 Klinik belirti ve bulgular 36
3.9.3.3 Fizik muayene 36
3.9.3.4 İdrar örneklemesi, tahlili ve kültürü 36
3.9.3.4.1 İdrar örneklemesi 37
3.9.3.4.2 İdrar tahlili 37
3.9.3.4.3 İdrar kültürü 38

3.9.3.5 Görüntüleme 38
3.9.3.5.1 Ultrason 38
3.9.3.5.2 Radyonüklid tarama/MRG 39
3.9.3.5.3 VCUG/ürosonografi 39
3.9.4 Yönetim 40
3.9.4.1 Antibakteriyel tedavinin uygulama yolu 40
3.9.4.2 Tedavi süresi 40
3.9.4.3 Antimikrobiyal ajanlar 40
3.9.4.4 Önleyici tedbirler 41
3.9.4.4.1 Kemoprofilaksi 41
3.9.4.4.2 Besin takviyeleri 41
3.9.4.4.3 Prepisyum (Sünnet Derisi) 41
3.9.4.4.4 Mesane ve bağırsak disfonksiyonu (BBD) 41
3.9.4.5 İYE'nin izlemi 41
3.9.5 Çocuklarda İYE yönetimi için kanıt ve önerilerin özeti 42
3.10 Gündüz alt üriner sistem rahatsızlıkları 42
3.10.1 Terminoloji, sınıflandırma, epidemiyoloji ve patofizyoloji 42
3.10.1.1 Dolum fazı (depolama) disfonksiyonları 43
3.10.1.2 İşeme fazı (boşalma) disfonksiyonları 43
3.10.2 Tanısal değerlendirme 44
3.10.3 Yönetim 44
3.10.3.1 Spesifik müdahaleler 45
3.10.4 Gündüz alt üriner sistem rahatsızlıklarının yönetimi için kanıt ve önerilerin özeti 46
3.11 Monosemptomatik noktürnal enürezis - yatak ıslatma 46
3.11.1 Epidemiyoloji, etiyoloji ve patofizyoloji 46
3.11.2 Tanısal değerlendirme 47
3.11.3 Yönetim 47
3.11.3.1 Destekleyici tedavi önlemleri 47
3.11.3.2 Islatma alarmı tedavisi 48
3.11.3.3 Medikal tedavi 48
3.11.3.4 Elektriksel nöromodülasyon 48
3.11.3.5 Tamamlayıcı tedaviler: 48
3.11.3.6 Konservatif "bekle ve gör" yaklaşımı 48
3.11.4 Monosemptomatik enürezis yönetimi için kanıt ve önerilerin özeti 49
3.12 Nörojenik mesane yönetimi 50
3.12.1 Epidemiyoloji, etiyoloji ve patofizyoloji 50
3.12.2 Sınıflandırma sistemleri 50
3.12.3 Tanısal değerlendirme 51
3.12.3.1 Öykü ve klinik değerlendirme 51
3.12.3.2 Laboratuvar ve idrar tahlili 51
3.12.3.3 Ultrason 51
3.12.3.4 Ürodinamik çalışmalar/videourodinami 51
3.12.3.4.1 Ürodinamik çalışma öncesi hazırlık 51
3.12.3.4.2 Üroflowmetri 52
3.12.3.5 Ürodinamik çalışmalar 52
3.12.3.6 Voiding sistoüretrogramı 52
3.12.3.7 Renal tarama 52
3.12.4 Yönetim 52
3.12.4.1 Aralıklı kateterizasyon ile erken tedavi 52
3.12.4.2 Medikal tedavi 53
3.12.4.3 Fekal inkontinans yönetimi 54
3.12.4.4 İdrar yolu enfeksiyonu 54
3.12.4.4.1 İdrar yolu enfeksiyonu ve temiz aralıklı kateterizasyon 55
3.12.4.5 Cinsellik 55
3.12.4.6 Mesane augmentasyonu 55
3.12.4.7 Mesane çıkış prosedürleri 56

3.12.4.8 Kateterize edilebilir kutanöz kanal 57
3.12.4.9 Kontinan ve inkontinan kutanöz üriner diversiyon 57
3.12.5 Takip 57
3.12.6 Hastaların self-organizasyonları 57
3.12.7 Nörojenik mesanenin yönetimi için kanıt ve önerilerin özeti 62
3.13 Üst üriner sistemin dilatasyonu (UPJ ve UVJ obstrüksiyonu) 63
3.13.1 Epidemiyoloji, etiyoloji ve patofizyoloji 63
3.13.2 Tanısal değerlendirme 63
3.13.2.1 Antenatal ultrason 63
3.13.2.2 Postnatal ultrason 63
3.13.2.3 Voiding sistoüretrogram (VCUG) 63
3.13.2.4 Diüretik renografi 63
3.13.3 Yönetim 64
3.13.3.1 Prenatal yönetim 64
3.13.3.1.1 Antenatal hidronefroz için antibiyotik profilaksisi 64
3.13.3.2 Üreteropelvik bileşke (UPJ) obstrüksiyonu 65
3.13.3.3 Megaüreter 65
3.13.3.3.1 Cerrahi dışı yönetim 65
3.13.3.3.2 Cerrahi yönetim 65
3.13.4 Sonuç 66
3.13.5 UPJ-, UVJ obstrüksiyonu yönetimi için kanıt ve önerilerin özeti 66
3.14 Vezikoüreteral reflü 66
3.14.1 Epidemiyoloji, etiyoloji ve patofizyoloji 66
3.14.2 Tanısal değerlendirme 67
3.14.2.1 Prenatal hidronefroz tanısı ile başvuran infantlar 68
3.14.2.2 Reflü hastalarının kardeşleri ve çocukları 69
3.14.2.3 Pediatrik VUR taraması için öneriler 69
3.14.2.4 Ateşli üriner sistem enfeksiyonu geçiren çocuklar 69
3.14.2.5 Alt üriner sistem semptomları ve vezikoüreteral reflü olan çocuklar 69
3.14.3 Hastalık yönetimi 69
3.14.3.1 Cerrahi dışı tedavi 69
3.14.3.1.1 Takip 70
3.14.3.1.2 Devamlı antibiyotik profilaksisi 70
3.14.3.2 Cerrahi tedavi 70
3.14.3.2.1 Subüreterik bulking ajan enjeksiyonu 70
3.14.3.2.2 Açık cerrahi teknikler 71
3.14.3.2.3 Laparoskopik ve robot yardımlı teknikler 71
3.14.4 Çocukluk çağında vezikoüreterik reflü yönetimi için kanıt ve önerilerin özeti 72
3.15 Üriner Taş Hastalığı 74
3.15.1 Epidemiyoloji, etiyoloji ve patofizyoloji 74
3.15.2 Sınıflandırma sistemleri 74
3.15.2.1 Kalsiyum taşları 74
3.15.2.2 Ürik asit taşları 75
3.15.2.3 Sistin taşları 76
3.15.2.4 Enfeksiyon taşları (struvit taşları) 76
3.15.3 Tanısal değerlendirme 76
3.15.3.1 Görüntüleme 76
3.15.3.2 Metabolik değerlendirme 76
3.15.4 Yönetim 78
3.15.4.1 Ekstrakorporeal şok dalga litotripsi 78
3.15.4.2 Perkütan nefrolitotomi 79
3.15.4.3 Üreterorenoskopi 80
3.15.4.4 Açık veya laparoskopik taş cerrahisi 80
3.15.5 İdrar taşlarının yönetimi için kanıt ve önerilerin özeti 81
3.16 Renal duplikasyonun obstrüktif patolojisi: üreterosel ve ektopik üreter 82
3.16.1 Epidemiyoloji, etiyoloji ve patofizyoloji 82

3.16.1.1 Üreterosel 82
3.16.1.2 Ektopik üreter 82
3.16.2 Sınıflandırma sistemleri 82
3.16.2.1 Üreterosel 82
3.16.2.1.1 Ektopik (ekstravezikal) üreterosel 82
3.16.2.1.2 Ortotopik (intravezikal) üreterosel 82
3.16.2.2 Ektopik üreter 82
3.16.3 Tanısal değerlendirme 83
3.16.3.1 Üreterosel 83
3.16.3.2 Ektopik üreter 83
3.16.4 Yönetim 83
3.16.4.1 Üreterosel 83
3.16.4.1.1 Erken tedavi 83
3.16.4.1.2 Yeniden değerlendirme 84
3.16.4.2 Ektopik üreter 84
3.16.5 Üreterosel ve ektopik ureter gibi obstrüktif renal duplikasyonlarda yönetim ile ilgili kanıt ve önerilerin özeti 85
3.17 Cinsel gelişim bozuklukları 85
3.17.1 Giriş 85
3.17.2 Cinsel gelişim bozukluklarının güncel sınıflandırması 86
3.17.3 Tanısal değerlendirme 87
3.17.3.1 Yenidoğan acil durumu 87
3.17.3.2 Aile öyküsü ve klinik muayene 87
3.17.4 Cinsiyet tayini 88
3.17.5 Tümör gelişme riski 89
3.17.6 Cinsel gelişim bozukluklarının yönetimi için öneriler 89
3.18 Konjenital alt üriner sistem tıkanıklığı (CLUTO) 89
3.18.1 Posterior üretral valv 90
3.18.1.1 Epidemiyoloji, etiyoloji ve patofizyoloji 90
3.18.2 Sınıflandırma sistemleri 90
3.18.2.1 Üretral valv 90
3.18.3 Tanısal değerlendirme 90
3.18.4 Yönetim 91
3.18.4.1 Antenatal tedavi 91
3.18.4.2 Postnatal tedavi 91
3.18.5 Takip 92
3.18.6 Özet 93
3.18.7 Posterior üretral valv yönetimi için kanıt ve önerilerin özeti 95
3.19 Çocuklukta Nadir Görülen Durumlar 95
3.19.1 Urakal kalıntılar 95
3.19.1.1 Giriş 95
3.19.1.2 Epidemiyoloji 96
3.19.1.3 Semptomlar 96
3.19.1.4 Tanı 96
3.19.1.5 Tedavi 97
3.19.1.6 Çıkarılan kalıntıların patolojisi 97
3.19.1.7 Urakal kanser 97
3.19.1.8 Sonuç 97
3.19.1.9 Urakal kalıntılarının yönetimi için öneriler 97
3.19.2 Çocuk ve ergenlerde mesanenin papiller tümörleri (Düşük malign potansiyele sahip papiller ürotelyal neoplazm veya transizyonel hücreli karsinom) 98
3.19.2.1 İnsidans 98
3.19.2.2 Çocuklarda ve yetişkinlerde mesanenin papiller tümörlerinin farklılıkları ve benzerlikleri 98
3.19.2.3 Risk faktörleri 98
3.19.2.4 Başvuru 98
3.19.2.5 Tanı ve tedavi 98
3.19.2.6 Histoloji 98
3.19.2.7 Ek tedavi 98

3.19.2.8 Prognoz, nüks ve sürveyans 98
3.19.2.9 Çocuklarda mesanenin papiller tümörleri için kanıt ve önerilerin özeti 100
3.19.3 Penis nadir görülen hastalıkları 100
3.19.3.1 Kistik lezyonlar 100
3.19.3.2 Vasküler malformasyonlar 101
3.19.3.3 Nörojenik lezyonlar 101
3.19.3.4 Penisin yumuşak doku tümörleri 102
3.19.3.5 Penil lenfödem 102
3.20 Pediyatrik ürolojik travma 103
3.20.1 Pediyatrik böbrek travması 103
3.20.1.1 Epidemiyoloji, etiyoloji ve patofizyoloji 103
3.20.1.2 Sınıflandırma sistemleri 103
3.20.1.3 Tanısal değerlendirme 104
3.20.1.3.1 Hematüri 104
3.20.1.3.2 Kan basıncı 104
3.20.1.3.3 Görüntüleme yöntemi seçimi 104
3.20.1.4 Hastalık yönetimi 104
3.20.1.5 Pediyatrik böbrek travmasının tanı ve tedavisi için öneriler 105
3.20.2 Pediyatrik üreter travması 105
3.20.2.1 Tanısal değerlendirme 105
3.20.2.2 Yönetim 105
3.20.2.3 Pediyatrik üreter travmasının tanı ve yönetimi için öneriler 105
3.20.3 Pediyatrik mesane yaralanmaları 105
3.20.3.1 Tanısal değerlendirme 106
3.20.3.2 Yönetim 106
3.20.3.2.1 İntraperitoneal yaralanmalar 106
3.20.3.2.2 Ekstraperitoneal yaralanmalar 106
3.20.3.3 Pediyatrik mesane yaralanmalarının tanı ve yönetimi için öneriler 106
3.20.4 Pediyatrik üretral yaralanmalar 106
3.20.4.1 Tanısal değerlendirme 106
3.20.4.2 Hastalık yönetimi 107
3.20.4.3 Pediyatrik travmanın tanı ve yönetimi için öneriler 107
3.21 Perioperatif sıvı yönetimi 107
3.21.1 Epidemiyoloji, etiyoloji ve patofizyoloji 107
3.21.2 Hastalık yönetimi 108
3.21.2.1 Preoperatif açlık 108
3.21.2.2 İdame tedavi ve intraoperatif sıvı tedavisi 108
3.21.2.3 Ameliyat sonrası beslenme ve sıvı yönetimi 108
3.21.3 Perioperatif sıvı yönetiminin düzenlenmesi için kanıt ve önerilerin özeti 109
3.22 Postoperatif ağrı yönetimi: genel bilgiler 109
3.22.1 Epidemiyoloji, etiyoloji ve patofizyoloji 109
3.22.2 Tanısal değerlendirme 110
3.22.3 Hastalık yönetimi 110
3.22.3.1 İlaçlar ve uygulama yolu 110
3.22.3.2 Sünnet 110
3.22.3.2.1 Penil, inguinal ve skrotal cerrahi 110
3.22.3.3 Mesane ve böbrek cerrahisi 110
3.22.4 Postoperatif ağrının yönetimi için kanıt ve önerilerin özeti 111
3.23 Çocuklarda laparoskopik cerrahinin temel prensipleri 111
3.23.1 Epidemiyoloji, etiyoloji ve patofizyoloji 111
3.23.2 Teknik hususlar ve fizyolojik sonuçlar 111
3.23.2.1 Ameliyat öncesi değerlendirme 111
3.23.2.2 Abdominal insüflasyon 111

3.23.2.3 Pulmoner etkiler 112
3.23.2.4 Kardiyovasküler etkiler 112
3.23.2.5 Böbrek fonksiyonu üzerine etkileri 112
3.23.2.6 Nörolojik sistem üzerine etkileri 112
3.23.3 Çocuklarda laparoskopi için kanıt ve önerilerin özeti 113

4. KAYNAKLAR 113

5. ÇIKAR ÇATIŞMASI 185

6. ATIF BİLGİLERİ 185

1. GİRİŞ

1.1 Amaç

Avrupa Üroloji Derneği (EAU) Pediatrik Üroloji Kılavuzları Paneli, bu Kılavuzları ürolojik rahatsızlıkları olan çocukların bakım kalitesini artırmak amacıyla hazırlamıştır. Bu Kılavuz dokümanı, pediatrik üroloji pratiğindeki bir dizi yaygın klinik patoloji ile sınırlıdır, çünkü pediatrik ürolojinin tüm alanını tek bir kılavuz dokümanda kapsaması mümkün değildir.

Çocuklardaki ürolojik klinik problemlerin çoğu özelleşmiştir ve birçok yönden yetişkinlerdekinden farklıdır. Bu yayın, pediatrik ürolojik durumlara pratik ve ön bir yaklaşımı özetlemeyi amaçlamaktadır. Deneyimli doktorlarla özel bakım gerektiren karmaşık ve nadir durumlar, çocuk ürolojisi pratiğinin tam olarak kurulduğu ve multidisipliner bir ekibin bulunduğu belirlenmiş merkezlere yönlendirilmelidir.

Zamanla, pediatrik üroloji gelişti ve olgunlaştı, çeşitli bilgi ve uzmanlık alanını oluşturdu ve artık kendisini ana uzmanlık alanlarından ayırmaya hazır olabilir. Bu nedenle, pediatrik üroloji son zamanlarda birçok Avrupa ülkesinde hem ürolojinin hem de pediatrik cerrahinin ayrı bir alt uzmanlığı olarak ortaya çıkmıştır ve birçok farklı düşünce ekolünü ve yönetimde büyük bir çeşitliliği kapsayan geniş bir alanı kapsaması bakımından benzersiz bir zorluk sunmaktadır.

Artan deneyim, yeni teknolojik gelişmeler ve non-invaziv tanısal tarama modaliteleri ile kazanılan bilgiler, pediatrik ürolojideki tedavi modaliteleri üzerinde derin bir etkiye sahip olmuştur ve bu trendin önümüzdeki yıllarda da devam etmesi muhtemeldir.

Klinik kılavuzların uzmanlar için mevcut en iyi kanıtları sunduğu, ancak kılavuz tavsiyelerini takip etmenin mutlaka en iyi sonucu vermeyeceği vurgulanmalıdır. Kılavuzlar, bireysel hastalar için tedavi kararları verirken asla klinik uzmanlığın yerini alamaz, bunun yerine kararlara odaklanmaya yardımcı olur: Bunlar; çocukların ve ebeveynlerinin kişisel değerlerini ve tercihlerini/bireysel koşullarını da dikkate almak. Kılavuzlar zorunlu değildir ve yasal bir bakım standardı olma iddiasında değildir.

1.2 PANEL YAPISI

EAU Pediatrik Üroloji Kılavuzları Paneli, bu alanda özel uzmanlığa sahip uluslararası bir klinisyen grubundan oluşur. Bu belgenin hazırlanmasında yer alan tüm uzmanlar, EAU Web Sitesinde görüntülenebilecek olan olası çıkar çatışması beyanlarını sunmuştur:

1.3. MEVCUT YAYINLAR

Hem basılı hem de iOS ve Android cihazlar için bir uygulama olarak hızlı bir başvuru belgesi (Cep yönergeleri) mevcuttur. Bunlar, tam metin versiyonu ile birlikte danışma gerektirebilecek kısaltılmış versiyonlardır. Çeşitli bilimsel yayınların yanı sıra bir dizi tercüme edilmiş versiyon da mevcuttur [1-7]. Tüm belgeler EAU web sitesi aracılığıyla görüntülenebilir:

1.4. YAYIN GEÇMİŞİ

Pediatrik Üroloji Rehberi ilk olarak 2001 yılında yayınlanmıştır [8]. Bu 2021 yayını, aşağıda ayrıntıları verilen bir dizi güncellenmiş bölüm ve bölüm içermektedir.

1.5. DEĞİŞİKLİKLERİN ÖZETİ

Belgenin tamamı için literatür, ilgili yerlerde değerlendirildi ve güncellendi. 2022 yayınındaki önemli değişiklikler:

- Bölüm 3.11 - Monosemptomatik gece enürezisi – yatak ıslatma: Hem literatür hem de metin kapsamlı bir şekilde güncellenmiştir;
- Bölüm 3.12 - Nörojenik mesanenin yönetimi: Hem literatür hem de metin güncellendi;
- Bölüm 3.16 - Renal duplikasyonun obstrüktif patolojisi: üreterosel ve ektopik üreter: Literatür güncellenerek metinde küçük değişiklikler yapılmıştır;
- Bölüm 3.19 – Nadir Durumlar – Eozinofilik sistit ve nefrojenik adenom ile ilgili mesane tümörleri bölümüne yeni bir bölüm eklenmiştir.

3.19. Çocuklarda nadir görülen durumlar için öneriler
3.19.2. ***Çocuklarda ve ergenlerde mesanenin papiller tümörleri - Eozinofilik sistit ve Nefrojenik adenom***
3.19.2.9. ***Çocuklarda mesanenin papiller tümörleri için öneriler***

Öneriler	LE	Güç Derecesi
Düzenli tedaviye yanıt vermeyen uzamış idrar yolu semptomlarında yüksek eozinofilik sistit (EC) şüphesine sahip olun.	4	Güçlü
EC'yi yönetmenin ilk adımı olarak olası alerjenleri ortadan kaldırın.	4	Güçlü
Eozinofilik sistit, siklosporin A'ya ek olarak kortikosteroidler, antibiyotikler, antikolinerjikler ve antihistaminikler ile tıbbi olarak tedavi edilebilir.	4	Zayıf
Nefrojenik adenomu (NA) transüreteral rezeksiyon veya açık eksizyon ile yönetin.	4	Güçlü
Özellikle büyütülmüş NA'lı hastalar için düzenli endoskopik takip haklıdır.	4	Zayıf

2. YÖNTEMLER

2.1. Giriş

Bu Kılavuz İlkeler, yapılandırılmış bir incelemenin ardından mevcut literatüre dayalı olarak derlenmiştir. Aramaların kapsadığı veritabanları arasında Pubmed, Ovid, EMBASE ve Cochrane Central Register of Controlled Trials ve Cochrane Database of Systematic Reviews yer aldı. İyi tasarlanmış çalışmaların eksikliği nedeniyle, literatürün yapılandırılmış bir analizinin uygulanması birçok koşulda mümkün olmamıştır. Büyük randomize kontrollü çalışmaların (RCT'ler) sınırlı mevcudiyeti - aynı zamanda önemli sayıda tedavi seçeneğinin farklı doğumsal problemlerin geniş bir yelpazesinde cerrahi müdahalelerle ilgili olması gerçeğinden de etkilenir - bu belgenin büyük ölçüde bir fikir birliği belgesi olduğu anlamına gelir. Bu belgede sunulan bilgilerin sürekli olarak yeniden değerlendirilmesine ihtiyaç olduğu açıktır.

Kılavuzlardaki her bir öneri için, temeli değiştirilmiş bir GRADE metodolojisi olan bir çevrimiçi güç derecelendirme formu vardır [9,10]. Her bir güç derecelendirme formu, bir dizi temel unsuru ele alır.

1. Tavsiye için var olan kanıtların genel kalitesi, bu metinde kullanılan referanslar, Oxford Kanıta Dayalı Tıp Kanıt Düzeyleri Merkezi'nden değiştirilmiş bir sınıflandırma sistemine göre derecelendirilir [11];
2. Etkinin büyüklüğü (bireysel veya birleşik etkiler);
3. Sonuçların kesinliği (kesinlik, tutarlılık, heterojenlik ve diğer istatistiksel veya çalışmayla ilgili faktörler);
4. Arzu edilen ve istenmeyen sonuçlar arasındaki denge;
5. Hasta değerlerinin ve tercihlerinin müdahale üzerindeki etkisi;
6. Bu hasta değerlerinin ve tercihlerinin kesinliği.

Bu temel unsurlar, panellerin her bir tavsiyenin güç derecesini tanımlamak için kullandığı temeldir. Her tavsiyenin gücü, 'güçlü' veya 'zayıf' kelimeleri ile temsil edilir [12]. Her önerinin gücü, alternatif yönetim stratejilerinin arzu edilen ve istenmeyen sonuçları, kanıtların kalitesi (tahminlerin kesinliği dahil) ve hasta değerleri ve tercihlerinin doğası ve değişkenliği arasındaki denge ile belirlenir. Güç derecelendirme formları çevrimiçi olarak sunulacak.

Ek bilgiler bu baskının genel Metodoloji bölümünde ve EAU web sitesinde çevrimiçi olarak bulunabilir; http://www.uroweb.org/Guideline/.

EAU Yönergelerini onaylayan Derneklerin bir listesi de yukarıdaki adresten çevrimiçi olarak görüntülenebilir.

2.2. Hakem Değerlendirmesi

Pediatrik Üroloji Kılavuzunun tüm bölümleri 2015 yılında hakemli olarak gözden geçirilmiştir.

3. KILAVUZ

3.1. Fimozis

Bu bölüm, ABD'de uygulanan yenidoğan sünneti ya da birçok afrika ülkesinde HİV'i önlemeye yönelik, ulusal bir programın parçası olarak yapılan toplu sünnetleri ele almamaktadır. Ayrıca "dini ve kültürel" sünnet tartışılmamaktadır. Günümüzde bazı Avrupa ülkelerinde profesyonel kuruluşlar, bu nedenlerle yapılan sünneti desteklememektedir ve sünnet bu ülkelerde artık sigorta kapsamında değildir. Düşük maliyetlerle iyi eğitimli doktorların sedasyon ve lokal anestezi altında sünnet yaptıkları özel merkezler kurulmaktadır. Her koşulda merkezler, hijyen, özel ekipman, ağrı protokolleri ve hasta takibi gibi ilgili ulusal düzenlemelere uymak zorundadır. Genellikle bu kliniklerin, olası komplikasyonların acil müdahalesi için yakınlarındaki bir hastane ile anlaşmaları vardır. Dünya çapındaki erkeklerin %37-39'unun sünnetli olduğu tahmin edilmektedir (13).

3.1.1 ***Epidemiyoloji, Etiyoloji ve Patofizyoloji***

Yaşamın ilk yılının sonunda, erkeklerin yaklaşık %50'sinde sünnet derisi glandüler sulkusun arkasına çekilirken; bu oran, üç yaşına kadar yaklaşık %89'a yükselir. Fimosis insidansı 6-7 yaşındakilerde %8 iken 16-18 yaşındaki erkeklerde sadece %1'dir [14].

3.1.2. ***Sınıflandırma Sistemleri***

Fimozis, ya skar izi olmaksızın primerdir ya da balanitis xerotica obliterans (BXO) gibi (patolojik) bir skarlaşmaya sekonderdir (14). Balanitis xerotica obliterans, son zamanlarda çocuklarda ve ergenlerde sünnetli prepusun %35'inde ve fimozis ile başvuran on yaşından küçük erkek çocukların %17'sinde bulunmuştur. Çocuklarda BXO'nun klinik görünümü kafa karıştırıcı olabilir ve her zaman nihai histopatolojik sonuçlarla ilişkili değildir. Lenfosit aracılı kronik inflamatuar hastalık en sık görülen bulgudur [15, 16] (LE: 2b).

Fimozis, meatusun kısmi geri çekilme ile açıkça görülebilen az ya da çok kalıcı bir fizyolojik fenomen olan sünnet derisinin glansa normal aglütinasyonundan (yapışma) ayırt edilmelidir (17). Prepusun glanstan ayrılması, biriken epitelyal kalıntılara (smegma) ve penil ereksiyonlara bağlıdır. Skar oluşumunu önlemek için kuvvetli prepusyal retraksiyondan kaçınılmalıdır [18].

Parafimozis acil bir durum olarak kabul edilmelidir: Glans penisin arkasındaki çok dar bir prepusun glanular sulkusa geri çekilmesi, şaftı daraltabilir ve glans ödemine ve sünnet derisinin geri çekilmesine neden olabilir. Konstriktif halkanın distalinde perfüzyonu engeller ve prepusyal nekroz riski taşır.

3.1.3. ***Tanısal Değerlendirme***

Fimozis ile parafimozisin tanısı fizik muayene ile konur. Eğer sünnet derisi retrakte edilemiyor veya kısmi retraksiyon oluşuyorsa ve penis başının üzerinden geri çekilirken büzücü bir halka oluşuyorsa, sünnet derisinin genişliği ile penis başının çapı arasında bir orantısızlık olduğu düşünülmelidir. Daralan sünnet derisine ek olarak, sünnet derisinin iç yüzeyi ile glanuler epitel ve/veya kısa frenulum arasında yapışıklıklar olabilir. Paraphimosis, geri çekilen sünnet derisinin sulkus seviyesinde lokalize olan ve glans üzerine geçişini engelleyen büzücü halka ile karakterizedir.

3.1.4. ***Yönetim***

Konservatif tedavi, primer fimozis için bir seçenektir. Dördüncü kategori terapiler, plasebo ve manuel gerdirmeye göre daha etkilidir [19]. Bir kortikoid merhem veya krem (%0.05-0.1), 4-8 haftalık bir süre boyunca günde iki kez >%80 başarı oranına sahiptir [20-23] (LE: 1b). Rekürrens oranı %17'ye varabilir [24]. Bu tedavinin hiçbir yan etkisi yoktur ve ortalama kan kortizol seviyeleri tedavi edilmemiş hasta grubundan önemli ölçüde farklı değildir [25] (LE: 1b). Hipotalamik hipofiz-adrenal yolak, lokal kortikoid tedavisinden etkilenmez [26]. Sünnet derisinin glansa yapışması steroid tedavisine yanıt vermez [20] (LE: 2).

Çocuklarda fimozisin cerrahi tedavisi yakınlarının tercihine bağlıdır ve iki yaşından sonra plastik veya radikal sünnet olabilir. Alternatif olarak, özellikle gelişmekte olan ülkelerde Shang Ring kullanılabilir [27]. Plastik sünnetin amacı, sünnet derisi korunurken ile tam geri çekilebilir ve geniş bir sünnet derisi çevresi elde etmektir (dorsal insizyon, kısmi sünnet, üçgen prepusyaal plasti, kombine 2 Z-plasti ve Y plasti) [28, 29]. Buna rağmen, bu prosedür fimozisin tekrarlama potansiyelini taşır [30]. Aynı seansta yapışıklıklar açılır ve ilişkili kısa frenulum frenulotomi ile düzeltilir. Gerekirse meatoplasti eklenir. Her durumda titiz hemostaz zorunludur ve çoğunlukla emilebilir aralıklı sütürler kullanılır.

Sünnet için mutlak bir endikasyon sekonder fimozistir. Primer fimoziste (tıbbi tedaviye yanıt vermeyenler dahil), idrar yolu anormallikleri olan hastalarda tekrarlayan balanopostit ve tekrarlayan idrar yolu

enfeksiyonları (İYE) cerrahi müdahale endikasyonlarıdır [31-34] (LE: 2b). Erkek sünneti, hem üropatojenik hem de üropatojenik olmayan bakteriler açısından glans penisin bakteriyel kolonizasyonunu önemli ölçüde azaltır [35] (LE: 2b). Miksiyon sırasında sünnet derisinin basit balonlaşması sünnet için kesin bir endikasyon değildir.

Rutin yenidoğan sünneti, penis kanserini önlemek için endike değildir. Bir meta-analiz, fimozis öyküsü olmayan sünnetsiz hastalarda herhangi bir risk bulamadı [36]. Sünnet için kontrendikasyonlar şunlardır: akut lokal enfeksiyon ve penisin konjenital anomalileri, özellikle hipospadias veya gömük penis, çünkü rekonstrüktif bir prosedür için sünnet derisi gerekli olabilir [37, 38]. Koagülopatisi olan çocuklarda %1-5 komplikasyondan (kanama) kaçınmak için hemostatik ajanlar veya diatermik bıçak kullanılması durumunda sünnet yapılabilir [39, 40]. Çocukluk çağı sünneti kayda değer bir morbiditeye sahiptir ve tıbbi bir neden olmaksızın, epidemiyolojik ve sosyal yönleri de dikkate alınarak önerilmemelidir [41-45] (LE: 1b). Balanitis xerotica obliterans, sünnet sonrası mea patolojisi (darlık) ile ilişkilidir erkekde %20'ye kadar görülebilir ve adjuvan lokal steroid tedavisi önerilmektedir [16, 46].

Parafimozis tedavisi, ödemli dokunun manuel olarak sıkıştırılması ve ardından gergin sünnet derisinin glans penisin üzerine geri çekilmesi ile olur. Dar bant altına hiyalüronidaz veya %20 mannitol enjeksiyonu, sünnet derisinin serbest kalmasına yardımcı olabilir [47, 48] (LE: 3-4). Bu manevra başarısız olursa, konstriktif halkanın dorsal insizyonu gerekir. Lokal bulgulara göre hemen sünnet yapılabileceği gibi ikinci seansta da yapılabilir.

3.1.5. ***Komplikasyonlar***

Sünnet sonrası komplikasyonlar değişkenlik gösterir ve %0-30 arasında bildirilmiştir [45]. Yakın tarihli bir çalışmada Hung ve ark. 5 yıllık takip döneminde yeni doğan olmayanlarda %2.2, erken sünette ise (sünnetten sonraki 30 gün içinde) %2.9 oranında komplikasyon buldu. Yara iyileşmemesi, hemoraji, yara enfeksiyonu, mea darlığı, cilt fazlalığı ve tatmin edici olmayan kozmetik görünümün yanı sıra skar oluşumu ve gömük penis meydana gelebilir [49].

3.1.6 ***Takip***

Prepusta yapılan herhangi bir ameliyat, ameliyattan 4 - 6 hafta sonra erken takip gerektirir.

3.1.7. ***Fimozis tedavisi için kanıt ve tavsiyelerin özeti***

Kanıt özeti	**LE**
Fimozis tedavisi genellikle iki yaşından sonra veya ebeveynlerin tercihine göre başlar.	3
Primer fimoziste, üçüncü nesil kortikoid merhem veya krem ile konservatif tedavi, başarı oranı %80'in üzerinde olan birinci basamak tedavidir.	1b

Öneriler	**LE**	**Güç derecesi**
Primer semptomatik fimozisi tedavi etmek için kortikoid merhem veya krem önerin.	1b	Güçlü
Sünnet de bu sorunu çözecektir.	2b	Güçlü
Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu olan ve/veya idrar yolu anormallikleri olan hastalarda primer fimozisi tedavi edin.	2b	Güçlü
Liken skleroz veya skarlı fimozis durumunda sünnet yapılmalı.	2b	Güçlü
Parafimozis'i manuel olarak yeniden konumlandırarak tedavi edin ve başarısız olursa ameliyata geçin.	3	Güçlü
Asemptomatik prepusyal adezyonların geri çekilmesinden kaçının.	2b	Zayıf

3.2. İnmemiş Testis Yönetimi

3.2.1. ***Arka Plan***

Kriptorşidizm veya inmemiş testis, erkek yenidoğanlarda en sık görülen konjenital malformasyonlardan biridir. İnsidansı değişkenlik gösterir ve gestasyonel yaşa bağlıdır, tam zamanlı yenidoğanların %1.0-4.6'sını ve prematüre yenidoğanların %1.1-45'ini etkiler. Yaşamın ilk aylarında spontan inişin ardından, zamanında doğan erkek bebeklerin yaklaşık %1.0'inde bir yaşında hala inmemiş testis vardır [50]. Bu konjenital malformasyon, vakaların %30'una kadar her iki tarafı da etkileyebilir [51]. Her iki tarafta palpe edilemeyen veya inmemiş testisleri olan ve eşlik eden hipospadias gibi herhangi bir cinsel gelişim bozukluğu (DSD) belirtisi olan yenidoğan vakalarında acil endokrinolojik ve genetik değerlendirme gereklidir [52].

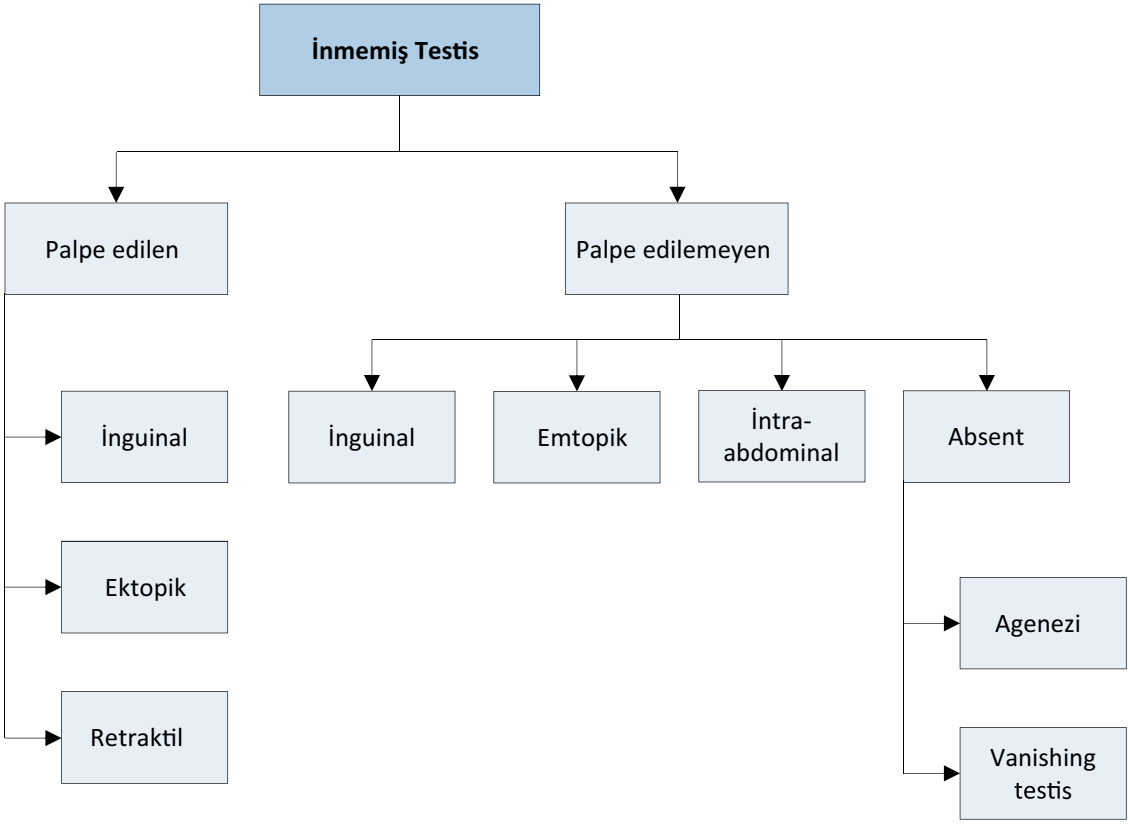
3.2.2 ***Sınıflandırma***

Kriptorşidizm terimi çoğunlukla inmemiş testislerle eş anlamlı olarak kullanılır. İnmemiş testislerin en kullanışlı sınıflandırması elle hissedilen ve hissedilmeyen testisleri ayırt etmektir ve klinik yönetime testislerin yeri ve

varlığına göre karar verilir (bkz. Şekil 1). Tüm inmemiş testislerin yaklaşık %80'i palpe edilebilir [53]. Edinilmiş inmemiş testisler, herni sonrası sıkışma nedeniyle veya kendiliğinden yükselen testis olarak adlandırılabilir.

Palpe edilebilen testisler, gerçek inmemiş testisleri ve ektopik testisleri içerir. Palpe edilemeyen testisler arasında karın içi, inguinal, absent (testis yokluğu) ve bazen de bazı ektopik testisler bulunur. En önemlisi, palpe edilebilen veya palpe edilemeyen testis tanısının çocuk genel anestezi altındayken doğrulanması gerekir, çünkü bu, inmemiş testisler için herhangi bir cerrahi işlemin ilk adımıdır.

Şekil 1: İnmemiş testislerin sınıflandırılması



3.2.2.1 Palpe edilebilir testis (Palpable)

İnmemiş Testis

Gerçek bir inmemiş testis, normal iniş yolundadır ancak skrotuma inerken yolda durmuştur. Lokasyona bağlı olarak testisler palpe edilebilir veya inguinal kanalda durmuş olduğu gibi palpe edilmeyebilir.

Ektopik Testis

Testisin konumu normal iniş yolunun dışında ve skrotumun dışındaysa, testis ektopik olarak kabul edilir. En yaygın anormal pozisyon yüzeyel inguinal kese içindedir. Bazen ektopik testis femoral, perineal, kasık, penil ve hatta kontralateral pozisyonda tespit edilebilir. Genellikle ektopik testisin kendiliğinden doğru pozisyona inme olasılığı yoktur; bu nedenle cerrahi müdahale gerektirir. Ayrıca ektopik testis pozisyonundan dolayı ele gelmeyebilir.

Retraktil Testis

Retraktil testisler, uygun bir skrotal pozisyona inişlerini tamamlamıştır, ancak normal iniş yolu boyunca tekrar supraskrotal bir pozisyonda bulunabilirler. Bunun nedeni aşırı aktif kremasterik reflekstir [54]. Rekraktil testisler, skrotuma kadar kolayca manipüle edilebilir ve en azından geçici olarak orada kalabilir.

Genellikle boyut ve kıvam açısından normaldirler. Ancak, normal olmayabilirler ve üçte biri kadar yükselip inmeyebileceğinden dikkatle izlenmelidir [55].

3.2.2.2 Palpe edilemeyen testisler (Non-palpable)
Ele gelmeyen testislerin, %50-60'ı karın içi, kanaliküler veya peeping (iç kasık halkasının hemen içinde). Kalan %20'si absent ve %30'u atrofik veya ilkeldir.

Karın İçi Testisler
Karın içi testislerin çoğu iç kasık halkasına yakın olmak üzere farklı pozisyonlarda yer alabilir. Bununla birlikte, olası yerler arasında böbrek, karın ön duvarı ve retrovezikal boşluk bulunur. Açık bir iç kasık halkası durumunda, testis kasık kanalına bakıyor olabilir.

Olmayan Testis
Monorşidizm, inmemiş testisli erkek çocukların %4'ünde ve anorşidizm (iki taraflı yokluk) < %1'de tanımlanabilir. Muhtemel patojenik mekanizmalar arasında testis agenezisi ve intrauterin torsiyon sonrası atrofi yer alır ve ikincisi büyük olasılıkla gonadal damar torsiyonu ile normal bir testisin intrauterin enfarktüsüne bağlıdır. Bu durum için yaygın olarak "kaybolan testis" terimi kullanılmaktadır [56].

3.2.3. ***Tanısal Değerlendirme***
Öykü alma ve fizik muayene, inmemiş testisli erkek çocukları değerlendirmede anahtardır. Farklı görüntüleme modalitelerini kullanan lokalizasyon çalışmaları genellikle herhangi bir ek fayda sağlamaz.

3.2.3.1. Hikaye
Ebeveynlerden hormonal maruziyet ve genetik veya hormonal bozukluklar dahil olmak üzere anneye ve babaya ait risk faktörleri sorulmalıdır. Çocuğun daha önce inmiş testis öyküsü varsa, bu testiküler yükselmeyi düşündürebilir [57]. Önceki kasık ameliyatı, sıkışma nedeniyle sekonder inmemiş testislerin göstergesidir.

3.2.3.2. Fizik Muayene
İnmemiş testis, parmaklarla inguinal kanal boyunca dikkatli bir şekilde pubis bölgesine doğru, belki de kayganlaştırıcı yardımıyla ilerletilerek takip edilir. Muhtemel bir inguinal testisin parmakların altında zıpladığı hissedilebilir [58]. Sırtüstü pozisyonda ele gelmeyen bir testis, çocuk oturma veya çömelme pozisyonundayken aşikar hale gelebilir. Normal iniş yolu boyunca herhangi bir testis belirlenemezse, olası ektopik lokasyonlar düşünülmelidir.

Tek taraflı palpe edilemeyen testis olması durumunda karşı testis muayene edilmelidir. Boyutu ve konumu önemli prognostik etkilere sahip olabilir. Herhangi bir telafi edici hipertrofi, testiküler yokluğu veya atrofiyi düşündürür [59]. Yine de bu, kompansatuar hipertrofi belirtisi yeterince spesifik olmadığı için cerrahi eksplorasyona engel değildir [60, 61].

Bilateral inmemiş testisler ve genital belirsizlik veya skrotal hiperpigmentasyon gibi DSD'lerin herhangi bir kanıtı veya işareti durumunda, endokrinolojik ve genetik değerlendirmeyi içeren daha fazla değerlendirme zorunlu hale gelir [62].

3.2.3.3. Görüntüleme Çalışmaları
Görüntüleme çalışmaları, bir testisin var olup olmadığını kesin olarak belirleyemez [63]. Ultrason (US), testisi güvenle saptamak veya karın içi testisin yokluğunu saptamak için tanısal duyarlılıktan yoksundur [64]. Sonuç olarak, inmemiş testisler için US veya Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) [65] gibi farklı görüntüleme modalitelerinin kullanımı sınırlıdır ve sadece belirli ve seçilmiş klinik senaryolarda (örn. DSD şüphesi olan vakalarda Müllerian yapılarının tanımlanması) önerilir. [64].

3.2.4. ***Yönetim***
Tedaviye altı aylıkken başlanmalıdır. Bu yaştan sonra inmemiş testisler nadiren iner [66]. Testisin skrotal yerleşimine yol açan her türlü tedavi on iki aya kadar veya en geç on sekiz aya kadar bitirilmelidir, çünkü o yaştaki inmemiş testislerin histolojik incelemesi, germ hücrelerinin ve Leydig hücrelerinin progresif kaybını zaten ortaya çıkarmıştır [67]. Tedavinin erken zamanlaması, aynı zamanda, tümör gelişimi riskinin yanı sıra spermatogenez ve hormon üretimi üzerindeki nihai yetişkin sonuçları tarafından da yönlendirilir [68].

3.2.4.1. Medikal Tedavi
Ne yazık ki, hormonal tedavi ile ilgili çalışmaların çoğu, heterojen ve karışık hasta popülasyonları, testis konumu, hormonal uygulama programları ve dozajları nedeni ile düşük kalitede olmuştur. Ek olarak, uzun vadeli veriler neredeyse tamamen eksiktir.

Hormon tedavisinin kısa vadeli yan etkileri, artan skrotal eritem ve pigmentasyon ve kasık kıllarının ve penis büyümesinin indüksiyonunu içerir. Bazı erkek çocuklar, insan koryonik gonadotropinin (hCG) intramüsküler enjeksiyonundan sonra ağrı yaşarlar. Bunların tümü, tedavi kesildikten sonra gerileme eğilimindedir [69, 70].

3.2.4.1.1. Testiküler İniş İçin Medikal Tedavi

Hormonal tedavide kullanılan hCG veya gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) testis inişinin hormonal bağımlılığına dayanır, fakat sadece %20'lik sınırlı bir başarı oranına sahiptir [71]. Ancak bu inen testislerin yaklaşık %20'sinin daha sonra tekrar yükselme riskinin olduğu göz önünde bulundurulmalıdır [72]. Genel olarak, başarı oranları testis konumuna bağlıdır. Tedaviden önce testis ne kadar yüksekte bulunursa, başarı oranı o kadar düşük olur, bu da testis pozisyonunun başarının önemli bir belirleyicisi olduğunu düşündürür [69]. Bazı yazarlar kombine hCG-GnRH tedavisini önermektedir. Ne yazık ki, veriler yetersiz ve tedavi grupları çeşitlidir. Bazı çalışmalar, monoterapiye yanıt vermeyenlerin %38'ine kadar başarılı bir düşüş bildirmiştir [73]. Panel konsensüsü, testis inişini sağlamak için hormonal tedavinin tavsiye edilmediği yönündedir (LE: 4).

Hcg

İnsan koryonik gonadotropini (hCG), endojen testosteron üretimini uyarır ve kas içi enjeksiyon yoluyla uygulanır. Çeşitli doz ve uygulama programları rapor edilmiştir. On dört gün boyunca gün aşırı 1.5 IU ve ağırlık bazlı dozlar arasında 3.0 IU'ya kadar kanıtlanmış bir fark yoktur [74]. Haftada bir kez 500 IU ve haftada üç kez 1.50 IU ile benzer yanıt oranları elde edilmiştir [75]. Bununla birlikte, dozlama sıklığının testis iniş oranlarını etkileyebileceğine dair kanıtlar vardır. Testiküler iniş açısından, 5 hafta boyunca haftalık daha düşük doz enjeksiyon, üç hafta boyunca yedi ila on günde bir daha yüksek doza göre daha üstün görünmektedir [76].

GnRH

Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) analogları (örn., buserelin ve gonadorelin) nazal spreyler olarak mevcuttur, böylece ağrılı intramüsküler enjeksiyonlardan kaçınılır. Tipik bir dozaj rejimi, dört hafta boyunca üç bölünmüş dozda günde 1.2 mg'dan oluşur. Başarı oranları, çoklu tedavi stratejileri ve heterojen hasta popülasyonları nedeniyle %9 ila %60 arasında değişmektedir [77].

3.2.4.1.2. Fertilite Potansiyeli İçin Medikal Tedavi

Hormonal tedavi fertilite endekslerini iyileştirebilir [77, 78] ve bu nedenle orşiopeksi için ek bir araç olarak kullanılabilir. GnRH ile cerrahi orşioliziz ve orşiopeksi öncesi (neo-adjuvan) veya sonrası (adjuvan) tedavi arasında, yaşamın sonraki dönemlerinde fertilitenin bir göstergesi olabilecek fertilite indeksinin artması açısından bir fark yoktur [79]. Testiküler histoloji üzerindeki bu etkinin erişkinliğe kadar devam edip etmediği hala bilinmemektedir, ancak çocukluk döneminde buserelin ile tedavi edilen erkeklerin, çocuklukta tek başına orşiopeksi veya plasebo tedavisi gören erkeklere kıyasla daha iyi semen analizlerine sahip oldukları gösterilmiştir [77].

hCG tedavisinin, yetişkinlikte testislerde akut inflamatuar değişiklikler ve azalmış testis hacmi dahil olmak üzere germ hücrelerinin artan apoptozisi yoluyla gelecekteki spermatogenez için zararlı olabileceği bildirilmektedir [80].

Hormonların kullanıldığı böyle bir yaklaşımdan fayda görebilecek inmemiş testisli erkek çocukların belirli alt gruplarının belirlenmesi zordur. Belirli gruplara ilişkin bu önemli verilerin yanı sıra uzun vadeli etkilere ilişkin ek destek hala eksik olduğundan, İskandinav konsensüsü hormonal tedaviyi önermemektedir [81]. Panelin fikir birliği, fertilite potansiyelini korumak için bilateral inmemiş testisli erkek çocuklarda GnRH analogları ile yukarıda açıklanan dozda endokrin tedavisi önermektir (LE: 4).

3.2.4.2. Cerrahi Tedavi

Eğer bir testis altı aylıkken (düzeltilmiş gebelik yaşına göre) inişini tamamlamamışsa ve o yaştan sonra testis inişinin gerçekleşmesi pek mümkün olmacağı için, sonraki yıl içinde ve en geç on sekiz aylıkken ameliyat yapılmalıdır [68]. Ek olarak, erken orşiopekside, gecikmiş cerrahide olmayan kısmi yakalanan testis büyümesi izlenebilir [79]. Tüm bu bulgular, altı ila on iki aylık arasında erken orşiopeksi yapılmasını önermektedir [66]. Ancak, 333 erkek çocuk üzerinde yakın zamanda yayınlanmış bir serinin gösterdiği gibi, yaşamın ilk yılında erken ve başarılı orşiopeksiye rağmen, sendromik olmayan inmemiş testisli erkek çocukların %25'e varan kısmı, hormonal ve histolojik verilere dayalı infertilite riski altında olabilir. Bu özellikle iki taraflı vakalar için geçerlidir, ancak tek taraflı vakaların yaklaşık %5'inde ek olarak testis biyopsilerinde de azalmış sayıda germ hücresi tespit edilmiştir [82].

3.2.4.2.1. Palpe Edilebilir Testisler

Palpe edilebilen testisler için acil müdahale, inguinal veya skrotal yaklaşım yoluyla orşidofunikolizis ve orşiopeksiyi içerir. İkinci yaklaşım, esas olarak, her bir yöntemin artıları ve eksileri birbirine karşı değerlendirilerek düşük konumlu, inmemiş testisler için ayrılmıştır [83].

3.2.4.2.1.1. İnguinal Orşiopeksi

İnguinal orşiopeksi, %92'ye varan yüksek başarı oranıyla yaygın olarak kullanılan bir tekniktir [84]. Önemli adımlar, gubernakulum testisin ikincil retraksiyonunu ve ayrılmasını önlemek için tüm kremasterik liflerin diseksiyonu ve bölünmesi ile testis ve spermatik kordun iç inguinal halka seviyesine mobilizasyonunu içerir. Pa-

tent prosesus vaginalis'in proksimal olarak iç halka seviyesinde bağlanması gerekir, çünkü tanımlanamayan veya yetersiz tamir edilmiş patent prosesus vajinalis orşiopeksi başarısızlığına yol açan önemli bir faktördür [85]. Bir apendiks testisin (Morgagni hidatik) çıkarılması gibi herhangi bir ek patolojiye dikkat edilmelidir. Bu anda testisin boyutu ölçülebilir ve epididimin testise olan bağlantısı değerlendirilip ve protokolde açıklanabilir. Bazı erkeklerde testis ve epididim arasında prognostik olarak fertilite için kötü olan önemli bir ayrışma vardır. Son olarak, mobilize testis hemi-skrotum içinde herhangi bir gerilim olmadan bir sub-dartos torbasına yerleştirilmelidir. Yukarıda bahsedilen teknikle elde edilen uzunluk hala yetersiz ise, skrotuma düz bir seyir sağlamak için inferior epigastrik damarların bölünmesi ve spermatik kordun mediale transpoze edilmesinden oluşan Prentiss manevrası bir seçenek olabilir [86].]. Tespit dikişleri ile ilgili olarak gerekirse tunika vajinalis ile dartos kasları arasına yapılmalıdır [87]. Orşiopeksi nedeniyle ameliyat edilen bir testisin lenf drenajı, yüksek retroperitoneal drenajdan iliak ve inguinal drenaja dönüşmüş olabilir ve bu durum daha sonraki malignite durumunda önemli hale gelebilir [88].

3.2.4.2.22 Skrotal Orşiopeksi

Düşük konumlu, palpe edilebilen inmemiş testis, gubernakulumun bölünmesi dahil olmak üzere bir skrotal insizyonla sabitlenebilir ve açıklığı kontrol etmek için prosesus vajinalisin açılması gerekir [89]. Aksi takdirde, skrotumdaki fiksasyon inguinal yaklaşıma uygun olarak gerçekleştirilir. Vakaların %20 kadarında, ilişkili bir kasık fıtığını düzeltmek için kasık kesi yapılması zorunlu olacaktır [90]. Herhangi bir testis veya epididimal uzantı kolayca tanımlanabilir ve çıkarılabilir. Sistematik bir derleme, genel başarı oranlarının %88 ile %100 arasında değiştiğini, nüks ve ameliyat sonrası testiküler atrofi veya hipotrofi oranlarının < %1 olduğunu göstermektedir [83]. Yakın zamanda yayınlanmış bir başka sistematik derleme ve meta-analiz, yara enfeksiyonu, testis atrofisi, testis yeniden yükselme ve palpe edilebilen düşük konumlu inmemiş testis için fıtık dahil olmak üzere ameliyat sonrası komplikasyonlarla ilgili benzer sonuç verilerini ortaya çıkardı. Tek anlamlı fark, daha kısa ameliyat süresiydi [91].

3.2.4.2.2. Palpe Edilemeyen Testisler

Palpe edilemeyen testisler için cerrahi, testis olup olmadığını açıkça belirlemelidir [92]. Bir testis bulunursa, onu çıkarmak veya skrotuma indirmek için karar verilmelidir. Ameliyatta önemli bir adım, çocuk genel anestezi altındayken kapsamlı bir yeniden muayenedir, çünkü önceden palpe edilemeyen bir testis belirlenebilir ve daha sonra yukarıda açıklandığı gibi standart inguinal orşiopeksi cerrahi yaklaşımı değiştirebilir. Aksi takdirde, karın içi testisi bulmanın en kolay ve en doğru yolu tanısal laparoskopidir [93]. Terapötik amaçlara ulaşmak için daha sonra çıkarma veya orşidoliz ve orşiopeksi aynı yaklaşım kullanılarak gerçekleştirilebilir [94]. Bazıları, prosedür sırasında olası laparoskopi ile kasık cerrahi eksplorasyonuyla başlama eğilimindedir [95]. Eğer ipsilateral skrotal gelişmemiş dokudan şüpheleniliyorsa ve kontralateral kompansatuar testis hipertrofisi mevcutsa, gelişmemiş dokunun skrotal insizyonla çıkarılmalı, böylece kaybolan testis varlığının doğrulanması laparoskopi ihtiyacını ortadan kaldıran bir seçenektir [96].

Palpe edilemeyen testisler için laparoskopi sırasında, olası anatomik bulgular arasında kasık kanalına giren spermatik damarlar (%40), karın içi (%40) veya peeping (%10) testis veya kör uçlu spermatik damarlar kaybolan testis(%10) varlığını doğrulayabilir. [97].

Eğer vanishing bir testis varsa, kör uçlu spermatik damarlar açıkça tanımlandıktan sonra prosedür sonlandırılır. Damarlar inguinal kanala girerse, inguinal eksplorasyonda atrofik bir testis veya standart orşiopeksi yapılması gereken sağlıklı bir testis bulunabilir [98]. Peeping testis, skrotuma laparoskopik olarak veya inguinal insizyon yoluyla yerleştirilebilir [99]. Karın içi testisin yerleştirilmesi bazen cerrahi bir zorluk olabilir. Genellikle, internal inguinal halkanın > 2 cm üzerinde bulunan testisler, testis damarları bölünmeden skrotuma ulaşamayabilir [100]. Bu şartlar altında Fowler-Stephens orşiopeksi bir seçenek olabilir [101] (bkz. Şekil 2).

Fowler-Stephens prosedürünün temel özelliklerini, deferansiyel arter ve kremasterik damarlar yoluyla kollateral arter beslemesinin korunması ile birlikte testis damarlarının proksimal kesilmesi ve transeksiyonu oluşturur. Son zamanlarda, düşük spermatik damar ligasyonu ile yapılan bir modifikasyon, testiküler arterden deferansiyel artere kan beslemesine izin vererek popülerlik kazanmıştır. Ek bir avantaj, daha sonraki skrotal yerleşimi kolaylaştırmak için daha uzun bir yapıya yol açan peritoneal insizyonun konumudur [102]. Bu yaklaşımların doğası gereği, kollateral kan akımı yetersizse testis hipotrofi veya atrofi riski altındadır [103]. Tek aşamalı Fowler-Stephens tekniğinde testis sağkalım oranı, ameliyat sonrası Doppler-ultrason bulgularına göre %50 ile %65 arasında değişmektedir [104]. İki aşamalı prosedürler için başarı oranları %90'a kadar yükselir [105]. İkinci kısmın genellikle ilkinden altı ay sonra yapıldığı iki aşamalı orşiopeksinin avantajları, kollateral kan akımının gelişmesine izin vermesi ve daha fazla testis mobilitesi yaratmasıdır [106]. Ek olarak, gubernakulumun korunması da testiküler atrofi olasılığını azaltabilir [107]. Bir alternatif, başarı oranı %90'a varan mikrocerrahi oto-nakil olabilir. Ancak bu yaklaşım yetenekli ve deneyimli cerrahlar gerektirir ve sınırlı sayıda merkezde gerçekleştirilir [108].

3.2.4.2.3. Cerrahi Tedavi Komplikasyonları

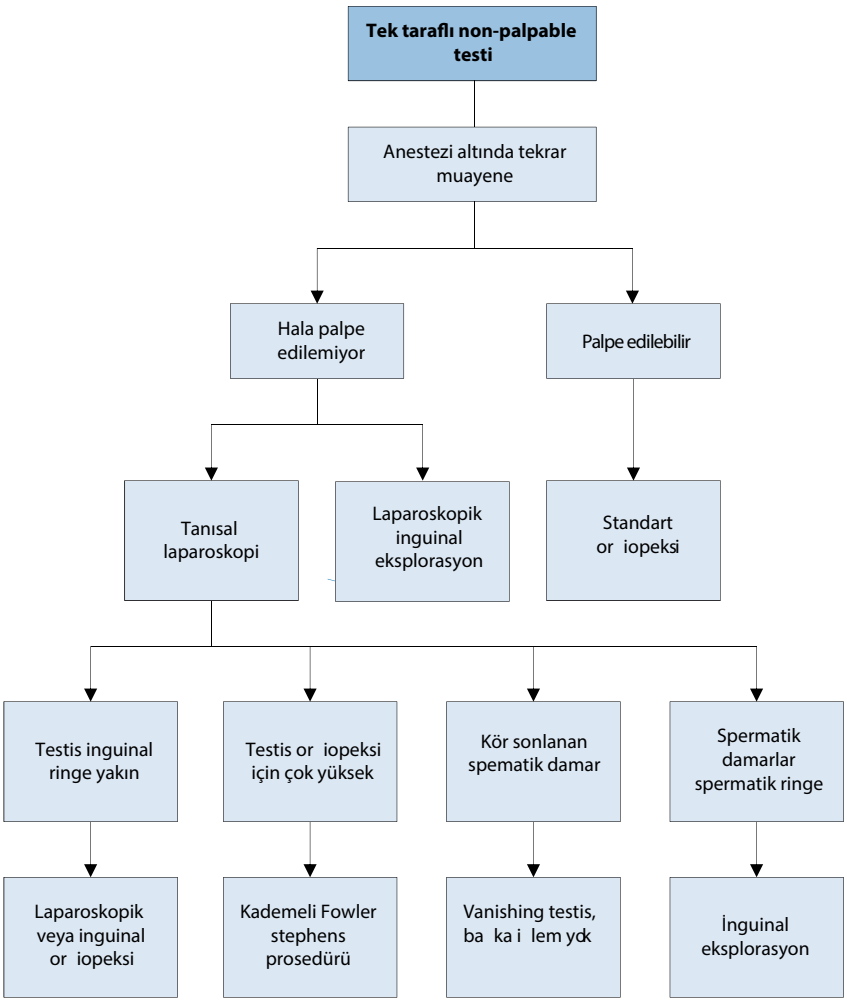
Cerrahi komplikasyonlar genellikle nadirdir ve testiküler atrofi en ciddisidir. Sistematik bir makale, primer orşiopeksi için genel atrofi oranını %1.83, tek aşamalı Fowler-Stephens prosedürü için %28.1 ve iki aşamalı yaklaşım için %8.2 olduğunu ortaya koydu [109]. Diğer nadir komplikasyonlar ise lokal yara enfeksiyonu, yara açılması ve hematomun yanı sıra testis yükselmesi ve vas deferens yaralanmasıdır.

3.2.4.2.4. Puberte Sonrası İnmemiş Testisler için Cerrahi Tedavi

Daha önce herhangi bir tedavi öyküsü olmayan, tek taraflı inguinal inmemiş testis ve normal kontralateral testis tanısı alan 51 erkek üzerinde yapılan bir çalışma, histolojik değerlendirmede çok çeşitli değişiklikler göstermiştir. Çalışma popülasyonunun yaklaşık yarısı, farklı olgunlaşma seviyelerinde hala önemli germ hücre aktivitesine sahipti. Önemli olarak, intratübüler germ hücreli neoplazi insidansı %2 idi [110].

Panel konsensüsü, inmemiş testis ve normal kontralateral testis skrotal pozisyonda olan puberte sonrası erkek çocuklarda orşiektomi önermektedir.

Şekil 2: Tek taraflı inmemiş testis tedavisi



3.2.5. İnmemiş Testis ve Fertilite

İnmemiş testislerin fertilite ile ilişkisi [111] literatürde kapsamlı bir şekilde tartışılmaktadır ve bu ilişki; germ hücre kaybı, bozulmuş germ hücre olgunlaşması [112], Leydig hücre azalması ve testiküler fibrozis gibi birçok faktörün bir sonucu gibi görünmektedir[113].

Tek taraflı inmemiş testisli erkek çocukların fertilite oranı daha düşük olsa da, çift taraflı inmiş testisli erkeklerle aynı babalık oranına sahiptirler. İki taraflı inmemiş testisli erkek çocuklar hem daha düşük fertilite hem de babalık oranlarına sahiptir. Fertilite oranı, çiftlerin birey veya nüfus başına doğan yavru sayısı iken, baba olmak; babalığın gerçek potansiyelini yansıtır [114]. İnmemiş testis için cerrahi müdahalenin yapıldığı yaş, yaşamın sonraki dönemlerinde doğurganlık için önemli bir öngörücü faktör gibi görünmektedir. Endokrinolojik çalışmalar, iki yaşında orşiopeksi uygulanan erkeklerde, daha sonra ameliyat olan bireylere kıyasla daha yüksek inhibin-B ve daha düşük folikül uyarıcı hormon (FSH) düzeylerini ortaya çıkardı; bu, daha erken orşiopeksi yararının göstergesidir [115]. Ek olarak, diğer çalışmalar inmemiş testis ile artan germ hücreleri ve Leydig hücreleri kay-

bı arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir ki bu da hızlı orşiopeksinin doğurganlığın korunması için önemli bir faktör olduğunu düşündürür [116]. Tedavi edilmemiş bilateral inmemiş testisler için yapılan sonuç çalışmaları, %100'ünün oligospermik ve %75'inin azospermik olduğunu ortaya koydu. Bilateral inmemiş testis için başarıyla tedavi edilenlerin %75'i hala oligospermik ve %42'si azospermik olarak kalmaktadır [113].

Özetle, inmemiş testislerin erken cerrahi ile düzeltilmesi, fertilite potansiyelinin korunması için 12 aylıktan önce ve en geç 18 aylıkken şiddetle tavsiye edilir [67].

3.2.6. ***İnmemiş Testis ve Malignite***

İnmemiş testis tedavisi gören erkek çocuklarında testis malignitesi geliştirme riski artar. Bu nedenle hem ergenlik sırasında hem de sonrasında tarama ve kendi kendine muayene tavsiye edilir [117]. Bir İsveç çalışması inmemiş testis cerrahisi yapılan yaklaşık 17.000 erkekten oluşan bir kohortta (56 testis tümörü gelişti), 210.000 kişi-yıl takip sonunda, ergenlik başlangıcından önce inmemiş testis tedavisinin testis kanseri riskini azalttığını gösterdi. On üç yaşından önce orşiopeksi yapılanlarda göreceli testis kanseri riski, İsveç genel popülasyonuna kıyasla 2.2 idi; bu, on üç yaşından sonra tedavi edilenler için 5.4'e yükseldi [118].

Literatürde sistematik derleme ve meta-analizi, puberte öncesi orşiopeksinin testis kanseri riskini azaltabileceği ve inmemiş testisli erkek çocuklarda erken cerrahi müdahalenin endike olduğu sonucuna varmıştır [119].

3.2.7. ***İnmemiş Testis Yönetiminde Kanıt ve Önerilerin Özeti***

Kanıt Özeti	**LE**
İnmemiş bir testis, potansiyel spermatojenik kaybını önlemek için yaşamın erken dönemlerinde tedaviyi haklı çıkarır.	2a
Başarısız veya gecikmiş bir orşiopeksi, daha sonraki yaşamda testis malignitesi riskini artırabilir.	2a
Tedavi ne kadar erken olursa, fertilitenin bozulması ve testis kanseri riski o kadar düşük olur.	2a
Tek taraflı inmemiş testislerde fertilite hızı azalırken babalık oranı azalmaz.	1b
Bilateral inmemiş testislerde fertilite ve babalık oranları bozulur.	1b
İnmemiş testis için tercih edilen tedavi, skrotumun cerrahi olarak değiştirilmesidir.	1b
Palpe edilebilen testis genellikle cerrahi olarak inguinal bir yaklaşımla tedavi edilir.	2b
Palpe edilemeyen testise en sık laparoskopik olarak yaklaşılır.	2b
Hormon tedavisinin kullanımı konusunda fikir birliği yoktur.	2b

Öneriler	**LE**	**Güç Derecesi**
Retraktil testisler için tıbbi veya cerrahi tedavi önermeyin, bunun yerine ergenliğe kadar yıllık olarak yakından takip edin.	2a	Güçlü
On iki aylıktan önce ve en geç on sekiz aylıkken cerrahi orşidoliz ve orşiopeksi yapın.	2b	Güçlü
Olası cinsel gelişim bozuklukları için bilateral palpe edilemeyen testisleri olan erkek yenidoğanları değerlendirin.	1b	Güçlü
Karın içi testisin yerini belirlemek için tanısal laparoskopi yapın.	1a	Güçlü
Tek taraflı inmemiş testislerde hormon tedavisinin gelecekteki babalık için hiçbir faydası yoktur.	2a	Güçlü
Bilateral inmemiş testis durumunda endokrin tedavisi önerin.	4	Zayıf
Hastayı/ebeveyni, ergenlik sonrası veya daha büyük bir erkek çocukta inmemiş testis ile daha sonraki malignite riski hakkında bilgilendirin ve skrotal pozisyonda kontralateral normal testis olması durumunda çıkarılmasını tartışın.	3	Zayıf

3.3. Prebubertal Erkeklerde Testis Tümörleri

3.3.1. ***Giriş***

Testis tümörleri, tüm pediatrik solid tümörlerin yaklaşık %1-2'sini oluşturur [120]. Prepubertal erkek çocuklarda testis tümörleri, ergen ve yetişkin erkeklerde testis tümörlerinden birkaç yönden farklılık gösterir: daha düşük insidansa sahiptirler, farklı bir histolojik dağılıma sahiptirler (teratomlar ve yolk sac tümörleri daha yaygın ve germ hücreli tümörler daha az yaygındır) ve yaygınllığı daha azdır. Daha sıklıkta iyi huyludur. Yakın tarihli bir epidemiyolojik çalışma, 15 yaşın altındaki çocuklarda insidansın en yüksek Asya (milyonda 4.2) ve Güney Amerika'da (milyonda 5) ve en düşük Avrupa (milyonda 2.1) ve Kuzey Amerika'da (milyonda 2.5) olduğunu göstermiştir. Bu, en yüksek insidansın Avrupa'da (milyonda 137.4) ve Kuzey Amerika'da (milyonda 94.9)

olduğu ergen ve genç erişkinlerdeki insidansın aksine, Güney ve Orta Amerika ve Asya'da (milyonda 27.1) daha düşük bir insidans gözlendi [121]. Prepubertal erkek çocuklarda yaş dağılımı için iki yaş civarında küçük bir tepe noktası vardır [122]. Bazı yeni çalışmalar, tümörlerin %60-75'inin iyi huylu olduğunu göstermiştir [120,123-127]. Çocuklarda intratübüler neoplazi (TIN) pratikte yoktur [128-131]. Testis tümörleri genel olarak germ hücreli veya stromal tümörler olarak sınıflandırılabilir. Spesifik bir tümör tipi, germ hücreli ve stromal hücreli tümör tiplerini içeren gonadoblastomdur ve neredeyse sadece cinsel farklılaşma bozukluklarında ortaya çıkacaktır [132].

Son 30 yılda, çocukluktaki testis tümörleri ile erişkinlikteki testis tümörleri arasında sadece fark ve insidans açısından değil [121], aynı zamanda histoloji açısından da [128] temel bir fark olduğu açıkça gösterilmiştir. Prepubertal erkek çocuklarda, çoğu intratestiküler tümör iyi huylu iken, ergenlik sonrası tümörler büyük olasılıkla malignidir.

3.3.2. ***Klinik Başvuru***

Klinik başvuru sebebi hastaların %90'ından fazlasında ebeveyn, hekim veya hastanın kendisi tarafından saptanan ağrısız skrotal kitledir. Travma, ağrı veya fıtık öyküsü nadirdir. %15 – 50 oranında hidrosel bulunabilir [124,133]. Erken ergenlik başlangıcı (örn. erken penis ve prepubik saç büyümesi) ile birlikte yüksek testosteron ve düşük gonadotropin düzeyleri olan erkek çocuklarda, bir Leydig hücre tümörü dışlanmalıdır [134].

Skrotal kitle ile başvuran hastalarda ayırıcı tanı olarak paratestiküler tümörler de düşünülmelidir. Bununla birlikte, bunlar intratestiküler tümörlere kıyasla daha az yaygındır. Paratestiküler tümörlerin spektrumu, leiomyom, fibroma, lipom, hemanjiyom, kistik lenfanjiyom ve lipoblastom gibi iyi huylu tümörlerin yanı sıra mükemmel prognozlu paratestiküler rabdomiyosarkom gibi malign tümörleri ve yüksek nüks oranına sahip nadir melanotik nöroektodermal bebeklik tümörü içerir. 135-138]. Çoğu iyi huylu olduğundan, ameliyat sırasında frozen kesit alınmalıdır. Benign tümörlerde organ koruyucu cerrahi yaklaşım tercih edilirken, malign tümörlerde standart orşiektomi yapılır.

3.3.3. ***Değerlendirme***

Teşhisi doğrulamak için yüksek çözünürlüklü ultrason (US) incelemesi (7.5 – 12.5 MHz), tercihen doppler ultrason gereklidir. Yakalama oranı neredeyse %100'dür [139-142]. Yüksek çözünürlüklü US ile mikrolitiazis -gölgesi olmayan küçük hiperdens alanlar- prepubertal erkek çocuklarda giderek daha fazla görülmektedir. Yakın zamanda yapılan bir meta-analiz, 296 erkek çocuktan (<19 yaşında mikrolitiazis teşhisi konan) sadece 4'ünün testis tümörü geliştirdiğini ve bunların ikisinde daha önce karşı veya aynı tarafta testis tümörü bulunduğu gösterilmiştir [143]. Testis tümörü için ek risk faktörleri olan hastalarda mikrolitiazis ortaya çıkarsa, ebeveyn/hastalar artan risk hakkında bilgilendirilmeli ve inmemiş testis için tedavi edilen hastalara benzer şekilde düzenli kendi kendine muayene yapmaları için teşvik edilmelidir [144]. Düzenli sonografik takibin yararlı olduğuna dair hiçbir kanıt yoktur [143]. Mikrolitiazisli hastalarda infertilite riski daha yüksek olabilir ve bu hastalarda daha sonra herhangi bir infertilite belirtisi varsa, mikrolitiazis ve infertilitesi olmayan hastalara göre tümör gelişme riski daha yüksek görünmektedir [145]. Testiküler mikrolitiyazis vakalarında bile kontralateral tümör insidansının düşük olması nedeniyle, puberte öncesi erkek çocuklarda kontralateral testis biyopsisi için bir endikasyon yoktur.

Tümör belirteçleri kullanıldığında yaş dikkate alınmalıdır. İnsan koryonik gonadotropini (β-hCG), koryon karsinom, embriyonal karsinom veya seminomdan türetilir. Ancak bu tümörler puberte öncesi erkeklerde oldukça nadirdir ve bu nedenle β-hCG puberte öncesi erkeklerde yararlı değildir. Alfa-fetoprotein (AFP), yaşamın ilk aylarında duyarlılığı ve özgüllüğü açısından açık bir sınırlamaya sahiptir [133] ve serum konsantrasyonunun bilinen standart değerlere (< 10 ng/mL) ulaşması bazen on iki ayı bulabilir [127,146]. Yolk sac tümörlerinin > %90'ı tarafından üretilir. Teratomlar da AFP üretebilir, ancak yolk sac tümörleri kadar değildir [147]. Alfa-fetoprotein, herhangi bir terapötik müdahaleden (tümör enükleasyonu/orşiektomi) önce ölçülmeli ve ideal olarak işlem sırasında mevcut olmalıdır. Alfa-fetoproteinin serum biyolojik yarı ömrü beş gündür ve yüksek AFP'si olanlarda tümör rezeksiyonu/orşiektomiden beş gün sonra ölçülmelidir. Kesin histoloji mevcut olmadan önce bunun bir sonucu olmayacağından, ameliyat öncesi evrelemeye acil bir ihtiyaç yoktur.

3.3.4. ***Tedavi/Yönetim***

Testis tümörü şüphesi varsa intraoperatif frozen kesit seçeneği ile ameliyat yapılmalıdır. Bunu bir acil durum prosedürü olarak yapmak gerekli değildir. Ancak tanıyı doğrulamak ve ailevi kaygılardan kaçınmak için mümkün olan en kısa sürede, tercihen birkaç gün içinde operasyon planlanmalıdır. Mümkünse organ koruyucu cerrahi yapılmalıdır. Yakın zamanda yayınlanmış bir makale, organ koruyucu cerrahi uygulanan 227 hastadan sadece iki vakada (biri epidermoid kisti olan bir hastada ve biri matür teratomlu bir hastada) nüks olduğunu göstermiştir [148-150].

Orşiektomi, ancak ameliyat öncesi yüksek çözünürlüklü ultrasonda normal testiküler parankim artık saptanamıyorsa ve/veya 12 aylıktan büyük bir erkek çocukta AFP > 100 ng/mL ise: yolk sac tümörü şüphesi yüksekse düşünülebilir.

Cerrahi teknik için Panel inguinal yaklaşımdan yanadır. Ayrıca, organ koruyucu cerrahi yapıldığında damarların klemplenmesi daha iyi bir görüş avantajına sahiptir. Ancak literatürde damarların klemplenmesiyle tümörün yayılmasının önlendiğine dair bir kanıt yoktur. Mümkün olduğunda, tanıyı doğrulamak (kötü huylu tümöre karşı başlangıç) ve primerde gros veya mikroskobik tümörün kalmadığı mikroskobik olarak sınır negatif bir rezeksiyon yapılıp yapılmadığını doğrulamak için ameliyat sırasında frozen kesitlerle birlikte testis koruyucu cerrahi yapılmalıdır. tümör yatağı (R0 rezeksiyonu). R0 rezeksiyon durumunda tunika kapatılır ve testis skrotumda yerine yerleştirilir. R1 rezeksiyonu (tüm makroskopik hastalıkların çıkarılması, ancak mikroskobik sınırlar tümör için pozitif) durumunda, malign veya potansiyel malign bir tümörde frozen kesit ile doğrulanırsa, ameliyatla aynı anda bir orşiektomi yapılmalıdır. Frozen kesitte intraoperatif negatif sınırlara rağmen son patoloji daha sonra malign bir tümörde R1 rezeksiyonu gösterirse, inguinal orşiektomi güvenle yapılabilir.

Malign tümörü (yolk sac tümörü, olgunlaşmamış teratom) olan hastalarda, karın MRG ve göğüs BT taraması dahil olmak üzere evreleme yapılmalıdır. Organa sınırlı olmayan bir tümör şüphesi varsa, hasta bir pediatrik onkologa sevk edilmelidir. Nadiren Granulosa hücreli tümör teşhisi konan hastalarda, büyümüş lenf nodlarını dışlamak için karın görüntülemesi mantıklıdır, çünkü bu potansiyel olarak malign bir tümör olabilir; Sertoli veya Leydig hücre tümörü olanlarda, %10 malign olduğundan ve erişkin literatüründe metastazlar kemoterapi veya radyasyona çok iyi yanıt vermediğinden MRG önerilir [151,152]. Yetişkin testis tümörleri için 2015 tarihli TNM sınıflandırması, malign tümörlü hastalarda kullanılabilir [153]. İyi huylu tümörlerde (matür teratom, epidermoid kistler) başka evrelemeye gerek yoktur.

3.3.5. ***Prepubertel Erkeklerde Tümör Varlığı***

Teratomlar genellikle puberte öncesi çocuklarda iyi huyludur ve intratestiküler tümörlerin en büyük oranını oluşturur (yaklaşık %40) [120,154]. Ortalama 13 aylık (0-18 ay) yaşta ortaya çıkarlar. Sadece adolesan ve erişkinlerde malign tümörler olarak kabul edilmelidir. Histolojik olarak, üç ilkel embriyolojik germ hücre katmanının (ektoderm, mezoderm ve endoderm) bir kombinasyonundan oluşabilirler. Bu elementlerin çoğu mikroskobik olarak olgun elementler gösterir [155]; bununla birlikte, bu yaş grubunda bazı olgunlaşmamış teratomlar da bildirilmiştir [156]. Yolk sac tümörünün odak alanları gibi herhangi bir malign potansiyeli dışlamak için örneğin tamamı araştırılmalıdır. US incelemesinde bir miktar kalsifikasyonla birlikte heterojen bir tablo görülür [157] ve bir bebekte AFP 100 ng/mL'den az olmalıdır. Organ koruyucu cerrahiden sonra literatürde sadece bir nüks bildirilmiştir [150].

Epidermoid kistler ektodermal kökenlidir ve iyi diferansiye teratomlarla ilişkili görünmektedir; her zaman iyi huyludurlar [155]. Keratin üreten epitel, bir ABD'de hiperekojenik görünen keratinize-skuamöz-epitel birikintilerinden sorumludur [157]. Organ koruyucu cerrahi yapılmalıdır ve histoloji ile doğrulanırsa tanıdan on üç yıl sonra bir "nüks" bildirilmesine rağmen sürveyansa gerek yoktur [149].

Juvenil granüloza hücreli tümörler genellikle yaşamın ilk yılında, tipik olarak ilk altı ay içinde ortaya çıkar [158]. İyi sınırlıdırlar ve tipik bir sarı-ten rengi görünüme sahiptirler; 2/3'ü kistik elementlere sahiptir, 1/3'ü katıdır [158]. Stroma fibröz veya fibromiksoid olabilir. Şimdiye kadar, organ koruyucu cerrahiden sonra nüks bildirilmemiştir [158,159].

Testosteron üreten Leydig hücrelerinden kaynaklanan Leydig hücreli tümörler, yüksek testosteron ve düşük gonadotropin seviyeleri ile erken ergenlik başlangıcı olan erkek çocuklarda şüphelenilmelidir [134]. Hastalar genellikle altı ila on yaş arasındadır; tümörler sarı-kahverengi nodüllerle iyi sınırlıdır. Çocuklarda habis Leydig hücreli tümörler bildirilmemiştir ve organ koruyucu cerrahiden sonra bugüne kadarrapor edilmiş bir nüks yoktur [160,161]. Erişkin literatüründe %10'luk bir malignite oranı bildirilmektedir ve lenf nodu büyümesi olan olgularda bu metastazlar kemoterapi veya radyasyona çok iyi yanıt vermediğinden primer retroperitoneal lenfadenektomi tartışılmalıdır [162].

Sertoli hücreli tümörlerin yaklaşık 1/5'i çocuklarda görülür; genellikle yaşamın ilk yılındaırlar [163]. Pediatrik yaş grubunda, büyük hücreli kalsifiye Sertoli hücreli tümörler (LCCSCT) en yaygın tümör varyantıdır [164,165]. Carney veya Peutz-Jeghers sendromu [165-167] gibi karmaşık displastik sendromlu hastalarda ortaya çıkabilirler. Malign bir LCCSCT'nin histolojik tanısı olan bir vaka raporu [164] dışında, bildirilen diğer tüm tümörler iyi huyludur, bu nedenle organ koruyucu cerrahi yapılmalıdır.

Yolk sac tümörleri, baskın prepubertal malign germ hücreli tümörlerdir ve erkek çocuklarda prepubertal tümörlerin yaklaşık %15'ini temsil edebilir [120]. Ayrıca başka isimleri de vardır: endodermal sinüs tümörleri, jüvenil embriyonal karsinom, berrak hücreli karsinom, orchioblastoma, vitellineum, arkenteronoma ve bazen ekstraembriyonal mezoblastoma [168]. Histolojik olarak çoğunlukla katı, sarı-gri tümörlerdir. Genellikle yaşamın ilk iki yılında ortaya çıkar [169]. Tümörlerin %80-85'e kadarı organa sınırlıdır (Evre I) [170]. Tümör genellikle hematojen (göğüs) yayılır. Evre I hastalığı olanların yüzde yirmisi, önümüzdeki iki yıl içinde %20'sinde görünür metastaz geliştirebilir. Almanya'da yapılan bir çalışmada, Evre I'li 91 hastadan 14'ünde gözlem sonrası nüks görüldü - hepsi sadece kemoterapi ile tedavi edildi. Başlangıçta metastatik hastalığı olan beş kişiden dördü, radikal orşiektomiden sonra kemoterapi ile tedavi edildi [171]. Çin'de yakın zamanda yayınlanan bir seride, Evre I yolk kesesi tümörü olan 90 pediyatrik hastadan 21'i birincil kemoterapi almıştır. 21 kişiden birinde nüks olurken, ilk orşiektomi sonrası sürveyans yapılan 69 kişiden 29'unda nüks vardı. Genel dört yıllık sağkalım oranı %97.8 idi [169], Amerikan onkoloji grupları tarafından da hemen hemen aynı nüks oranı bildirilmiştir [172.173]. Bu nedenle Evre I hastalığı olan hastalarda (MRI-karın ve göğüs BT taramasında metastatik hastalık yok ve yaşa göre uyarlanmış normal AFP değerleri) iki ila üç ayda bir AFP ve MRG dahil pediatrik onkologlarla birlikte yakın takip en azından ilk iki ila üç yıl boyunca karın bölgesi önerilir [133]. Son serilerden birinde prognostik bir faktör olduğu gösterildiğinden, bu özellikle lenfatik damar invazyonu olanlarda önerilir [169]. Nüks vakalarında kemoterapi ulusal çalışma protokollerine göre pediatrik onkologlar tarafından uygulanmalıdır.

3.3.6. ***Takip***

Herhangi bir nüks ve/veya diğer anormallikleri saptamak için takip döneminde düzenli US muayenesi önerilir. Testis koruyucu cerrahi veya orşiektomi sonrası nüks gösteren az sayıda çalışma olduğundan takip aralığı ve süresi ile ilgili net bir öneri yapılamamaktadır. Bununla birlikte, ilk yıl içinde her üç ila altı ayda bir US muayenesi yapmak makul görünmektedir, çünkü şu anda çok az nüks tespit edilmiştir ve organ koruyucu cerrahiden sonra atrofi oranı son derece düşüktür [148]. Sadece malign tümörü olan hastalarda, ameliyatın ilk yılından sonra düzenli takip muayenesi makul görünmektedir (yukarıya bakınız). Leydig hücreli tümörü olan hastaların takibi endokrinolojik incelemeleri içermelidir. SEER veri tabanı kullanılarak, lokalize testis kanseri tanısı konan 14 yaşından küçük hastalarda testis maligniteleri için beş yıllık nispi sağkalım %97.4 ve uzak hastalığı olanlar için %72.6 idi [174].

3.3.7. ***Konjenital Adrenal Hiperplazi***

Konjenital adrenal hiperplazili (KAH) erkek çocuklar özel bir grubu temsil eder. Hastaların üçte birine kadar testiküler adrenal artık tümörleri (TART) vardır. Bu oran yaşla birlikte artar [175,176]. Adrenokortikotropik Hormonun (ACTH) patolojik uyarımı altında büyüyen ektopik adrenal hücreler olması daha olasıdır [177]. Malign potansiyelleri yoktur, ancak normal testis parankiminin yerini alarak doğurganlık üzerinde kalıcı bir etkiye sahip olabilirler [177,178]. Bu hastalara kriyoprezervasyon seçeneği ile birlikte ABD taraması ve doğurganlık konusunda tavsiye sunulmalıdır [178]. Bilindiği kadarıyla, tipik bir TART'lı hastalarda malign bir tümör tanımlanmamıştır. Sonuç olarak, bu hastalarda malign bir tümörü ekarte etmek için cerrahi müdahale endikasyonu çok dikkatli bir şekilde önerilmelidir.

Kanıt Özeti	**LE**
Prepubertal erkek çocuklarda testis tümörleri, adolesan ve erişkin hastalara göre daha düşük insidansa ve farklı histolojik dağılıma sahiptir.	2a
Prepubertal erkek çocuklarda testis tümörlerinin %60-75'i iyi huyludur.	3

Öneriler	**LE**	**Güç Derecesi**
Teşhisi doğrulamak için yüksek çözünürlüklü ultrason (7.5 – 12.5 MHz), tercihen bir doppler ultrason yapılmalıdır.	3	Güçlü
Testis tümörü olan prepubertal erkek çocuklarda ameliyattan önce alfa-fetoprotein (AFP) belirlenmelidir.	2b	Güçlü
Frozen kesit seçeneği ile cerrahi eksplorasyon yapılmalıdır, ancak acil bir operasyon olarak yapılmamalıdır.	3	Güçlü
Tüm iyi huylu tümörlerde organ koruyucu cerrahi yapılmalıdır.	3	Güçlü
Evreleme (MRI karın / BT göğüs) sadece metastazları dışlamak için malign tümörü olan hastalarda yapılmalıdır.	3	Güçlü

Manyetik rezonans görüntüleme, yalnızca potansiyel malign Leydig veya Sertoli hücreli tümörleri olan hastalarda lenf nodu büyümesini dışlamak için yapılmalıdır.	4	Zayıf
Organa sınırlı olmayan tümörü olan hastalar ameliyat sonrası pediatrik onkologlara yönlendirilmelidir.	4	Zayıf

3.4. Hidrosel

3.4.1. ***Epidemiyoloji, Etyoloji, Patofizyoloji***

Hidrosel, tunika vajinalisin parietal ve visseral tabakaları arasındaki sıvı toplanması olarak tanımlanır [179]. Primer hidroselin patogenezi, sekonder hidroselin aksine prosesus vajinalisin açıklığına dayanır. Processus vaginalis peritonei'nin eksik obliterasyonu, çeşitli tipte komünikan hidrosellerin oluşumuna neden olur; abdominal organların geçişine izin veren büyük bir açık prosesus vajinalis fıtık kliniği ile sonuçlanır [180]. Processus vaginalis'in spontan kapanmasının kesin zamanı bilinmemektedir. Yenidoğanların yaklaşık %80-94'ünde ve yetişkinlerin %20'sinde açıklık olur [181]. Orta kısmın açıklığı ile processus vaginalis tamamen tıkanırsa, kordda hidrosel oluşur. Yenidoğanlarda prosesus vaginalis açıklığının olmadığı skrotal hidrosellere de rastlanır [182]. Non-kominikan hidrosel, sıvının salgılanması ile geri emilimi arasındaki dengeye dayanır, minör travma, testis torsiyonu, epididimit, varikosel ameliyatına (lenfatiklerin ligasyonu nedeniyle) sekonder olarak ortaya çıkabilir veya kominikan veya non-kominikan hidroselin primer onarımından sonra ortaya çıkabilir.

3.4.2. ***Tanısal Değerlendirme***

Bir kominikan hidroselinin klasik tanımı, boyut olarak dalgalanan ve genellikle dolaşımla ilgili olan bir hidroselin tanımıdır. Öykü alma ve fiziksel inceleme ile teşhis edilebilir. Skrotumun transillüminasyonu, sıvı dolu bağırsak ve bazı prepubertal tümörlerin de transillüminasyon gösterebileceği akılda tutularak, vakaların çoğunda tanıyı sağlar [183,184]. Eğer tanı hidrosel ise, redüktabilite ve semtomatik öykü olmayacaktır. Şişme yarı saydam, pürüzsüz ve genellikle hassas değildir. İntraskrotal kitlenin karakteri hakkında herhangi bir şüphe varsa, skrotal US yapılmalıdır ve intraskrotal lezyonları saptamada %100'e yakın duyarlılığa sahiptir. Doppler US hidroselleri varikosel ve testis torsiyonundan ayırt etmeye yardımcı olur, ancak bu koşullara hidrosel de eşlik edebilir.

3.4.3. ***Yönetim***

Bebeklerin çoğunda, spontan düzelme eğilimi nedeniyle ilk on iki ay içinde hidroselin cerrahi tedavisi endike değildir [185] (LE: 2). Fıtık progresyonu nadir olduğundan ve inkanserasyon ile sonuçlanmadığından, ilk gözlemde çok az risk alınır [185]. Eşlik eden bir kasık fıtığı veya altta yatan testis patolojisi şüphesi varsa erken cerrahi endikedir [186,187] (LE: 2). On iki aylıktan sonra basit bir skrotal hidroselin kalıcılığı cerrahi düzeltme için bir gösterge olabilir. Bu tip hidroselin testis hasarı riski taşıdığına dair bir kanıt yoktur. Hidroselin doğal seyri, iki yaşından sonra zayıf bir şekilde belgelenmiştir ve sistematik bir incelemeye göre, mevcut uygulamayı destekleyecek iyi bir kanıt yoktur. Cerrahiyi geciktirmek, morbiditeyi artırmadan gerekli prosedürlerin sayısını azaltabilir [188].

Kontralateral hastalık sorunu, ilk muayene sırasında hem anamnez alma hem de fizik muayene ile ele alınmalıdır [189] (LE: 2). Non-kominikan hidrosel düşündüren geç başlangıçlı hidroselde, makul bir spontan düzelme şansı vardır (%75) ve altı ila dokuz aylık bir takip önerilir [190]. Pediatrik yaş grubunda, operasyon patent processus vaginalis veya skrotalin inguinal insizyonla ligasyonu ve distal güdüğün açık bırakılmasından oluşurken, kord hidroselinde kistik kitle eksize edilir veya çatısı açılmaz [184,186,191,192] (LE: 4). Uzman ellerde hidrosel veya kasık fıtığı onarımı sırasında testis hasarı insidansı çok düşüktür (%0,3) (LE: 3). Laparoskopik fıtık onarımı ile patent prosessus vajinalisin perkütan ligasyonu açık inguinal herni onarımına minimal invaziv bir alternatiftir [193,194]. Prosesus vaginalis peritonei komünikasyonunda kimyasal peritonit riski nedeniyle sklerozan ajanlar kullanılmamalıdır [184,186] (LE: 4). Skrotal yaklaşım (Lord veya Jaboulay tekniği) ikincil non-kominikan hidrosel tedavisinde kullanılır.

3.4.4. ***Hidrosel Yönetimi için Kanıt ve Önerilerin Özeti***

Kanıt Özeti	LE
Bebeklerin çoğunda, spontan düzelme eğilimi nedeniyle ilk on iki ay içinde hidroselin cerrahi tedavisi endike değildir. Fıtık progresyonu nadir olduğundan, ilk gözlemde çok az risk alınır.	2a
Pediatrik yaş grubunda, bir operasyon genellikle inguinal insizyon yoluyla patent processus vaginalis'in ligasyonunu içerir.	4

Öneriler	LE	Güç Derecesi
Bebeklerin çoğunda cerrahi tedaviyi düşünmeden önce on iki ay boyunca hidrosel gözlemleyin.	2a	Güçlü
Eşlik eden bir kasık fıtığı veya altta yatan testis patolojisi şüphesi varsa erken ameliyat yapın.	2b	Güçlü
İntraskrotal kitlenin karakteri hakkında şüpheniz varsa skrotal ultrason yapın.	4	Güçlü
Kimyasal peritonit riski nedeniyle sklerozan ajanlar kullanmayın.	4	Güçlü

3.5. Akut Skrotum

3.5.1. Epidemiyoloji, Etyoloji ve Patofizyoloji

Akut skrotum, en sık testis veya apendiks testisin torsiyonu veya epididimit/epididimo-orşitin neden olduğu pediatrik ürolojik bir acil durumdur [195-200]. Akut skrotal ağrının diğer nedenleri idiyopatik skrotal ödem, kabakulak orşiti, varikosel, skrotal hematom, inkarsere herni, apandisit veya sistemik hastalıklardır (örn. Henoch-Schönlein purpurası) [201-213]. Travma ayrıca travma sonrası hematomlar, testis kontüzyonu, rüptür, dislokasyon veya torsiyon nedeniyle akut skrotumun bir nedeni olabilir [214-219]. Skrotal yağ nekrozunun, puberte öncesi aşırı kilolu erkek çocuklarda soğuğa maruz kaldıktan sonra hafif-orta dereceli skrotal ağrının nadir bir nedeni olduğu da bildirilmiştir [220].

Bu bölümde testis torsiyonu ve epididimit, enfeksiyonlarla ilgili bölümde ise tekrarlayan epididimit tartışılmıştır. Testis torsiyonu en sık yenidoğan ve puberte döneminde meydana gelirken, apendiks testis torsiyonu daha geniş bir yaş aralığında meydana gelir [221]. Epididimit iki yaş grubunu etkiler: bir yıldan az ve on iki ila on beş yıl [222.223]. Bir çalışma, epididimitin yıllık insidansını 1000 çocuk başına yaklaşık 1.2 olarak öngörmüştür [224].

Testisin perinatal torsiyonu en sık doğum öncesi oluşur. Bilateral torsiyon tüm perinatal vakaların %11-21'ini oluşturur [225]. Perinatal torsiyon vakalarının çoğu, puberte sırasında meydana gelen olağan intravajinal torsiyonun aksine, ekstravajinaldir.

3.5.2. Tanısal Değerlendirme

Hastalar yenidoğan torsiyonu dışında genellikle skrotal ağrı ile başvururlar. Kusma ile birlikte ağrının ani başlangıcı, testis veya apendiks testis torsiyonu için tipiktir [226,227].

Genel olarak, epididimit (%31) ile karşılaştırıldığında, testis torsiyonunda (%69 on iki saat içinde ortaya çıkar) ve apendiks testis torsiyonunda (%62) başvuru sırasındaki semptomların süresi daha kısadır [197,198,223]. Puberte öncesi erkeklerin, postpubertal erkeklere kıyasla, atipik semptomlar ve gecikmiş sunum ve tanı ile başvurma olasılığı daha yüksektir, bu da gecikmiş cerrahi müdahaleye ve daha yüksek orşiektomi oranına yol açar [228].

Erken evrede, ağrının yeri tanıya yol açabilir. Akut epididimitli hastalarda hassas epididim görülürken, testis torsiyonu olan hastalarda hassas testis olması daha olasıdır, apendiks testis torsiyonu durumunda testisin üst kutbunda izole hassasiyet olabilir [223]. Testisin anormal (yatay) pozisyonu, testis torsiyonunda epididimitten daha sık görülür [197]. Kremasterik refleksin yokluğunu araştırmak, testis torsiyonu için %100 duyarlılık ve %66 özgüllük ile basit bir yöntemdir [222,227] (LE: 3). Skrotumun elevasyonu epididimit şikayetlerini azaltabilir ancak testis torsiyonunda azaltmaz.

Ateş, epididimitte daha sık görülür (%11-19). Klasik bir "mavi nokta" belirtisi, apendiks testis torsiyonu olan hastaların yalnızca %10-23'ünde bulundu [196,197,222,229]. Çoğu durumda, yalnızca öykü ve fizik muayeneye dayalı olarak akut skrotumun nedenini belirlemek kolay değildir [195-200,222,229]. Pozitif idrar kültürü sadece epididimitli birkaç hastada bulunur [199,222,229,230]. Normal bir idrar tahlilinin epididimiti dışlamadığı unutulmamalıdır. Benzer şekilde, anormal bir idrar tahlili testis torsiyonunu dışlamaz.

Doppler US, %63.6-100 duyarlılık ve %97-100 özgüllük, %100 pozitif prediktif değeri ve %97.5 negatif prediktif değeri ile akut skrotumu değerlendirmek için yararlıdır [231-236] (LE: 3). Doppler US kullanımı, akut skrotumu olan ve skrotal eksplorasyon yapılan hasta sayısını azaltabilir, ancak yapana bağlıdır ve puberte öncesi hastalarda uygulanması zor olabilir [233,237]. Ayrıca torsiyonun erken evrelerinde ve kısmi veya aralıklı torsiyonda yanıltıcı bir arteriyel akım gösterebilir. Önemli olan, kalıcı arteriyel akışın testis torsiyonunu dışlamamasıdır. Testis torsiyonu olan 208 erkek çocuğu içeren çok merkezli bir çalışmada, %24'ünde normal veya artmış testis vaskülarizasyonu vardı [233]. Her zaman karşı tarafla karşılaştırma yapılmalıdır.

Spermatik kord dönüşünün doğrudan görüntülenmesi için yüksek çözünürlüklü US (HRUS) kullanılarak %97.3 duyarlılık ve %99 özgüllük ile daha iyi sonuçlar bildirilmiştir [233,238] (LE: 2). Sözde pozitif girdap işareti (spiral benzeri bir modelin varlığı), sırasıyla 0,73 (%95 GA:, 0,65-0,79) ve 0,99 (%95 GA:, 0,92-0,99) bir havuzlanmış duyarlılığa ve özgüllüğe sahiptir. , ve testis torsiyonu için kesin bir işaret olarak görülebilir. Ancak yenidoğanlardaki rolü sınırlıdır [239].

Sintigrafi ve daha yakın zamanda, skrotumun dinamik kontrastlı MRG' de US ile karşılaştırılabilir bir duyarlılık ve özgüllük sağlar [240-243]. Bu incelemeler, tanı olasılığı daha düşük olduğunda ve testis torsiyonu hala öykü ve fizik muayeneden çıkarılamıyorsa kullanılabilir. Bu, acil müdahale için aşırı gecikmeler olmadan yapılmalıdır [229].

Erkek çocuklarda akut epididimit tanısı temel olarak klinik kanıya ve ek araştırmalara dayanır. Bununla birlikte, Doppler US ile ekstra-testiküler nodül kanıtının yokluğunda sekonder inflamatuar değişikliklerin bulgularının, apendiks testis torsiyonu olan çocuklarda hatalı bir epididimit tanısı önerebileceği unutulmamalıdır [244]. Akut epididimitli puberte öncesi erkek çocuklarda altta yatan ürogenital anomali insidansı %25-27.6'dır. Akut epididimitli tüm çocuklarda tam ürolojik değerlendirme hala tartışmalıdır [199,222,224].

3.5.3. Yönetim

3.5.3.1. Epididimit

Ergenlik öncesi erkek çocuklarda etiyoloji genellikle belirsizdir ve yaklaşık %25'inde altta yatan bir patoloji vardır. İdrar kültürü genellikle negatiftir ve daha büyük erkek çocukların aksine cinsel yolla bulaşan bir hastalık çok nadirdir.

Antibiyotik tedavisi, sıklıkla başlanmasına rağmen, çoğu durumda idrar tahlili ve idrar kültürü bakteriyel bir enfeksiyon göstermedikçe endike değildir [224,245]. Epididimit genellikle kendi kendini sınırlar ve destekleyici tedaviyle (yani minimum fiziksel aktivite ve analjezikler) herhangi bir sekel bırakmadan iyileşir (LE: 3). Bununla birlikte, bakteriyel epididimit apse veya nekrotik testis ile komplike olabilir ve cerrahi eksplorasyon gereklidir [246].

3.5.3.2. Testis torsiyonu

Testisin manuel detorsiyonu anestezi olmadan yapılır ve mümkünse tüm hastalarda denenmelidir, çünkü iyileştirilmiş cerrahi kurtarma oranları ile ilişkilidir [247]. Ağrı artmadıkça veya bariz bir direnç yoksa, başlangıçta testis - kitap açar gibi - dışa doğru döndürülerek yapılmalıdır. Başarı, fizik muayenede tüm semptomların ve normal bulguların hemen giderilmesi olarak tanımlanır [248] (LE: 3). Doppler US rehberlik için kullanılabilir [249]. Başarılı detorsiyondan sonra bilateral orşiopeksi hala gereklidir. Bu, seçmeli bir prosedür olarak değil, detorsiyonun hemen ardından yapılmalıdır. Bir çalışma, manuel detorsiyondan sonra ağrının azaldığını bildiren on bir hasta dahil olmak üzere 53 hastanın 17'sinde keşif sırasında rezidüel torsiyon bildirdi [248,250].

Eksplorasyondan önce dışarıdan soğutma, iskemi reperfüzyon hasarını azaltmada ve torsiyone ve kontralateral testisin canlılığını korumada etkili olabilir [251]. Bu tür yaralanmaları sınırlamayı amaçlayan tıbbi tedaviler deneysel olarak kalmaktadır [252-255].

Apendiks testis torsiyonu, anti-inflamatuar analjeziklerin kullanımı ile ameliyatsız olarak yönetilebilir (LE: 4). Altı haftalık takipte klinik ve US ile testiküler atrofi saptanmadı. Şüpheli vakalarda ve kalıcı ağrısı olan hastalarda cerrahi eksplorasyon yapılır [236]. Apendiks testisin metakron torsiyonu %8.5'e varan oranlarda ortaya çıkabilmesine rağmen, problemin iyi huylu doğası nedeniyle karşı tarafı araştırmak gerekli değildir. Ayrıca NNT'nin 24 olduğu gösterilmiştir [256].

3.5.3.3. Cerrahi Tedavi

Testis torsiyonu, acil cerrahi tedavi gerektiren acil bir durumdur. Testisin erken kurtarma oranının en önemli iki belirleyicisi, semptomların başlangıcı ile detorsiyon arasındaki süre ve kordun dönme derecesidir [257]. Dönüş > 360 ° olduğunda, dört saat kadar kısa bir süre boyunca torsiyondan sonra ciddi testiküler atrofi meydana geldi. On iki saate kadar semptom süresi olan tam olmayan torsiyon (180-360°) vakalarında atrofi gözlenmedi. Bununla birlikte, > 360 ° ve semptom süresi > 24 saat olan tüm torsiyon vakalarında nekrotik veya ciddi derecede atrofik bir testis bulundu [258].

Detorsiyonlu erken cerrahi müdahalenin (ortalama torsiyon süresi on üç saatten az) fertiliteyi koruduğu bulundu [259]. Semptomların başlamasından sonraki 24 saat içinde tüm testis torsiyonu vakalarında acil cerrahi eksplorasyon zorunludur. Testis torsiyonu > 24 saat olan hastalarda, acil eksplorasyonun hala düşünülmesi gereken net bir torsiyon-detorsiyon öyküsü yoksa, yarı elektif eksplorasyon prosedürü olarak eksplorasyon yapılabilir [257,258] (LE: 3). Uzamış torsiyon durumunda (> 24 saat) cerrahi olarak detorsiyona uğramış testisin korunup korunmaması hala tartışma konusudur. Detorsiyon ve fiksasyona bir alternatif orşiektomi yapmak olabilir. Bir çalışma, orşiektominin daha iyi sperm morfolojisi sağlamasına rağmen, hem orşiektomi hem de orşiopeksiden sonra sperm kalitesinin korunduğunu bulmuştur. 261].

Doğumda testis torsiyonu belirtileri olan yenidoğanlarda semptomların süresi net olmayacaktır. Cerrahi eksplorasyon kararı, çocuğun genel durumuna karşı değerlendirilmelidir. Bu yaş grubunda spinal anestezi altında güvenle operasyon yapılabilir. Yenidoğanlarda yeni başlayan testis torsiyonu semptomları, daha büyük erkek çocuklara benzer bir cerrahi acil durum olarak düşünülmelidir.

Eksplorasyon sırasında karşı testis fiksasyonu da yapılır. Bunu destekleyecek bir literatür olmamasına rağmen, doğum öncesi ve yenidoğan torsiyonunda karşı testis fiksasyonu yapmak ve atrofik bir testisi çıkarmak iyi bir klinik uygulamadır [262]. Orşiopeksi sonrası nüks nadirdir (%4,5) ve birkaç yıl sonra ortaya çıkabilir. Tercih edilen fiksasyon tipi ve sütür materyali hakkında bir fikir birliği önerisi yoktur [263].

3.5.4. ***Takip***

Hastalar esas olarak fertilite sorunları ve hormonal sonuçlar için takip gerektirir. Testisin zamanında ve yeterli şekilde detorsiyonu ve fiksasyonuna rağmen, intraoperatif olarak uygun olarak değerlendirilse bile hastaların yarısına kadarında testis atrofisi gelişebilir ve buna göre bilgilendirilmelidir [264,265].

3.5.4.1. Fertilite

Sonuçlar değişkendir ve çelişkilidir. Bir çalışmada, testisin tek taraflı torsiyonu, hastaların yaklaşık %50'sinde spermatogeneze ciddi şekilde etki etmiş ve diğer %20'sinde sınırda bozulmaya neden olmuştur [242]. Kabakulak orşitli etkilenen testislerin %30'u bir dereceye kadar atrofi gösterse de, fertilite açısından uzun vadeli sonuçlar kesin değildir [266].

Yakın tarihli bir çalışma, tek taraflı testis torsiyonu sonrası normal bir gebelik oranı olduğunu gösterdi ve orşiopeksi uygulanan hastalar ile orşiektomi sonrası hastalar arasında hiçbir fark yoktu [267].

3.5.4.2. Fertilite Azalması (Subfertilite)

Torsiyon sonrası hastaların %36-39'unda subfertilite bulunur. Uzun dönem takipte semen analizi sadece %5-50 oranında normal olabilir [257]. Erken detorsiyonlu cerrahi müdahalenin (ortalama torsiyon süresi on üç saatten az) fertiliteyi koruduğu, ancak uzun bir torsiyon periyodu (ortalama 70 saat) sonrası orşiektominin fertiliteyi tehlikeye attığı bulundu [259].

Fertilitede azalma ve kısırlık, torsiyondan sonra testisin doğrudan yaralanmasının sonuçlarıdır. Buna kan akımının kesilmesi neden olur, aynı zamanda detorsiyondan sonra oksijenden türetilen serbest radikallerin testis parankiminde hızla dolaşmasıyla ortaya çıkan iskemi-reperfüzyon hasarı da buna neden olur [257].

3.5.4.3. Androjen Seviyeleri

Testis torsiyonu sonrası hastalarda FSH, luteinize edici hormon (LH) ve testosteron seviyeleri normal kontrollere göre daha yüksek olmasına rağmen, testis torsiyonu sonrası endokrin testis fonksiyonu normal aralıkta kalır [260].

3.5.4.4. Cevaplanmamış sorular

Testis torsiyonu sık görülen bir problem olmasına rağmen, neonatal ve prenatal torsiyonun mekanizması ve bu vakalarda karşı testis fiksasyonunun gerçekten gerekli olup olmadığı hala tam olarak bilinmemektedir. Atrofik bir testisin doğurganlık üzerindeki etkisi de belirsizdir.

Kanıt Özeti	**LE**
Testis torsiyonunun teşhisi değerlendirme ve fizik muayeneye dayanır.	
Doppler US, akut skrotumu değerlendirmek için etkili bir görüntüleme aracıdır ve sintigrafi ve dinamik kontrastlı MRG ile karşılaştırılabilir.	2a
Akut skrotumlu yenidoğanlar cerrahi aciller olarak tedavi edilmelidir.	3

Öneriler	**Güç Derecesi**
Testis torsiyonu pediatrik ürolojik bir acil durumdur ve acil tedavi gerektirir.	Güçlü
Testis torsiyonu olan yenidoğanlarda kontralateral testisin orşiopeksisini yapın. Prenatal torsiyonda cerrahinin zamanlaması genellikle klinik bulgulara göre belirlenir.	Zayıf
Klinik kararı fizik muayeneye dayandırın. Akut skrotumu değerlendirmek için Doppler ultrason kullanımı faydalıdır, ancak bu müdahaleyi geciktirmemelidir.	Güçlü
Apendiks testisin torsiyonunu konservatif olarak yönetin. Şüpheli durumlarda ve kalıcı ağrısı olan hastalarda cerrahi eksplorasyon yapın.	Güçlü
Semptomların başlamasından sonraki 24 saat içinde tüm testis torsiyonu vakalarında acil cerrahi eksplorasyon yapın. Prenatal torsiyonda cerrahinin zamanlaması genellikle klinik bulgulara göre belirlenir.	Güçlü

3.6. Hipospadias

3.6.1. Epidemiyoloji, Etyoloji ve Patofizyoloji

3.6.1.1. Epidemiyoloji

Avrupa'da hipospadiasın toplam prevalansı, EUROCAT kayıt temelli son çalışmaya göre 10.000 doğumda (5.1-36.8) 18.6 yeni vakadır. Bu insidans 2001 ile 2010 yılları arasında sabit kalmıştır [268,269]. Genişletilmiş bir sistematik literatür taramasına göre dünya çapındaki ortalama hipospadias prevalansı değişiklik göstermektedir: Avrupa 19.9 (aralık: 1-464), Kuzey Amerika 34.2 (6-129.8), Güney Amerika 5.2 (2.8-110), Asya 0.6-69, Afrika 5.9 (1.9-110) ve Avustralya 17.1-34.8. son prevalanslarda Avrupa'da farklılık varken ABD'de artış gözlenmektedir [270,271].

3.6.2. Risk Faktörleri

Hipospadias ile ilişkili risk faktörlerinin genetik, plasental ve/veya çevresel olması muhtemeldir [268,269] (LE: 2b). Genetik ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimler, hipospadias ile ilgili genetik çalışmalarda replikasyonun olmamasını açıklamaya yardımcı olabilir. Tek nükleotid polimorfizmleri, hipospadias riskini yalnızca maruz kalan vakalarda etkiliyor gibi görünüyordu [269,272] (LE: 2b).

- Ailelerin %7'sinde hipospadiaslı ek bir aile üyesi bulunur, ancak bu ön ve orta formlarda daha baskındır [272-275].
- Nadir durumlarda endokrin bozuklukları tespit edilebilir.
- Düşük doğum ağırlıklı bebeklerin hipospadias riski daha yüksektir [272-275].
- Son 25 yılda hipospadias insidansında önemli bir artış bulunmuştur.
- Endokrin bozucular, hipospadias için çok faktörlü bir modelin bir bileşenidir.
- Oral kontraseptiflerin gebelikten önce kullanılması, yavrularda hipospadias riskinde artışla ilişkilendirilmemiştir, ancak gebelikten sonra kullanımları orta ve posterior hipospadias riskini artırmıştır [273-276] (LE: 2a).

3.6.3. Sınıflandırma Sistemleri

Hipospadias genellikle proksimal olarak yer değiştirmiş üretral deliğin anatomik konumuna göre sınıflandırılır:

- Distal-anterior hipospadias (penis başı veya distal şaftında bulunur ve hipospadiasın en yaygın türü);
- Orta-orta (penil);
- Proksimal-arka (penoskrotal, skrotal, perineal).

Deri serbestleştirildikten sonra patoloji farklı olabilir ve buna göre yeniden sınıflandırılmalıdır. Mea'nın anatomik konumu, bu patolojinin ciddiyetini ve karmaşık yapısını açıklamak için her zaman yeterli olmayabilir. Bu nedenle, penis uzunluğu, penis başı boyutu, şekil, üretral plak kalitesi ve penil eğriliği dikkate alınarak problemin ciddiyetine bağlı basit bir sınıflandırma yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu sınıflandırmada iki tip vardır: hafif hipospadias (kordi, mikropenis veya skrotal anomali ile ilişkili olmayan glanüler veya penil izole hipospadias); ve şiddetli hipospadias (kordi ve skrotal anomalilerle ilişkili penoskrotal, perineal hipospadias).

3.6.4. Tanısal Değerlendirme

Çoğu hipospadias hastası doğumda kolayca teşhis edilir (sadece sünnet derisinin geri çekilmesinden sonra görülebilen megameatus intakt prepus varyantı hariç). Teşhis, yerel bulguların bir tanımını içerir:

- açıklığın konumu, şekli ve genişliği;
- atretik üretra varlığı ve korpus spongiozumun bölünmesi;
- prepusyal kaput ve skrotumun görünümü;
- penisin boyutu;
- ereksiyon sırasında penisin eğriliği.

Teşhis değerlendirmesi ayrıca aşağıdakiler gibi ilişkili anomalilerin bir değerlendirmesini de içerir:

- kriptorşidizm (hipospadias vakalarının %10'una kadar);
- açık prosesus vajinalis veya kasık fıtığı (%9-15 oranında).

Tek taraflı veya iki taraflı olarak ele gelmeyen testisli veya belirsiz genital organlı şiddetli hipospadias, DSD'yi, özellikle konjenital adrenal hiperplaziyi dışlamak için doğumdan hemen sonra tam bir genetik ve endokrin inceleme gerektirir. Üretranın idrar damlatması ve balonlaşması, meatal stenozun dışlanmasını gerektirir. Hipospadiasın şiddeti ile üst veya alt üriner sistemin ilişkili anomalileri arasındaki ilişki doğrulanmadı [277] (LE: 3).

3.5.6. ***Yönetim***

3.5.6.1. Rekonstrüksiyon ve tedavi endikasyonları

Fonksiyonel olarak gerekli ve estetik olarak uygulanabilir ameliyat prosedürleri arasındaki ayrım, tedavi kararı vermek için önemlidir.

Ameliyat endikasyonları şunlardır:

- Ventral olarak sapmaya veya idrar akımının püskürmesine neden olan proksimal yerleşimli (ektopik) meatus;
- Mea stenozu;
- Penisin anteriora eğriliği;
- Yarık glans;
- Anormal kutanöz rafe ile döndürülmüş penis;
- Prepusyal başlık;
- Penoskrotal transpozisyon;
- Bölünmüş skrotum.

Fizik muayene, penisin tüm anatomik bileşenlerini kontrol etmeli ve her bir bileşendeki anormalliğin derecesini ve yapısını değerlendirmelidir. Muayene, meatusun yerini, proksimal spongiosal hipoplazinin derecesini, penil kurvatür varlığını ve derecesini, üretral plağın genişliğini ve derinliğini, glansın boyutunu, ventral cilt eksikliğinin derecesini, sünnet derisinin mevcudiyetini ve skrotal anormallikleri değerlendirmelidir; penoskrotal transpozisyon ve bifid skrotum gibi.

Tüm cerrahi prosedürler komplikasyon riski taşıdığından, ebeveynin ameliyat öncesi kapsamlı danışmanlığı çok önemlidir.

Genel olarak kabul edilebilir bir fonksiyonel ve kozmetik sonuç elde etmek için, penis eğriliği düzeltilmeli ve penis şaftının uygun cilt kaplamasıyla oluşan glans üzerinde açıklığı olan yeterli büyüklükte bir neo-üretra oluşturulmalıdır [278] (LE: 4) (Şekil 3). Büyüteçli gözlüklerin ve ince sentetik emilebilir dikiş malzemelerinin (6.0-7.0) kullanılması gereklidir. Herhangi bir penis ameliyatında olduğu gibi, koter kullanımı ile istisnai ihtiyatlılık benimsenmelidir. Bipolar koter önerilir. Tatmin edici bir sonuç için çeşitli cerrahi rekonstrüktif teknikler, yara bakımı ve ameliyat sonrası tedavi bilgisi şarttır.

3.6.5.2. Pre-operatif Hormonal Tedavi

Androjen stimülasyonu ile ameliyat öncesi hormonal tedavinin cerrahi sonuçları iyileştirdiğini destekleyen yüksek kalitede kanıt eksikliği vardır. Yine de, sistemik testosteron, topikal testosteron ve dihidrotestosteron (DHT) ve hCG gibi türevler şeklindeki bu tedavi, üretral plağın daha iyi tübülerizasyonuna izin vermek ve glans ayrılması insidansını azaltmak için ameliyat öncesi glans boyutunu artırmak için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu tedavi genellikle proksimal hipospadiaslı, küçük görünen penisi, azalmış glans çevresi veya azalmış üretral plağı olan hastalarla sınırlıdır [276,279,280]. Çalışmalar, penis başının ve gövdesinin önemli ölçüde genişlemesine yol açtığını göstermiştir (LE: 1b) [281,282].

Üç randomize çalışmadan elde edilen orta kalitede kanıt, preoperatif hormonal tedavi alan hastalarda anlamlı derecede daha düşük üretrokutanöz fistül oranları ve yeniden ameliyat oranları göstermektedir [283].

Ameliyat öncesi testosteron uygulaması çoğunlukla iyi tolere edilir. Çocuğun davranışı üzerinde geçici yan etkiler, artan genital pigmentasyon, kasık kıllarının görünümü, penil cilt tahrişi ve kızarıklığı, artan ereksiyon ve perioperatif kanama bildirilmiş, ancak literatürde hormonal stimülasyonla ilgili kalıcı yan etkiler bildirilmemiştir. Ayrıca kemik olgunlaşması üzerindeki olası etkiler hakkında hiçbir kanıt yoktur [280,283,284].

Testosteronun yara iyileşmesi üzerindeki olumsuz etkileri ve ameliyat sırasında artan kanama ile ilgili endişeler var. Ameliyat sırasında veya sonrasında yan etkilerden kaçınmak için ameliyattan bir veya iki ay önce tedavinin kesilmesi önerilir [285].

3.6.5.3. Cerrahi Yaşı

Primer hipospadias onarımı için ameliyat yaşı genellikle 6-18 (24) aydır [278,286,287] (LE: 3). Prepubertal tübülerize inisize plate plak üretroplastisi (TIP) onarımında cerrahi yaşı üretroplasti komplikasyonu için bir risk faktörü değildir [286] (LE: 2b). Yakın tarihli bir prospektif kontrollü çalışmaya göre [288] (LE: 2a) primer TIP onarımından sonraki komplikasyon oranı erişkinlerde pediatrik gruba göre 2,5 kat daha yüksekti.

3.6.5.4. Penil Kurvatür

Varsa, penis eğriliği genellikle penisin degloving (cilt kordi) ile ve penisin ventral yönündeki orijinal kordenin bağ dokusunun %70'e varan oranda eksizyonu ile serbest bırakılır [289]. Üretral plaka iyi vaskülarize bağ dokusuna sahiptir ve çoğu durumda eğriliğe neden olmaz [290.291]. Rezidüel eğrilik bedensel orantısızlıktan kaynaklanır ve çoğunlukla dorsal orta hat plikasyonu veya ortoplasti kullanılarak penisin düzleştirilmesini gerektirir (nörovasküler demetin yükselmesiyle veya yükselmeden Nesbit plikasyonunun modifikasyonu). Genellikle transeksiyon gerektiren kısa üretral plak ile birleşen daha şiddetli eğrilikte (> 45°), penisin kısalmasını önlemek için ventral penil uzatma önerilir. Bu, tunika vajinalis flebi veya greft ile yamalı veya greftleme olmaksızın birkaç kısa ventral korporotomide (LE: 2b) [292], tunika albuginea'nın saat 3'ten 9'a uzanan bir ventral transvers insizyonundan oluşur [292]. Ventral uzatmadan sonra genellikle daha kısa bir dorsal orta hat plikasyonu eklenir.

Geriye dönük bir çalışmaya göre, dorsal plikasyon, diğer faktörlerden bağımsız olarak, tekrarlayan ventral eğrilik ile anlamlı düzeyde ilişkili kaldı. Şiddetli penil eğrilik için ventral korporal greftleme, erektil fonksiyon için iyi uzun vadeli sonuçlar ve güvenlik profilleri sağlar [293] (LE: 2b).

3.6.5.5. Üretral rekonstrüksiyon

Hipospadias onarımının temel dayanağı, iyi vaskülarize üretral plağın korunmasıdır ve üretral rekonstrüksiyon için kullanımı hipospadias onarımında standart uygulama haline gelmiştir [291]. Korpus spongiozum/ üretral plak ve bulbar üretranın mobilizasyonu üretral plak transeksiyon ihtiyacını azaltır [292] (LE: 2b).

Üretral plak geniş ise Thiersch-Duplay tekniği ile tübüler hale getirilebilir. Plak basitçe tübüler hale getirilemeyecek kadar darsa, orta hat insizyonu ile plağın gevşetilmesi ve ardından Snodgrass-Orkiszewski TIP tekniğine göre tübülerleştirilmesi önerilir. Bu teknik, distal ve orta penil hipospadiaslarda tercih edilen tedavi haline gelmiştir [294-297]. Plakanın kesisi derinse, primer ve sekonder onarımlarda ham yüzeyin iç preputial (veya bukkal) inley greft ile kaplanması önerilir [298]. Bu ayrıca mea darlığını önlemek için insizyonun plağın ucunun ötesine uzatılmasını sağlar [299,300] (LE: 2a).

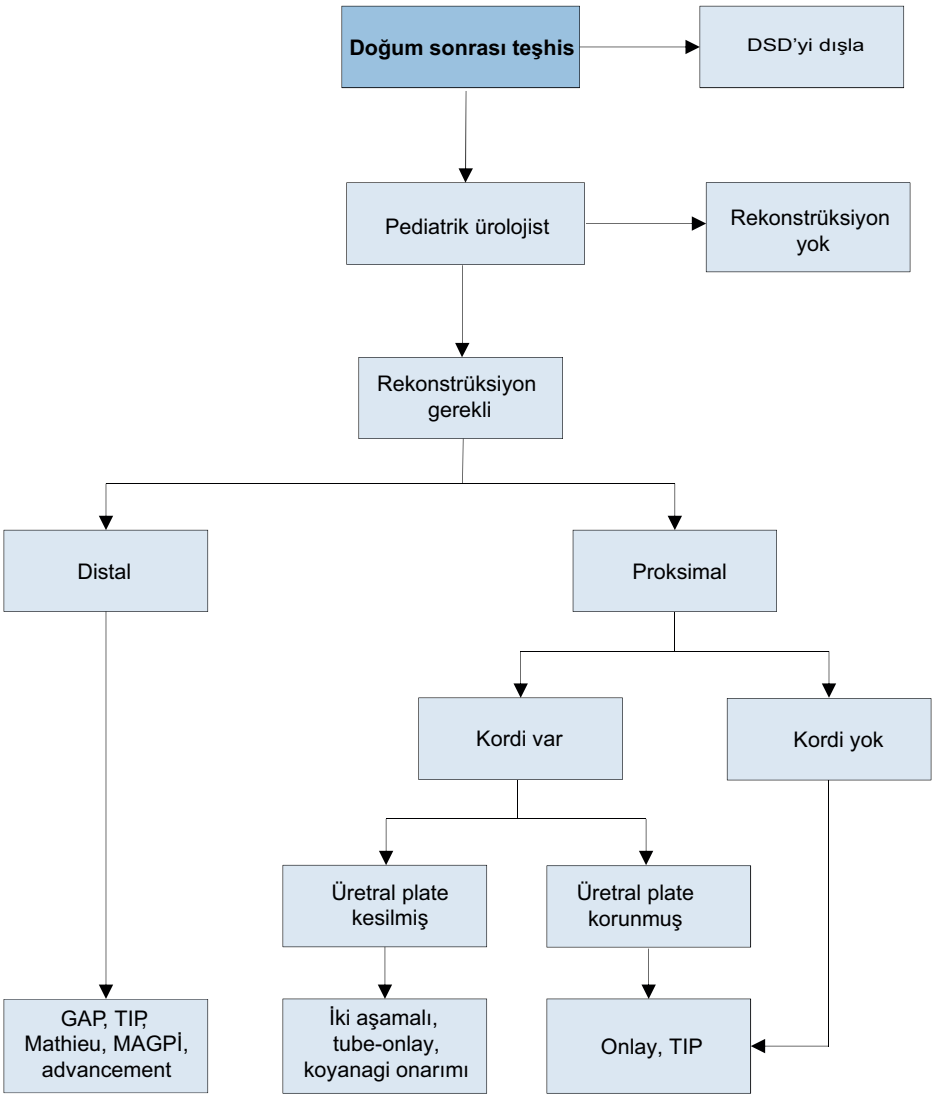
Hipospadiasın distal formları için bir dizi başka teknik mevcuttur (örneğin Mathieu, üretral ilerletme) [301] (LE: 2b). TIP tekniği, proksimal hipospadias için de bir seçenek haline gelmiştir [294-297,302]. Ancak üretral plak elevasyonu ve üretral mobilizasyon, semptomatik darlık gelişimi ile neo-üretranın fokal devaskülarizasyonu ile sonuçlandığından TIP onarımı ile birlikte kullanılmamalıdır [303] (LE: 2b). Preputial ada flebi kullanan onlay tekniği, plak sağlıksız veya çok dar ise proksimal hipospadiasta tercih edilen standart bir onarımdır [289]. Onlay preputial greft, tek aşamalı onarım için bir seçenektir [304] (LE: 2b).

Üretral plağın devamlılığı korunamıyorsa tek veya iki aşamalı onarımlara başvurulur. İlki için, üretra darlığını önlemek için tübüler flepte (Duckett tüpü), tüp onlay veya inley onley flep veya albuginea üzerinde onlay flep gibi bir modifikasyon kullanılır [305-307] (LE: 3); alternatif olarak Koyanagi-Hayashi tekniği kullanılır [308-311]. İki aşamalı prosedür, ventral kurvatür nüksünün daha düşük olması ve değişken uzun vadeli komplikasyon oranları ile daha olumlu sonuçları nedeniyle son birkaç yılda tercih edilir hale gelmiştir [300.305.312-316].

3.6.5.6. Hipospadiasın Yeniden Onarımı

Yeniden hipospadias onarımları için kesin bir öneri verilmemektedir. Yukarıda belirtilen tüm prosedürler farklı şekillerde kullanılır ve sıklıkla hastanın bireysel bulgularına ve ihtiyaçlarına göre değiştirilir.

Şekil 3: Hipospadias yönetim algoritması



3.6.5.7. Neo-üretra oluşumunu takiben penis rekonstrüksiyonu

Neo-üretra oluşumunun ardından, glansplasti ve penis derisinin rekonstrüksiyonu ile işlem tamamlanır. Deri örtüsünde eksiklik varsa, prepisyal çift yüz tekniği veya Cecil-Michalowski'ye göre sütür hattının skrotuma yerleştirilmesi kullanılır. Sünnetin rutin olarak yapılmadığı ülkelerde prepusyal rekonstrüksiyon düşünülebilir. Prepisyum rekonstrüksiyonu spesifik komplikasyon riski taşır ancak üretroplasti komplikasyon riskini artırmıyor gibi görünmektedir [317]. TIP onarımında preputial dartos flebi kullanımı fistül oranını azaltır [294,295] (LE: 2b).

3.6.5.8. İdrar drenajı ve yara pansumanı

İdrar transüretral olarak (örneğin damlayan stent) veya bir suprapubik tüp ile boşaltılır. Distal hipospadias onarımından sonra drenaj olmaması başka bir seçenektir [318,319]. Ameliyat sırasında profilaktik antibiyotiklerin yanı sıra hafif kompresyonlu dairesel pansuman yerleşik prosedürlerdir [319] (LE: 4). Hipospadias onarımından sonra ameliyat sonrası profilaksinin sınırlı faydası vardır ve yalnızca asemptomatik bakteriüri riskini azaltır [320-322] (LE: 2b). Stentleme ve pansuman süresi konusunda fikir birliği yoktur.

3.6.5.9. Sonuç

Bazı çalışmalar hipospadias onarımı sonrası komplikasyonlar için risk faktörlerini belirlemeye çalışmıştır. Prospektif olarak toplanan verilerin bir analizi, glans boyutunu (genişlik < 14 mm), proksimal mea yerleşimini ve yeniden operasyonu üretral komplikasyon için bağımsız risk faktörleri olarak buldu [319,323]. Düşük cerrahi sayısı bağımsız olarak fistül, darlık veya divertikül onarımı riskini artırır [319,324] (LE: 3).

TIP onarımının komplikasyon oranlarının bir meta-analizi, primer distal onarımlarda (%4,5), primer proksimal onarımlara (%12,2) ve sekonder onarıma (%23,3) göre daha düşük komplikasyon oranları ve yeniden ameliyat insidansı buldu [294 -297,301.319]. Distal hipospadiasta (fistül, mea stenozu, ayrılma, tekrarlayan ventral eğrilik ve hematom) %10'un altında komplikasyon oranları ile öngörülebilir bir sonuç beklenmelidir [324,325]. Distal hipospadiasın Mathieu ve TIP onarımlarından sonra benzer bir fistül insidansı (%3.4-3.6) beklenebilir [302,326-328].

Primer şiddetli hipospadias için TIP ve onlay onarımlarının komplikasyon oranları benzerdir, sırasıyla %24 ve %27. Serbest greftte ve prepusyal ada tüp üretroplastisinde daha yüksektir [289]. TIP onarımında inlay greft kullanımının sonucu iyileştirdiğine dair güçlü bir kanıt yoktur [329].

Karşılaştırmalı bir çalışmaya göre, tek aşamalı Koyanagi ve Hayashi modifikasyon onarımlarının komplikasyon oranları %61 arttı [308.319]. Aşamalı bukkal mukoza grefti, hastaların %13'ünde yeniden greftleme gerektirir, ikinci aşamadan sonra hastaların üçte birinden fazlasında, çoğunlukla bir dereceye kadar greft fibrozisi olan komplikasyonlar görülür [327,330]. İki aşamalı flep onarımı üzerine yakın zamanda yapılan uzun süreli bir çalışma, %68'lik bir komplikasyon oranı gösterdi [319]; başka bir çalışma %28'lik bir yeniden ameliyat oranı olduğunu gösterdi [300.319].

3.6.6. ***Takip***

Üretra darlığı, işeme disfonksiyonları ve tekrarlayan penil kurvatür, divertikül, glanüler ayrılmayı saptamak için ergenliğe kadar uzun süreli takip gereklidir [331]. Yeniden ameliyat gerektiren komplikasyonların yarısına kadarı ameliyat sonrası birinci yıldan sonra mevcuttur [332] (LE: 2b).

Hipospadias onarımından sonra obstrüktif akım eğrisi yaygındır ve çoğu klinik olarak anlamlı olmasa da uzun süreli takip gereklidir [333-336] (LE: 2a). Hipospadias cerrahisi sonrası hastalarda, özellikle kordi düzeltilmiş olanlarda, ancak alt üriner sistem semptomları (AÜSS) ile anlamlı bir ilişkisi olmayan hastalarda idrar akımı anlamlı olarak daha düşüktür [337] (LE: 2a).

Hipospadias cerrahisi (HORTUM) [338] (LE: 2b) ve kozmetik görünüm (UMUT-Hipospadias Objektif Penis Değerlendirmesi) [339] (LE: 2a) sonuçlarını değerlendirmek amacıyla objektif puanlama sistemleri geliştirilmiştir. Pediatrik Penil Algı Skoru (PPPS), hipospadias onarımından sonra çocuklarda penil benlik algısını değerlendirmek ve ebeveyn ve ürologlar tarafından cerrahi sonucun değerlendirilmesi için güvenilir bir araçtır [340] (LE: 2a). Kozmetik sonuçlar, doğrulanmış araçlar kullanan bakıcılara kıyasla cerrahlar tarafından daha iyimser değerlendirildi [341]. Mevcut puanlama sistemlerinde hasta rapor sonuçları, uzun dönem sonuçları ve cinsel işlev açısından eksiklikler bulunmaktadır [342].

Çocukluk çağında hipospadias onarımı geçirmiş olan adolesan ve erişkinlerde, özellikle proksimal hipospadias hastaları olmak üzere, penis boyutundan biraz daha fazla memnuniyetsizlik oranları vardır, ancak cinsel davranışları kontrol gruplarından farklı değildir [343,344] (LE: 2a-b). Hipospadias ile doğan erkeklerin başka bir uzun süreli takibi, kontrollü bir çalışmada, bu hastaların PPPS'nin tüm parametrelerine göre penil kozmetik sonuçtan daha az memnun olduklarını ortaya çıkardı; penis uzunluğunda bir fark vardı (9.7'ye 11.6 cm) ve daha fazla hasta daha düşük maksimum idrar akışına sahipti. Kontrollere kıyasla proksimal hipospadiasta daha belirgin sonuçlar bulundu [319,345].

Kozmetik sonuçlarla ilgili uzun vadeli hasta memnuniyetinin sistematik bir incelemesine göre [346]:

- hastanın penis boyutunu algılaması normalden çok farklı değildir;
- ergenliğe yaklaşan hastalar daha olumsuz bir algıya sahiptir ve ameliyatın kozmetik sonuçları hakkında daha eleştireldir;
- hastalar yüksek düzeyde deformite algısı ve sosyal utanç bildirmektedir.

Literatürde hipospadias cerrahisi sonrası sonucu değerlendirmek için ölçülen çok çeşitli parametreler vardır. Yaşa özel sonuç setine ihtiyaç vardır [347].

Tanımlanan araçların çoğu, postoperatif kozmetik sonuçla beraber yalnızca üriner fonksiyona odaklandı. Cinsel işlev ve psikososyal sekeller değerlendirilmedi.[348].

3.6.7. *Hipospadias Yönetimi için Kanıt ve Önerilerin Özeti*

Kanıt Özeti	LE
Primer hipospadias onarımı için önerilen ameliyat yaşı 6-18 (24) aydır.	3
Terapötik amaçlar, penil eğriliği düzeltmek, yeterli büyüklükte bir neo-üretra oluşturmak, mümkünse yeni meatusu glansın ucuna getirmek ve genel olarak kabul edilebilir bir kozmetik görünüm elde etmektir.	4
Androjen stimülasyon tedavisi, penis uzunluğu ve glans çevresi artışı ile sonuçlanır.	1b
Komplikasyon oranı distalde %10 ve proksimal hipospadias tek aşamalı onarımlarda %25 civarındadır. İki aşamalı onarımlarda daha yüksek ve değişken oranlar (%28 ile %68 arasında) oluşabilmektedir.	3
Cinsel işlevler genellikle iyi korunur, ancak hastalar yüksek düzeyde deformite algısı ve sosyal utanç bildirir.	2b

Öneriler	Güç derecesi
Doğumda, izole hipospadiasları çoğunlukla kriptorşidizm veya mikropenis ile ilişkili olan cinsiyet gelişimi bozukluklarından ayırın.	Güçlü
Ebeveynleri cerrahinin fonksiyonel endikasyonları, estetik olarak uygulanabilir ameliyat prosedürleri (psikolojik, kozmetik endikasyonlar) ve olası komplikasyonlar konusunda bilgilendirin.	Güçlü
Proksimal hipospadias ve küçük görünen bir penis, azalmış glans çevresi veya azalmış üretral plak teşhisi konan çocuklarda, ameliyat öncesi hormonal androjen stimülasyon tedavisi bir seçenektir ve zararlarını ve faydalarını vurgulayan kanıtlar yetersizdir.	Zayıf
Distal hipospadias için Duplay-Thiersch üretroplastisi, orijinal ve modifiye tübülerize insize plak üretroplastisi önerin; daha şiddetli hipospadiaslarda onlay üretroplasti veya iki aşamalı prosedürleri kullanın. Bir tedavi algoritması sunulmaktadır (Şekil 3). Penisin önemli (> 30 derece) eğriliğini düzeltin.	Zayıf
Üretra darlığı, işeme işlev bozuklukları ve tekrarlayan penis eğriliği, boşalma bozukluğunu saptamak ve hasta memnuniyetini değerlendirmek için uzun süreli takip sağlayın.	Güçlü
Fonksiyonel ve kozmetik sonucun değerlendirilmesine yardımcı olması için doğrulanmış objektif puanlama sistemlerini kullanın.	Güçlü

3.7. Konjenital Penil Kurvatür

3.7.1. *Epidemiyoloji, Etiyoloji ve Patofizyoloji*

Konjenital penil kurvatür, korporal orantısızlık nedeniyle normal olarak oluşturulmuş bir penisin bükülmesine neden olur. Doğumdaki insidans %0.6'dır ve konjenital penil kurvatür, kavernöz cisimlerin asimetrisinden ve embriyogenez sırasında gelişimsel duraklama nedeniyle [350] ortotopik meatustan [349]. Öte yandan, klinik olarak anlamlı konjenital penil eğrilik insidansı çok daha düşüktür, çünkü eğriliğin boyutu ve bununla ilişkili cinsel işlev bozukluğu büyük ölçüde değişmektedir [351]. Vakaların çoğu ventraldir (%48), bunu lateral (%24), dorsal (%5) ve ventral ve lateralin kombinasyonu (%23) takip eder [352]. Çoğu ventral eğrilik, kavernöz cisimlerin kordi veya ventral displazisine bağlı hipospadias ile ilişkilidir [353]. Benzer şekilde, dorsal eğrilik çoğunlukla ekstrofi/epispadias kompleksi ile ilişkilidir. Konjenital penil eğrilik erişkinlerde cinsel yaşam kalitesini düşürebilir ve başarılı onarım, hastaların psikososyal ve cinsel refahını geri yükleyebilir [354].

Eğrilik > 30° ise klinik olarak anlamlı kabul edilir; > 60° eğrilik ise, yetişkinlikte tatmin edici cinsel ilişkiye engel olabilir (LE: 4). Küçük penis eğriliği sadece ventral penil deri eksikliğinin sonucu olabilir ve bedensel anomalilerden ayırt edilmelidir. Hipospadias veya epispadias ile ilişkili penis eğriliği için ilgili bölümlere bakın.

3.7.2. *Tanısal Değerlendirme*

Penis eğriliği, penis sadece ereksiyon halindeyken anormal göründüğünden, genellikle çocukluk çağının sonlarına kadar belgelenmez. Hastalar genellikle penislerinin estetik ve/veya fonksiyonel yönleriyle ilgilenirler [355]. Herhangi bir edinilmiş penil eğrilik olasılığını dışlamak için kesin öykü almanın yanı sıra (örn. travma sonrası), kapsamlı bir klinik muayene zorunludur. Ek olarak, farklı açılardan eğriliği açıkça gösteren ereksiyon halindeki penisin fotoğraf dokümantasyonu, ameliyat öncesi değerlendirmede bir ön koşul olarak hizmet eder [356]. Kesin eğrilik derecesi genellikle ameliyat sırasında yapay bir ereksiyon testi kullanılarak belirlenir.

3.7.3. ***Yönetim***

Tedavisi cerrahidir ve eğriliğin derecesini belirlemek ve onarımdan sonra simetriyi kontrol etmek için yapay bir ereksiyonla başlar [357]. Eğriliği düzeltmek için kullanılan herhangi bir cerrahi yöntemin nihai amacı, benzer boyutta korporalar elde etmektir. Basit degloving ve plikasyon prosedürlerinden, korpus rotasyonuna, serbest dermal veya tunika vajinalis greftlerinin kullanımına, penil açma tekniklerine kadar çeşitli prosedürler kullanılmaktadır [358.359]. Nesbit/modifiye Nesbit prosedürlerinin [360] sonucunu plikasyon prosedürleriyle [361] karşılaştıran incelemeler, komplikasyon ve duyu kaybı riskinde azalma olsa da, plikasyon tekniklerinin artan nüks riskine yol açıp açmayacağı belirsizliğini koruyor. [362,363]. Toplamda bu yöntemler, ameliyat öncesi eğrilik derecesine ve kullanılan onarımın tipine bağlı olarak, gerilmiş penis uzunluğunda ortalama 2,5 cm'lik bir kayıpla ameliyat sonrası penisin kısalması riskini içerir [364-366].

Son zamanlarda, korporotomi dışı teknik, ne peniste kısalma ne de ameliyat sonrası erektil disfonksiyon riski olmaksızın herhangi bir derecede ventral eğriliğin düzeltilmesini sağlayan umut verici sonuçlarla tanıtıldı [367].

3.7.4. ***Konjenital Penil Kurvatür Yönetimi için Kanıt ve Önerilerin Özeti***

Kanıt Özeti	**LE**
İzole konjenital penil eğrilik nispeten nadirdir.	2a
Doğuştan penis eğriliği genellikle hipospadias ile ilişkilidir.	2a
Tanı genellikle geç çocuklukta konur.	2a
Penis sadece ereksiyon halindeyken anormal görünür.	1b
Doğuştan penis eğriliği estetik olduğu kadar fonksiyonel cinsel sorunlara da neden olabilir.	1b
Doğuştan penis eğriliği ameliyatla tedavi edilir.	1b
Cerrahinin amacı, benzer büyüklükte korpus elde etmektir.	1b

Öneriler	**LE**	**Güç Derecesi**
Doğuştan eğrilik ile başvuran erkek çocuklarda ilişkili anomalileri ekarte etmek için kapsamlı bir tıbbi öykü alındığından ve tam bir klinik muayene yapıldığından emin olun.	1a	Güçlü
Ameliyat öncesi değerlendirmede bir ön koşul olarak ereksiyon halindeki penisin farklı açılardan fotoğraflı dokümantasyonunu sağlayın.	1b	Güçlü
Estetiği ve eğriliğin fonksiyonel etkilerini tarttıktan sonra ameliyatı gerçekleştirin.	2b	Zayıf
Ameliyatın başında ve sonunda yapay ereksiyon testleri yapın.	2a	Güçlü

3.8. Çocuk ve Ergenlerde Varikosel

3.8.1. ***Epidemiyoloji, Etiyoloji ve Patofizyoloji***

Varikosel, venöz reflünün neden olduğu pampiniformis pleksustaki testis damarlarının anormal genişlemesi olarak tanımlanır. On yaşın altındaki erkek çocuklarda olağandışıdır ve ergenliğin başlangıcında daha sık hale gelir. Ergenlerin %14-20'sinde bulunur ve yetişkinlikte de benzer bir insidans görülür. Çoğunlukla sol tarafta görülür (vakaların %78-93'ü). Sağ taraflı varikoseller daha az yaygındır; bunlar genellikle sadece bilateral varikoseller mevcut olduğunda fark edilir ve nadiren izole bir bulgu olarak ortaya çıkar [368-370].

Varikosel, tam olarak anlaşılamayan bir mekanizma ile vücut büyümesinin hızlanması ve testislere kan akışının artması sırasında gelişir. Genetik faktörler mevcut olabilir. Venöz drenajın bozulmasına yol açan bir anatomik anormallik, internal spermatik venin renal vene drene olduğu sol taraf durumunun önemli ölçüde yaygınlığı ile ifade edilir. Varikosel, ısı stresi, androjen yoksunluğu ve toksik maddelerin birikmesi nedeniyle apoptotik yolları indükleyebilir. Etkilenen ergenlerin %20'sinde ciddi hasar, etkilenen ergenlerin %46'sında anormal bulgular bulunur. Histolojik bulgular çocuklarda veya ergenlerde ve infertil erkeklerde benzerdir. Evre II ve III varikoselli hastaların %70'inde sol testis hacim kaybı saptandı.

Birkaç yazar, ergenlerde varikoselektomi sonrası testis büyümesinin tersine döndüğünü bildirmiştir [371,372]. Bir meta-analizde [373] (LE: 2a) ortalama %76.4'lük bir büyüme yakalama oranı (aralık: %52.6-93.8) bulunmuştur. Bununla birlikte, bu kısmen lenfatik damarların bölünmesiyle ilişkili testis ödemine atfedilebilir [374] (LE: 2).

Varikoselli ergenlerin yaklaşık %20'sinde fertilite sorunları ortaya çıkacaktır [375]. Varikoselin olumsuz etkisi zamanla artar. Adolesan varikoselektomi sonrası sperm parametrelerinde iyileşme gösterilmiştir [376-379] (LE: 1).

3.8.2. **Sınıflandırma Sistemi**

Varikosel 3 gruba ayrılır [380]:

- Derece I - Valsalva pozitif (Yalnızca Valsalva manevrasında palpe edilebilir);
- Derece II - Palpe edilebilir (Valsalva manevrası olmadan palpe edilebilir);
- Derece III - Görünür (Uzaktan görünür).

3.8.3. ***Tanısal Değerlendirme***

Varikosel çoğunlukla asemptomatiktir, nadiren ağrıya neden olur. Hasta veya ebeveynler tarafından fark edilebilir veya rutin bir kontrolde çocuk doktoru tarafından keşfedilebilir. Tanı, dik duruşta genişlemiş ve kıvrımlı damarlar topluluğunun klinik bulgusuna dayanır; hasta Valsalva manevrası yaptığında damarlar daha belirgindir. Daha küçük bir testis tespit etmek için her iki testisin boyutu palpasyon sırasında değerlendirilmelidir.

Pleksus pampiniformise venöz reflü, sırtüstü ve dik pozisyonda Doppler US renkli akış haritalaması kullanılarak teşhis edilir [381]. Yalnızca USg ile saptanan venöz reflü, subklinik varikosel olarak sınıflandırılır. Testiküler hipoplaziyi ayırt etmek için testis hacmi US muayenesi veya orşidometre ile ölçülür. Ergenlerde, diğer testise göre > 2 mL veya %20 daha küçük olan bir testis hipoplastik olarak kabul edilir [382] (LE: 2).

Wilms tümörünün renal vene ve inferior vena kavaya yayılması sekonder varikosele neden olabilir. Prepubertal erkek çocuklarda ve izole sağ varikoselde rutin olarak renal US eklenmelidir (LE: 4). Varikoselli ergenlerde testis hasarını değerlendirmek için, bu hastalarda histopatolojik testis değişiklikleri bulunduğundan, luteinize edici hormon salgılatıcı hormon (LHRH) stimülasyon testine verilen normal üstü FSH ve LH yanıtları güvenilir kabul edilir [378.383].

3.8.4. ***Yönetim***

Pediatrik yaşta varikosel tedavisinin daha sonra yapılan bir ameliyattan daha iyi bir androlojik sonuç sunacağına dair kanıt yoktur. Puberte taramasının ve varikosel tedavisinin babalık şansına ilişkin yararlı etkisi, yetişkin hastalarda ilgili bir ankete göre sorgulanmıştır [384] (LE: 4). Çocuklarda ve ergenlerde varikoselektomi için önerilen endikasyon kriterleri şunlardır [369]:

- Küçük bir testis ile ilişkili varikosel;
- Doğurganlığı etkileyen ek testis durumu;
- Bilateral palpe edilebilen varikosel;
- Patolojik sperm kalitesi (yaşlı ergenlerde);
- Semptomatik varikosel [384].

Normal testislerle karşılaştırıldığında testis (sol+sağ) hacim kaybı, normal değerler elde edildiğinde umut verici bir endikasyon kriteridir [385]. Fiziksel veya psikolojik rahatsızlığa neden olan büyük bir varikoselin onarımı da düşünülebilir. Diğer varikoseller güvenilir bir sperm analizi yapılana kadar takip edilmelidir (LE: 4).

Cerrahi müdahale, iç spermatik damarların bağlanmasına veya tıkanmasına dayanır. Ligasyon farklı seviyelerde gerçekleştirilir:

- inguinal (veya subinguinal) mikrocerrahi ligasyonu;
- açık veya laparoskopik teknikler kullanılarak suprainguinal ligasyon [386-389].

İlkinin avantajı, prosedürün daha düşük invazivliği iken, ikincisinin avantajı, bağlanacak önemli ölçüde daha az sayıda damar ve suprainguinal seviyede internal spermatiğin tesadüfi bölünmesinin güvenliğidir.

Cerrahi ligasyon için bir tür optik büyütme (mikroskobik veya laparoskopik) kullanılmalıdır çünkü internal spermatik arter iç halka seviyesinde 0,5 mm çapındadır [386.388]. Tekrarlama oranı genellikle <%10'dur.

LHRH uyarı testine göre hidrosel oluşumunu ve testis hipertrofisi gelişimini önlemek ve daha iyi bir testiküler fonksiyon elde etmek için lenf koruyucu varikoselektomi tercih edilir [374,386,387,390] (LE: 2). Tercih edilen yöntemler, subinguinal veya inguinal mikrocerrahi (mikroskopik) onarımlar veya suprainguinal açık veya laparoskopik lenfatik koruyucu onarımlardır [386.388.391.392]. Lenfatik damarları görselleştirmek için intraskrotal izosulfan mavisi uygulaması önerildi [393.394]. Suprainguinal yaklaşımda, arter koruyucu varikoselektomi, büyümeyi yakalama açısından herhangi bir avantaj sağlamayabilir ve daha yüksek tekrarlayan varikosel insidansı ile ilişkilidir [395,396].

İnternal spermatik damarların anjiyografik tıkanması da lenfatik koruyucu onarım gereksinimlerini karşılar. İnternal spermatik damarların retrograd veya antegrad sklerotizasyonuna dayanır [397.398]. Ancak bu yöntem daha az invaziv olmasına ve genel anestezi gerektirmemesine rağmen antegrad teknikte daha az kontrol edilebilen radyasyon yükü ile ilişkilidir [369,397,398] (LE: 2).

Mevcut RCT'lere dayalı olarak, adolesan varikoselinin radyolojik veya cerrahi tedavisinin iyileştirilmiş testis boyutu/büyümesi ve sperm konsantrasyonu ile ilişkili olduğuna dair düşük ila orta düzeyde kanıt vardır. Doğurganlık ve babalık oranları üzerindeki nihai etkiler bilinmemektedir [399].

Varikoseli olan ergenlerde mikrocerrahi varikosel onarımı, ameliyat sonrası babalık oranlarını önemli ölçüde artırır ve gebe kalma süresini kısaltır. Mikrocerrahi varikosel onarımı yapılan varikoselli hastalarda, varikosel cerrahisi geçirmemiş kontrollere göre sperm parametrelerinde artış ve 3.63 kat daha fazla babalık olasılığı vardı [400].

Panel, çocuklarda ve ergenlerde varikosel tedavisine ilişkin sistematik bir inceleme ve meta-analiz yürütmüştür [401]. Tanımlanan 1.550 makaleden, 16.130 hastayı içeren 98 makale (12 RCT, 47 NRS ve 39 vaka serisi) dahil edilmeye uygun bulundu. Temel bulgular aşağıdaki paragraflarda özetlenmiştir:

On iki RKÇ'nin meta-analizi, gözlemle karşılaştırıldığında varikosel tedavisinin testis hacmini iyileştirdiğini (ortalama fark 1.52 ml, %95 GA 0.73-2.31) ve toplam sperm konsantrasyonunu arttırdığını (ortalama fark 25.54, %95 GA 12.84-38.25) ortaya koydu. Lenfatik koruyucu cerrahi hidrosel oranlarını önemli ölçüde azalttı (p=0.02) ve OR 0.08 (%95 CI 0.01, 0.67) idi. RKÇ'lerin olmaması nedeniyle bir cerrahi tekniğin diğerlerinden üstün olduğunu belirlemek mümkün olmamıştır. Varikosel tedavisi için açık cerrahinin mi yoksa laparoskopinin mi daha başarılı olduğu belirsizliğini koruyor (OR 0,13 ile 2,84 arasında değişiyordu).

Derlenen çalışmalarda tedavi başarı oranları (varikoselin kaybolması) %85,1 ile %100 arasında, komplikasyon oranları ise %0 ile %29 arasında bulunmuştur. Bildirilen en yaygın komplikasyon hidroseldi. Bildirilen serilerde tedaviden sonra ağrının çözünürlüğü %90'dan fazlaydı.

Sonuç olarak, çocuklarda ve ergenlerde varikosel tedavisinin testis hacmi ve sperm konsantrasyonu açısından faydalarına dair orta düzeyde kanıt mevcuttur. Mevcut kanıtlar, tedavi başarısı açısından cerrahi/girişimsel tekniklerin hiçbirinin üstünlüğünü göstermemektedir. Lenfatik koruyucu cerrahi hidrosel oluşumunu önemli ölçüde azaltır. Babalık ve fertilite dahil olmak üzere uzun vadeli sonuçlar hala bilinmemektedir.

3.8.5. ***Varikosel Yönetimi için Kanıt ve Önerilerin Özeti***

Kanıtların Özeti	**LE**
Varikosel ergenliğin başlangıcında daha sık hale gelir ve ergenlerin %14-20'sinde bulunur. Varikoselli ergenlerin %20 kadarında doğurganlık sorunları beklenir.	
Sol grade II ve III varikoseli olan pubertal hastaların sol testisleri vakaların %70'ine kadar daha küçüktür; geç ergenlikte karşı taraftaki sağ testis de küçülür.	1b
Adolesan varikoselektomi sonrası sol testis büyümesini yakalama ve sperm parametrelerinde düzelme gösterilmiştir.	1a
Pediatrik yaşta varikosel tedavisinin daha sonra yapılan bir ameliyattan daha iyi bir androlojik sonuç sunacağına dair kanıt yoktur.	1b
Testis lenfatiklerinin bölünmesi %40'a varan oranlarda hidrosele ve testis hipertrofisine yol açar.	1b
Lenfatik koruyucu cerrahi hidrosel oranlarını önemli ölçüde azaltır.	1a

Öneriler	**LE**	**Güç derecesi**
Varikoseli ayakta dururken inceleyin ve üç derecede sınıflandırın.	4	Güçlü
Sırtüstü ve dik pozisyonda Valsalva manevrası olmadan venöz reflüyü saptamak ve testis hipoplazisini ayırt etmek için skrotal ultrason kullanın.		Güçlü
Puberte öncesi tüm varikoselli erkek çocuklarda ve izole tüm sağ varikosellerde retroperitonal kitleyi dışlamak için standart renal ultrason yapın.		Güçlü
Ebeveyn ve hastaları bilgilendirin ve aşağıdakiler için ameliyat teklif edin: • kalıcı küçük testis ile ilişkili varikosel (> 2 mL veya %20'lik boyut farkı); • fertiliteyi etkileyen ek testis durumuyla ilişkili varikosel (kriptorşidizm, torsiyon öyküsü, travma); • patolojik sperm kalitesiyle ilişkili varikosel (geç ergenlikte); • semptomatik varikosel	2	Zayıf
Cerrahi ligasyon için bir çeşit optik büyütme (mikroskobik veya laparoskopik büyütme) kullanın.	2	Güçlü

Hidrosel oluşumunu ve testis hipertrofisini önlemek için lenfatik koruyucu varikoselektomi kullanın.	1	Güçlü

3.9. Çocuklarda İdrar Yolu enfeksiyonları

3.9.1. Epidemiyoloji, Etiyoloji ve Patofizyoloji

İdrar yolu enfeksiyonları (İYE) çocuklarda en sık görülen bakteriyel enfeksiyonları temsil eder [402-404]. Bir İYE'yi tanımlamak için kullanılan birkaç sınıflandırma sistemi vardır. Yenidoğanlarda semptomlar birçok yönden bebeklerde ve çocuklarda görülenlerden farklıdır. Prevalans daha yüksektir; erkek baskınlığı vardır; Escherichia coli dışındaki organizmaların neden olduğu enfeksiyonlar daha sıktır; ve daha yüksek bir ürosepsis riski vardır [405,406].

Üriner semptomlarla başvuran çocuklarda toplu İYE prevalansı %7,8' dir (GA: 6.6-8.9) [405]. İnsidansı yaşa ve cinsiyete göre değişir. Bir meta-analiz, yaşamın ilk üç ayında ateşle başvuran çocuklarda kızların %7,5' inde, sünnetli erkeklerin %2,4'ünde (GA: 1.4-3.5) ve sünnetsiz olanlarda %20.1'inde (GA: 16.8-23.4) İYE bulunduğunu göstermiştir [405]. Erkek çocuklarda insidans yaşamın ilk altı ayında en yüksektir (%5.3) ve yaşla birlikte 0-6 yaş için yaklaşık %2'ye düşer. Kızlarda, İYE yaşamın ilk altı ayında daha az görülür (%2) ve insidans yaşla birlikte 0-6 yaş için yaklaşık %11'e yükselir [407].

Tekrarlayan İYE'ler için ilişkili risk faktörleri arasında mesane ve bağırsak disfonksiyonu (BBD), vezikoüreteral reflü (VUR) ve obezite bulunur [408-410]. Daha büyük çocuklarda tedavide gecikme, küçük bebeklere göre daha sık görülür [411]. Bu risk faktörleri, tedavide gecikme ile birlikte renal skar oluşumu ile ilişkilendirilmiştir [412]. Tekrarlayan ateşli İYE'ler, özellikle yüksek dereceli VUR ile kombinasyon halinde, renal skarlaşmaya yol açar [413,414]. Her yeni ateşli İYE, ilk İYE'den sonra renal skar insidansı ile renal skar riskini, %2.8 (GA: 1.2-5.8), ikinci enfeksiyondan sonra %25.7 (GA:12.5-43.3) 3 veya daha fazla ateşli İYE'den sonra, %28.6'ya kadar artırır. [414].

İYE'lerin önde gelen nedensel organizması E. coli olmuştur, ancak diğer bakterilerin prevalansı artmaktadır. Büyük bir Avrupa çalışmasında E.Coli, idrar kültürlerinin %50'sinden azında bulundu. Klebsiella pneumoniae, Enterobacter spp., Enterococcus spp., Pseudomonas spp., Proteus spp. ve Candida spp. hastane ortamı dışında prevalansları artmış olsa da, toplum kökenli İYE'lere göre hastane enfeksiyonlarında daha sık görülür [415]. Yenidoğan İYE sıklıkla bakteriyemi ile komplike hale gelir. Retrospektif bir çalışmada, İYE için kabul edilen yenidoğanlardan alınan kan kültürlerinin %12.4'ü bakteriyemi açısından pozitifti [416], ancak toplum kaynaklı İYE'den daha az sıklıkta görülür [416,417].

3.9.2. Sınıflandırma

Yaygın olarak kullanılan beş sınıflandırma sistemi vardır; yer, şiddet, sıklık, semptomlar ve karmaşık faktörler. Akut tedavi için yer ve şiddet çok önemlidir.

3.9.2.1. Konuma Göre Sınıflandırma

Alt idrar yolu enfeksiyonu (sistit), idrar kesesi mukozasının enfeksiyon, dizüri, sık idrara çıkma, sıkışma hissi, kötü kokulu idrar, enürezis, hematüri ve suprapubik ağrı gibi genel belirti ve semptomları olan inflamatuar bir durumudur.

Üst idrar yolu enfeksiyonu (piyelonefrit), renal pelvis ve parankimin yaygın bir piyojenik enfeksiyonudur. Piyelonefritin başlangıcı genellikle anidir. Klinik belirti ve semptomlar ateşi içerir (> 38°C), titreme, kostovertebral açı veya yan ağrısı ve hassasiyet.

3.9.2.2. Ciddiyete göre Sınıflandırma

Daha hafif bir İYE'de, çocuklarda sadece hafif ateş olabilir; sıvı ve oral ilaç alabilirler; hiç veya çok az dehidrate kalırlar; iyi bir uyum düzeyine sahiplerdir. Düşük düzeyde bir uyum beklendiğinde, bu tür çocuklar şiddetli İYE'si olan çocuklar gibi yönetilmelidir. Şiddetli İYE'de enfeksiyon, >39°C ateş, hasta olma hissi, sürekli kusma ve orta veya şiddetli dehidratasyon varlığı ile ilişkilidir. En şiddetli İYE'ler üst üriner sistem enfeksiyonlarıdır.

3.9.2.3 Sıklığa Göre Sınıflandırma İlk/Dirençli/Tekrarlayan/İlerleyen

İlk İYE, anatomik anomalilerin bir işareti olabilir. Anatomik değerlendirme önerilir (aşağıya bakınız). Tekrarlayan enfeksiyon çözülmemiş ve kalıcı enfeksiyon olarak ikiye ayrılabilir.

Çözümlenmemiş enfeksiyonda, başlangıç tedavisi, idrar yolundaki bakteri üremesini ortadan kaldırmak için yetersizdir (yetersiz tedavi, yetersiz antimikrobiyal idrar konsantrasyonu [zayıf böbrek konsantrasyonu/ gastrointestinal malabsorpsiyon] ve farklı antimikrobiyal duyarlılığa sahip birden fazla organizmayı içeren enfeksiyon)

Kalıcı enfeksiyon, eradike edilemeyen kalıcı enfeksiyon için bir kaynaktan gelen üriner sistem içindeki bir bölgeden bakterilerin yeniden ortaya çıkmasından kaynaklanır (örn. papilla, ürakal kist, üretral divertikül, periüretral bez, vezikointestinal, rektoüretral veya vezikovajinal fistüller). Aynı patojen, tekrarlayan

enfeksiyonlarda da tanımlanır, ancak antimikrobiyal tedavi sırasında ve kısa süre sonra steril idrar atakları oluşabilir.

Antibakteriyel profilaksi altındaki hastalarda çığır açan bir enfeksiyona genellikle dirençli bakteriler, ebeveyn uyumsuzluğu ve/veya ciddi ürogenital anomaliler neden olur [418,419].

Tekrarlayan enfeksiyonda, her atak, aynı enfekte eden organizmanın her zaman izole edildiği bakteri kalıcılığının aksine, çeşitli yeni enfekte edici organizmalardan kaynaklanabilir. Bununla birlikte, en yaygın genel patojenik tür, birçok farklı serotipte ortaya çıkan E. coli'dir. Bu nedenle, tekrarlayan E. coli İYE, aynı organizma ile enfeksiyon anlamına gelmez.

3.9.2.4. Semptomlara Göre Sınıflandırma

Çocuklarda İYE ile ilgili tipik veya atipik semptomlar olabilir.

Yenidoğanlarda ve bebeklerde en sık görülen semptomlar ateş, kusma, uyuşukluk ve/veya sinirliliktir. Bebeklerde ve çocuklarda iştahsızlık, gelişme geriliği, uyuşukluk, sinirlilik, kusma veya ishal gibi spesifik olmayan belirtiler olabilir. Tuvalet eğitimi almış çocuklar, ateş/yan ağrısı ile birlikte sistit semptomları bildirebilir.

Asemptomatik bakteriüri, konakçı tarafından üropatojenik bakterilerin zayıflamasını veya mesanenin semptomatik bir yanıtı aktive edemeyen virülans olmayan bakteriler tarafından kolonizasyonunu gösterir (lökositüri yok, semptom yok). Asemptomatik İYE, lökositi içerir, ancak başka semptom yoktur.

Semptomatik İYE, irritatif işeme semptomları, suprapubik ağrı (sistit), ateş ve halsizliği (piyelonefrit) içerir. Sistit, piyelonefrite dönüşecek bir enfeksiyonun erken tanınmasını veya virülans ve konak yanıtı dengesi tarafından kontrol edilen bakteri üremesini temsil edebilir.

3.9.2.5. Karmaşık Faktörlere göre Sınıflandırma

Komplike olmayan İYE'de enfeksiyon, morfolojik ve fonksiyonel olarak normal üst ve alt üriner sistem, normal böbrek fonksiyonu vebağışıklık sistemi tam olan bir hastada meydana gelir. Bu kategori çoğunlukla izole edilmiş veya tekrarlayan bakteriyel sistiti içerir ve genellikle kısa süreli oral antimikrobiyal ajanlarla kolayca eradike edilebilen dar bir enfeksiyona yol açan patojen spektrumu ile ilişkilidir. Hastalar, bakteriürinin rezolüsyonunun belgelenmesi ve ardından üriner sistemin potansiyel anatomik veya fonksiyonel anormalliklerinin elektif değerlendirilmesine vurgu yapılarak ayaktan tedavi bazında tedavi edilebilir [420].

Üriner sistemin bilinen mekanik veya fonksiyonel patolojisi olan çocuklarda komplike bir İYE oluşur. Mekanik tıkanıklık genellikle, konumlarından bağımsız olarak arka üretral kapakçıkların, darlıkların veya taşların varlığından kaynaklanır. Fonksiyonel obstrüksiyon sıklıkla nörojenik veya non-nörojenik kaynaklı alt üriner sistem disfonksiyonundan (LUTD) ve VUR'un genişlemesinden kaynaklanır. Komplike İYE olan hastalarda hastaneye yatış ve parenteral antibiyotik gerekir. Önemli anormalliklerin varlığını dışlamak için idrar yolunun hızlı anatomik değerlendirmesi çok önemlidir [421]. Mekanik veya fonksiyonel anormallikler varsa, enfekte idrar yolunun yeterli drenajı gereklidir.

3.9.3. ***Tanısal Değerlendirme***

3.9.3.1. Tıbbi Öykü:

Enfeksiyonun primer (ilk defa) mi, sekonder (tekrarlayan) mi gerçekleştiği sorusunu, üriner sistemin buna sebep olabilecek olası malformasyonlarını (örn; pre ve post natal USG taraması), hastanın önceki operasyonlarını, aile hikayesini ve kabızlık olup olmadığını veya hastada alt üriner sistem semptomları varlığını içerir.

3.9.3.2. Klinik Belirti ve Bulgular:

Şiddetli idrar yolu enfeksiyonu (İYE) olan yeni doğanlar, ateşsiz olarak spesifik olmayan semptomlarla (gelişme geriliği, sarılık, aşırı uyarılabilirlik) başvurabilirler. Yeni doğanlarda, eşlik eden menenjitin ekarte edilmesi önemlidir [422]. Pediatri kliniğine başvuran çocukların %4.1-7.5'inde ateşin nedeni idrar yolu enfeksiyonudur [423,424]. Septik şok, çok yüksek ateş ile başvurulsa bile nadirdir. Küçük çocuklarda İYE semptomları belirsiz olabilir veya spesifik olmayabilir, ancak daha sonra 2 yaşından büyük çocuklarda sık idrara çıkma, dizüri ve suprapubik, abdominal veya flank bölgede ağrı saptanabilir.

3.9.3.3. Fizik Muayene:

Boğaz, lenf nodları, abdomen (kabızlık, palpabl ve ağrılı böbrek veya palpabl mesane), flank bölge, sırt (spina bifida stigmata veya sakral agenezi), genital bölgenin (fimozis, labial adezyon, vulvit, epididimo-orşit) genel muayenesini, vücut ağırlığı ve sıcaklık ölçümünü içerir.

3.9.3.4. İdrar Örneklemesi, Tahlili ve Kültürü:

Herhangi bir antimikrobiyal ajan uygulanmadan önce idrar numunesi alınmalıdır. İdrar tahlili ve kültür için idrar elde etme tekniği, sonuçların yorumlanmasını etkileyen kontaminasyon oranını etkiler. Özellikle erken bebeklik döneminde zorlu olabilir ve idrar örnekleme şekline bağlıdır [425].

3.9.3.4.1 İdrar Örneklemesi:
İdrar, özellikle ateşli çocuklarda, İYE'yi doğrulamak veya dışlamak için tanımlanmış koşullar altında toplanmalı ve mümkün olan en kısa sürede çalışılmalıdır. Yenidoğanlarda, bebeklerde ve tuvalet eğitimi olmayan çocuklarda idrar elde etmek için, kontaminasyon ve invazivlik oranları farklı dört ana yöntem vardır:

1) Temizlenmiş genital bölgeye yapıştırılan plastik torba: Bu yöntem günlük pratikte en sık kullanılan yöntem olmasına rağmen kontaminasyon oranları yüksek olup %50-60 civarındadır [426]. Kültür sonuçları negatif olduğunda faydalıdır. Ayrıca, idrar dipstick testi hem lökosit esteraz hem de nitrit için negatifse veya mikroskobik analiz hem piyüri hem de bakteriüri için negatifse, doğrulayıcı kültüre gerek kalmadan İYE ekarte edilebilir [427].

2) Temiz İdrar Toplama(Clean-catch uriner (CCU)): Bebek, cinsel organının altında steril bir folyo kase tutan bakıcının veya bakım personelinin kucağına yerleştirilir. Bebeğe oral sıvı verilir ve idrar toplanması beklenir [428]. Paravertebral lomber masajla dönüşümlü olarak suprapubik bölgeye hafifçe vurma, kendiliğinden işemeyi uyarabilir [426,429]. Bu yöntemle elde edilen idrar kültürü sonuçları ile suprapubik aspirasyon (SPA) ile elde edilen idrar kültürü sonuçları arasında %5 yanlış pozitif ve %12 yanlış negatif oranı ile iyi bir korelasyon var gibi görünmektedir [428,430]; bununla birlikte, kateterizasyon (%10) ve SPA (%1)'ya kıyasla kontaminasyon oranı CCU için daha yüksek olup %26'dır [426,431]. Altı aylıktan küçük bebeklerde yapılan bir prospektif kohort çalışmasında, CCU ile elde edilenler ile daha invaziv yöntemlerle elde edilenler arasında kültür sonuçlarında bazı farklılıklar ile başarı oranı %49 ve kontaminasyon oranı %16 bulunmuştur [432].

3) Transüretral Mesane Kateterizasyonu: Bebeklerde ve tuvalet eğitimi olmayan çocuklarda bir İYE'yi belgelemek veya dışlamak için, mikroskobik ve bakteriyolojik değerlendirme için güvenilir bir idrar örneği almanın en hızlı ve en güvenli yöntemidir.

4) Suprapubik Mesane Aspirasyonu(SPA): Bu yaş grubunda kontamine olmayan idrar örneği almak için en invaziv ama aynı zamanda en hassas yöntemdir [433,434]. Suprapubik ponksiyon öncesi mesane dolumunu değerlendirmek için ultrasonografi ile görüntüleme yapılmalıdır.

CCU ile tarama yapılıp pozitif olanların bir kateter veya SPA ile konfirme edildiği iki aşamalı prosedür, invaziv prosedürlerde azalmaya yol açabilir [426,431].

Komutla işeyebilen daha büyük, tuvalet eğitimli çocuklarda, erkeklerde sünnet derisini dikkatlice geri çekip glans penisini temizledikten ve kızlarda labiaları ayırıp periüretral bölgeyi temizledikten sonra, temiz yakalama(Clean-catch), özellikle orta akım idrarı kullanımı, idrar elde etmek için kabul edilebilir bir teknik olabilir. Randomize bir çalışmada, üretra kanalını ve perineyi gazlı bez ve sıvı sabunla iki kez temizledikten sonra, kontaminasyon riski %23.9'dan (41/171) %7.8'e (14/171) düşürülmüştür [435].

3.9.3.4.2 İdrar Tahlili:
İdrar tahlili için yaygın olarak kullanılan üç yöntem vardır:

1) Dipstick testleri: Bunlar hızlı sonuç vermeleri, mikroskopi gerektirmemeleri ve kullanıma hazır olmaları nedeniyle caziptir. Lökosit esteraz (piyüri için temsili bir gösterge olarak) ve nitrit (idrardaki çoğu Gram-negatif enterik bakteri tarafından diyetteki nitratlardan dönüştürülür) en sık görülen belirteçlerdir ve genellikle bir dipstick testinde kombine olarak bulunurlar. Bakteriler tarafından diyet nitratlarının nitritlere dönüştürülmesi mesanede yaklaşık dört saat sürer [430,436]. İki yaşından küçük ateşli çocukları taramak için yalnızca nitrat çubuklarının kullanılması çok düşük bir duyarlılığa sahiptir ve ilgili İYE'ler gözden kaçabilir[437,438]. Bununla birlikte, her yaştaki çocuklar için özgüllük yüksektir. Doksan günlükten küçük ateşli infantlarda, CCU numuneleri kullanılarak yapılan nitrit ve lökosit esteraz kombinasyonlu idrar dipstick testleri, %86 duyarlılık ve %80 özgüllük ile İYE taraması için kullanılabilir [439].

2) Mikroskopi: Yüksek büyütme alanı (25 WBC/µL) başına beş beyaz kan hücresi (WBC) eşiğiyle idrarın santrifüjlenmesinden sonra piyüriyi değerlendirmenin standart yöntemidir [440]. Santrifüjlenmemiş idrarda > 10 WBC/µL'nin[441] İYE için duyarlı olduğu gösterilmiştir ve bu klinik kullanımda iyi bir şekilde uygulanabilir [442]. Bununla birlikte, bu nadiren poliklinik şartlarında yapılır. İYE için dipstick testi ve mikroskopi testi arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır [438]. Bir meta-analiz göstermiştir ki, sadece Gram boyamalı mikroskopi, dipstick testine kıyasla daha yüksek bir duyarlılığa sahiptir [443].

3) Akış Görüntüleme Analizi Teknolojisi: Bu, santrifüjlenmemiş idrar numunelerindeki partikülleri sınıflandırmak için giderek daha fazla kullanılmaktadır [444]. WBC'lerin, skuamöz epitel hücrelerinin ve kırmızı hücrelerin sayısı, manuel yöntemlerle bulunanlarla iyi bir korelasyon göstermektedir [430]. Lökositi varlığında 250 bakteri/uL'lik bir cut-off değeri kullanıldığında akış sitometrisi tabanlı bakteri ve lökosit sayısı analizi, İYE teşhisi için 0.97 duyarlılığa ve 0.91 özgüllüğe sahiptir [445].

3.9.3.4.3 İdrar Kültürü:

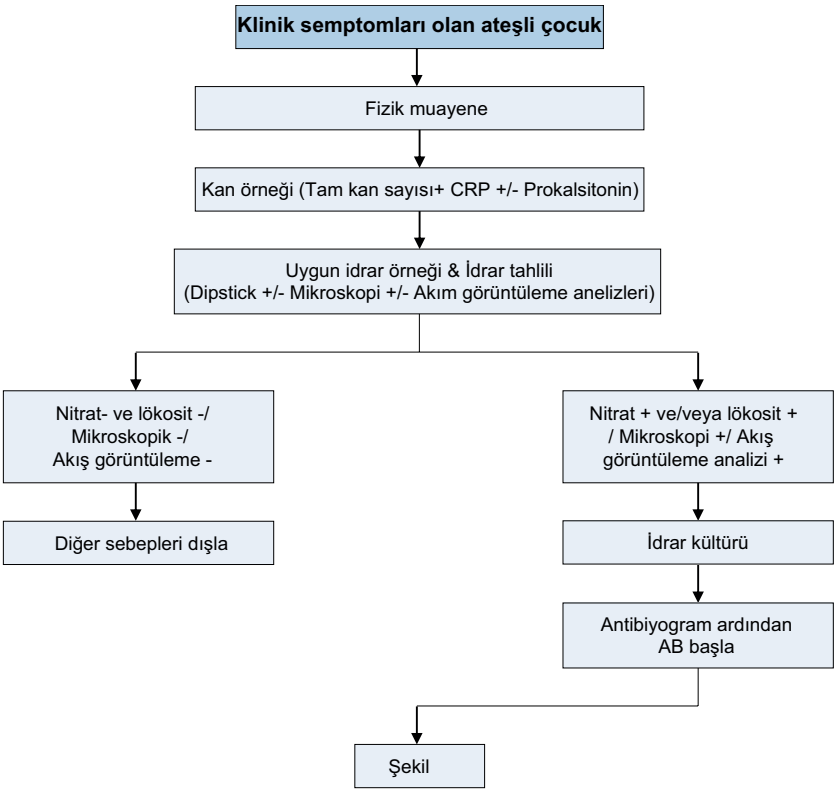
Dipstick, mikroskobik veya otomatik idrar tahlili ile negatif sonuçlardan sonra, özellikle alternatif bir ateş kaynağı da varsa, genellikle idrar kültürü gerekli değildir. Dipstick testi sonucu pozitifse, idrar kültürü ile doğrulama şiddetle tavsiye edilir.

Önemli bir İYE'nin neyin sonucu olduğu belirsizdir. Şiddetli İYE olan hastalarda ≥ 10^5 cfu/mL beklenebilir. Bununla birlikte sayı, numune toplama yöntemi, diürez, işleme alınana kadar geçen saklama süresi ve sıcaklığı ile ilgili olarak değişebilir. CCU, orta akım ve kateterizasyon idrar kültürleri ile tek kültürde 10^3 - 10^4 cfu/mL hücre saptanması pozitif kabul edilebilir ve SPA'dan sonra elde edilen tek bir hücre bile anlamlı olarak kabul edilmelidir. Karışık kültürler kontaminasyonun göstergesidir. 4 aylıktan küçük ateşli çocuklarda, klinik ve laboratuvar bulguları eşleştiğinde ve doğru bir örnekleme yöntemi kullanıldığında 10^3 cfu/mL'lik bir eşik değer kullanılabilir [446].

İdrar kültüründe üreme olmaksızın görülen piyüri (steril piyüri), eksik antibiyotik tedavisi, ürolitiyazis veya idrar yolundaki yabancı cisimler ve Mycobacterium tuberculosis veya Chlamydia trachomatis'in neden olduğu enfeksiyonlara bağlı olabilir.

İYE klinik semptomları olan ateşli çocukların temel tanısal değerlendirmesi ve daha sonraki yönetimi açısından kılavuz olarak bir akış şeması geliştirilmiştir. Şekil 4.

Şekil 4: İYE klinik semptomları olan ateşli bir çocuğun tanısal değerlendirmesi ve sonraki yönetimi



CRP = C-reactif protein; AB = antibiyotik.

3.9.3.5 Görüntüleme

3.9.3.5.1 Ultrason(US)

Ateşlik İYE olan infantlarda, üst ve alt üriner sistem obstrüksiyonunu dışlamak için 24 saat içinde renal ve mesane US yapılması önerilir. Olguların %15'inde anormal sonuçlar ve %1-2'sinde acil müdahale gerektiren anormallikler bulunur (örneğin, ek değerlendirme, sevk veya ameliyat) [427]. İYE ile başvuran tüm çocuklara renal US yapıldığında, %7'sinde daha ileri araştırmayı gerektiren anormal US bulguları olacaktır [447]. US ile yüksek dereceli VUR saptama duyarlılığı 0,59 (CI: 0,45-0,72), özgüllüğü 0,79 (CI: 0,65-0,87) olarak bulunmuştur [448]. Renal US, işeme öncesi ve sonrası yapılmalıdır. İYE nedeni olarak işeme anormalliklerini dışlamak için tuvalet eğitimi almış çocuklarda, işeme sonrası rezidü (PVR) idrar ölçülmelidir. Yüksek PVR, tuvalet eğitimi almış çocuklarda İYE'lerin tekrarını öngörür [449]. US'de perirenal veya psoas apseleri ya da renal kitleler görüldüğünde, ksantogranülomatöz piyelonefriti düşünmek önemlidir ve ardından BT görüntülemesi önerilir [450].

3.9.3.5.2 Radyonüklid Tarama/MRG

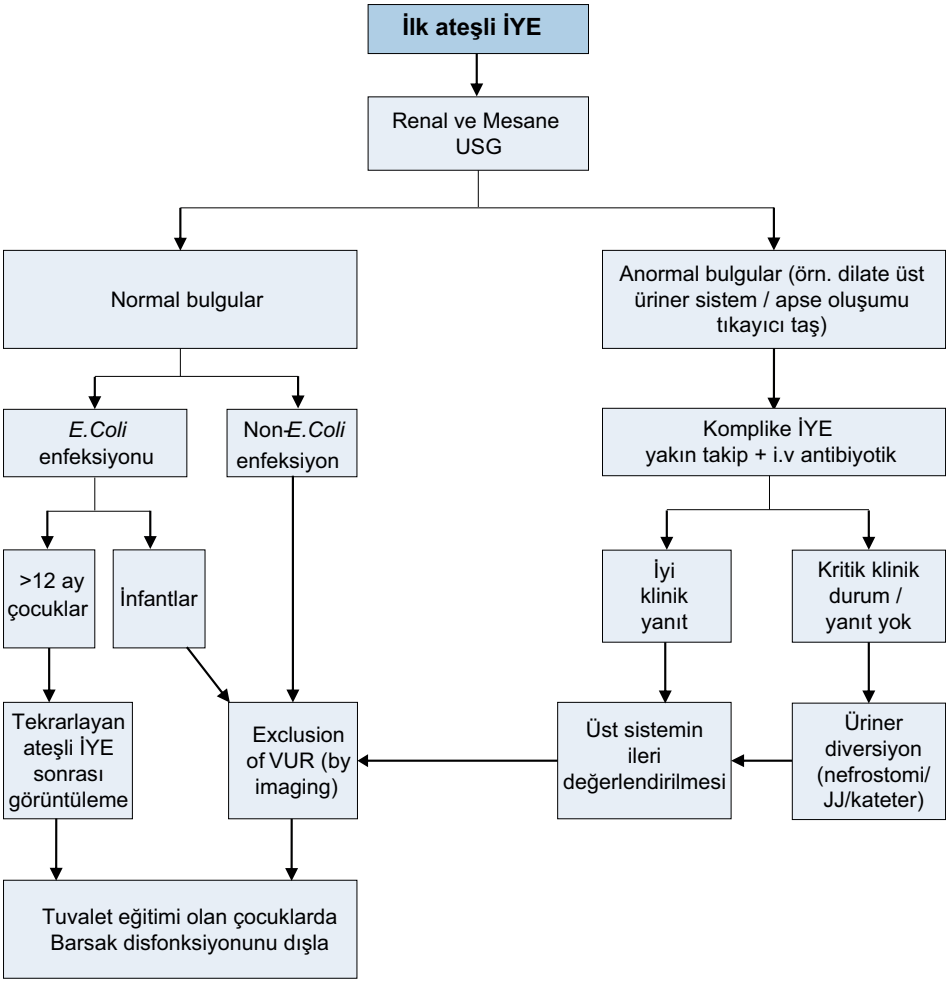
Akut İYE sırasında dimerkaptosüksinik asit (DMSA) klerensindeki değişiklikler, genişleyen reflü varlığı ve daha ileri piyelonefrit epizodları, ani enfeksiyonlar [451] ve gelecekteki renal skar riski ile ilişkili olarak piyelonefrit veya parankimal hasarı gösterir. Ateşli bir İYE'nin akut fazında (4-6 haftaya kadar), DMSA görüntüleme, perfüzyon kusurları ile piyelonefriti gösterebilir. Renal skarlar üç ila altı ay sonra tespit edilebilir [452]. Difüzyon ağırlıklı MRG'nin akut piyelonefriti doğru bir şekilde teşhis ettiği, geç renal skarları ortaya çıkardığı ve DMSA'ya bir alternatif olabileceği gösterilmiştir; bu sayede, radyon yükünden kaçınılır [453]. Tek bir DMSA görüntülemede ortalama efektif radyasyon dozu, 2.84 (1-12) mSv idi [454]. Bu bulgular yenidoğanlarda farklıdır. İlk, semptomatik, toplum kökenli İYE'den sonra, grade III veya daha yüksek dereceli VUR'lu renal ünitelerin çoğunda erken dönem DMSA görüntülemeleri normaldir [455]. DMSA görüntülemenin VUR'u saptama duyarlılığı 0.75'tir (CI: 0.67-0.81), özgüllüğü 0.48'dir (CI: 0.38-0.57) ve negatif bir DMSA görüntüleme, çok düşük bir yüksek gradeli VUR olasılığıyla sonuçlanır [456].

3.9.3.5.3 Voiding sistoüretrografi (VCUG)/ Ürosonografi

VUR'u dışlamak veya doğrulamak için en uygun yöntem VCUG'dir. VCUG'nin zamanlaması, VUR'un varlığını veya ciddiyetini etkilemez [457]. İdrar kültürü negatfi olan hastalarda erken VCUG uygulanması önemli bir morbiditeye neden olmaz [458]. Harmonik işeme ürosonografisinin kullanılması radyasyondan kaçınmak için standart VCUG'a bir alternatif olabilir [459]. Bu teknikle üretranın görselleştirilmesi zor olabilir.

Renal skar için önemli bir risk olduğundan, ilk İYE'den sonra yüksek dereceli VUR tanısı koymak önemlidir. Öte yandan, invaziv olması ve radyasyon yükü göz önüne alındığında, doktorlar gereksiz VCUG araştırmalarından kaçınmak istemektedir [447,460]. Çeşitli çalışmalar yüksek dereceli VUR için risk faktörlerini araştırmıştır ve yukarıdan aşağıya bir yaklaşım mümkündür. Yüksek dereceli VUR ve müteakip renal skar için en önemli risk faktörleri şunlardır: anormal renal US, yüksek ateşli İYE ve E. Coli olmayan enfeksiyonlar. Seçici VCUG araştırmaları ile farklı yukarıdan aşağıya stratejiler önerilmiştir [461-465]. Bu çalışmalara dayanarak, aşağıdaki güncellenmiş tanı stratejisini öneriyoruz (bkz. Şekil 5).

Şekil-5: İlk ateşli İYE için tanı stratejisi



İYT= İdrar yolu enfeksiyonu; VUR = vesicoureteral reflü; i.v. = intravenous.

3.9.4 ***Yönetim***

3.9.4.1 Antibakteriyel tedavinin uygulama yolu

Oral ve parenteral tedavi arasındaki seçim hastanın yaşına; ürosepsisin klinik şüphesine; hastalık şiddetine; sıvıların, yiyeceklerin ve/veya ağızdan alınan ilaçların reddedilmesine; kusmaya; ishale; uyumsuzluğa; ve komplike piyelonefrite (örn. üriner obstrüksiyon) göre yapılmalıdır. Yenidoğan ve iki aydan küçük bebeklerde artan ürosepsis ve şiddetli piyelonefrit insidansının bir sonucu olarak parenteral antibiyotik tedavisi önerilmektedir. Bu vakalarda hayatı tehdit eden hiponatremi ve psödohipoaldosteronizme bağlı hiperkalemi ile elektrolit bozuklukları ortaya çıkabilir [466,467].

Ayrıca antimikrobiyal ajan seçimi, lokal antimikrobiyal duyarlılık modellerine dayanır ve izole edilen üropatojenin duyarlılık testine göre ayarlanmalıdır [430]. Mevcut antibiyotiklerin tümü, özellikle infant döneminde, ulusal sağlık yetkilileri tarafından onaylanmamıştır. Yakın tarihli idrar kültürleri mevcut olduğunda, tedavi seçiminde bu duyarlılık modellerini kullanın. İntravenöz tedavi gerektiren çocuklarda, normal böbrek fonksiyonu varsa tobramisin veya gentamisin önerilir. Anormal böbrek fonksiyonundan şüphelenildiğinde, seftriakson veya sefotaksim alternatif tedavi seçenekleridir. Bilinen dirençli idrar kültürü olmaksızın oral tedavi alabilen çocuklarda sefiksim veya amoksisilin-klavulonat ampirik tedavi seçenekleridir [468]. Bazı araştırmalar, bir gündüz tedavi merkezinde günde bir kez parenteral gentamisin veya seftriaksonun uygulanmasının, İYE'li çocuklarda güvenli, etkili ve cost-efektif olduğunu göstermiştir [469-471]. Ateşli İYE olan çocuklarda tedavinin 48-72 saatten fazla ertelenmesi renal skar riskini artırır [412,472].

3.9.4.2 Tedavi süreci

İYE'nin hızlı ve yeterli tedavisi, enfeksiyonun yayılmasını ve renal skar oluşumunu önleyebilir. Ateşli İYE olan yenidoğanlarda ve küçük bebeklerde, %20'ye kadar pozitif kan kültürü olabilir [416,421]. Bakteriyemili çocuklar, bakteriyemik olmayan bebeklerle önemli klinik farklılıklar göstermemiştir, ancak daha uzun parenteral tedavi görmüşlerdir [473]. Geç bebeklik döneminde, DMSA taraması ile teşhis edilen parankimal skar insidansı ile ilgili stratejiler arasında fark yoktur [474]. Kısa kürlerin (1-3 gün) sonuçları, 7-14 günlük kürlerden daha düşüktür [430]. Bununla birlikte, basit bir sistit, üç ila beş günlük antibiyotiklerle tedavi edilebilir [468]. Daha küçük bebeklerde bakteriyemik İYE için yedi günlük parenteral tedavi ve daha uzun rejimler arasında tekrarlayan İYE'ler ve yeniden hastaneye yatış açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır [475]. Küçük bebeklerde, oral antibiyotiklere erken geçişle birlikte kısa bir parenteral tedavi düşünülebilir. Yalnızca üçüncü kuşak bir sefalosporin (örn. sefiksim veya seftibuten) ile yapılan oral tedavinin, iki ila dört günlük intravenöz tedavi ve ardından oral tedaviye eşdeğer olduğu gösterilmiştir [476-479]. Amoksisilin-klavulanat için de benzer veriler gösterilmiştir [480]. Ayaktan tedavi seçilirse, yeterli gözetim, tıbbi denetim ve gerekirse tedavinin ayarlanması garanti edilmelidir. Tedavinin ilk aşamasında, aile ile yakın irtibat önerilir [481].

Komplike İYE'de, Proteus mirabilis, Klebsiella spp., Pseudomonas aeruginosa, enterokoklar ve stafilokoklar gibi E. coli dışındaki üropatojenler daha sıklıkla etken patojenlerdir [421]. Obstrüktif üropatide konservatif tedavinin başarısız olması durumunda geçici bir üriner diversiyon (transüretral kateter, suprapubik sistostomi, perkütan nefrostomi veya üreteral stentleme) gerekebilir. Akut fokal bakteriyel nefriti olan çocuklar sıklıkla piyüri ve önemli bakteriüri olmaksızın başvururlar. Çocukların çoğu için patogenez, önceden var olan üropati ile, özellikle VUR veya üriner obstrüksiyona bağlı asendan enfeksiyonla ilişkilidir. İlk yönetim, iyi doku penetrasyonuna sahip geniş spektrumlu antibiyotiklerden oluşur. Kültürde tanımlanan patojene göre uyarlanmış ilk intravenöz ve ardından oral tedavi ile toplam 3 haftalık bir tedavi rejimi önerilir [482].

3.9.4.3 Antimikrobiyal ajanlar

Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü (OECD) dışındaki ülkelerde artan yüksek direnç paternleri ile farklı ülkelerde üropatojenik E. coli'nin antibiyotik direnci prevalansında büyük bir fark vardır [483]. Çocuklarda yakın dönemde genişletilmiş spektrumlu β-laktamaz üreten enterobakterisea (ESBL)'nın neden olduğu ve GSBL üreten bakterilerin neden olduğu İYE sayılarının yaklaşık %14'e ulaştığına dair raporlar vardır [484]. OECD ülkelerinde direnç prevalansı ampisilin için %53, trimetoprim için %24, ko-amoksiklav için %8, siproksin için %2 ve nitrofurantoin için %1 idi [483]. GSBL ve non-E.Coli bakterilerin neden olduğu İYE'ler için çeşitli risk faktörleri ve belirleyicileri tanımlanmıştır: enfeksiyon öyküsü, yakın zamanda hastaneye yatış, kısa süreli antibiyotiklere maruz kalma ve profilaksi [483,485,486]. Genel olarak, oral nitrofurantoin sistit tedavisinde iyi bir ampirik seçim gibi görünmektedir [487].

Antibiyotik seçimi, iyi bir antibiyogram tarafından yönlendirilmelidir. Yerel direnç kalıplarının farkında olmak önemlidir. Bunlar ülkeler arasında ve dahası hastaneler arasında değişkenlik gösterir. Yerel antibiyotik protokolleri ve web tabanlı öneriler, antibiyotik tedavisi tipi seçimine rehberlik edebilir. Bu kararda her bir hastanın önceki idrar kültürleri de dikkate alınmalıdır. Günlük antibiyotik dozu çocuğun yaşına, kilosuna ve böbrek ve karaciğer fonksiyonlarına bağlıdır.

3.9.4.4. Önleyici tedbirler

Tekrarlayan İYE'ler sıkıntılıdır çünkü semptomlar çocuklar için rahatsız edicidir ve tekrarlayan ateşli İYE'ler renal skarla sonuçlanacaktır [414]. Bu nedenle, tekrarlayan İYE insidansını önlemek önemlidir.

3.9.4.4.1 Kemoprofilaksi

Kemoprofilaksi, çocuklarda İYE'leri önlemek için yaygın olarak kullanılır. Ancak artan bakteri direnci sayıları ile hangi hastalara antibakteriyel profilaksi uygulanması gerektiği dikkatle düşünülmelidir. Antibakteriyel profilaksi kullanımına ilişkin kanıtlar çelişkilidir. Kullanımı, tekrarlayan semptomatik İYE'lerin sayısında bir azalmaya neden olur, ancak uzun süreli antibakteriyel profilaksi kullanımı, mikrobiyal direncin artmasıyla da ilişkilendirilmiştir [418,488]. Kullanımı, primer veya sekonder İYE olan çocuklarda yeni edinilmiş böbrek hasarını azaltmamıştır [488]. Bununla birlikte, üriner sistem anatomik anormallikleri olan hastalarda kullanıldığında, İYE'lerde azalma ve ardından renal skar oluşumu gösterilmiştir [418,488]. Mesane ve barsak disfonksiyonu(BBD) ve VUR'lu çocuklarda, antomikrobiyal profilaksi kullanımı ile tekrarlayan İYE'nin azaltılmasında bir fayda görülmüştür (ayrıca bkz. VUR ile ilgili Bölüm 3.14) [489,490]. Düzgün bir şekilde yapılmış temiz aralıklı kateterizasyon ile tam olmayan mesane boşaltımı olan ancak yine de tekrarlayan İYE'lerden muzdarip belirli hasta grubu için, intravezikal gentamisin uygulamasının etkili olduğu kanıtlanmıştır [491].

Tablo-1: Antibakteriyel profilaksi için ilaçlar*

İlaç	Profilaktik doz (mg/kg bw/d)	Yenidoğan ve bebeklerde limitasyonlar
Trimetoprim**	2	6 haftalıktan küçüklere tavsiye edilmez
Trimetoprim Sulfametoksazol	1-2 10-15	2 aylıktan küçüklere tavsiye edilmez
Sulfametoksazol	1-2	3 aylık olana kadar
Nitrofurantoin**	1-2	2 aylıktan küçüklere tavsiye edilmez
Sefaklor	10	Yaş sınırı yok
Sefiksim	2	Erken doğumlar ve yenidoğanlarda

** International Consultation on Urological Diseases (ICUD), International Consultation on Urogenital Infections, 2009. Copyright©, Avrupa Üroloji Birliği izniyle çoğaltılmıştır.*

*** İlk seçilecek ilaçlar nitrofurantoin ve trimetoprim. İstisnai durumlarda oral sefalosporinler kullanılabilir.*

3.9.4.4.2 Besin takviyeleri

Turna yemişinin, çoğunlukla meyve suyu olarak, sağlıklı çocuklarda İYE'leri önlediği gösterilmişken, ürogenital anormallikleri olan çocuklarda turna yemişinin antibiyotik profilaksisi kadar etkili olduğu görülmektedir [493]. Probiyotikler için sonuçlar, herhangi bir etkiyi dışlamayan bir sistematik derleme [298] ve normal ürogenital anatomisi olan çocuklarda umut verici sonuçlar gösteren bir RKÇ ile, biraz daha çelişkilidir [494]. Bir meta-analizde, yalnızca antibiyotik profilaksisine ek olarak yararlı bir etkisi gösterilememiştir [495].

İlgilenilen diğer bir diyet takviyesi, akut piyelonefritli çocuklarda renal skar oluşumunu önlemede umut verici sonuçlar gösteren A vitamini idi [496,497]. E Vitamini kullanımı muhtemelen İYE semptomlarını iyileştirebilir [498]. Bu takviyeler hakkında daha fazla çalışma gereklidir.

3.9.4.4.3. Prepisyum (Sünnet derisi)

İki çalışmada prepisyumla ilgili tekrarlayan İYE riskinde azalma gösterilmiştir. İYE'li erkek çocuklarda fizyolojik bir fimozis mevcut olduğunda, steroid krem kullanımı tekrarlayan İYE'leri önemli ölçüde azaltmıştır [499]. Tekrarlayan İYE ve hidronefrozu olan erkek çocuklarda, bir İYE'yi önlemek için on erkek çocuğun sünnet edilmesi gerekir [34].

3.9.4.4.4. Mesane ve bağırsak disfonksiyonu (BBD)

Mesane ve bağırsak disfonksiyonu, İYE'li her çocuğun başvuru sırasında taranması gereken bir risk faktörüdür [409]. İşeme bozukluklarının veya mesane aşırı aktivitesinin normalleştirilmesi, İYE tekrarlama oranını düşürmek için önemlidir. Enfeksiyonsuz dönemlerde BBD belirtileri varsa, daha fazla tanı ve etkili tedavi şiddetle tavsiye edilir [490]. Kabızlığın tedavisi İYE nüksünde azalmaya yol açar ve multidisipliner bir yaklaşım önerilir [409,489,490]. Bu nedenle, ateşli ve/veya tekrarlayan İYE'si olan tuvalet eğitimi almış herhangi bir çocukta BBD'nin dışlanması şiddetle tavsiye edilir ve tedavi edilmelidir (Tedavi için AÜSS bölüm 3.10'a bakınız)

3.9.4.5 İYE'nin izlemi

Başarılı tedavi ile idrar genellikle 24 saat sonra steril hale gelir ve lökositüri normalde üç ila dört gün içinde kaybolur. Vakaların %90'ında tedavinin başlamasından sonraki 24-48 saat içinde vücut ısısının normale dön-

mesi beklenebilir. Uzamış ateşi olan ve iyileşmeyen hastalarda tedaviye dirençli üropatojenler veya konjenital üropati veya akut üriner obstrüksiyon varlığı düşünülmelidir. Bu durumlarda tekrarlanan US önerilir.

Prokalsitonin (C-reaktif protein ve lökosit sayısı gibi diğer laboratuvar inflamatuar parametreleri arasında), renal parankimal inflamasyonun erken tahmini için güvenilir serum belirteci olarak kullanılabilir [500]. 1.0 ng/mL'lik bir serum prokalsitonin eşik değerinin küçük çocuklarda akut piyelonefritin öngörücüsü olduğu gösterilmiştir [501]. Ateşli İYE olan hastalarda serum elektrolitleri ve kan hücre sayımları izlenmelidir.

3.9.5 Çocuklarda İYE tedavisi için kanıt ve önerilerin özeti

Kanıtların özeti	LE
İdrar yolu enfeksiyonu, 2 yaşından küçük çocuklarda en sık görülen bakteriyel enfeksiyondur İnsidansı yaşa ve cinsiyete göre değişir.	1b
Sınıflandırmalar bölgeye, epizoda, şiddete, semptomlara ve komplike edici faktörlere göre yapılır. Akut tedavi için bölge ve ciddiyet çok önemlidir.	2b
İdrar kültüründeki koloni oluşturan birimlerin (cfu) sayısı değişebilir, ancak bir numunenin herhangi bir koloni sayımı, İYE için yüksek şüphe olduğunu gösterir.	2b
Artan direnç sayıları nedeniyle, yerel direnç kalıplarını, eski idrar kültürlerini (mümkün olduğunda) ve klinik parametreleri dikkate alarak antibiyotik seçimine iyi bir antibiyotik yönetimi rehberlik etmelidir.	2a
Tekrarlayan İYE'lere karşı önleyici tedbirler şunları içerir: kemoprofilaksi (oral ve intravezikal), kızılcık, probiyotikler ve Vitamin A ve E.	2a
Dipstick testi ile idrar tahlili hızlı sonuç verir, ancak dikkatli kullanılmalıdır. Santrifüjden sonra piyüriyi değerlendirmenin standart yöntemi mikroskobik incelemedir.	2a
Akut İYE sırasında hem DMSA hem de difüzyon ağırlıklı MRG, piyelonefrit veya parankimal hasarı doğrulayabilir.	2a

Öneriler	LE	Güç Oranı
Tıbbi öykü alın, klinik belirti ve semptomları değerlendirin ve idrar yolu enfeksiyonu(İYE) olduğundan şüphelenilen çocukları teşhis etmek için fizik muayene yapın	3	Güçlü
Ateşli ve/veya tekrarlayan İYE'si olan, tuvalet eğitimi almış herhangi bir çocukta mesane ve bağırsak disfonksiyonunu dışlayın	3	Güçlü
İYE taraması için temiz yakalama idrarı kullanılabilir. İdrar kültüründe kullanmak için idrar toplamak amacıyla mesane kateterizasyonu ve SPA kullanılabilir	2a	Güçlü
Yanlış pozitif sonuç riski yüksek olduğundan, tuvalet eğitimi olmayan çocuklarda idrar örneği almak için plastik torba kullanmayın.	2a	Güçlü
Orta akım idrarı, tuvalet eğitimi almış çocuklar için kabul edilebilir bir tekniktir.	2a	Güçlü
Oral ve parenteral tedavi arasındaki seçim hastanın yaşına; ürosepsisin klinik şüphesine; hastalık şiddetine; sıvıların, yiyeceklerin ve/veya ağızdan alınan ilaçların reddedilmesine; kusmaya; ishale; uyumsuzluğa; komplike piyelonefrite göre yapılmalıdır.	2a	Güçlü
Ateşli İYE'leri 4 ila 7 günlük oral veya parenteral tedavi ile tedavi edin.	1b	Güçlü
Komplike ateşli İYE'leri geniş spektrumlu antibiyotiklerle tedavi edin.	1b	Güçlü
İYE'ye yüksek duyarlılık, edinilmiş böbrek hasarı riski ve alt üriner sistem **semptomları olduğu durumlarda uzun süreli antibakteriyel profilaksisi önerin.**	1b	Güçlü
Seçilmiş vakalarda, diyet takviyelerini alternatif veya ek bir önleyici tedbir olarak düşünün.	2a	Güçlü
Ateşli İYE olan bebeklerde 24 saat içinde üst ve alt üriner sistem tıkanıklığını dışlamak için renal ultrason ve mesane ultrasonu yapın.	2a	Güçlü
Bebeklerde, non-E. Coli enfeksiyonlu ilk ateşli İYE epizodundan sonra vezikoüreterik reflü (VUR) yü dışlayın. E. Coli enfeksiyonu olan bir yaşından büyük çocuklarda, ikinci ateşli İYE'den sonra VUR'u dışlayın.	2a	Güçlü

3.10 Gündüz Alt Üriner Sistem Rahatsızlıkları

3.10.1 Terminoloji, sınıflandırma, epidemiyoloji ve patofizyoloji

Çocuklarda idrar kaçırma; ektopik üreter, mesane ekstrofisi veya miyelomeningosel (MMC) gibi konjenital, anatomik veya nörolojik anormalliklerden kaynaklanabilir. Bununla birlikte, birçok çocukta, idrar kaçırmanın bu kadar belirgin bir nedeni yoktur ve bunlara fonksiyonel mesane problemleri olduğu söylenir. Uluslararası

Çocuk Kontinans Derneği (ICCS), çocuklarda tüm fonksiyonel mesane problemlerini bir arada gruplandırmak için gündüz alt üriner sistem (AÜS) rahatsızlıkları teriminin kullanılmasını önermektedir.

Mesanenin sosyal olarak kabul edilen bir yer ve zamanda, normal depolanması ve boşaltılması çoğunlukla üç ila dört yaş arasında sağlanır. AÜS rahatsızlıkları olan çocuklar, inkontinans (dört yaşından sonra hala ıslak olmak), ani sıkışma hissi, zayıf akıntı, kesik kesik idrar yapma, sık idrara çıkma ve eşlik eden İYE'ler ile kendini gösterir. Gündüz semptomları olmaksızın izole gece ıslanması "enürezis" olarak bilinir ve farklı bir durum olarak kabul edilir (bkz. bölüm 3.11) [502].

Farklı çalışmalarda farklı tanımlar ve kriterler kullanıldığından, bu sorunun görülme sıklığına ilişkin güvenilir yüzdeler vermek zordur. Bildirilen prevelans %1 ile %20 arasında değişmektedir [503-511]. Farkındalığın artması ve özel sağlık hizmetlerine daha iyi erişim nedeniyle, prevelans artıyor gibi görünmektedir [512,513].

Çocuklarda alt üriner sistem rahatsızlıkları, dolum fazındaki bozukluklara, işeme fazındaki bozukluklara veya değişen şiddette her ikisinin kombinasyonuna bağlı olabilir. Esas olarak rahatsızlıklar, aşırı aktif mesane (AAM) veya disfonksiyonel işeme olarak ikiye ayrılır. Birlikte de görülebilirler ve hatta biri diğerinin nedeni de olabilir. Disfonksiyonel bağırsak boşalması da klinik problemlerin bir parçası olabilir ve BBD, eşlik eden mesane ve bağırsak rahatsızlıklarını tanımlamak için kullanılan terimdir.

Alt üriner sistem rahatsızlıklarının, mesane sfinkter kompleksinin eksik veya gecikmiş matürasyonu sonucu olduğu kabul edilir. Kortikal alan, işeme refleksinin inhibisyonundan ve işemenin istemli olarak başlatılmasından sorumluyken; pons, detrusor sfinkter koordinasyonundan sorumlu kabul edilir. Bu nedenle aşırı aktivite, kortikal kontrolün gecikmiş matürasyonunun bir sonucu olurken, disfonksiyonel işeme, koordinasyonun olgunlaşmamasının bir sonucu olacaktır. Detrüsör aşırı aktivitesi, mesaneye bağlı tek bir sorun olarak değil, daha çok mesaneyi, bağırsağı ve hatta ruh hali ve davranışı etkileyen merkezi bir işlev bozukluğunun belirtisi olarak düşünülmelidir [514].

AÜS ile DEHB (dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu) gibi davranış bozuklukları arasında bir bağlantı da gösterilmiştir [515].

3.10.1.1. Dolum fazı (Depolama) disfonksiyonları

Dolum fazı disfonksiyonlarında, detrüsör, AAM'de olduğu gibi aşırı aktif (overactive) veya underaktif mesanede (UAB) olduğu gibi az aktif olabilir. Mesanenin aşırı aktivitesi, en yaygın sorundur ve çoğunlukla beş ila yedi yaş arasında görülür. Bu, ani sıkışma hissi, sık idrara çıkma ve bazen urge inkontinans ile karakterize rahatsızlıklara yol açabilir. Bazı çocuklar alışkanlık olarak işemeyi ertelerler ve bu da işemenin gecikmesine yol açar. Bu nedenle bacak bacak üstüne atma, çömelme gibi idrar tutma manevraları bu grupta sıklıkla görülebilir. Tekrarlayan İYE'ler yaygındır ve mesanedeki yüksek basınç VUR'un bir nedeni olabilir. Kabızlık, değerlendirilmesi gereken ek bir etiyolojik faktör olabilir. Underaktif detrüsörü olan çocuklarda işeme, postvoidal rezidülerle birlikte azalmış veya minimal detrüsör kasılmaları ile gerçekleşir. İdrar yolu enfeksiyonları, işeme için ıkınma, kabızlık ve idrar kaçırma sık görülür. İnkontinans, çoğunlukla mesane aşırı dolduğunda taşma inkontinansı şeklinde ortaya çıkar.

3.10.1.2. İşeme fazı (Boşalma) disfonksiyonları

İşeme fazında (boşalma), sfinkterik mekanizmanın ve pelvik taban kaslarının tam olmayan gevşemesi veya sıkılaşması, staccato işeme paterni (pelvik taban aktivitesi artışıyla akış hızında periyodik azalmalar olan sürekli idrar akışı) veya kesintili işeme paterni (Fraksiyone işeme, seyrek ve eksik işeme ile sonuçlanan sürdürülemeyen detrusor kasılmaları) ile sonuçlanır. Bu durum için genel terim, disfonksiyonel işemedir ve yüksek mesane basınçları ve yüksek PVR'ler ile ilişkilidir. Semptomlar, mesane ve sfinkter arasındaki koordinasyonun ciddiyetine bağlı olarak değişecektir. Staccato işeme daha az şiddetliyken kesintili işeme ve ıkınma daha şiddetli formlardır. Kabızlık ve AÜS disfonksiyonu(AÜSD) ve tekrarlayan İYE'nin birlikteliği iyi tanımlanmıştır [518]. Mesane sorunlarının mı yoksa bağırsak sorunlarının mı önde gelen neden olduğu sonucuna varmak için hiçbir kanıt yoktur. Daha büyük çocuklarda kabızlık prevelansı %5 ile %27 arasında değişmektedir. Bunların yaklaşık %90'ının organik bir neden olmaksızın fonksiyonel kabızlık olduğu, fonksiyonel kabızlığı olan çocuklarda mesane semptomlarının görülme sıklığının %64 kadar yüksek olduğu gösterilmiştir [519,520].

İnkomplet boşaltmada, gevşemeyen sfinkterin neden olduğu fonksiyonel bir obstrüksiyona karşı çalışan mesane tarafından oluşturulan yüksek işeme basınçları sadece İYE'leri değil aynı zamanda VUR'u da indükleyebilir. AÜSD'nin İYE oluşumunda VUR'dan daha önemli olduğu gösterilmiştir [521]. Disfonksiyonel işeme olan çocukların çoğunda başarılı tedaviden sonra tekrarlayan enfeksiyonlar ortadan kalkar, bu da disfonksiyonel

işemenin enfeksiyonlardan sorumlu ana faktör olduğu hipotezini doğrular. Disfonksiyonel işemenin başarılı tedavisi sonrası VUR'un spontan düzelmesi de görülebilir.

3.10.2 ***Tanısal değerlendirme***

AÜS rahatsızlıklarının değerlendirilmesi, tıbbi öykü ve işeme öyküsünü (işeme günlükleri ve yapılandırılmış anketler), fizik muayeneyi, idrar tahlilini ve PVR ile üroflowmetriyi içerir. Tekrarlayan enfeksiyon ve disfonksiyonel işemesi olan çocuklarda üst üriner sistemin (ÜÜS) değerlendirilmesi gerekir. Üroflowmetri, işeme sırasında pelvik taban kaslarının aşırı aktivitesini göstermek için pelvik taban elektromiyografisi ile birleştirilebilir. Ürodinamik çalışmalar genellikle tedaviye dirençli disfonksiyonel işemesi olan ve tedaviye yanıt vermeyip invaziv tedavi düşünülen hastalar için ayrılmıştır [517,522-525].

Kapsamlı bir tıbbi geçmişe ek olarak, ayrıntılı bir işeme günlüğü; işeme ve dışkılama alışkanlıkları, işeme sıklığı, işeme hacimleri, gece idrar çıkışı, inkontinans epizodlarının sayısı ve zamanlaması ve sıvı alımı hakkında bilgiler sağlar. Daha uzun gözlem süreleri tercih edilmekle birlikte, en az iki günlük bir işeme günlüğü yapılmalıdır. İşeme günlüğü, depolama işlevi ve inkontinans sıklığı hakkında bilgi sağlarken, ped testi idrar kaçağını ölçmeye yardımcı olabilir. Hem bakım verenden hem de çocuktan öykünün birlikte alındığı pediatrik yaş grubunda, anket kullanılarak yapılandırılmış bir yaklaşım önerilmektedir. İşeme ve ıslanma ile ilgili birçok belirti ve semptom bakıcılar tarafından bilinmeyeceği için anket bir kontrol listesi gibi kullanılarak özellikle istenmelidir. Bazı semptom skorları geliştirilmiş ve valide edilmiştir [526,527]. Anketlerin güvenilirliği sınırlı olsa da, semptomların varlığını kontrol etmek için klinik kullanımda pratiktirler ve ayrıca tedaviye yanıtı izlemek için güvenilir oldukları gösterilmiştir. Öykü alma, bağırsak fonksiyonunun değerlendirilmesini de içermelidir. Çocuklarda bağırsak fonksiyonunun değerlendirilmesi için Bristol Dışkı Skalası, kullanımı kolay bir araçtır [528,529].

İdrar tahlili ve idrar kültürü, İYE'yi değerlendirmek için gereklidir. İYE varlığında geçici işeme semptomları yaygın olduğundan, semptomların daha ileri yönetimi öncesinde İYE'nin dışlanması esastır. Klinik muayene sırasında, bariz üropati ve nöropatiyi dışlamak için genital muayene ve lumbosakral omurga ile alt ekstremitelerin muayenesi gereklidir.

PVR ile üroflovmetri, boşaltma kabiliyetini değerlendirirken, üst üriner sistem US (sekonder) anatomik değişiklikleri tarar. Hızla maksimuma ulaşan ve düzleşen bir akış hızı ('kule şekli'), aşırı aktif mesanenin göstergesi olabilirken, disfonksiyonel işemede kesintili veya staccato işeme paternleri görülebilir. Plato üroflovmetri paternleri genellikle anatomik obstrüksiyonda görülür. Tek bir üroflowmetri testi her zaman klinik durumu yansıtmayabilir ve benzer sonuçlar veren çoklu üroflowmetri testleri daha güvenilirdir. Mesane boşaltılmak istendiğinde üroflovmetri yapılmalı ve çocuklarda işeme hacmi en az yaş olarak beklenen kapasitenin %50'si [yaş(yıl)+1] x 30 mL olmalıdır. Çocuğu klinik ortamda test ederken stres ve duygudurum değişikliklerinin mesane fonksiyonu üzerindeki etkisi de dikkate alınmalıdır [530,531].

Tedavi başarısızlığı durumunda yeniden değerlendirme gereklidir ve (video)-ürodinamik (VUD) çalışmalar ve nörolojik değerlendirme düşünülebilir. Bazen, yalnızca VUD kullanılarak saptanabilecek küçük, temelde yatan, ürolojik veya nörolojik problemler olabilir. Bu durumlarda, sosyal stresi değerlendirmek için yapılandırılmış psikolojik görüşmeler eklenmelidir [532](LE: 1b).

Reflü şüphesi olan hastalarda ilk araştırma aracı olarak video-ürodinami de kullanılabilir. Bu durumda mesane dinamikleri ile birlikte reflü gözlenebilir. Posterior üretral valv (PUV), siringosel, konjenital obstrüktif posterior üretral membran (COPUM) veya Moormann halkası gibi anatomik problemlerde tedavi ile birlikte sistoskopi yapılması gerekebilir. Nöropatik hastalıktan şüpheleniliyorsa, lumbosakral omurganın ve medullanın MRG'si gergin kord, lipom veya diğer nadir durumları dışlamaya yardımcı olabilir.

3.10.3 ***Yönetim***

AÜSD'nin tedavisi, davranış değişikliği ve antikolinerjik ilaç tedavisi gibi stratejilerin yanı sıra kabızlık ve İYE gibi altta yatan ve potansiyel olarak karmaşık durumları da içeren multimodal bir yönetim gerektirir.

Çoğunlukla üroterapi olarak adlandırılan davranış değişikliği, ilaç dışı ve cerrahi olmayan tüm tedavi yöntemlerini kapsayan bir terimdir. Sıvı alımının standardizasyonunu, bağırsak yönetimini; zamanlı işeme ve temel rahat işeme eğitimini içerir. Çocuk ve aile, normal mesane fonksiyonu ve ani sıkışma hissine tepkiler konusunda eğitilir. İşeme rejimleri başlatılır, İYE'ler ve kabızlık tedavi edilir. Tedavi, mesanenin boşalmasını optimize etmeyi ve işeme öncesinde ve sırasında üriner sfinkterin veya pelvik tabanın tamamen gevşemesini sağlamayı amaçlar.

Bu amaçlara ulaşmak için stratejiler:

1. Normal AÜS işlevi ve bir çocuğun normal işlevden nasıl saptığı hakkında açıklama içeren bilgilendirme ve altta yatan gizemin açığa çıkarılması,
2. Sorunla ilgili ne yapılacağına ilişkin öneriler:
   - Düzenli işeme alışkanlıkları, sağlıklı işeme postürü, pelvik taban farkındalığı ve pelvik tabanı gevşetme ve idrarı tutma manevralarından kaçınma eğitimi.
   - Sıvı alımı, kabızlığın önlenmesi vb. ile ilgili yaşam tarzı önerileri.
   - Mesane günlüklerini veya frekans-hacim çizelgelerini kullanarak semptomların ve işeme alışkanlıklarının kaydı.
   - Bakıcı tarafından düzenli takiple beraber hastaya destek ve hastayı tedavi konusunda teşvik etme.

Tedavi süresince tekrarlayan İYE ve kabızlık da tedavi edilmeli ve önlenmelidir. Kombine BBD durumunda, bağırsak disfonksiyonunun başarılı bir şekilde tedavisi sonrası AÜSS ortadan kalkabileceğinden, öncelikle bağırsak disfonksiyonunun tedavi edilmesi tavsiye edilir [512].

Tedavi için başka stratejilerin de eklenmesi gerekebilir:

- Pelvik taban aktivitesi ve gevşemesinin ve/veya üroflow eğrilerinin görselleştirildiği tekrarlayan biofeedback seansları ile pelvik taban kas farkındalık uygulamaları.
- PVR'nin yüksek olduğu durumlarda idrarı boşaltmak için temiz aralıklı self-kateterizasyon.
- Detrüsör aşırı aktivitesi varsa antimuskarinik ilaç tedavisi.
- Mesane boynu, işemeye karşı artan dirençle ilişkiliyse, α-bloker ilaçlar verilebilir.

Tedavi etkinliği, mesane boşalmasındaki iyileşme ve ilişkili semptomların çözülmesi ile değerlendirilebilir. Çeşitli müdahalelerle ilgili kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Detrüsör aşırı aktivitesinde olduğu gibi, tedavi edilmemiş disfonksiyonel işemenin doğal seyri iyi tanımlanmamıştır ve optimum tedavi süresi tam olarak tanımlanmamıştır. Üroterapi programları için programın bileşenlerinden bağımsız olarak yüksek bir başarı oranı tanımlanmıştır. Bununla birlikte, üroterapi programı çalışmalarının çoğu retrospektif ve kontrolsüz olduğundan kanıt düzeyi düşüktür [533]. Yakın tarihli bir Cochrane analizinde, kanıta dayalı tedavi kararları vermeye yardımcı olabilecek çok az kanıt bulunmuştur [534].

3.10.3.1 Spesifik müdahaleler

Üroterapinin yanı sıra fizyoterapi (örn. pelvik taban egzersizleri), biofeedback, alarm tedavisi ve nöromodülasyon dahil olmak üzere bazı özel müdahaleler vardır. Bu tedavi yöntemleriyle iyi sonuçlar bildirilmiş olsa da, yalnızca birkaç randomize kontrollü çalışma (RKÇ) yayınlandığından kanıt düzeyi düşük kalmaktadır [535-541].

Sistematik bir inceleme, biofeedback'in disfonksiyonel işemeyi tedavi etmek için etkili, invazif olmayan bir yöntem olduğunu ve çocukların yaklaşık %80'inin bu tedaviden fayda gördüğünü bildirmektedir. Bununla birlikte, çoğu çalışma düşük düzeyde kanıt içerdiğinden RKÇ'ler gibi daha sağlam tasarımlı çalışmalar yapılmalıdır [542]. Yakın zamanda yayınlanan, kognitif tedaviler, plasebo, oksibutinin, mesane ve pelvik taban eğitiminin karşılaştırıldığı çok merkezli kontrollü bir çalışmada, oksibutinin ve pelvik taban eğitimi, standart üroterapiye kıyasla daha iyi sonuçlar bildirmemiştir [532] (LE: 1b).

Nöropatik hastalığı olmayan underaktif mesane üzerine iki RKÇ, yakın zamanda yayınlanmıştır. Pelvik taban egzersizi ile transkutanöz interferansiyel elektrik stimülasyonu ve animasyonlu biofeedback'in etkili olduğu gösterilmiştir [543,544]. Bazı durumlarda farmakoterapi eklenebilir. Ortosempatikomimetiklerle ilgili bazı çalışmalar düşük düzeyde kanıtla yayınlanmıştır [545].

Pediatrik popülasyonda aşırı aktif mesane yaygındır. Davranış terapisi ile başlayan basamaklı bir yaklaşım önerilmesine rağmen, antimuskarinik ajanlar, AAM için tıbbi tedavinin temel dayanağı olmaya devam etmektedir. Pediatrik popülasyonda en sık kullanılan antimuskarinik oksibutinindir. Antimuskariniklere verilen yanıt değişkendir ve birçok çocuk ciddi yan etkiler yaşar. Bugüne kadar çocuklarda tolterodin, fesoterodin, trospium, propiverin ve solifenasin kullanımına ilişkin çalışmalar olmasına rağmen, çoğu yaşa ve ulusal düzenlemelere bağlı olarak ruhsatsız olarak kullanılmaktadır. Bu konu üzerine birkaç adet RKÇ yayınlanmıştır, biri tolterodin üzerinde güvenlik göstermiş ancak etkinlik göstermemiştir [546], diğeri propiverin üzerinde hem güvenlik hem de etkinlik göstermiştir [547](LE:1). Solifenasin kullanımı üzerine yapılan çalışmada, solifenasinin kabızlık ve elektrokardiyogram değişiklikleri gibi yan etkilerle birlikte etkili olduğu gösterilmiştir [548].

Sonuçlardaki fark muhtemelen çalışma tasarımından kaynaklanmaktadır. Antikolinerjikler ve antimuskariniklerin kullanımına ilişkin kanıt düzeyi düşük olmasına rağmen, AAM semptomları üzerinde olumlu etki bildiren çok sayıda çalışma nedeniyle bunların kullanımı önerilmektedir. α-blokörler ara sıra kullanılsa da, bir RKÇ'da hiçbir faydaları gösterilmemiştir [549]. Botulinum toksin enjeksiyonu umut verici görünmekte, ancak yalnızca ruhsatsız olarak kullanılabilir [550].

Bir meta-analizde, nöromodülasyon tedavisinin, nörojenik olmayan AAM'de daha iyi bir parsiyel iyileşmeye yol açabileceğini bildirmektedir; ancak, tam yanıt alınamayabilir. Ofis bazlı nöromodülasyon, kendi kendine uygulanan nöromodülasyondan daha etkili görünüyor [551]. Bu yeni tedavi modaliteleri sadece standart tedaviye dirençli vakalar için önerilebilir [552]. Başarılı erken tedaviye rağmen, uzun vadede takip gerektiren semptomların tekrarlama oranının yüksek olduğuna dair kanıtlar vardır [553]. Ek olarak, birçok hasta daha sonra yetişkinlikte farklı AÜSD formları ile başvurabilir [554].

3.10.4. Gündüz alt üriner sistem rahatsızlıklarının yönetimi için kanıt ve önerilerin özeti

Kanıtların özeti	LE
"Disfonksiyonel eliminasyon sendromu ve işeme disfonksiyonu" yerine "mesane barsak disfonksiyonu" terimi kullanılmalıdır.	4
Gündüz AÜSS yüksek bir prevalansa sahiptir (%1 ila %20).	2

Öneriler	LE	Güç Oranı
Semptomların objektif değerlendirilmesi, idrara çıkma alışkanlıkları ve tedaviye yanıt için iki günlük işeme günlükleri ve/veya yapılandırılmış anketler kullanın.	2	Güçlü
Çocuklarda gündüz alt üriner sistem disfonksiyonunun yönetiminde en az invaziv tedaviyle başlayarak adım adım bir yaklaşım kullanın.	4	Zayıf
Başlangıçta mesane rehabilitasyonu ve bağırsak yönetimini içeren üroterapi önerin	2	Zayıf
Mesane barsak disfonksiyonu mevcutsa, alt üriner sistem durumunu tedavi etmeden önce barsak disfonksiyonunu tedavi edin.	2	Zayıf
Aşırı aktif mesanede ikinci basamak tedavi olarak farmakoterapi (esas olarak antispazmotikler ve antikolinerjikler) kullanın.	1	Güçlü
Tekrarlayan enfeksiyon varsa antibiyotik profilaksisi uygulayın.	2	Zayıf
Tedavi başarısızlığı durumunda hastayı yeniden değerlendirin; bu değerlendirme, lumbosakral vertebranın (video) ürodinamik MRG'sinden ve yalnızca deneyimli merkezlerde yapılması gereken ruhsat dışı tedaviye rehberlik eden diğer tanısal modalitelerden oluşabilir.	3	Zayıf

3.11. Monosemptomatik nokturnal enürezis - yatak ıslatma

3.11.1 Epidemiyoloji, etiyoloji ve patofizyoloji

Yatak ıslatma olarak da bilinen monosemptomatik nokturnal enürezis (NE), aralıklı gece inkontinansı olarak tanımlanır. Yedi yaşında %5-10 ve adolesanlarda %1-2 olmak üzere çocuklarda nispeten sık görülen bir semptomdur. İnsidansta cinsiyet farkı vardır: Her yaş grubunda erkeklerde 2ye 1 oranında fazla görülmektedir [555]. Yıllık spontan iyileşme oranı %15 (her yaşta) olup nispeten iyi huylu bir durum olarak kabul edilir [530,556]. Yedi yaşındaki her 100 çocuktan yedisi, yetişkinliğe kadar yatağını ıslatmaya devam etmektedir. Bir çocuk hiç 6 aydan uzun süre kuru kalmamışsa nokturnal enürezis "primer" olarak kabul edilir. "Sekonder NE" terimi, bir çocuk veya yetişkin kuru kaldıktan sonra tekrar ıslanmaya başladığında kullanılır.

Monosemptomatik olmayan NE, gündüz alt üriner sistem semptomları (AÜSS, tekrarlayan İYE ve/veya bağırsak disfonksiyonu) ile ilişkili NE durumu olarak tanımlanır [556,557]. Kabızlığın varlığı, mesane kapasitesi ile negatif bir ilişkiye sahiptir [558].

NE'ye sekonder olarak, çocuk ve bakıcıları üzerinde önemli stresli, duygusal ve sosyal sorunlar görülebilir. NE'li çocuklar için kontrol gurubuna kıyasla daha düşük bir yaşam kalitesi bildirilmiştir ve NE, arkadaşlar ve aile ile ilişkileri etkileyebilir [559-562]. Bu nedenle, zihinsel durum, aile beklentileri, sosyal konular ve kültürel arka plan dikkate alınarak 6 ila 7 yaşından itibaren tedavi önerilmektedir.

NE'de kalıtsal faktör kesin olarak mevcuttur. Ebeveynlerden veya yakın akrabalarından hiçbiri yatak ıslatma sorunu yaşamadıysa, çocuğun yatağını ıslatma olasılığı %15'tir. Ebeveynlerden biri veya yakın akrabalardan biri yatak ıslatma sorunu yaşıyorsa, yatak ıslatma olasılığı %44'e, her iki ebeveynin de ıslatma öyküsü varsa, bu olasılık %77'ye çıkar. Ancak genetik açıdan enürezis karmaşık ve heterojen bir hastalıktır. Lokuslar 12, 13 ve 22 kromozomlarında tanımlanmıştır [557].

NE'li çocuklar, yüksek uyarılma eşikleri ve sık uyku bozuklukları nedeniyle derin fakat kötü uyuyanlar olarak kabul edilir. Yüksek uyarılma eşiği NE etiyolojisindeki en önemli patofizyolojik faktördür: Çocuk mesane dolduğunda uyanmaz. Tüm gece polisomnografi kayıtları, çocukların uyku mikro yapısındaki bozulmayı göstererek bu hipotezi desteklemektedir [563]. Yüksek uyarılma eşiğine ek olarak, gece idrar çıkışı ile gece mesane

kapasitesi arasında bir dengesizlik olması gerekir [530, 556, 557]. Son zamanlarda, böbrek, beyin ve mesanede sirkadiyen ritm varlığının kabul edildiği işemenin kronobiyolojisine dikkat çekilmiştir [564].

Gece idrar üretimi ile obstrüktif uyku apnesi gibi uykuda solunum bozukluğu arasında yüksek oranda birlikte görülme ve korelasyon bulunmuştur [565,566]. Hasta öyküsünde veya BEARS anketi [567] gibi uyku anketleri yoluyla alışılmış horlama, apneler, gece aşırı terleme ve ağız solunumu gibi semptomlar uyku bozukluklarının ve/veya adenotonsiller hipertrofinin saptanmasına yol açabilir. Mevcut olduğunda, KBB uzmanına konsültasyon düşünülebilir [568].

Obezite, daha yüksek NE insidansı ve daha düşük tedavi etkinliği ile ilişkilidir [569]. Alerjik hastalıkların varlığı NE için bir risk faktörü olarak ve daha fazla alerjik atak için daha büyük bir risk olarak kabul edilmiştir [570-572].

Primer NE, Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) ve depresif belirtiler gibi psikopatoloji ile ilişkili olduğundan çocuğun ve ailenin psikolojik durumunun dikkate alınması önemlidir [573,574]. DEHB olan çocuklarda NE belirtileri daha şiddetlidir ve DEHB'si olmayan çocuklara göre gecikmiş bir başarı oranı ve daha yüksek nüks oranı konusunda çocuğu ve ebeveynleri bilgilendirmek önemlidir [575].

3.11.2 ***Tanısal değerlendirme***

Tanı esas olarak öykü ile elde edilir. Monosemptomatik ve monosemptomatik olmayan, primer ve sekonder ayrımı yapabilmek, komorbid faktörleri ayırt edebilmek için; davranışsal veya psikolojik sorunlar ve uykuda solunum bozukluğu gibi hedefe yönelik sorular sorulmalıdır. Ek olarak, gündüz mesane fonksiyonunu ve içme alışkanlıklarını kaydeden iki günlük tam bir işeme ve içme günlüğü, AÜSS ve polidipsi gibi komorbid faktörleri daha iyi dışlamaya yardımcı olacaktır.

Düzensiz bağırsak hareketleri tanıyı monosemptomatik NE'den monosemptomatik olmayan NE'ye değiştirebileceğinden, bağırsak hareketlerine özel dikkat gösterilmelidir. Kabızlık veya fekal inkontinans bulunursa (NE'li çocukların %20'si), eş zamanlı tedavi edilmeli ve aile, kabızlığın tedavi sonuçlarını olumsuz etkileyebileceği konusunda bilgilendirilmelidir [576,577].

Gece idrar üretimi, sabahları gece bezlerinin tartılması ve sabah ilk boşaltılan idrar hacminin tartıya eklenmesiyle kaydedilmelidir [578]. Yüksek gece üretimi (yaşa göre beklenen mesane kapasitesinin %130'undan fazlası) ile gece AAM arasındaki nihai farkı teşhis etmek için (en az) iki haftalık bir süre boyunca gece idrar üretimi kaydedilmelidir.

Çocuğun sırtına (herhangi bir nörolojik sorunu dışlamak için), dış genital organa ve çevreleyen cilde, ayrıca giysilerin durumuna (ıslak iç çamaşırı veya enkoprezis) özel dikkat gösterilerek fizik muayene yapılmalıdır.

Ani bir yatak ıslatma başlangıcı, İYE şüphesi veya öyküsü veya açıklanamayan polidipsi varsa idrar analizi endikedir.

Üroflovmetri ve US, yalnızca üretral veya mesane cerrahi öyküsü ve gündüz üriner semptomların varlığı durumunda endikedir. Daha fazla değerlendirme için Gündüz AÜS rahatsızlıkları ile ilgili Bölüm 3.10'a bakın.

NE tanısında fonksiyonel MRG (fMRG) için klinik endikasyon veya kullanım yoktur. Araştırmalar devam etmektedir, ancak ana sorunlardan biri MRG'nin uyanık durumda yapılması, NE'nin ise yalnızca uyku sırasında gerçekleşen bir olay olmasıdır. NE'nin nöropatolojik mekanizmalarının aydınlatılmasında fMRG kullanımı henüz fayda sağlamamıştır [579,580].

3.11.3 ***Yönetim***

Herhangi bir tedavi yöntemini uygulamaya koymadan önce, sorunu aydınlatmak için yatak ıslatma durumunu çocuğa ve ebeveynlerine açıklamak son derece önemlidir. Ebeveynler, yatak ıslatan çocukları için tıbbi yardım almaya teşvik edilmeli ve NE'li çocuğu olan ebeveynlerin yaşam kalitesinin olumsuz yönde bozulduğu bilinmelidir. NE'li çocuğu olan ailelere yardım eden sağlık görevlileri, bu gerçeğin farkında olmalı ve bu nedenle NE'li bir çocuğu tedavi etmenin kilit rolünün çocuğun kendisini anlama yeteneği ve işbirliği olduğunu açıklayarak ebeveynlere rehberlik etmelidir [581].

COVID-19 pandemisi ile doktorlar ve hastalar arasında sanal iletişimin artması sonrası, teletıbbın iyi bir yakın takip yöntemi olduğu ve tedavi sonrası takip için kullanılabileceği gösterilmiştir [582].

3.11.3.1. Destekleyici tedavi önlemleri

Başlangıçta, normal ve düzenli yeme ve içme alışkanlıklarını içeren destekleyici önlemler gözden geçirilmeli, gün içinde normal sıvı alımı vurgulanmalı ve uykudan önceki saatlerde sıvı alımı azaltılmalıdır. Temel mesane önerisi olarak da adlandırılan ıslak ve kuru geceleri gösteren bir çizelge tutmanın NE'nin erken tedavisinde

başarılı olduğu gösterilmemiştir [583]. Özellikle NE'li çocuklarda iyi bir uyku kalitesi sağlamak için yatmadan önce elektronik cihazların kullanımının sınırlandırılması da önerilir [584].

Özellikle NE komorbid faktörü gelişimsel ise, dikkat veya öğrenme güçlüğü, aile sorunları, ebeveyn sıkıntısı ve çocuğun olası cezalandırılması gözlemleniyorsa, NE'li hastalar ve aileleri için psikolojik destek önerilmeli ve takip edilmelidir. Ebeveynlerin stres düzeyleri NE olmayan çocukların ebeveynlerine göre daha yüksektir [585] ve NE'li çocuklara yönelik en yaygın ebeveyn tepkisinin öfke olduğu bulunmuştur [586]; bu, NE'li çocuklarda ihmal ve istismar gibi çocukluk çağı travmalarının neden daha sık görüldüğünü açıklayabilir [587]. NE'li çocukların ebeveynlerine yapılan psikolojik müdahalelerin, onların hastalığın altından kalkabilme mekanizmalarını önemli ölçüde iyileştirdiği gösterilmiştir [588].

3.11.3.2. Islatma alarm tedavisi

Gece alarm tedavisi, ıslanarak etkinleştirilen bir cihazın kullanımına dayanır. Bu terapötik yaklaşımın amacı, çocuğun kendi kendine veya bir bakıcının yardımıyla akustik veya dokunsal olabilen alarmla uyanmasıdır. Aksiyon yöntemleri, uyanmayı tekrarlamak ve böylece özellikle dolu mesane durumuna ulaşıldığında, yüksek uyarılmayı düşük bir uyarılma eşiğine dönüştürmektir. Cochrane derlemesinde (dahil edilen çalışmaların kalitesi düşük olmasına rağmen), birkaç çalışma alarm tedavisinin haftalık ıslak gece sayısını azaltacağını göstermiştir. Alarm tedavisi, hiç tedavi uygulanmamasına kıyasla daha yüksek bir tam yanıt oranına ve daha düşük bir nüks oranına sahiptir [589]. İlk başarıdan sonra nüks durumunda, aktif olarak AAM araştırması yapılmalıdır [590]. Alarm tedavisi ile önerilen tedavi süresi belirsiz olmaya devam etmekte olup, 8-12 hafta (ICCS) ile 16-20 hafta arasında değişmektedir [591].

Düzenli takip başarıyı artıracaktır. Çocuğun alarm tedavisinde aktif rol oynaması, devam etmeye istekli olması ve tedavi modalitesinin amacını anlaması son derece önemlidir.

3.11.3.3. Medikal tedavi

Çocuk ve aile, yüksek gece idrar üretimi ve nihai olarak gece AAM'nin üstesinden gelmek istiyorsa, içme alışkanlıklarını ayarlamalı ve desmopressin ya da desmopressin ile bir antikolinerjik ilacın kombinasyonunu kullanmaya istekli olmalıdırlar.

Desmopressin ile tablet (200-400 µg) ya da dilaltı Desmopressin oral liyofilizat (120-240 µg) olarak %70'lik başarı oranları elde edilebilir. Nadir bir yan etki, yeterli su alımı ile önlenebilen su zehirlenmesidir. 120 ug dozunun etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir [592,593]. 240 ug'ye kadar yapılandırılmış bir titrasyon artışının etkili olduğu gösterilmiştir [594]. Desmopressin ile başarı için prediktif faktörler belirlenmiştir: daha büyük çocuklar, daha az ıslak gece ve gece idrar üretimi fazla olan çocuklar [595]. Düşük doz Desmopressine iyi yanıt veren çocukların idame döneminde tam yanıt verme olasılığı daha yüksektir [596]. Desmopressine düşük yanıtlar görüldüğünde, tedaviye olan uyumun farkında olun [597]. Desmopressin kesildikten sonra nüks oranları yüksek olabilir [530], ilacı aşamalı olarak bırakmanın daha düşük nüks oranları ile sonuçlanıp sonuçlanmayacağı belirsizdir [598,599]. Doz aşımı riskinin artması nedeniyle artık burun spreyi önerilmemektedir [600].

NE için Desmopressine dirençli tedavi durumunda veya gece AAM için bir şüphe varsa, Desmopressin ile antikolinerjiklerin kombinasyonu, tedavi kesildikten sonra bile güvenli ve etkilidir [601-604]. Gece AAM olması, mesane depolama disfonksiyonu olması nedeniyle Desmopressin tedavisinde başarısızlık olarak ifade edilebilir [605]. Antikolinerjik bir ilaçla monoterapi endikasyonu yoktur [606]. Alarm ve Desmopressin tedavisi, ıslak gecelerde >%50 azalma sağlamada karşılaştırılabilir etkinliğe sahiptir. Alarmlar, çocuklarda daha üstün tedavi yanıtı (OR: 2,89, %95 CI 1,38 ila 6,04) ve daha düşük nüks oranları (OR: 0,25, %95 CI 0,12 ila 0,50) sağlar [607]. Multimodal tedavi, çocukların %80'inde kısmi veya tam yanıt sağlayabilir. Bununla birlikte, çocukların %30 kadarında yan etkiler görülmektedir [608].

3.11.3.4. Elektriksel nöromodülasyon

Birkaç sistematik derleme ve randomize çalışma, NE için elektriksel nöral stimülasyonun potansiyel faydalarını göstermiştir. Ancak, dahil edilen çalışmaların kalitesi düşüktür ve bu çalışmalar intra-anal stimülasyon ve interferansiyel akım stimülasyonu gibi farklı elektriksel nöral stimülasyon türleri içermektedir [609-612]. Transkütanöz elektriksel sinir stimülasyonunu plasebo ile karşılaştıran tek RKÇ'de, antienüretik etki görülmemiştir [613].

3.11.3.5. Tamamlayıcı tedaviler

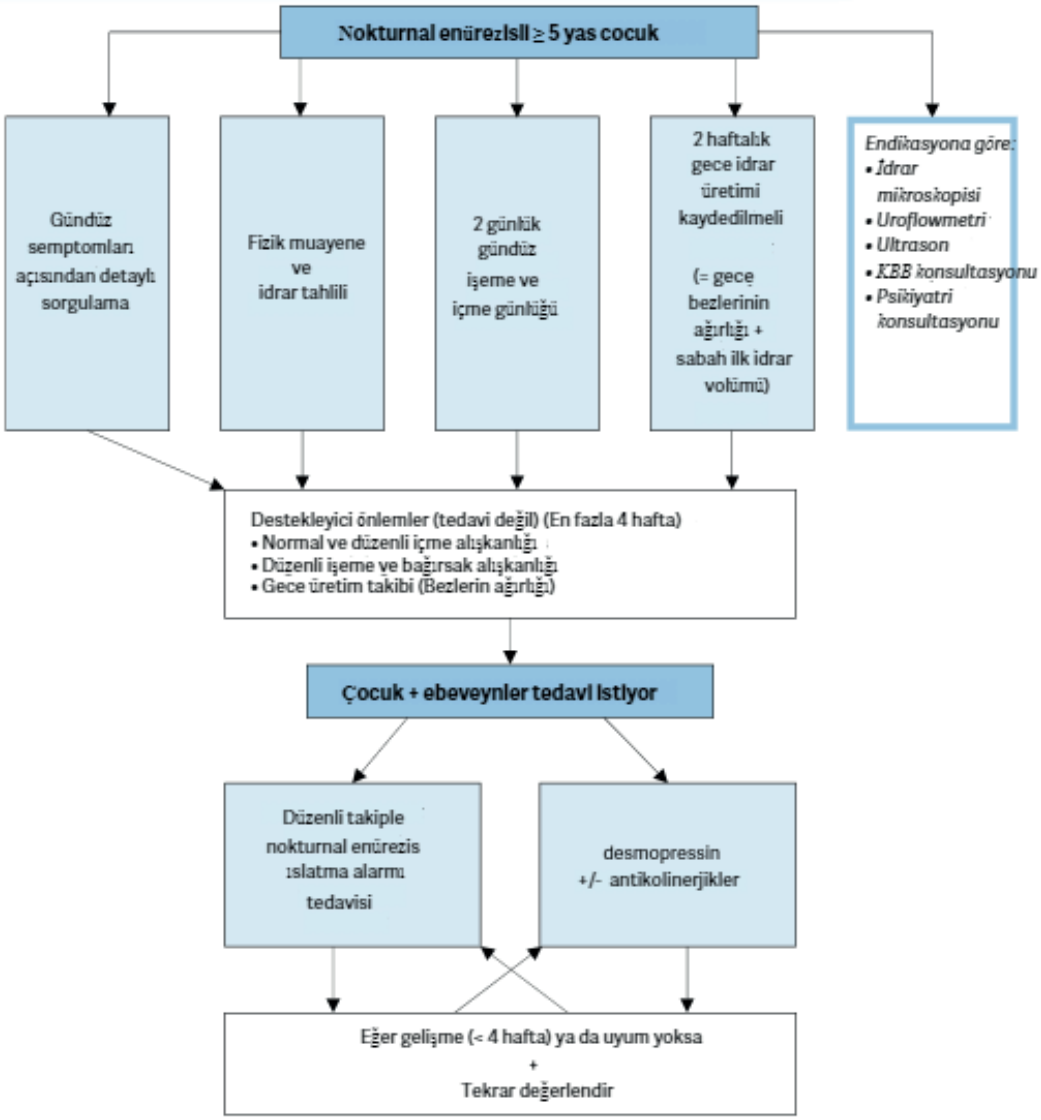
Bir Cochrane derlemesi, NE tedavisi için hipnoz, psikoterapi, akupunktur, kayropraktik ve şifalı otlar gibi tedavilerin hiçbir yararı olmadığını göstermiştir [614].

3.11.3.6. Konservatif "bekle ve gör" yaklaşımı

Çocuk ve ailesi herhangi bir tedaviye uyum sağlayamıyorsa, aile durumu için tedavi seçenekleri makul değilse ve toplumsal baskı yoksa "bekle gör" yaklaşımı seçilebilir. Ancak bu yaklaşımda, çocuğa normal bir uyku

kalitesi sağlamak için geceleri çocuk bezi giymesi gerektiğini vurgulamak önemlidir [615]. Bekle ve gör başarı oranı, yaştan bağımsız olarak yılda %15'tir. Şekil 6, NE için aşamalı değerlendirme ve yönetim seçeneklerini sunar.

Şekil-6: NE için aşamalı değerlendirme ve yönetim seçenekleri



KBB= Kulak, burun, boğaz

3.11.4 Monosemptomatik enürezis yönetimi için kanıt ve önerilerin özeti

Kanıtların özeti	LE
Böbrek, beyin ve mesanede sirkadiyen ritmin varlığının kanıtlandığı işeme kronobiyolojisi ve bu kronobiyolojideki bozukluklar enürezis patofizyolojisinde önemli rol oynamaktadır.	1

Öneriler	LE	Güç oranı
Spontan iyilesme ihtimali olan 5 yasından küçük çocukları tedavi etmeyin, ancak aileyi istemsiz olarak gelişebilecek durumlar, kendiliğinden iyileşme oranının yüksek olması ve cezalandırma yönteminin durumu iyilestirmeye yardımcı olmayacağı konularında bilgilendirin.	2	Güçlü
Gündüz semptomlarını dışlamak için işeme günlüklerini veya anketleri kullanın.	2	Güçlü

Enfeksiyon varlığını veya diyabetes insipidus gibi olası nedenleri dışlamak için idrar tahlili isteyin.	2	Güçlü
En önemlileri farmakolojik tedavi ve alarm tedavisi olan diğer tedavi yöntemleriyle birlikte destekleyici önlemleri önerin.	1	Güçlü
Kanıtlanmış gece poliürisinde desmopressin verin.	1	Güçlü
Motive ve uyumlu ailelerde alarm tedavisi uygulayın.	1	Güçlü

3.12 Nörojen Mesane Yönetimi

3.12.1 Epidemiyoloji, etiyoloji ve patofizyoloji

Nörojenik detrusor-sfinkter disfonksiyonu (NDSD), sinir sisteminin herhangi bir seviyesindeki bir lezyon sonucu gelişebilir. Bu durum, inkontinansa, İYE'lere, VUR'a ve nihayetinde böbrek skarlaşmasına ve diyaliz ve/veya transplantasyon gerektiren böbrek yetmezliğine yol açabilen çeşitli AÜSD formlarına katkıda bulunur. Yaşamın ilk yılında başlayan konservatif tedavi ilk tercihtir, ancak daha sonraki bir aşamada yeterli mesane depolaması, kontinans ve drenaj sağlamak için ameliyat gerekebilir [616]. Üriner sistemle ilgili tedavinin ana hedefleri, İYE'lerin önlenmesi, idrar yollarının korunması, uygun yaşta kontinansın sağlanması ve mümkün olduğunca iyi bir yaşam kalitesinin sağlanmasıdır [4,5]. İlişkili bağırsak disfonksiyonu ile ilgili olarak, sosyal olarak kabul edilebilir bir zamana kadar korunabilen dışkı kontinansı sağlanması, cinsel işlev bozukluğu eğitimi ve tedavisi ile beraber diğer tedavi hedefleridir. Lateks alerjisi gelişme riskinin artması nedeniyle, mümkün olduğunca en başından itibaren lateks içermeyen ürünler (ör. eldiven, kateter vb.) kullanılmalıdır [617].

Miyelodisplazili çocuklarda nörojenik mesane, geniş bir şiddet aralığında çeşitli Detrusor-Sfinkter Dissinerji paternleri ile kendini gösterir [618]. Miyelodisplazili yenidoğanların yaklaşık %12'sinde doğumda hiçbir nöroürolojik işlev bozukluğu belirtisi yoktur [619]. Başlangıçta normal ürodinamik çalışmaları olan miyelodisplazili yenidoğanlar, özellikle yaşamın ilk altı yılında spinal kord tethering'e bağlı olarak nörolojik bozulma riski altındadır. Bu çocukların yakın takibi, gergin omuriliğin erken teşhisi ve zamanında cerrahi olarak düzeltilmesi, ilerleyici idrar yolu bozukluğunun önlenmesi için önemlidir [619]. Doğumda, hastaların çoğunda normal üst üriner sistem (ÜÜS) mevcuttur, ancak uygun şekilde tedavi edilmezse, mesane değişiklikleri, İYE ve/veya VUR nedeniyle %60'a varan oranda üst sistem bozukluğu gelişir [620-623]. Güncel bir seride, hastaların yaklaşık %50'sinin idrarını tutamadığı, %15'inde ise 29 yaşında böbrek fonksiyon bozukluğunun mevcut olduğu bildirilmiştir [624]. Erişkin meningomiyelosel hastalarının sonuçlarına ilişkin sistematik bir review şunu göstermiştir: hastaların yaklaşık %37'si (%8-85) kontinandır, %25'i bir dereceye kadar böbrek hasarına sahiptir ve %1.3'ü son dönem böbrek yetmezliğine sahiptir [625]. Raporlarda "kontinans" terimi farklı kullanılmış ve raporların sadece dörtte birinde "her zaman kuru" tanımı kullanılmıştır [626]. ABD'de ülke çapında yakın zamanda yapılan bir anket çalışması, yetişkin spina popülasyonunun %50'sinden azının kontinan olduğunu bildirdiğini göstermiştir [627], bu da daha iyi danışmanlık ve yaşam boyu desteğe olan ihtiyacı ortaya koymaktadır.

Doğumda en sık görülen başvuru sebebi miyelodisplazidir. Avrupa'da nöral tüp defektlerinin insidansı 10.000 doğumda 9.1'dir ve uzun süredir devam eden folik asit takviyeleriyle ilgili önerilere rağmen son yıllarda bu oranda azalma olmamıştır [628]. Miyelodisplazi terimi, nöral tüp kapanmasındaki kusurlardan kaynaklanan bir grup gelişimsel anomaliyi içerir. Anomaliler arasında spina bifida aperta ve occulta, meningosel, lipomyelomeningosel veya miyelomeningosel bulunur. Miyelomeningosel, açık ara en yaygın görülen ve en zararlı anomalidir.

Antenatal tarama ile spina bifida, kusurun intrauterin kapanma ihtimali ile doğumdan önce teşhis edilebilir [629,630]. Kordun travmatik ve neoplastik spinal lezyonları çocuklarda daha az sıklıkta görülmekle birlikte ciddi ürolojik sorunlara da neden olabilir. Kaudal regresyon sendromunun bir parçası olabilen total veya kısmi sakral agenezi gibi diğer konjenital malformasyonlar veya edinilmiş hastalıklar, nörojenik mesaneye neden olabilir [631]. Anorektal malformasyon (ARM) ve kloakal malformasyonlar ile başvuran her çocukta nörojenik mesane gelişimi mümkündür [632]. Serebral palsili hastalar, genellikle engellenemeyen mesane kasılmaları (sıklıkla pelvik taban ve sfinkter kompleksinin spastisitesine bağlı olarak) ve ıslanma şeklinde değişen derecelerde işeme disfonksiyonu ile de başvurabilirler. Son olarak, Hinman veya Ochoa sendromu gibi hiçbir nörojenik anomalinin bulunamadığı ancak nörojenik mesanelerde görüldüğü gibi ciddi mesane disfonksiyonunun mevcut olduğu "nörojenik olmayan nörojenik" mesane disfonksiyonu tanımlanmıştır [633,634].

3.12.2. Sınıflandırma Sistemleri

Mesane sfinkter disfonksiyonu nörolojik lezyonun tipi ve spinal seviyesi ile zayıf korelasyon gösterdiğinden, çocuklarda AÜS patolojisini tanımlamak ve tedaviyi planlamak için ürodinamik ve fonksiyonel sınıflandırmalar çok daha pratiktir.

Mesane ve sfinkter, tek bir fonksiyonel ünite olarak hareket etmek için uyum içinde çalışan iki birimdir. Nörojenik bozukluğu olan hastalarda mesane fonksiyonunun depolama ve boşaltma işlevi bozulabilir. Mesane ve sfinkter, aşırı aktif veya az aktif olabilir ve dört farklı kombinasyonda bulunabilir. Bu sınıflandırma sistemi ürodinamik bulgulara dayanmaktadır [635-637].

- Aşırı aktif sfinkter ve aşırı aktif mesane.
- Aşırı aktif sfinkter ve az aktif mesane.
- Az aktif sfinkter ve aşırı aktif mesane.
- Az aktif sfinkter ve az aktif mesane.

3.12.3. ***Tanısal Değerlendirme***

Bugün tanısal değerlendirmede çeşitli kılavuzlar ve zaman çizelgeleri kullanılmaktadır [638-640]. Panel, spinal disrafizmli çocuklarda proaktif yönetimi savunuyor. İlk ürodinamik inceleme sırasında normal mesaneye sahip olanlarda, bir sonraki ürodinamik inceleme bir yaşına kadar ertelenebilir.

3.12.3.1. Öykü ve klinik değerlendirme

Öykü, temiz aralıklı kateterizasyon (TAK) sıklığı, idrar kaçağı, mesane kapasitesi, İYE, ilaç, bağırsak fonksiyonu ve nörolojik durumdaki değişikliklerle ilgili soruları içermelidir. Dış genital bölge ve sırt dahil olmak üzere kapsamlı bir klinik değerlendirme zorunludur. İçilen sıvı hacmi ve içim süreleri ile TAK aralıkları, mesane hacmi ve sızıntıyı kaydeden 2 günlük mesane günlüğü, tedavinin etkinliği hakkında ek bilgi sağlayabilir.

3.12.3.2. Laboratuvar ve idrar tahlili

Yaşamın ilk haftasından sonra, plazma kreatinin düzeyi bakılmalıdır, ilerleyen dönemlerde sistatin seviyesi daha doğru sonuç verir [641,642]. Böbrek fonksiyonunda herhangi bir azalma belirtisi varsa, doktorlar tedaviyi mümkün olduğunca optimize etmeye teşvik edilmelidir. İdrar tahlili kriterleri İYE ile aynıdır (bkz. Bölüm 3.9). Ancak, TAK yapılan hastalarda, bakım verenler veya hastalar için idrarı kateter yardımıyla almak çok daha kolaydır. Ayrıca evde İYE taraması için bir dipstick testi de yapabilirler (Uygunluk için Bölüm 3.12.4.5'e bakınız). Albüminüri, nörojenik mesaneli çocuklarda da böbrek hastalığının erken bir belirtecidir [643].

3.12.3.3. Ultrason

Doğumda, böbreklerin ve mesanenin US'si yapılmalı ve ardından en az yılda bir kez tekrarlanmalıdır. Herhangi bir klinik değişiklik varsa, tekrar US yapılmalıdır. Kaliks dilatasyonu ve renal pelvisin ön arka çapının ölçümü de dahil olmak üzere ÜÜS'nin dilatasyonu, Fetal Üroloji Derneği'nin sınıflandırma sistemine göre rapor edilmelidir [644]. Rezidüel idrar ve mesane duvar kalınlığı da not edilmelidir. Mesanenin arkasında dilate üreter not edilmelidir. Mesane duvarı kalınlığının işeme ve depolama sırasında mesanedeki yüksek basınçları öngörmediği ve ÜÜS riskini değerlendirmek için invaziv olmayan bir araç olarak kullanılamayacağı gösterilmiştir [645].

3.12.3.4. Ürodinamik çalışmalar / Videoürodinami

Ürodinamik çalışmalar (ÜÇ), nörojenik mesaneli hastalarda en önemli tanı araçlarından biridir. Spina bifida apertalı yenidoğanlarda ilk ÜÇ, kapanmadan sonraki spinal şok fazından sonra, genellikle yaşamın ikinci ve üçüncü ayları arasında yapılmalıdır [646]. Özellikle yenidoğanlarda normal değerler olmadığı için ÜÇ'nin yapılması ve yorumlanması zor olabilir. Bundan sonra klinik duruma göre yılda bir kez tekrarlanmalıdır. Puberte sırasında ve sonrasında mesane kapasitesi, maksimum detrusor basıncı ve detrusor kaçırma noktası basıncı önemli ölçüde artar [647]. Bu nedenle bu süre zarfında dikkatli bir takip gereklidir.

3.12.3.4.1 Ürodinamik çalışma öncesi hazırlık

Herhangi bir ÜÇ'den önce bir idrar analizi yapılmalıdır. İlk değerlendirme antibiyotik profilaksisi altında yapılmalıdır. Dokuz randomize kontrollü çalışmanın değerlendirildiği bir Cochrane analizi, plaseboya kıyasla profilaktik antibiyotik uygulamasının, ürodinamik çalışmalardan sonra önemli bakteriüri riskini %12'den %4'e düşürdüğünü göstermiştir. Ancak, semptomatik İYE (%20'ye karşı %28), ateş veya rahatsızlık için anlamlı bir farklılık saptanmamıştır [648]. Belirgin bakteriüri varsa antibakteriyel tedavi tartışılmalıdır; özellikle yaşlı hastalarda tek doz yeterli olabilir [649].

Genel olarak, ÜÇ parametreleri şunları içermelidir:
- sistometrik kapasite;
- intravezikal dolum basıncı;
- detrusor kompliyansı;
- işeme veya kaçırma anında intravezikal basınç;

- detrüsör aşırı aktivitesinin varlığı veya yokluğu;
- iç ve dış sfinkterin yetkinliği;
- işeme sırasında detrusor ve sfinkterin sinerji derecesi;
- PVR hacmi

Bebeklerde, detrusor dolum basıncı, çocuğun idrar yaptığı veya kaçırdığı basınç ve mesane hacmi hakkında bilgi alınabilir [646]. Detrusor kaçırma noktası basıncı, abdominal kaçırma noktası basıncından daha doğru sonuç verir, ancak rektal probu bebekte yerinde tutabilmek zor olabilir [646]. Bu tetkike floroskopi eklenmesi (video-ürodinamik çalışma); VUR'un varlığı, VUR'un hangi basınçlarda oluştuğu ve dolum ve kaçırma veya işeme sırasında mesane boynunun konfigürasyonu hakkında bilgi sağlayacaktır.

3.12.3.4.2. Üroflowmetri
Nörojenik olmayan işeme disfonksiyonu olan çocukların aksine, etkilenen hastaların çoğu spontan olarak işemediğinden üroflowmetri nadiren kullanılabilir. Serebral palsili, nörojenik-nörojenik olmayan mesane veya aktif işemeye izin veren diğer nörolojik rahatsızlıkları olanlarda pratik bir araç olabilir. Detrüsör ve sfinkter arasındaki sinerjiyi değerlendirmek için elektromiyografi (EMG) ile pelvik taban aktivitesinin kaydı kullanılabilirken, işeme etkinliğinin değerlendirmesinde objektif bir yol sağlar. PVR idrar hacmi US ile ölçülür. Üroflowmetriyi sınırlandıran ana etken, çocuğun talimatlara uyma durumudur [650-653].

3.12.3.5. Ürodinamik çalışmalar
Nörojenik mesaneli hastalarda ÜÇ'lere ICCS standartları uygulanmalı ve buna göre rapor edilmelidir. Nörojenik mesaneli çocuklarda doğal dolumla olan ÜÇ, konvansiyonel ÜÇ ile elde edilen sonuçlara kıyasla daha fazla aşırı aktivite tespit eder [654,655]. Konvansiyonel ÜÇ'deki bulguların klinik semptomlar ve diğer klinik bulgularla uyumsuz olduğu hastalarda bir seçenek olabilir [655].

3.12.3.6. Voiding sistoüretrogram
Video-ürodinamik ekipman mevcut değilse, VUR'u doğrulamak veya dışlamak ve üretra dahil olmak üzere AÜS'yi görselleştirmek için ÜÇ ile birlikte yapılan VCUG bir alternatiftir.

3.12.3.7 Renal tarama
DMSA (Teknesyum Dimerkapto-Süksinik Asit) ile renal tarama, renal parankimi değerlendirmek için altın standarttır. Güncel serilerde, hastalar yaşlandıkça %46'ya kadar böbrek skarları tespit edilebilmektedir [656-658]. Yakın tarihli bir çalışmada, 68 çocuktan 4'ünde renal skar, 3'ünde ateşli İYE öyküsü ve birinde vezikoüreteral reflü vardı [608]. Pozitif bir DMSA-Tarama, yetişkinlikte hipertansiyon ile iyi bir korelasyon gösterirken, US'nin renal skarlarla zayıf bir korelasyonu vardır [658]. Bu nedenle, yaşamın ilk yılında temel değerlendirme olarak DMSA önerilir.

3.12.4. ***Yönetim***
Nörojen mesaneli çocukların tıbbi bakımı, sürekli multidisipliner bir yaklaşımı gerektirir. Yönetimin optimal zamanlaması hakkında bazı tartışmalar vardır; proaktif yönetim ve beklenti yönetimi [659-661]. Yakın beklenti yönetimiyle bile, örn. bir seride, 60 hastadan 11'inde 16 yıllık bir takipte augmentasyona ihtiyaç duyuldu ve 58 hastadan 7'sinde, ikisinde şiddetli olan total böbrek fonksiyonunda azalma vardı [662]. Spina bifidalı hastalarda da tedavi sırasında, yaşam kalitesinin; spinal disrafizmin tipi ve seviyesinden ve likör şantının varlığından veya yokluğundan bağımsız olarak üriner inkontinans ile ilişkili olduğu dikkate alınmalıdır [663].

Meningomyelosel için fetal, açık ve endoskopik cerrahi, nörolojik, ortopedik ve ürolojik sorunları azaltmak için kusuru olabildiğince erken kapatmak için yapılır [664]. MOMS-Trial'da Brooks ve ark. rahim içinde kapatılanlar ile doğumdan sonra kapatılanlar arasında TAK ihtiyacı açısından bir fark bulamamışlardır [630], ancak doğum öncesi cerrahi grubunda daha az mesane trabekülasyonu bulunmuştur. Ortalama gebelik yaşı (28.3'e karşı 35.2) yaşamın ilk birkaç yılında mesane işlevi üzerinde başlangıç etkisine sahip değil gibi görünmektedir [665]. İki Avrupa serisi, yaşamın en az ilk 2-3 yılında hastaların %33'ünde normal mesane fonksiyonu ile sağlanan üriner kontinansta açık intrauterin kapatmanın olası bir faydasının olduğunu göstermiştir [666,667]. Bu umut verici sonuçlara rağmen[665, 668-670], bakıcıların, Brezilyalı bir grupta görüldüğü gibi yüksek nörojenik mesane gelişme riskinin farkında olması gerekir [671]. Tüm bu hastalarda ÜÇ ile birlikte düzenli ve yakın takip muayeneleri endikedir.

3.12.4.1. Aralıklı kateterizasyon ile erken tedavi
Tüm bebeklerde doğumdan hemen sonra aralıklı kateterizasyona (AK) başlanması ve defektin beyin cerrahı tarafından kapatılmasının böbrek komplikasyonlarını ve daha sonra augmentasyon ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir [672-675]. Açık bir mesane çıkış tıkanıklığı belirtisi olmayan bebeklerde, bu sadece çok seçilmiş vakalarda geciktirilebilir. Bu bebekler US ve ÜÇ ile İYE ve üriner sistem değişiklikleri açısından

çok yakından izlenmelidir. Yeni doğan dönemde TAK'ın erken başlatılması, ebeveynlern prosedürde ustalaşmasını ve çocukların büyüdükçe bunu kabul etmesini kolaylaştırır [676,677]. Hastaların %90'ında TAK uygulanacaktır [678].

Bir Cochrane incelemesi ve yakın tarihli bir çalışma göstermiştir ki, İYE insidansının; steril veya temiz teknik ile kullanımından, kaplamalı veya kaplamasız kateter kullanımından, tek (steril) veya çoklu (temiz) kullanılan kateterlerden, kendi kendine kateterizasyon, başkaları tarafından kateterizasyon veya başka bir stratejiden etkilendiğini belirten kanıtlarda eksiklik vardır [679-683]. Kateterin mikrobiyolojik ortamına bakıldığında, hidrofilik kateter kullanımıyla, potansiyel olarak patojenik olan bakterilerin geri kazanımında azalma eğilimi vardır. Ayrıca, hidrofilik kateter kullanımıyla daha yüksek bir hasta memnuniyeti eğilimi görülmüştür [684]. Mevcut verilere dayanarak, bir kateter tipi, tekniği veya stratejisinin diğerinden daha iyi olduğunu söylemek mümkün değildir.

3.12.4.2 Medikal tedavi

Antimuskarinik/antikolinerjik ilaçlar, detrusor aşırı aktivitesini azaltır/önler ve intravezikal basıncı düşürür [685,686]. Etkiler ve yan etkiler, M1-M5 reseptörlerinin dağılımına bağlıdır [687]. Mesanede M2 ve M3 alt tipi bulunur [686,688]. Oksibutinin, nörojenik mesaneli çocuklarda %93'e varan başarı oranıyla en sık kullanılandır [689,690]. Doza bağlı yan etkiler (ağız kuruluğu, yüzde kızarma, bulanık görme, ısı intoleransı vb.) kullanımını sınırlar. İntravezikal uygulama ile, bağırsak ilk geçiş metabolizmasının atlatılmasının yanı sıra C lifi ile ilgili aktivite üzerindeki olası lokal etki nedeniyle önemli ölçüde daha yüksek bir biyoyararlanım sağlanır ve farklı klinik etkilerden sorumlu olabilir [691,692].

Uzun dönem sonuçları, iyi tolere edildiğini ve etkili olduğunu gösterdiğinden, ciddi yan etkileri olan hastalarda intravezikal uygulama düşünülmelidir [693,694]. Transdermal uygulamada ayrıca, N-desetiloksibutinin'in oksibutinine oranı önemli ölçüde daha düşüktür, ancak 41 hastanın 12'sinde tedaviyle ilgili cilt reaksiyonları vardır [695]. Oksibutinin ile ilişkili santral antikolinerjik yan etkiler hakkında bazı endişeler vardır [696,697]. Çift kör, çapraz geçişli bir makalenin yanı sıra bir vaka kontrol çalışmasında, oksibutinin çocukların dikkati ve hafızası üzerinde hiçbir zararlı etki göstermemiştir [658,698]. Tolterodin, solifenasin, fesoterodin, trospium klorür ve propiverin ve bunların kombinasyonları çocuklarda da kullanılabilir [699-707].

Oksibutinin oral olarak, 0.2 mg/kg [686] dozda günde 3 defa uygulanır. İntravezikal doz 0.7 mg/kg/gün ve transdermal 1.3-3.9 mg/gün olabilir. Diğer ilaçların dozu: Tolterodin 0,5 – 4 mg/gün ikiye bölünmüş, Solifenasin 1,25 ila 10 mg/gün (tek doz), Fesoterodin günde 4-8 mg (tek doz) Propiverin 0,8 mg/kg/ gün iki doza bölünmüş ve Trospiyum klorür günde 3 kez 5 mg ile başlayarak günde 3 defa 15 mg şeklindedir.

Antikolinerjiklerle erken profilaktik tedavi ile, böbreklerin daha düşük oranda bozulduğu ve mesane augmentasyonuna ilerleme hızının daha düşük olduğu gösterilmiştir [672, 708]. Çocuklar (> 5 yaş) ve ergenler üzerinde yapılan bazı güncel çalışmalarda, adjuvan tedavi olarak mirabegron gibi beta-3 agonistlerin, etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir [709-712].

Alfa-adrenerjik antagonistler, nörojenik mesaneli çocuklarda idrar boşalmasını kolaylaştırabilir [713]. Nörojenik mesanesi olan çocuklara başlangıç dozu 0,5 ila 1,0 mg olan doksazosin veya orta doz (0,0002-0,0004 mg/kg/gün) veya yüksek dozda (0,0004-0,0008 mg/kg/gün) tamsulosin hidroklorür verilmiştir. İyi tolere edilmiştir, ancak bir çalışmada etkili olmadığı görülmüştür [714].

Botulinum toksin A enjeksiyonları: Antikolinerjiklere dirençli nörojenik mesanelerde, detrusor kasına onabotulinum toksin A'nın subürotelyal veya intramüsküler enjeksiyonunun endikasyon dışı kullanımı bir tedavi seçeneğidir [653, 654]. Çocuklarda hastaların %32-100'ünde kontinans, maksimum detrüsör basıncında %32'den %54'e azalma, maksimum sistometrik kapasitede %27'den %162'ye artış ve mesane kompliyansında %28- %176'lık bir iyileşme sağlanabildi. [653]. Onabotulinum toksin A, bariz detrusor kas aşırı aktivitesi olan mesanelerde daha etkili gibi görünürken, bariz kasılmaları olmayan kompliyansı düşük mesanelerin yanıt verme olasılığı daha düşüktür [716, 717]. Ayrıca trigona enjeksiyonlar, reflü ve üst kanal hasarı açısından zararsız görünmektedir; fakat bir yararı olup olmadığı konusunda ileri araştırmalar yapılmamıştır [657]. Başarısız augmentasyon sistoplastisi olan hastaların %43'ü, yakın zamanda 30 hastadan oluşan bir seride detrusor içi onabotulinum toksin A enjeksiyonlarına iyi yanıt vermiştir [718].

Onabotulinum toksin A'nın en çok kullanılan dozu 10 ila 12 U/kg'dır ve maksimum doz 200 U ile 360 U arasındadır [719]. Yakın zamanda yapılan bir randomize araştırma, 200 IE'nin 50 veya 100 IE'ye kıyasla mesane basıncını düşürmede ve mesane kapasitesini artırmada daha fazla etkinliğe sahip olduğunu göstermiştir [720]. Bir

çalışmanın sonucuna göre; Onabotolinum toksin A, üç ila on iki (0-25) ay arasında etkili olabilir ve tekrarlayan enjeksiyonlar on yıla kadar etkilidir [721-723].

Üretral sfinkter onabotulinum toksin A enjeksiyonunun üretral direnci azaltmada ve işemeyi iyileştirmede etkili olduğu gösterilmiştir. Çıkış direncini azaltmada rutin kullanımını önermek için kanıtlar hala çok düşüktür, ancak dirençli vakalarda bir alternatif olarak düşünülebilir [724, 725].

Nöromodülasyon
Mesanenin intravezikal elektrik stimülasyonu [726-728], sakral sinir stimülasyonu [729,730] ve transkutanöz nöromodülasyonu [668] hala deneyseldir ve klinik deneyler dışında önerilemez. Aynı durum intradural somatik-otonom sinir anastomozu için de geçerlidir [731, 732].

Üretral Dilatasyon
Amaç, dış sfinkterin genel anestezi altında 36 Charr'a kadar dilatasyonu ile detrusor kaçak noktası basıncını düşürerek pop-off basıncını düşürmektir. Bazı çalışmalar, özellikle kadınlarda, işlemin güvenli ve seçilmiş hastalarda etkili olduğunu göstermiştir [733-735].

Vezikostomi
Vezikostomi - tercihen bir Blocksom stoma [736] - ebeveynlerin üretra yoluyla aralıklı kateterizasyon (AK) ve/veya AK ile uyumsuzsa, çocuklarda/yenidoğanlarda mesane basıncını azaltmak için bir seçenektir [737]. Özellikle ciddi üst üriner sistem dilatasyonu veya enfeksiyonu olan bebeklerde vezikostomi düşünülmelidir. Bazı hastalarda enfeksiyon ve böbrek bozukluğunu önlemek için uzun vadeli iyi bir çözüm de olabilir [738]. Dezavantajları, yaşlı hastalarda bir toplama cihazının takılması ve bakımının zorluğudur. Ortalama 37 aylık takipte %34'e varan komplikasyon oranı (çoğunlukla İYE) ile sistostomi butonu bir alternatif olabilir [739].

3.12.4.3 Fekal inkontinans yönetimi
Nörojenik mesanesi olan çocuklar genellikle nörojenik bağırsak fonksiyonuna da sahiptir. Koku, sosyal izolasyon için bir neden olabileceğinden, fekal inkontinans, yaşam kalitesi (QoL) üzerinde daha da büyük bir etkiye sahip olabilir. Tüm tedavilerin amacı, düzgün, düzenli bir bağırsak boşalması elde etmek ve kontinans ile impendans sağlamaktır. Rejim, hastanın zamanla değişebilecek ihtiyacına göre ayarlanmalıdır. İyi bir sıvı dengesi sağlamak için küçük porsiyonlu lifli gıda ve yeterli sıvı alımı [686] ile diyetin yanı sıra hastalara ve bakıcılarına takip seçenekleri de sunulmalıdır.

Başlangıçta, fekal inkontinans en yaygın olarak mineral yağı gibi hafif müshillerle ve bağırsak içeriğinin çıkarılmasını kolaylaştırmak için lavmanlarla tedavi edilir. Çocuğun belirli bir zamanda günde bir kez dışkılamasını sağlamak için rektal fitiller ve ebeveynler veya bakıcılar tarafından dijital uyarılar kullanılabilir. Günümüzde transanal irrigasyon, nörojenik barsak inkontinansı olan hastalar için en önemli tedavilerden biridir. Düzenli irrigasyon, hastaların %90'ında uzun vadede fekal inkontinans riskini de önemli ölçüde azaltır [740]. Bağırsakta irrigasyona bağlı perforasyon riskinin 50.000'de bir olduğu tahmin edilmektedir [678]. Çocukluk döneminde çoğu çocuk, bakıcıların yardımına bağımlıdır. Daha sonra bazı hastalarda anatomik veya sosyal koşullar nedeniyle transanal irrigasyon zor veya imkansız hale gelir. Bu hastalarda batının sol tarafına yerleştirilebilen MACE-stoma (Malone Antegrad Continence Enema) kullanılarak antegrad irrigasyon, bir seçenektir [741, 742]. MACE stoması olan 105 hastayla yapılan uzun süreli bir çalışmada, %69'unda başarılı bağırsak tedavisi izlenmiştir. İrrigasyona normal salinle başlanılmış, ancak bazı hastalarda GoLYTELY'ye (PEG-3350 ve elektrolit solüsyonu) geçilmiştir. Hastaların %34'ünde katkı maddesine (biskodil, gliserin vb.) ihtiyaç duyulmuştur. Hastaların %63'ünde (enfeksiyon, sızıntı ve stenoz) stoma komplikasyonları meydana geldi, %33'ünde cerrahi revizyon ve %6'sında sonunda ostomi ile diversiyon gerekmiştir [743]. Ayrıca, antegrad irrigasyonun da en az 20-60 dakika sürmesi sebebiyle zaman alıcı olduğu konusunda hastalar bilgilendirilmelidir.

3.12.4.4. İdrar yolu enfeksiyonu
Nörojenik mesanesi olan çocuklarda idrar yolu enfeksiyonları sık görülür. Bununla birlikte, çoğu Avrupa merkezinde, TAK uygulayan nörojenik mesaneli çocuklarda İYE'lerin önlenmesi, teşhisi ve tedavisi için fikir birliği yoktur [744]. TAK'daki çocukların yarısından fazlasında bakteriüri görülmesine rağmen, asemptomatik hastaların tedaviye ihtiyacı yoktur [745,746]. Sürekli antibiyotik profilaksisi (SAP), randomize bir çalışmanın gösterdiği gibi daha fazla bakteri direnci yaratır. Profilaksiyi durduranların bakteriyel direnci azalmıştır, ancak 88 kişiden 38'i tekrarlayan İYE'ler veya bakıcılarının talebi nedeniyle tekrar antibiyotik profilaksisine başlamışlardır [747]. 20 hastayla yapılan bir kohort çalışması bu bulguları doğrulamıştır. Sürekli antibiyotik profilaksisi, semptomatik İYE gelişimine ve yeni renal skar oluşumuna karşı koruyucu değildir, ancak bakteriyel direnç riskini artırmaktadır [748]. 20 çocukta yapılan randomize bir çalışma, turna yemişi(cranberry) kapsüllerinin İYE

oranını ve ayrıca bakteriüri oranını önemli ölçüde azalttığını göstermiştir [749]. VUR varsa, hastalar tekrarlayan İYE geçirdiğinde profilaktik antibiyotik başlanmalıdır [750, 751].

3.12.4.4.1 İdrar yolu enfeksiyonu ve temiz aralıklı kateterizasyon

Asemptomatik bakteriüri insidansı %42-76 arasında değişmektedir [676, 686, 752]. Nörojenik mesaneli 40 çocukta yapılan çapraz araştırmada, TAK-kateterlerinin bir haftaya kıyasla üç haftaya kadar yeniden kullanımının bakteriüri prevalansını %34'ten %74'e yükselttiğini göstermiştir (çalışmanın başlangıcında bu oran %60'tı). On sekiz haftalık çalışma süresi boyunca, hastaların hiçbirinde ateşli İYE gelişmemiştir [753]. TAK yapan nörojenik mesaneli çocuklarda SAP uygulanmasının tıbbi bir yararı yoktur [686]. Tekrarlayan İYE'si olanlarda, gentamisin veya neomisin/polimiksinin intravezikal instilasyonu bir seçenek olabilir [754, 755].

Reflü

Nörojenik mesaneli hastalarda sekonder reflü piyelonefrit riskini artırır. Tedavi, antikolinerjik tedavi, TAK ve daha sonra belki augmentasyon olmak üzere primer olarak mesane fonksiyonu ile ilgilidir [756]. Düşük basınçta yapılan videoürodinamik çalışmalar sırasında, erken reflü ve tedavi sonrası kalıcı reflüsü olanlar daha yüksek piyelonefrit riskine sahiptir [757]. Augmentasyon öncesi yüksek dereceli reflü olan hastalarda enterositoplasti sonrası kalıcı semptomatik reflü riski daha yüksektir [758]. Bu nedenle, özellikle düşük basınçlı yüksek dereceli reflü olanlarda, yüksek dereceli semptomatik reflüde eş zamanlı üreter reimplantasyonu, hasta/bakıcı ile tartışılmalıdır. Endoskopik tedavi, daha yüksek bir başarı oranına sahip olan fakat obstrüksiyona neden olma riskini arttırabilen açık tekniklerin aksine, 4,5 yıllık medyan takipten sonra %75'e varan bir başarısızlık oranına sahiptir [759, 760].

3.12.4.5 Cinsellik

Cinsellik, çocuklukta bir sorun olmasa da, hasta büyüdükçe giderek daha önemli hale gelir. Bu konu, miyelodisplazili bireylerde tarihsel olarak göz ardı edilmiştir. Bununla birlikte, miyelodisplazili hastalar cinsel ilişki yaşarlar [761]. Erken puberte prevalansı meningomyeloseli olan kızlarda daha yüksektir [762]. Araştırmalar, erkeklerin en az %15-20'sinin çocuk sahibi olma yeteneğine sahip olduğunu ve kadınların %70'inin gebe kalabildiğini ve gebeliklerini sürdürebildiğini göstermektedir. Bu nedenle hastalara erken ergenlik döneminde cinsel gelişim konusunda danışmanlık yapmak önemlidir.

Hollanda ve ABD'de yapılan bazı araştırmalarda kadınların cinsel olarak erkeklerden daha aktif olduğu görülmektedir [761, 763]. Lezyonun seviyesi cinsel olarak aktif olmanın ana göstergesidir [764, 765]. Sildenafil ile erkek hastaların %80'e varan kısmında erektil fonksiyon iyileştirilebilir [766,767]. Lezyonu L3'ün altında olan ve duyu bozukluğu olan hastalarda inguinal sinir ile dorsal penil sinir arasındaki nörocerrahi anastomoz halen deneysel bir tedavi olarak kabul edilmektedir [763, 768]. Hastaların sadece %17 ila üçte biri doktorlarıyla cinsellik hakkında konuşmaktadır, %25-68'i doktorları tarafından üreme işlevi hakkında bilgilendirilmiştir [761]. Kontinans da önemli bir rol oynuyor gibi görünmektedir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada cinsel işlev bozukluğu olmayan on bir kadından dokuzu kontinans bildirmiştir, buna karşın cinsel işlev bozukluğu olan 59 kadından 50'sinde bir miktar üriner inkontinans vardır [769]. Bu nedenle adolesanda cinsellik ile ilgili kontinansın erken dönemde tartışılması önerilir ve bu hastalarla ilgilenen çocuk ürologları tarafından bu teşvik edilmelidir.

3.12.4.6. Mesane augmentasyonu

Onabotulinum toksin A'yı içeren konservatif tedavinin (endikasyon için bkz. 3.12.4.3) iyi kapasite ve kompliyansa sahip düşük basınçlı bir rezervuar sağlamada başarısız olduğu hastalarda mesane augmentasyonu önerilmelidir. Augmentasyon için ileum ve kolon segmentleri kullanılabilir [770]. Mide segmentleri, hematüri-dizüri sendromu gibi komplikasyonların yanı sıra diğer bağırsak segmentlerinden daha erken ortaya çıkan sekonder maligniteler nedeniyle nadiren kullanılmaktadır [771-774]. Enterosistoplasti mesane kapasitesini arttırır, depolama basıncını azaltır ve ÜÜS drenajını iyileştirebilir [775]. Ek mesane çıkış prosedürleri ile veya bunlar olmaksızın sosyal olarak kabul edilebilir iyi bir kontinans oranı elde edilebilir [776]. Üretradan TAK yapamayanlarda kontinan kutanöz kanal önerilmelidir. 10 hastada yapılan yakın tarihli bir çalışma, torasik epidural analjezinin, alt üriner sistem rekonstrüksiyonunu takiben postoperatif ağrı yönetimine yardımcı olmak için, güvenli ve etkili bir opioid koruyucu seçenek gibi göründüğünü göstermiştir [777]. Bu hasta grubunda cerrahi komplikasyonlar ve revizyon oranı yüksektir. Amerikan Cerrahlar Koleji Ulusal Cerrahi Kalite Veritabanındaki 30 günde gelişen tüm komplikasyonların oranı yaklaşık %30'dur (%23-33), bu kısa zaman diliminde yeniden ameliyat oranı %13'tür [778, 779]. Yaşam beklentisi uzun olan bu hastalarda komplikasyon oranı takip süresi ile birlikte belirgin bir şekilde artmaktadır [780]. Pediatrik Sağlık Bilgi Sisteminden alınan on yıllık kümülatif komplikasyon insidansı, %6,4 mesane rüptürü, %10,3 ince bağırsak tıkanıklığı, %36 mesane taşı, hastaların üçte birinden fazlasında piyelonefrit ve %13'e varan re-augmentasyondur [781]. En kötü komplikasyonlardan biri olan mesane perforasyonu %3-13 oranında görülür [782]. Gastrointestinal ve ürolojik işlemler sonrası VP-şant enfeksiyonlarının oranı %0-22 arasında değişmektedir.

Yakın tarihli bir çalışmada, bağırsak hazırlığının enfeksiyon oranı üzerinde önemli bir etkisinin olmadığı saptanmıştır (%10,5'e karşı %8,3) [783]. Sadece cerrahi komplikasyonlar göz önünde bulundurulmamalı; asit baz dengesinin bozulması, B12 vitamini seviyelerinde azalma ve kemik yoğunluğu kaybı gibi bağırsak segmentlerinin dahil edilmesinden sonraki metabolik komplikasyonlar ve sonuçları da hesaba katılmalıdır. Bağırsak segmentlerinin eksizyonundan sonra ishalin yanı sıra dışkı sıklığı da artabilir [784] ve son olarak, ancak en az değil, bu hastaların yaşam boyu sekonder malignite geliştirme riski artar [785, 786]. Bu nedenle, bu hastaların fizik muayene, US, kan gazı analizi (pH ve baz fazlalığı), böbrek fonksiyonu ve ileum kullanılıyorsa B12 vitamini ile ömür boyu takibi gereklidir. Augmentasyon işleminden on yıl sonra başlayan endoskopik değerlendirme cost-efective değildir [787, 788], ancak bazı ileri derece kanserleri önleyebilir. Woodhouse ve ark. ameliyattan sonraki ilk on beş yıl içinde sistoskopi önermezler [789]. Yıllık sistoskopik değerlendirmenin gerçek değeri hiçbir çalışma ile kanıtlanmamıştır. Mesane augmentasyonu sonrası ürodinamik çalışmalar, ancak ameliyattan sonra üst üriner sistem dilatasyonu varsa ve/veya inkontinans düzelmediyse endikedir [790].

Üreterosistoplasti kullanılarak bağırsak sistoplastilerinin olumsuz etkileri önlenebilir. Non-fonksiyone bir böbreğin üreterinde ciddi bir dilatasyon ile ilişkili küçük kontrakte bir mesane kombinasyonu oldukça nadirdir. Teknik ilk olarak 1973'te Eckstein [791] tarafından tanımlanmıştır; başarı oranı hasta seçimine bağlıdır ve yeniden büyütme oranı %73'e ulaşabilir [792,793].

Parsiyel detrusorektomi veya detrusormiyotomi ile divertikül oluşturan oto-augmentasyon, bağırsak segmentlerinin kullanımıyla ilgili metabolik komplikasyonları önler. Çalışma sonuçları çelişkilidir, bu nedenle seçilmiş vakalarda kullanılabilir [794-797]. Başarılı bir sonuç için, beklenen hacmin %75-80'i kadar preoperatif mesane kapasitesi gerekli görülmektedir [795,798]. Seromusküler sistoplastinin bağırsakla standart augmentasyon kadar başarılı olduğu kanıtlanmamıştır [799]. Doku mühendisliği, in vitro ve bazı hayvan modellerinde başarılı olmasına rağmen, komplikasyon oranı daha yüksek olan bağırsak segmentlerini kullanarak sonuç alamamaktadır [800,801]. Bu nedenle mesane augmentasyonuna yönelik bu alternatifler deneysel olarak düşünülmeli ve sadece kontrollü çalışmalarda kullanılmalıdır.

3.12.4.7 Mesane çıkış prosedürleri

Mesane çıkış direncini artırmak için mevcut olan hiçbir tıbbi tedavi uygun değildir. Mesane boynunun alfa-adrenerjik reseptör stimülasyonu etkili olmamıştır [713]. Otolog fasyal strip veya yapay materyalli fasyal askılar kullanılarak, %40-100 arasında bir kontinans oranı elde edilebilir. Çoğu durumda bu, mesane augmentasyonu ile kombinasyon halinde elde edilir [802-807]. Yeniden yapılandırılmış bir mesane boynunun veya askı ile sıkıştırılmış bir üretranın kateterizasyonu kolay olmayabilir; birçok cerrah bu yaklaşımı kateterize edilebilir bir kanalla birleştirmeyi tercih etmektedir [659]. Otolog askıların aksine, üretral TAK kullanan kızlarda suni askıların komplikasyon oranı yüksektir [808]. Erkeklerde bir seçenek olabilir [809], ancak uzun vadeli sonuçlar eksik olduğu sürece bu yöntem deneysel olarak sınıflandırılmalı ve sadece çalışmalarda gerçekleştirilmelidir. Artifisyel üriner sfinkterler 1973'te Scott tarafından tanıtılmıştır [810]. Literatürde seçilmiş hastalarda kontinans oranları %83'e kadar çıkabilmektedir [811, 812]. El becerileri iyi olan, isteğe bağlı olarak idrarını boşaltabilen puberte sonrası hastalar, artifisyel üriner sfinkter için iyi adaylardır. Çok seçilmiş hastalarda, augmente bir mesanede sfinkter yoluyla TAK mümkündür [812]. Takip süresine bağlı olarak erozyon oranı %29'a ve revizyon oranı %100'e kadar çıkabilmektedir [806].

Sadece mesane boynu prosedürü uygulanan hastalarda daha sonra >%30 augmentasyon ve/veya >%30 onabotulinum toksin A enjeksiyon ihtimali vardır; bunların yarısında bu süreçte üst üriner sistem hasarı gelişmiştir. İyi bir mesane kapasitesi ve mesane kompliyansı olan ve mesane augmentasyon endikasyonu olmayan hastalarda, daha sonra %40'a varan oranda augmentasyon gerekecektir [814]. Bu nedenle üst sistem hasarını ve kronik böbrek yetmezliğini önlemek için ÜÇ ile bu hastaların yakın takibi gereklidir.

Mesane boynu rekonstrüksiyonu kabul edilebilir sonuçlarla çoğunlukla ekstrofi hastalarında kullanılmaktadır. Ancak, nörojenik mesanesi olan çocuklarda olumlu sonuçlar daha azdır [816]. Çoğu hastada, üretral TAK uygulanmasındaki zorluklar nedeniyle bir kontinan kateterize edilebilir stoma oluşturulması gereklidir. Bir seride, üretral TAK yapmakta olan hastaların %10 ila üçte biri, 7 ila 10 yıllık medyan takipten sonra %67 ila %79 re-operasyon oranına sahiptir [817]. Mesane çıkışı prosedüründen sonra hala inkontinansı olan hastalarda, kontinan kateterize stoma ile mesane boynunun kapatılması bir seçenektir. Sling ile üretra uzatma işlemlerinin kombinasyonu kontinans oranlarını iyileştirebilir [818].

Bulking ajanların başarı oranı düşüktür (%10-40), bu çoğu durumda geçicidir [819-821]. Bununla birlikte, daha ileri cerrahi prosedürlerin sonucunu olumsuz etkilemez [819].

Mesane boynunun kapatılması, üretra yoluyla inatçı idrar kaçırması olan hastalarda üriner kontinans sağlamak için sıklıkla son çare olarak görülür. Kızlarda transeksiyon mesane boynu ile üretra arasında, erkeklerde ise nörovasküler demet korunarak prostatın yukarısından yapılır. Primer veya sekonder prosedür olarak kateterize edilebilir kutanöz kanal +/- augmentasyon ile birlikte kontinansı sağlamak için etkili bir yöntemdir [822, 823]. Üçte bire varan komplikasyon oranı ve %15'e varan vezikoüretral/vezikovajinal fistül oranı göz önünde bulundurulmalıdır [824], hasta TAK ve mesane irrigasyonları açısından uyumlu değilse, mesane taşı, mesane perforasyonu ve üst üriner sistem fonksiyonunun bozulması riski daha yüksektir [824, 825].

3.12.4.8 Kateterize edilebilir kutanöz kanal

Nörojen mesane hastalarının çoğunda TAK gereklidir. Bu mümkün değilse veya üretral yoldan çok fazla zaman ve/veya beceri kaybı yaşıyorsa, mesane çıkış prosedürlerinde olduğu gibi kontinan kutanöz kateterize edilebilir bir kanal önerilmelidir. Bu kanal üretral kateterizasyonda sıklıkla zorluk yaşayan veya mesaneyi kateterize etmek için başkalarına bağımlı olan tekerlekli sandalyeye bağlı hastalar için özellikle yararlıdır. Uzun süreli çalışmalarda kanal tipine bağlı olarak stenoz veya inkontinansa bağlı revizyon, %50-60 gibi yüksek oranda görülebilir [826,827].

Stoma, VQZ plasti kullanılarak göbek deliğine veya sağ alt karın duvarına yerleştirilebilir [828]. Ameliyat öncesi dikkatlice değerlendirilmelidir: Hastanın stomaya kolayca ulaşabilmesi son derece önemlidir. Çoğunlukla obezite ile ilişkili şiddetli skolyoz nedeniyle stomanın bazen üst karın duvarına yerleştirilmesi gerekebilir.

3.12.4.9 Kontinan ve inkontinan kutanöz üriner diversiyon

TAK yapmak istemeyen veya yapamayacak durumda olan, üst üriner sistemdeki bozulma nedeniyle üriner diversiyona ihtiyaç duyan veya sosyal nedenlerle üriner kontinans kazanan hastalarda inkontinan üriner diversiyon düşünülmelidir. Çocuklarda ve ergenlerde, kolonal konduitin ileal konduite kıyasla daha az komplikasyona sahip olduğu gösterilmiştir [829-832]. Çocuklarda ve ergenlerde total mesane replasmanı son derece nadirdir, ancak bazı erişkinlerde sekonder maligniteler veya üriner diversiyonlarla ilgili komplikasyonlar nedeniyle gerekli olabilir. Her türlü majör mesane ve mesane çıkımı konstrüksiyonu, cerrahi teknikte yeterli deneyime sahip merkezlerde ve ameliyat sonrası takip için deneyimli sağlık personeli ile yapılmalıdır [776, 833, 834].

Bu hastaların yönetimi için algoritmalar kullanılabilir (Şekil 7 ve 8).

3.12.5. ***Takip***

Nörojenik mesane hastaları, sadece ürolojik açıdan değil, nörolojik ve ortopedik açıdan da yaşam boyu takip gerektirir. Üst ve alt idrar yollarının düzenli olarak incelenmesi zorunludur. Üst ve/veya alt üriner sistem fonksiyonlarında değişiklik olan hastalarda, sekonder tethered kord veya kötüleşen bir hidrosefaliyi ayırt edebilmek için tüm omurga MRG'sini içeren tam bir nörolojik yeniden inceleme önerilmelidir. Ek olarak, bazı nörolojik değişiklikler gözlenirse, idrar yolunun tam bir incelemesi yapılmalıdır.

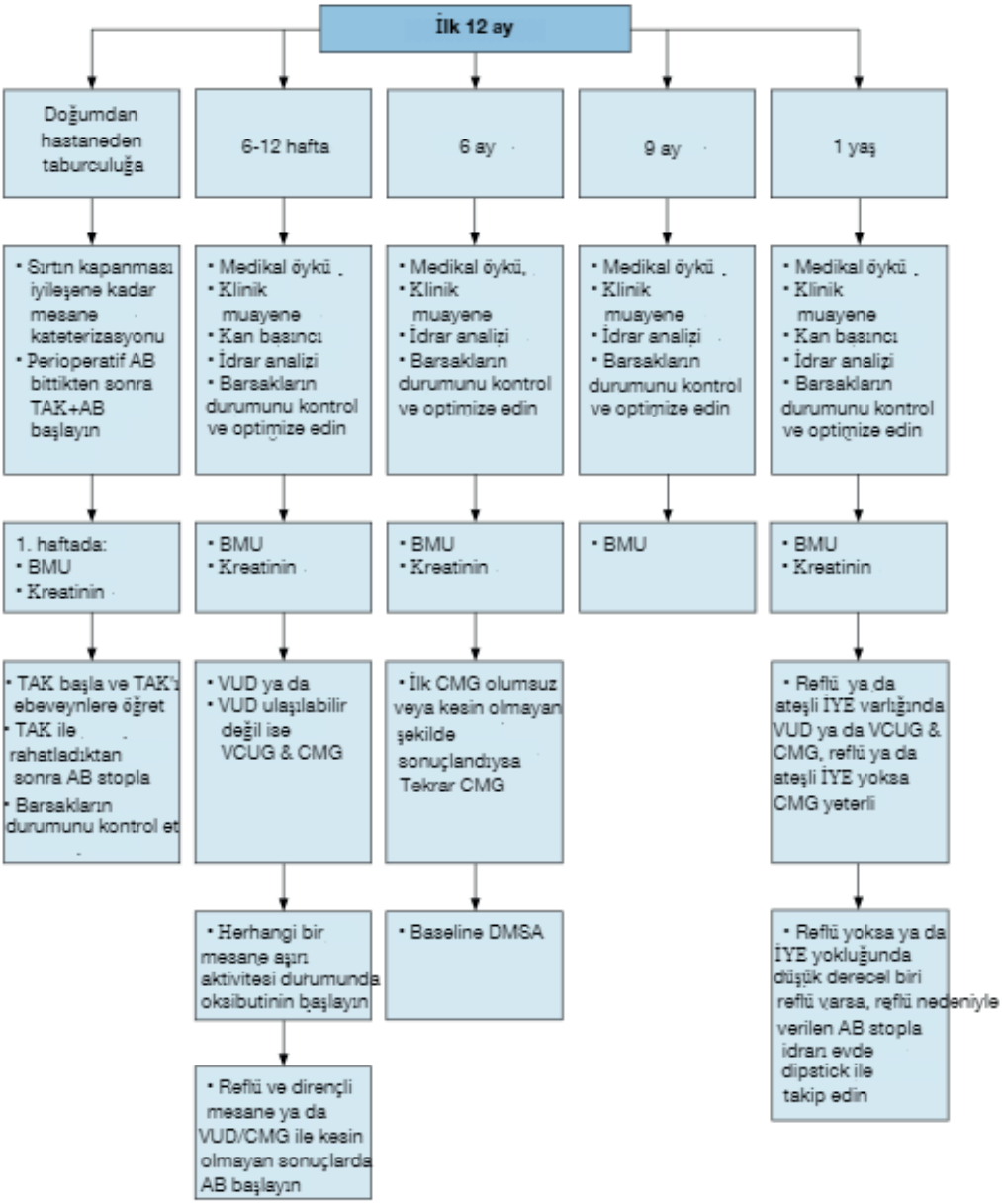
Bu kılavuz panelinin yakın tarihli bir araştırması, hastaların gelecek beklentilerine yönelik önceliklerinin azalan sırayla aşağıdaki gibi olduğunu ortaya koymuştur: Yaşam kalitesi, cerrahi teknikler, yeni ilaçların geliştirilmesi ve cinsellik/doğurganlık sorunları. Erkek spina bifida hastaları, yeni ilaçları ve cinsiyet/doğurganlık sorunlarının çözüme kavuşmasını daha fazla isterken, kadınlar yaşam kalitesi ile ilgili sorunlarının iyileşmesini daha fazla tercih etmiştir. Bu faktörler, uzun dönem tedavi sürecinde dikkate alınmalıdır [2].

Bağırsak segmentleri kullanılarak idrar yolu rekonstrüksiyonu yapılan hastalarda, metabolik komplikasyonlardan kaçınmak için böbrek fonksiyonu, asit baz dengesi ve vitamin B12 durumu ile ilgili düzenli takip zorunludur. Enterik mesane augmentasyonu olan veya olmayan nörojenik mesaneli hastalarda sekonder malignite riski artmıştır [835-839]. Bu nedenle hastaların bu risk ve hematüri gibi olası belirtiler konusunda bilgilendirilmesi gerekir. Sekonder maligniteleri saptamak için takip şemaları hakkında yeterli veri olmamasına rağmen, makul bir takip süresinden sonra (örn. on ila on beş yıl), yıllık sistoskopi düşünülebilir.

3.12.6 ***Hastaların self-organizasyonları***

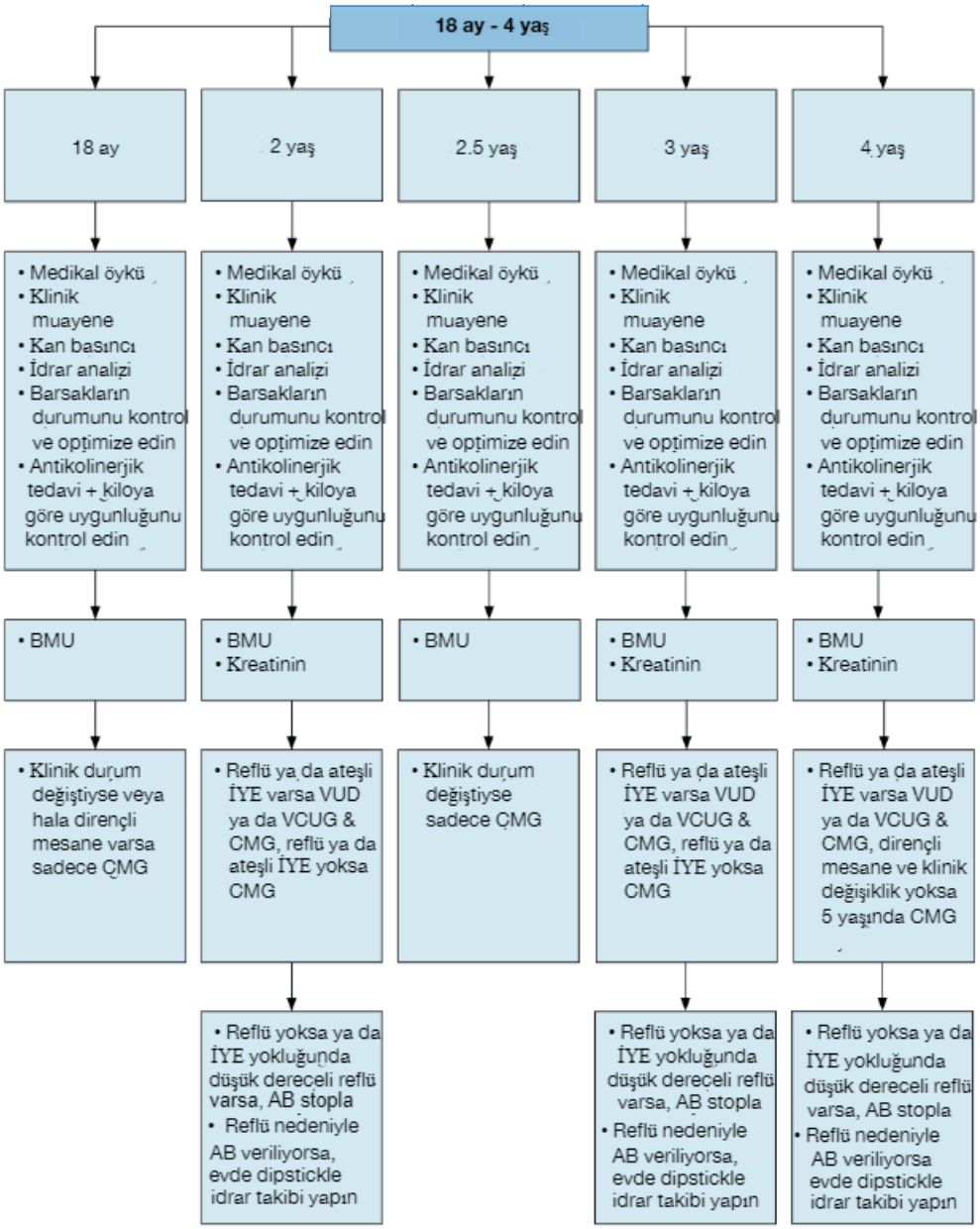
Hastaların self-organizasyonları ebeveynleri, bakıcıları ve hastaları günlük yaşamlarının her alanında destekleyebileceğinden, hastaların bu organizasyonlara katılmaları teşvik edilmelidir.

Şekil 7a: Nörojenik mesaneli miyelodisplazili çocukların yönetimi
Akış Şeması -> Yaşamın ilk yılı



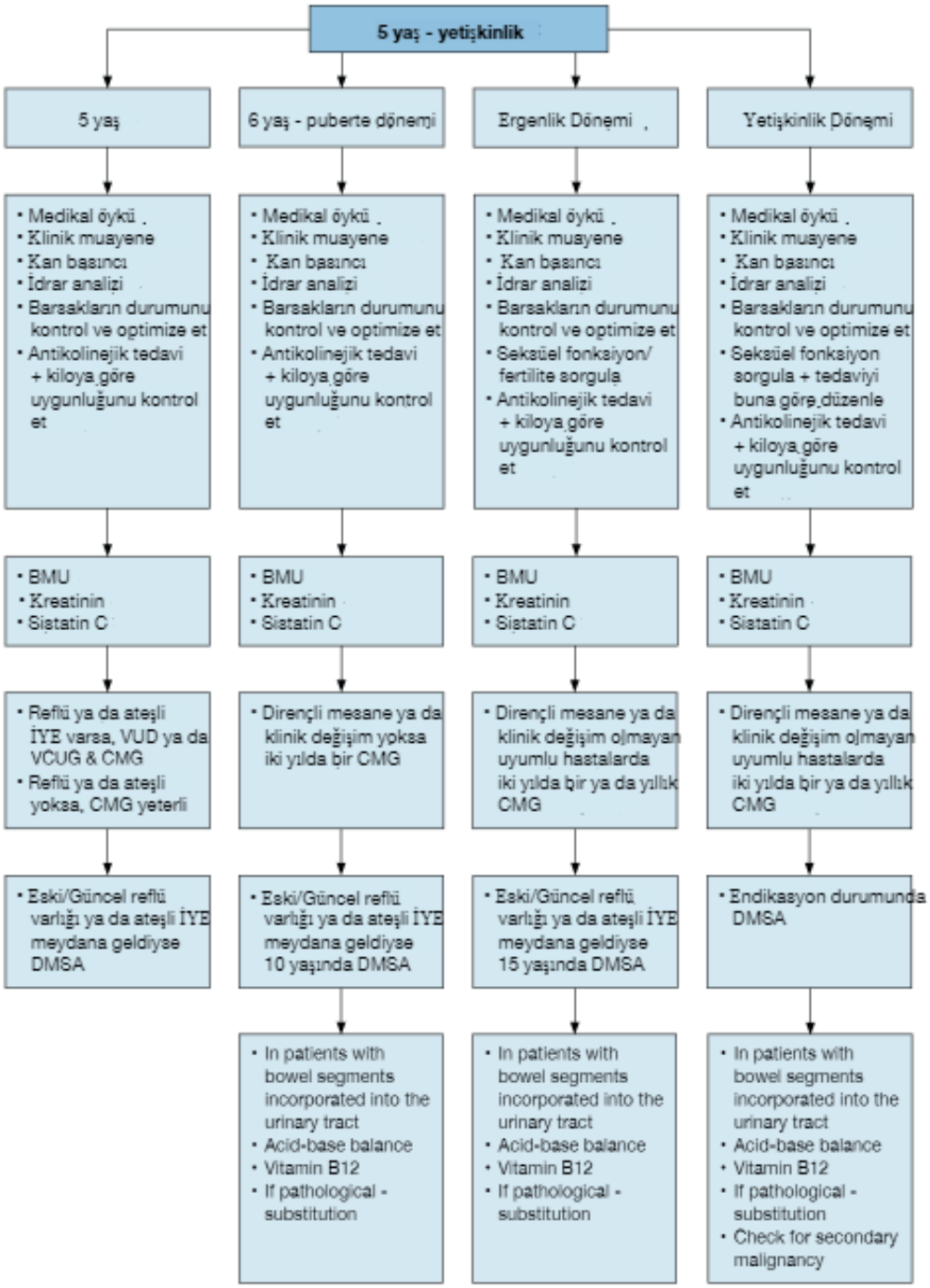
BMU = Böbrek-mesane ultrasonu; UTI = urinary tract infection; VUD = videoürodinami; VCUG = voiding sistoüretrografi; CMG = sistometrogram; DMSA = dimerkaptosüksinik asit; AB = antibiyotik.

Şekil 7b: Nörojen mesaneli miyelodisplazili çocukların yönetimi
Akış çizelgesi -> 18 ay - 4 yaş



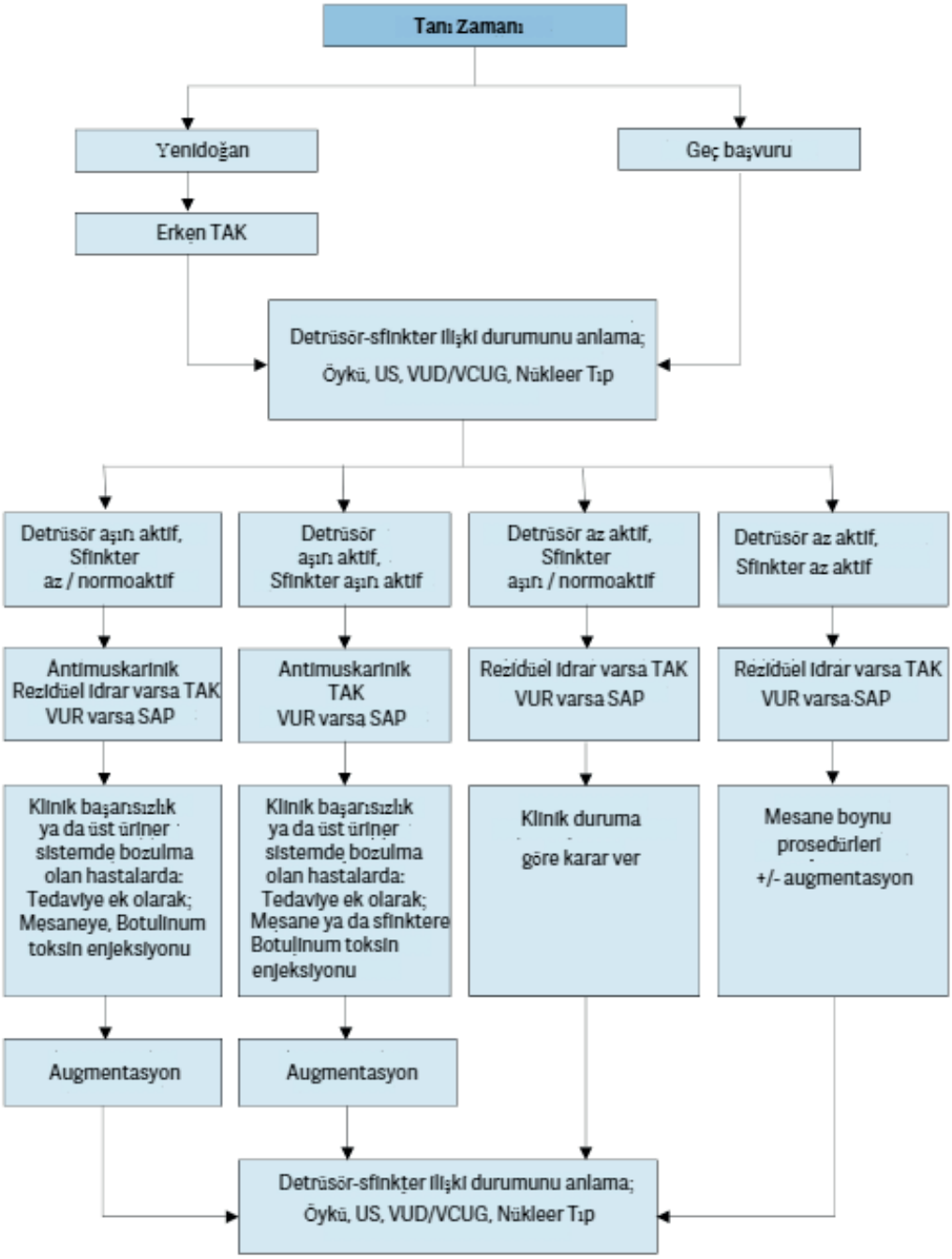
BMU = Böbrek-mesane ultrasonu; İYE = İdrar yolu enfeksiyonu; VUD = videoürodinami; VCUG = voiding sistoüretrografi; ÇMG = sistometrogram; DMSA = dimerkaptosüksinik asit; AB = antibiyotik

Şekil 7c: Nörojen mesaneli miyelodisplazili çocukların yönetimi
Akış çizelgesi -> 5 yaş - Yetişkinlik



BMU = Böbrek - mesane ultrasonu; İYE = İdrar yolu enfeksiyonu; VUD = videoürodinami; VCUG = voiding sistoüretrografi; CMG = sistometrogram; DMSA = dimerkaptosüksinik asit.

Şekil 8: Nörojenik mesaneli miyelodisplazili çocukların tedavisi için algoritma



SAP = Sürekli antibiyotik profilaksisi; TAK = Temiz aralıklı kateterizasyon; US = ultrason; VCUG = voiding sistouretrografi; VUD = videourodinami; VUR = vezikoüreteral reflü

3.12.7 *Nörojenik mesanenin yönetimi için kanıt ve önerileri özeti*

Kanıtların özeti	LE
Nörojenik detrusor-sfinkter disfonksiyonu (NDSD) farklı AÜSD formları ile sonuçlanabilir ve sonuç olarak inkontinans, İYE, VUR ve renal skarlaşmaya neden olabilir.	2a
Çocuklarda NDSD'nin en yaygın nedeni miyelodisplazidir (nöral tüp kapanmasındaki kusurlardan kusurlardan kaynaklanan bir grup gelişimsel anomali).	2
Mesane sfinkter disfonksiyonu, omurilik lezyonunun tipi ve seviyesi ile zayıf ilişkilidir. Bu nedenle ürodinamik ve fonksiyonel sınıflamalar patolojinin yaygınlığının belirlenmesinde ve tedavi planlamasına yön vermede daha pratiktir.	2a
Nörojenik mesanesi olan çocuklar, izlem ve gerekirse tedavi gerektiren idrar fonksiyonlarının yanı sıra bağırsak fonksiyonu bozukluklarına sahip olabilirler.	2a
Tedavinin temel amacı, idrar yollarının bozulmasının önlenmesi ve uygun yaşta kontinans sağlanmasıdır.	2a
Antikolinerjiklere dirençli çocuklarda detrusor kasına botulinum toksin enjeksiyonunun klinik ve ürodinamik değişkenler üzerinde faydalı etkileri olduğu gösterilmiştir.	2a

Öneriler	LE	Güç oranı
Spina bifidalı her hastada ve nörojenik mesane şüphesi yüksek her çocukta üst üriner sistem riskini tahmin etmek ve detrüsör - sfinkterin işlevini değerlendirmek için ürodinamik çalışmalar yapılmalıdır.	2	Güçlü
Tüm yenidoğanlarda aralıklı kateterizasyona (AK) doğumdan hemen sonra başlanmalıdır. Bariz az aktif sfinkteri olan ve aşırı aktivitesi olmayanlarda, AK'nin başlaması gecikebilir. AK gecikirse, bebekleri idrar yolu enfeksiyonları, üst sistem (ÜS ile) ve alt sistem (ÜÇ ile) değişiklikleri açısından yakından izleyin.	3	Güçlü
Aşırı aktif detrüsör şüphesi olan yenidoğanlarda erken antikolinerjik tedavi başlayın	2	Güçlü
Onabotulinum toksin A'nın subürotelyal veya intradetrusoral enjeksiyonunun kullanımı, mesane augmentayonunun aksine antikolinerjiklere dirençli çocuklarda alternatif ve daha az invaziv bir seçenektir.	2	Güçlü
Fekal inkontinans tedavisi, kontinans ve dışa bağımsızlık kazanmak için önemlidir. Tedaviye hafif laksatifler, rektal fitiller ve parmakla rektal uyarılarla başlanmalıdır. Yeterli transanal irrigasyon önerilmiyorsa, pratik veya uygulanabilir değilse, Malone antegrad kolon lavman (MACE)/Antegrad kontinans lavman (ACE) stoması tartışılmalıdır.	3	Güçlü
Tedaviye dirençli detrüsör aşırı aktivitesi olan, küçük kapasiteli ve üst sistem hasarına ve inkontinansa neden olabilecek kötü kompliyansı olan hastalarda ileal veya kolonik mesane augmentasyonu önerilir. Cerrahi ve cerrahi olmayan komplikasyon ve sonuçların riski, üst üriner sistemde kalıcı hasar riski +/- detrüsöre bağlı gelişen inkontinans riskinden daha kabul edilebilirdir.	2	Güçlü
Nörojenik mesanesi olan ve sfinkteri zayıf olan hastalarda mesane çıkım prosedürü önerilmelidir. Çoğu hastada mesane augmentasyonu ile birlikte yapılmalıdır.	3	Zayıf
Üretra yoluyla AK yapmakta güçlük çeken hastalara kontinan kutanöz kateterize edilebilir kanal oluşturulması önerilmelidir.	3	Zayıf
Böbrek fonksiyonu ve depolama fonksiyonunun yaşam boyu takibi her hastaya önerilmeli ve sağlanmalıdır. Ergenlik öncesi / sırasında başlayan cinsellik ve fertilitenin irdelenmesi önerilmelidir.	3	Zayıf
İdrar yolu enfeksiyonlaru nörojenik mesaneli çocuklarda yaygın olarak görülür, fakat, sadece semptomatik İYE'ler tedavi edilmelidir.	3	Zayıf

3.13 Üst üriner sistemin dilatasyonu (UPJ ve UVJ obstrüksiyon)

3.13.1 Epidemiyoloji, etiyoloji ve patofizyoloji

Üst üriner sistemin dilatasyonu tedavisinden hangi hastalarda fayda sağlanacağı konusunda fikir birliği bulunmamaktadır. Üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu, renal pelvisten üreter proksimaline idrar akışının bozulması ve takiben toplayıcı sistemin dilatasyonuna sebep olan ve böbrek fonksiyonlarını etkileyebilecek bir patolojidir. Yenidoğan hidronefrozunun en sık patolojik sebebidir [840]. İnsidansı 1:1,500 olmakla birlikte yenidoğanlarda erkek-kadın oranı 2:1'dir.

Üreterovezikal bileşke darlığı, üreterin mesaneye giriş yaptığı distal ucunun obstrüksiyonudur, buna sıklıkla primer obstrüktif megaüreter adı verilir. Patolojik yenidoğan hidronefrozunun en sık ikinci nedeni megaüreterdir. Erkeklerde daha sık görülmekle birlikte sol tarafta görülme ihtimali daha yüksektir [841]. 'Obstrüksiyon' tanımlaması zor olmakla birlikte, güncel olarak en popüler yaklaşım obstrüksiyonu tedavisiz kalması halinde böbrek fonksiyonlarını etkileyecek idrar akış bozukluğu olarak tanımlamaktadır [842].

3.13.2 Tanısal değerlendirme

Gebelikte ultrasonografi kullanımının yaygınlaşması, antenatal hidronefroz saptanma sıklığını artırmıştır [843]. Dilate üst üriner sistem tanı ve tedavisinde en zor kısım; hangi hastanın gözleneceği, hangi hastanın medikal tedavi alacağı ve hangi hastanın cerrahi tedavi gerektirdiğine karar vermektir. Kullanılan tüm tanısal tetkikler arasında, tek başına obstrüktif-nonobstrüktif ayrımı yapabilen bir tanısal tetkik bulunmamaktadır (Şekil 9).

3.13.2.1 Antenatal ultrason

Genellikle gebeliğin 16. ve 18. haftaları arasında, neredeyse tüm amniyotik sıvı idrardan oluşmaktadır ve bu dönemde fetal böbrekler görüntülenebilir. Fetal üriner sistem değerlendirmesinin en sensitif olarak yapılabildiği dönem 28. haftadır. Dilatasyon saptanması halinde, ultrasonografi tarafından dikkat edilmesi gerekenler şunlardır:

- Lateralite, dilatasyon derecesi, böbreklerin ekojenitesi
- hidronefroz veya hidroüreteronefroz ayrımı
- mesane volümü ve mesane boşaltımı
- fetüsün cinsiyeti
- amniyotik sıvı volümü [844]

3.13.2.2 Postnatal ultrason

Geçici yenidoğan dehidratasyonunun doğumdan sonraki 48 saat boyunca devam etmesi nedeniyle, görüntüleme bu postnatal oligürik dönemin tamamlanması sonrasında yapılmalıdır. Bununla birlikte, ağır olgularda (bilateral dilatasyon, soliter böbrek, oligohidroamniyoz varlığı) ivedi postnatal ultrasonografi önerilmektedir [845]. Ultrasonografi sırasında renal pelvisin anteroposterior çapı, kaliksiyel dilatasyon, böbrek boyutları, parankim kalınlığı, kortikal ekojenite, üreterler, mesane ve rezidü idrar değerlendirilmelidir.

3.13.2.3 Voiding sistoüretrogram (VCUG)

Üst üriner sistem dilatasyonu tariflenen yenidoğanlarda, primer ve önemli ilişkili faktörler tanımlanmalıdır. Bunlar arasında bulunanlar aşağıdadır:

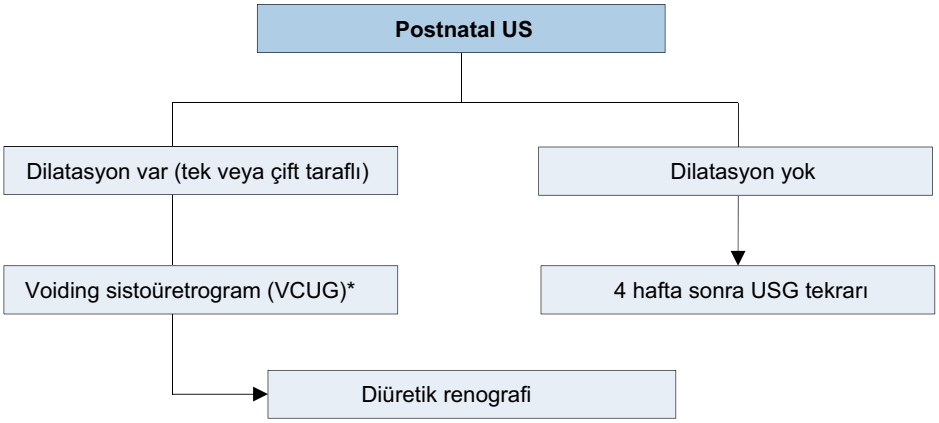
- vezikoüreteral reflü (etkilenen çocukların %25'inde bulunmaktadır) [846];
- üretral valf;
- üreterosel;
- divertikül;
- nörojen mesane.

Konvansiyonel VCUG tanı aşamasında primer değerlendirme yöntemidir [847].

3.13.2.4 Diüretik renografi

Diüretik renografi, idrar taşınması ile ilişkili bozuklukların ciddiyetini ve fonksiyonel önemini saptamak amacıyla en yaygın olarak kullanılan tetkiktir. Teknesyum-99m (^{99m}Tc) merkaptoasetiltriglisin (MAG3) en sık kullanılan radyonükliddir. Tetkiki yaşamın 4. ve 6. haftaları arasında, uygun standart şartlar sağlanarak gerçekleştirmek önemlidir (hidrasyon, transüretral kateter varlığı) [848]. Tetkik öncesi oral sıvı alımı önerilmektedir. Radyonüklid enjeksiyonundan 15 dakika önce, saatte 15 mL/kg hız ile IV serum fizyolojik uygulanması başlatılması ve 30 dakika boyunca sürdürülmelidir. Takiben tüm tetkik süresi boyunca 4 mL/kg/h hızda idame sıvı devam edilmelidir [849]. Önerilen furosemid dozu yaşamın ilk yılında 1 mg/kg iken, 1-16 yaş arası çocuklara 0.5 mg/kg verilmelidir. Furosemid dozu 40 mg'ı aşmamalıdır.

Figure 9: Diagnostic algorithm for dilatation of the upper urinary tract



**Vezikoüreteral reflü saptanması halinde bile tamamen klinik önem taşımaması ihtimalinden dolayı, ebeveynler ile VCUG dahil olmak üzere tanısal değerlendirilmeler tartışılmalı ve birlikte karar verilmelidir. Bununla birlikte, vezikoüreteral reflünün prenatal saptanan ve postnatal konfirme edilen hidronefroz vakalarının %25'ini oluşturduğu unutulmamalıdır.*

3.13.3 ***Yönetim***

3.13.3.1 Prenatal yönetim

Hasta takibinin en önemli noktalarından biri ebeveynlere gerekli bilgi vermektir. Ciddi derecede etkilenmiş olsa dahi hidronefrotik böbreklerde, ağır hipoplastik veya displastik böbreklerin tersine, anlamlı renal fonksiyon sağlanması beklenebilmektedir.

Ebeveynlere kesin tanının ne zaman koyulabileceği ve bu tanının ne anlama geleceği net olarak açıklanmalıdır. Bazı vakalarda, çocuğun ağır derecede etkilenmiş olduğu ilk bakıda anlaşılabilmektedir (ileri derece bilateral dilatasyon, bilateral hipoplastik displazi, oligohidroamniyoz ile progresif bilateral dilatasyon ve pulmoner hipoplazi varlığı).

İntrauterin müdahaleler çok nadir olarak endike olmakla birlikte sadece deneyimli merkezlerde uygulanması önerilmektedir [850].

3.13.3.1.1 Antenatal hidronefroz için antibiyotik profilaksisi

Devamlı antibiyotik profilaksisi ve gözlemin antenatal hidronefrozu olan hastalarda fayda ve zararları halen tartışmalıdır. Şimdiye kadar, sadece 2 randomize kontrollü deney (RCT) yayınlanmış ve bunlardan bir tanesi pilot çalışmadır [851], diğeri ise sadece bildiri özeti olarak bulunabilmektedir [852]. İki çalışma da yeterli veri ve sonuçlar içermemektedir.

Kılavuz paneli 1980 yılından itibaren olan literatürü taramış [853] ve aşağıdaki önerileri sunmuştur.

Yayınlanan literatürün heterojenitesi nedeniyle devamlı antibiyotik profilaksisi veya yalnızca gözlem yapılmasının antenatal hidronefroz (ANH) takibinde birbirine üstünlüğü net olarak bulunamamıştır. İlk bahsedilen RCT, prospektif bir çalışmadır ve kadın cinsiyet, sünnetsiz erkekler, devamlı antibiyotik profilaksisi uygulanmaması, ileri derece hidronefroz varlığı, hidroüreteronefroz ve VUR varlığını üriner sistem enfeksiyonları açısından bağımsız risk faktörleri olarak saptamıştır. İkinci bahsedilen RCT ise, sadece özet olarak yayınlanmasından dolayı kısıtlı veri içermektedir [852]. Çalışmanın ANH ve VUR hastalarına yoğunlaştığı ve üriner sistem enfeksiyonu açısından devamlı antibiyotik profilaksisinin anlamlı faydası olmadığı görülmüştür; fakat çalışmanın hasta popülasyonu açısından yeterli detay bilinmemektedir.

Kılavuz paneli tarafından yapılan değerlendirmede devamlı antibiyotik profilaksisinin üriner sistem enfeksiyonu açısından gözleme üstün olup olmadığı konusunda kesin bulgu bulunmamıştır. Düşük veri kalitesi nedeniyle kız veya erkek çocukların üriner sistem enfeksiyonu gelişimi açısından daha riskli olup olmadıkları ve VUR varlığının üriner sistem enfeksiyonu riskinde artışa neden olup olmadığı anlaşılamamıştır. VUR derecesi ve üriner sistem enfeksiyonu arasındaki ilişki de net olarak anlaşılamamıştır. Bununla birlikte, sünnetsiz erkek çocuklar, ileri derece hidronefrozu ve hidroüreteronefrozu olan çocuklarda üriner sistem enfeksiyonu gelişme riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Kılavuz paneli ayrıca verilerin heterojenitesi ve istatistiksel değerlendirmesinin mümkün olmamasından dolayı en etkin antibiyotik rejimi ve yan etki profili açısından da değerlendirme yapamamıştır. ANH varlığında en yaygın olarak kullanılan antibiyotik trimetoprim olmakla birlikte, yalnızca bir yayında yan etkilerden bahsedilmektedir [851].

Sonuç olarak, elde edilen veriler ışığında, antenatal hidronefrozu olan çocuklarda devamlı antibiyotik profilaksisinin fayda ve zararları kanıtlanamamıştır. Sünnetsiz erkek çocuklar, hidroüreteronefrozu ve ileri derece hidronefrozu olan çocuklar üriner sistem enfeksiyonu gelişimi açısından daha riskli bulunmuştur. Devamlı antibiyotik profilaksisi, yüksek riskte olduğu kanıtlanmış olan bu alt gruptaki çocuklar için rezerve edilmelidir.

3.13.3.2 Üreteropelvik bileşke (UPJ) obstrüksiyonu

Hastalık yönetimin kararlarının, aynı teknik ve aynı merkezde standart koşullarda yapılan seri tetkikler ile verilmesi önemlidir. Bir Cochrane derlemesi, 2 yaş altındaki çocuklarda tek taraflı üreteropelvik bileşke obstrüksiyonunda cerrahi dışı yöntemlerin de uygun olduğunu belirtmektedir; fakat dahil edilen çalışmalardaki yüksek bias bu çalışmanın yeterliliğini düşürmektedir [854].

Semptomatik obstrüksiyonun (rekürren flank ağrı, idrar yolu enfeksiyonu) cerrahi onarımı gerekmektedir. Bu, standart açık teknik ile (Hynes ve Anderson tekniği) uygulanan pyeloplasti ile mümkün olabilmektedir [855]. Deneyimli cerrahlar tarafından uygulanan laparoskopik, retroperitoneoskopik ve robot yardımlı tekniklerin de standart açık tekniklerle başarı oranı benzerdir. Asemptomatik vakalarda, konservatif takip uygun olan seçenektir. Yakın zamanlı bir çalışma, 6.aydan önce opere edilen çocuklarda, stent yerleştirmenin (transanastomotik stent) stentsiz yaklaşıma göre komplikasyon oranlarını azalttığı belirtilmektedir [856]. Bununla birlikte, diğer yaş gruplarında stentsiz yaklaşımın başarılı sonuçlarını gösteren çalışmaların olması, sonuçları dikkatli incelemek gerektiğini düşündürmektedir.

Society of Fetal Urology tarafından tanımlanan cerrahi tedavi endikasyonları arasında, etkilenen böbrekte fonksiyon bozukluğu (<%40), ardışık çalışmalarda etkilenen böbrekte %10'dan fazla fonksiyon azalması, furosemid uygulaması sonrasında drenaj fonksiyonunun gecikmesi, ultrasonografide artmış AP çap ve grade 3-4 dilatasyon bulunmaktadır [644].

Laparoskopinin açık cerrahiye karşı üstünlükleri arasında hastane yatış süresinin kısalması, daha iyi kozmetik sonuçlar, daha az postoperatif ağrı ve daha erken iyileşme bulunmaktadır [857, 858]. Güncel bir meta-analizde laparoskopik pyeloplastinin (LP) açık pyeloplastiye (OP) göre daha kısa hastane yatış süresi, daha düşük komplikasyon oranları ve daha uzun operasyon süresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, LP ve OP'nin başarı oranları benzer görülmüştür [859]. Laparoskopik pyeloplasti aynı zamanda nüks olgularda da benzer avantajlarla uygulanabilmektedir [860]. Robot yardımlı laparoskopik pyeloplasti (RALP) ise, LP'nin avantajlarına sahip olmakla birlikte; daha yüksek manevra kabiliyeti, daha iyi görüş, sütür atmanın kolaylığı, daha yüksek ergonomi ve daha yüksek maliyetle ilişkilidir [861, 862]. RALP ve LP'yi kıyaslayan yakın zamanlı bir çalışma, benzer postoperatif sonuçlar ve RALP lehine daha kısa operasyon süresine işaret etmektedir [863]. Çok küçük çocuklarda minimal invaziv tekniklerin belirgin üstünlüğünü gösteren bir çalışma bulunmamakla birlikte cut-off yaşı belirlemek için yeterli veri yoktur.

3.13.3.3 Megaüreter

Sekonder megaüreterlerin tedavi seçenekleri 3.14.3 numaralı başlıkta anlatılmaktadır.

3.13.3.3.1 Cerrahi dışı yönetim

Fonksiyonel bir tetkik ile yeterli üreteral drenaj tespit edilmesi halinde konservatif yaklaşım en iyi seçenektir. Yaşamın 1. yılında, düşük dozlu profilaktik antibiyotik tedavileri üriner sistem enfeksiyonlarını engellemek amacıyla kullanılmaktadır; fakat bu seçeneğin yararlarını kesin olarak ortaya koyan bir randomize kontrollü çalışma (RCT) bulunmamaktadır [864]. Primer megaüreterde %85 spontan remisyon oranları nedeniyle cerrahi tedavi; rekürren üriner sistem enfeksiyonu, bozulmuş sepere böbrek fonksiyonu ve belirgin obstrüksiyon olan megaüreter vakaları haricinde önerilmemektedir [865].

3.13.3.3.2 Cerrahi yönetim

Genellikle cerrahi; semptomatik çocuklarda, takipte böbrek etkilenen böbreğin fonksiyonunda bozulma veya hidroüreteronefrozda artış olması durumunda önerilmektedir [866]. Veriler, üreter çapı 10-15 mm'den daha büyük olan çocuklarda müdahale gerekme ihtimalinin daha yüksek olduğunu göstermektedir [867].

İlk cerrahi yaklaşım, intravezikal, ekstravezikal veya kombine olabilmektedir. Üreteri devaskülarize etmeden düzleştirmek gerekir. Üreteral daraltma mesaneye idrar akışını kolaylaştırmaktadır. Üreter anti-reflü onarım sağlayacak şekilde daraltılmalıdır. Üreteral imbrikasyon veya eksizyonel daraltma gibi teknikler uygulanabilir [868]. Bazı merkezlerde uzun dönem sonuçlarını belirleyecek yeterli RCT bulunmamasına rağmen endoskopik stentleme uygulanmaktadır. Primer obstrüktif megaüreterde endoskopik tedavinin başarısını değerlendiren bir sistematik derlemede; stentleme, balon dilatasyon ve insizyon 1 yaş üstündeki çocuklarda alternatif tedavi yöntemleri olarak uygun görülmüştür [869]. Endoskopik tedavinin uzun dönem sonuçları henüz net değildir, bu nedenle kılavuz paneli endoskopik tedavi seçeneklerini öneremememektedir.

3.13.4 *Sonuç*

Rutin perinatal ultrasonografi kullanımı üreteropelvik veya üreterovezikal bileşke obstrüksiyonuna sekonder gelişen hidronefrozun daha sık saptanmasına neden olmuştur. Tekrarlayan titiz postnatal değerlendirme, böbrek fonksiyonlarında bozulmaya neden olabilecek ve cerrahi onarım gerektirecek obstrüktif vakaları ayırt etmede önemlidir. Standart cerrahi yöntemlerin başarılı klinik sonuçları mevcuttur.

3.13.5 *Üreteropelvik ve üreterovezikal bileşke obstrüksiyonu yönetimi için kanıt ve önerilerin özeti*

Kanıtların özeti	LE
Günümüzde hidronefroz vakalarının çoğu, maternal ultrasonografik değerlendirme sırasında prenatal tanı almaktadır.	2
Üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu patolojik hidronefrozun en sık sebebidir (%40).	1
Antenatal hidronefroz saptanan çocuklarda devamlı antibiyotik profilaksisinin fayda ve zararlarıyla ilgili yapılan sistematik derlemelerde kesin sonuçlar elde edilememiştir.	1b
Antenatal hidronefroz saptanan çocuklar arasında; sünnetsiz erkek çocuklar (LE: 1a), ileri derece hidronefroz saptanan çocuklar (LE:2) ve hidroüreteronefrozu olan çocukların üriner sistem enfeksiyonu geçirme riski daha yüksek bulunmuştur.	2

Öneriler	LE	Öneri derecesi
Postnatal incelemelere seri ultrasonografi (US), diüretik renogram ve gerektiği durumlarda voiding sistoüretrogram (VCUG) uygulayın.	2	Güçlü
Antenatal hidronefrozu ve üriner sistem enfeksiyonu geçirme riski yüksek olan çocuklarda (sünnetsiz erkek, hidroüreteronefroz veya ileri derece hidroüreteronefroz varlığı) devamlı antibiyotik profilaksisi önerin.	2	Zayıf
Cerrahi tedaviye takip sürecinde hidronefrozdaki değişim ve böbrek fonksiyonunda gelişen bozulmaya bağlı olarak karar verin.		Zayıf
Obstrüksiyona sekonder sepere böbrek fonksiyonunda bozulma veya seri tetkiklerde sepere böbrek fonksiyonunda azalma veya US'de anteroposterior çapta artış olması veya grade 4 dilatasyon varlığında cerrahi müdahale önerin.	2	Zayıf
Üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu klinik olarak doğrulandığında veya seri görüntülemelerde böbrek fonksiyonunda bozulma saptanması halinde pyeloplasti önerin.	2	Zayıf
Primer megaüreterde %85'e varab spontan remisyon oranları saptanması nedeniyle cerrahi tedaviyi standart olarak önermeyin.	2	Güçlü

3.14 Vezikoüreteral reflü (VUR)

Prospektif randomize çalışmaların (RCT) eksikliği, VUR tedavisinin yönetim kılavuzunun gücünü düşürmektedir. Reflü hastalığında literatür hem eksik hem de kanıt düzeyi düşük çalışmalardan oluşmaktadır. Çalışmaların çoğu retrospektif, farklı hasta gruplarını içeren, veri kalitesi düşük çalışmalardır. Verileri sistematik olarak incelerken farklı tipte çalışmaların birleştirilmesi hatalı sonuçlara yol açabilmektedir. Bu nedenle, VUR hastalığında, yüksek kaliteli çalışmalar eşliğinde öneri sunmak mümkün olmamaktadır. Kılavuz paneli güncel literatürleri değerlendirmiş ve net sonuçlar saptanmaması nedeniyle önerileri kılavuz panelinin ortak kararları doğrultusunda vermiştir.

Kılavuz, VUR tedavisinde risk analizi ile tanı ve tedavi aşamasındaki endikasyonları değerlendirerek pratik bir yaklaşım sunmayı amaçlamaktadır. Kılavuz paneli çoğu senaryoyu bir tabloda özetlemeye çalışsa da, oldukça kalabalık bir tablo ortaya çıkarmıştır. Kılavuz panelinin ortak görüşü, VUR hastalığında basit ve pratik bir yaklaşım ortaya koymaya çalışmanın böyle komplike bir patolojide oldukça zor olduğu yönündedir [870].

3.14.1 *Epidemiyoloji, etiyoloji ve patofizyoloji*

VUR; renal skar oluşumu, hipertansiyon ve böbrek yetmezliği gibi ciddi sonuçlanabilecek etkileri olan anatomik ve/veya fonksiyonel bir hastalıktır. Reflüsü olan hastalar, değişken ciddiyette semptomlar ile başvurabilmektedir, hastaların çoğunda renal skar gelişimi olmamakta ve herhangi bir girişim gereksinimi duyulmamaktadır [871]. VUR çocuklarda sık rastlanan ürolojik bir anomalidir, insidansı yaklaşık %1'dir.

Hastalık yönetiminde ana amaç böbrek fonksiyonlarını korumak ve pyelonefrit riskini azaltmaktır. Her hasta için risk faktörlerini tanımlamak ve analiz etmek (cinsiyet, yaş, reflü derecesi, alt üriner sistem disfonksiyonu, anatomik anomaliler ve böbreğin durumu) üriner sistem enfeksiyonu ve renal skar gelişim riski olan hastaları ayırt etmeyi sağlar. VUR hastalığının optimal yönetiminde tanısal tetkikler, tedavi (medikal, endoskopik veya cerrahi) ve tedavi zamanlaması konularında fikir ayrılıkları devam etmektedir.

Hastaların çoğu üriner sistem enfeksiyonu semptomları olmadan başvurur. İnvaziv tanısal prosedürler sadece klinik olarak endikasyon var ise yapıldığı için VUR'un tam prevalansı bilinmemektedir. Asemptomatik çocuklarda VUR prevalansı %0.4-1.8 olarak tahmin edilmektedir [872]. VUR açısından taranan, prenatal US ile hidronefroz tanısı alan çocuklarda prevalans %16.2 (%7-35) bulunmuştur [873]. Kardeşi VUR tanısı alan çocuklarda VUR gelişme riski %27.4 (%3-51), ebeveynlerinde VUR tanısı olan çocuklarda insidans %35.7 (%21.2-61.4) bulunmuştur [873].

Kardeş taraması ile saptanan reflü hastalığı daha düşük evre [781] ve daha erken rezolüsyon [874] ile ilişkilidir. Kardeşlerde üriner sistem enfeksiyonu sonrasında saptanan reflüde genellikle derece daha yüksek ve reflü nefropati insidansı daha yüksektir (özellikle kardeş erkek ve ilk VUR tanısı alan kardeşte reflü derecesi yüksek ise) [875]. Üriner sistem enfeksiyonu geçiren çocuklarda VUR insidansı çok daha yüksektir (yaşa göre %30-50). İdrar yolu enfeksiyonları anatomik farklılıklar nedeniyle kız çocuklarda erkeklere göre daha sıktır. Üriner sistem enfeksiyonu olan çocuklarda ise, erkek olanlarda VUR olma ihtimali kızlara göre daha yüksektir (%29-%14). Erkek çocukların daha erken yaşta saptanan daha yüksek dereceli reflüsü olma ihtimali daha yüksektir, bununla birlikte hastalığın spontan rezolüsyon ihtimali de daha yüksektir [876-879].

Alt üriner sistem disfonksiyonu ve VUR arasında sık birliktelik bulunmaktadır [880]. Alt üriner sistem disfonksiyonu; urgency, urge inkontinans, zayıf idrar akımı, kesik işeme, sık idrara çıkma ve üriner sistem enfeksiyonlarını içeren alt üriner sistem semptomlarını (AÜSS) tarif etmektedir. Bu semptomlar mesanenin dolma ve doşaltımında disfonksiyonu göstermekte ve bağırsak problemlerine eşlik edebilmektedir [880]. Bazı çalışmalar alt üriner sistem disfonksiyonu olan çocuklarda VUR prevalansını %40-60 olarak tanımlamıştır. İsveç'te hazırlanıp yayınlanmış bir reflü çalılşması %34 hastada alt üriner sistem disfonksiyonu olduğunu göstermiş ve hastaların subgruplara ayrılması ile %9 hastada aşırı aktif mesane (AAM) ve %24 hastada işeme fazı disfonksiyonu olduğunu göstermiştir [882].

VUR hastalığının spontan rezolüsyonu, tanı anındaki yaş, cinsiyet, derece, lateralite, klinik prezentasyon ve anatomi ile ilişkilidir [874]. VUR hastalığının daha hızlı rezolüsyonu, tanı anında bir yaşından küçük olmak, düşük reflü derecesi (evre 1-3) ve prenatal USG'de hidronefroz veya kardeş reflüsü nedeniyle tarama ile saptanmış olmak ile ilişkilidir. Konjenital yüksek dereceli VUR hastalığında ilk yılda spontan rezolüsyon ihtimali yüksektir. Birkaç İskandinav çalışmasında, ilk yılda yüksek dereceli reflünün spontan rezolüsyonu %25'ten daha yüksek olarak raporlanmış, ve bu, sütçocuğu çağından sonraki rezolüsyon oranından daha yüksektir [882-884].

Renal kortikal anomali varlığı, mesane disfonksiyonu ve febril üriner sistem enfeksiyonları, reflü rezolüsyonunun negatif prediktif faktörleridir [885-887].

VUR'a bağlı dilatasyonda progresyon olması, akut pyeloneftit ve renal skar gelişim riskini artırmaktadır. Tedavi edilmemiş rekürren üriner sistem enfeksiyonlarının somatik gelişim ve çocuğun medikal durumuna negatif etkisi olmaktadır. Semptomatik VUR hastalığı olan çocukların %10-40 kadarında renal skar mevcuttur; bu durum konjenital displazi ve/veya post-enfeksiyöz hasar ile ilişkilidir [888-890].

Farklı hasta gruplarında skar sıklığı değişkendir. Daha yüksek dereceli VUR hastalığı olanlarda renal skar oranları artmaktadır. Prenatal hidronefrozu olan hastaların %10'unda renal skar gelişimi olmaktadır [891-896]; alt üriner sistem disfonksiyonu olan hastalarda ise bu oran %30'u bulmaktadır [657, 890, 897]. Renal skar oluşumu, böbrek gelişim ve fonksiyonunu olumsuz etkileyebilmekte ve bilateral skar oluşumu böbrek yetmezliği riskini artırmaktadır. Reflü nefropati (RN) çocukluk çağı hipertansiyonunun en sık nedeni olabilir. Prospektif çalışmalar RN olan çocukların %10-20'sinde hipertansiyon veya son dönem böbrek hastalığı geliştiğini göstermiştir [898].

3.14.2 ***Tanısal Değerlendirme***

Tanısal tetkiklerin amacı çocuğun sağlık ve gelişim durumunu, üriner sistem enfeksiyonu varlığını, böbrek fonksiyon durumunu, VUR varlığını ve alt üriner sistem semptomlarını değerlendirmek olmalıdır. Temel tanısal değerlendirme; detaylı tıbbi öykü (aile öyküsü, AÜSS sorgulaması), kan basıncı ölçümü dahil fizik muayene, tam idrar tahlili (proteinüri değerlendirilmesi için), idrar kültürü ve bilateral renal parankim hastalığı olanlarda serum kreatinin ölçümüni içerir.

Standar tanısal görüntülemeler üriner US, VCUG ve nükleer renal taramaları içerir. VUR'da standart tanı yöntemi özellikle de başlangıç değerlendirmesinde VCUG'dir. VCUG, anatomik detay vermekte ve VUR derecelendirmesine olanak sağlamaktadır [899]. 1985 yılında, Uluslararası Reflü Çalışma Komitesi VUR sınıflaması sistemi tanımlamıştır [900, 901] (Tablo 2). Derecelendirme sistemi önceki iki sınıflamayı birleştirmekte ve üreter, renal pelvis ve kalikslerin VCUG'da retrograd dolum ve dilatasyon derecesini değerlendirmektedir [901].

Reflü tanısında radyonüklid değerlendirmelerin VCUG'a kıyasla daha az radyasyon maruziyeti olmakla birlikte, anatomik detaylar daha az belirgindir [902]. VUR tanısında güncel çalışmalar, 'voiding US' ve

'manyetik rezonans VCUG' tetkiklerinin iyi sonuçlar verdiğini göstermektedir [903-905]. Farklı ultrason kontrast maddelerinin intravezikal instilasyonu ile yapılan kontrastlı voiding urosonografi ile iyonize radyasyondan kaçınarak konvansiyonel VCUG ile benzer, yüksek sensitiviteli sonuçlar alındığı görülmüştür [459, 906]. İyonize radyasyon ve invaziv doğasına rağmen konvansiyonel VCUG hala altın standart tetkik olarak kabul edilmektedir. Bunun nedeni ise VUR derecelendirmesine daha iyi olanak sağlaması ile mesane ve üretra anatomisini daha iyi değerlendirme şansı vermesidir.

Tablo 2: Uluslararası Reflü Çalışma Komitesine göre VCUG ile VUR tanı derecelendirme sistemi

Derece 1	Reflü renal pelvise ulaşmaz; üreter dilatasyon derecesi değişken
Derece 2	Reflü renal pelvise ulaşır; toplayıcı sistem dilatasyonu yok; forniksler normal
Derece 3	Hafif veya orta üreter dilatasyonu, kinkleşme olabilir veya olmayabilir; orta derece toplayıcı sistem dilatasyonu; normal veya minimal deforme forniksler
Derece 4	Kinkleşme eşliğinde veya olmaksızın orta derece üreter dilatasyonu; orta derece toplayıcı sistem dilatasyonu; papilla görünümü hala belirgin fakat küntleşmiş forniksler
Derece 5	Üreterin belirgin kinkleşme ve dilatasyonu, toplayıcı sistemin belirgin dilatasyonu; papillalar görünür değil, intraparankimal reflü mevcut

Renal korteksin görüntülemesi ve böbreklerin sepere fonksiyonunun gösterilmesinde Dimerkaptosüksinik asit en iyi nükleer ajandır. Dimerkaptosüksinik asit (DMSA) proksimal renal tübül hücreleri tarafından emilir ve renal parankim fonksiyonunun iyi bir belirtecidir. Akut inflamasyon veya skarlaşma olan alanlarda DMSA emilimi kötüdür ve buralar soğuk alanlar olarak görünür. DMSA sintigrafileri bu nedenle renal skarlaşmayı tanımak ve takip etmekte kullanılır. Tanı anında bazal DMSA tetkiki yapılması takip sürecinden karşılaştırmalı tetkik etme olanağı verir [908]. DMSA ayrıca şüpheli akut pyelonefrit durumunda da tanısal araç olarak kullanılabilmektedir [909]. Akut üriner sistem enfeksiyonu sırasında normal DMSA sintigrafi sonucu böbrek hasarı riskinin düşük olduğunu düşündürür [909, 910].

Videoürodinami çalışmaları, sadece sekonder reflüden şüphelenilen; örneğin spina bifidalı veya VCUG sonucunda PUV şüphesi olan erkek çocuklarda önemlidir. AÜSS varlığında, tanı ve takipte noninvaziv testler çoğunlukla yeterli olmaktadır (işeme günlükleri, US, üroflovmetri) [880]. Reflü değerlendirmesinde sistoskopinin rolü tedaviyi etkileyebilecek infravezikal obstrüksiyon veya üreteral anomaliler ile sınırlıdır.

3.14.2.1 Prenatal hidronefroz tanısı ile başvuran infantlar

Prenatal hidronefroz tanısı almış çocuklarda üriner sistemin ultrasonografisi ile tanısal değerlendirme testidir. Noninvaziv olması ve böbrek yapısı, boyutu, parankim kalınlığı ve toplayıcı sistem dilatasyonu hakkında güvenilir bilgi vermesi önemlidir [911, 912]. Ultrasonografi, yenidoğanın erken oligürisi nedeniyle doğumdan sonraki ilk haftaya ertelenmelidir. Mesaneyi ve böbrekleri yeterli derecede değerlendirmek gereklidir. Toplayıcı sistemde mesane dolu ve boş halde iken görülen dilatasyon VUR tanısı için önemli bilgi vermektedir. Mesane duvar kalınlığı ve konfigürasyonu alt üriner sistem disfonksiyonu ve reflü için indirekt bulgu olabilir. Postnatal US'de hidronefroz olmaması belirgin obstrüksiyonu ekarte etmekle birlikte VUR tanısını dışlamamaktadır.

Dikkatli US incelemeler ile takip gereksiz invaziv ve radyasyon maruziyetine sebebiyet veren tetkiklerden kaçınmayı sağlamaktadır. Hayatın ilk bir veya iki ayında yapılan ilk iki US görüntülemesi renal patoloji varlığını saptamakta yüksek derecede güvenilirdir. Ardışık iki üriner US'de patoloji saptanmayan infantlarda VUR tanısı nadirdir; bununla birlikte VUR olsa bile çoğunlukla düşük derecelidir [891, 913]. VUR varlığı için hidronefroz derecesi güvenilir bir parametre değildir; fakat ileri derece hidronefroz varlığında kortikal anomali ihtimali daha yüksektir [873]. US'de kortikal anomali varlığı (kortikal incelme, düzensizlik ve ekojenite artışı) VCUG ile VUR değerlendirmesi yapılması gerektiğini gösterir [873]. DMSA, US ile tanı alan kortikal anomalilerin daha güvenilir ve kuantitatif ölçümüne olanak tanır.

US'de Bilateral ileri derece hidronefroz, üreterosel, üreteral dilatasyon ve anormal mesane bulguları halinde VUR ihtimali arttığı için VCUG önerilmektedir. Diğer tüm durumlarda reflü saptamak için VCUG kullanımı opsiyoneldir [873, 893, 914-916].

Prenatal hidronefroz tanısı almış olan infantlarda rekürren semptomatik üriner sistem enfeksiyonu durumunda VCUG ile değerlendirme göz önüne alınmalıdır [915]. Ağır hidronefrozu olan veya hidronefrozu progrese olan hastalarda obstrüksiyonu ekarte etmek amacıyla ileri değerlendirme gerekmektedir.

3.14.2.2 Reflü hastalarının kardeşleri ve çocukları

Asemptomatik kardeş ve çocukların taraması tartışmalıdır. Bazı yazarlar VUR tanısının erken koyulmasının üriner sistem enfeksiyonları ve renal skarlaşmayı azaltacağını savunurken; diğerleri ise klinik anlamlı olmayan reflü hastalığında gereksiz tedavi oranını ciddi olarak artıracağını düşünmektedir. Tarama programlarında reflü hastalarının kardeşlerinde VUR oranı %27.4 iken çocuklarında %35.7 olarak bulunmuştur [907]. Renal kortikal anomaliler %19.3 (%11-54) hastada bulunurken, semptomatik ve asemptomatik çocukların %27.8'inde renal hasar bulunmuştur. Sadece asemptomatik kardeşlerde renal hasar %14.4 (%0-100) oranında gösterilmiştir. Erken tanı ve tedavi, renal hasarın artışını engellemekte geç taramaya göre daha efektif iken [873, 875, 917, 918], tüm kardeşler ve çocuklarda tarama eldeki kanıtlar ışığında önerilememektedir. Taramalar ile ilgili yeterli RCT bulunmaması, klinik sonuçlar ile kanıtlı kılavuz önerileri hazırlanmasını zorlaştırmaktadır.

3.14.2.3 Pediatrik VUR taraması için öneriler

Öneriler	Öneri derecesi
VUR tanılı çocukların ailelerini hastanın kardeşleri ve çocuklarında yüksek VUR prevalansı hakkında uyarın.	Güçlü
Kardeş taraması için renal US kullanın.	Güçlü
US'de renal skar bulgusu veya üriner sistem enfeksiyonu öyküsü var ise VCUG uygulayın.	Zayıf
Tuvalet eğitimini tamamlamış çocuklarda VUR taraması yapmayın.	Zayıf

3.14.2.4 Ateşli üriner sistem enfeksiyonu geçiren çocuklar

0-2 yaşta kanıtlı febril üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE) geçiren çocuklarda, reflü tanısı için hasta seçim kriterlerinin belirlenmesindeki zorluktan dolayı, en güvenli yöntem rutin VCUG uygulamasıdır. Febril ÜSE ve anormal renal bulguları olan çocuklarda renal skar gelişim riski yüksektir ve tamamı reflü açısından değerlendirilmelidir [462]. Reflü tanısı koyulması halinde, ileri değerlendirme amacıyla DMSA kullanımı geleneksel hale gelmiştir.

Alternatif 'top-down' yaklaşımı da günümüzde bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu yaklaşımda febril ÜSE sonrası erken dönemde DMSA taraması yapılarak pyelonefrit varlığı değerlendirilir ve renal patoloji izlenirse VCUG uygulanır. Normal DMSA sonucunu takiben VCUG yapılmaması, %5-27 VUR vakasını atlamakla birlikte, kaçırılan bu hastaların düşük evreli olacağı düşünülmektedir. Bununla birlikte normal DMSA sonrasında VCUG uygulanmaması, taranan hastaların %50'den fazlasında gereksiz VCUG tetkiki yapılmasını engellemektedir [452, 919-921].

3.14.2.5 Alt üriner sistem semptomları ve vezikoüreteral reflüsü olan çocuklar

Alt üriner sistem disfonksiyonunun (AÜSD) tanımlanması VUR hastalarında önemlidir. AÜSD eşlik eden reflünün AÜSD düzeltilmesi sonrasında daha hızlı rezolüsyonu olduğu önerilmektedir, bununla birlikte AÜSD olan çocuklarda ÜSE ve renal skar gelişme riski daha yüksektir [879, 922]. İki durumun birlikte bulunması VUR hastalarında araştırılmalıdır. AÜSD düşündürecek semptomlar olması (urgency, alt ıslatma, kabızlık, idrar tutma manevraları), detaylı öykü ve muayene gerektiğini gösterir. Bu hastalarda işeme günlükleri, üroflovmetri, rezidü idrar tayini altta yatan AÜSD varlığını güvenilir olarak tanımak için gereklidir.

Tuvalet eğitimini tamamlamış çocuklarda, izole VUR'u olanlara göre AÜSD ve VUR birlikteliği olanlarda rekürren ÜSE gelişim riski daha yüksektir [490].

AÜSD varlığında, genellikle düşük dereceli VUR ve normal US eşlik etmektedir. Bu nedenle tüm AÜSD hastalarında rutin VCUG önerilmemektedir. Febril ÜSE halinde ise detaylı araştırma gerekmektedir. AÜSD ve VUR birlikteliği, iki durumun da değerlendirilmesini sağlayan videoürodinami (VDUS) kullanımının faydalı olacağını düşündürmektedir. AÜSD ve febril ÜSE öyküsü olan çocuklarda mevcut ise VDUS önerilmektedir. Ayrıca, AÜSD varlığı halinde standart tedavinin başarısız olduğu çocuklar da ürodinamik çalışma ile değerlendirilmelidir. Bu durumda, ürodinamik çalışmaları VCUG ile birleştirmek yüksek derecede önerilmektedir.

3.14.3 ***Hastalık yönetimi***

İki ana tedavi yaklaşımı bulunmaktadır: konservatif (cerrahi dışı ve cerrahi)

3.14.3.1 Cerrahi dışı tedavi

Konservatif tedavinin amacı febril ÜSE gelişimini engellemektir. Bu doğrultuda anlaşılması gerekenler;

- Vezikoüreteral reflünün özellikle genç ve düşük dereceli reflüsü olan hastalarda spontan rezolüsyonu olduğu
- 4-5 yıllık takiplerde 1. ve 2. derece VUR'un %80 oranında ve 3. ve 4. derece reflünün %30-50 oranında düzeldiği

- Bilateral yüksek dereceli reflü durumunda spontan rezolüsyon ihtimalinin düşük olduğu [923]
- Vezikoüreteral reflünün hastalarda enfeksiyon olmaması ve alt üriner sistem fonksiyonlarının normal olması halinde böbreğe zarar vermediği
- Küçük skarların hipertansiyon, böbrek yetmezliği veya gebelik problemlerine sebep olmadığı; bunların çoğunlukla ciddi böbrek hasarı durumunda ortaya çıktığı
- Konservatif yaklaşımda bekle-gör, intermittan veya devamlı antibiyotik profilaksisi ve AÜSD varlığı halinde mesane rehabilitasyonunun bulunduğu [657, 922, 924-926]
- Normal çocuklarda enfeksiyon riskini azaltması nedeniyle erken yaşta sünnetin konservatif yaklaşıma dahil olduğu [927].

3.14.3.1.1 Takip

Görüntüleme yöntemleri ile (VCUG, nükleer sistografi, DMSA taraması) rutin takip, spontan rezolüsyon ve böbrek durumu takibini sağladığı için konservatif yönetimin bir parçasıdır. Konservatif tedavi, profilaksiye rağmen febril ÜSE gelişmesi durumunda bırakılmalı ve müdahale açısından hasta değerlendirilmelidir.

3.14.3.1.2 Devamlı antibiyotik profilaksisi

VUR, ÜSE riskini artırmakta ve özellikle AÜSD eşlik etmesi halinde renal skarlaşma için risk teşkil etmektedir. Birçok prospektif çalışma, devamlı antibiyotik profilaksisinin rekürren ÜSE ve renal skarlaşmayı engellemedeki rolünü değerlendirmiştir.

Her VUR hastasında antibiyotik profilaksisinin gerekli olmadığı bilinmektedir [928-930]. Çalışmalar düşük dereceli reflüde devamlı antibiyotik profilaksisisin etkinliğinin az olduğunu göstermiştir. Devamlı antibiyotik profilaksisi, 3. ve 4. derece reflü hastalığında rekürren ÜSE gelişimini engellemekle birlikte; renal skar gelişimini önlemedeki yeri kanıtlanmamıştır. Tuvalet eğitimini tamamlamış çocuklarda ve AÜSD varlığı halinde devamlı antibiyotik profilaksisinin etkinliği daha yüksektir [930-935]. RIVUR çalışması; en geniş çaplı, randomize, plasebo kontrollü, çift kör ve multisentrik araştırmadır. Bu çalışmada 2-72 aylık 607 tane derece 1-4 reflü hastalığı olan çocuk takip edilmiştir. RIVUR çalışması, profilaksinin rekürren ÜSE riskini %50 azalttığını fakat renal skar gelişimi ve sonuçlarını (hipertansiyon ve böbrek yetmezliği) etkilemediğini, ayrıca antibiyotik direncini artırdığını göstermiştir. AÜSD yokluğunda 3. ve 4. dereceli reflü hastalığında profilaksinin yeri belirlenememiştir [936-939]. RIVUR çalışma verilerinin ek değerlendirmesinde ise yüksek risk grubu tanımlanmıştır. Bu grup; sünnetsiz erkek çocuklar, mesane ve bağırsak disfonksiyonu olanlar ve ileri derece reflüsü olanlar olarak tanımlanmış ve bu gruptaki hastaların antibiyotik profilaksisinden belirgin fayda göreceği saptanmıştır. Bu grup için selektif profilaksi önerilmektedir [940].

Devamlı antibiyotik profilaksisi gerekmeyen hastaların seçimi zor ve risklidir. Çoğu vakada profilaksi kullanımı daha güvenli bir yaklaşım olabilmektedir. Karar aşamasında ÜSE risk faktörleri değerlendirilmelidir (genç yaş, yüksek dereceli VUR, tuvalet eğitim durumu, AÜSD varlığı, kadın cinsiyet, sünnet durumu). Literatürde devamlı antibiyotik profilaksi kullanım süresi ile ilgili güvenilir veriler bulunmamakta olup, pratik yaklaşımda çocukların tuvalet eğitimi tamamlanana ve AÜSD olmadığı anlaşılana kadar devam edilmesi önerilmektedir. Profilaksi, AÜSD ve VUR olan hastalarda zorunludur. Profilaksi tamamlanması sonrasında ÜSE için aktif izlem yapılması gereklidir. Takip şeması ve anti-reflü müdahale uygulanması kararı veya devamlı antibiyotik profilaksisinin durdurulması kararı şahsi tercihlerle ve hasta ile ebeveynlerinin yaklaşımına göre şekillenmelidir. Tüm avantaj ve dezavantajların aile ile detaylı olarak tartışılması önerilmektedir.

3.14.3.2 Cerrahi tedavi

Cerrahi tedavi endoskopik bulking ajan enjeksiyonları veya üreteral re-implantasyonu içermektedir.

3.14.3.2.1 Subüreterik bulking ajan enjeksiyonu

Biyoçözünür maddelere ulaşımın kolaylığının artması ile, endoskopik subüreterik bulking ajan enjeksiyonunun uzun dönemli antibiyotik profilaksisi ve açık cerrahi müdahalelere bir alternatif olmasına sebep olmuştur. Sistoskop eşliğinde submukozal olarak üreterin intramural kısmına bulking ajanlar enjekte edilir. Bulking ajanın enjeksiyonu, üreter orifisi ve distal üreteri yükselterek koaptasyonu artırır. Sonuçta, lümen daralır ve idrarın üretere reflüsü antegrad akıma izin verecek şekilde önlenmiş olur.

Son iki dekatta birkaç farklı bulking ajan kullanılmıştır. Bunlar arasında politetrafloroetilen (PTFE veya Teflon™), kollajen, otolog yağ doku, polidimetilsiloksan, silikon, kondrositler, dekstranomer/hyalüronik asit solüsyonu (Deflux™, Dexell) ve daha güncel olarak poliakrilat polialkol (Vantris) bulunmaktadır [941, 942].

En iyi sonuçlar PTFE ile alınmasına rağmen [943], partikül migrasyonu hakkındaki çekinceler PTFE'nin çocuklarda kullanım onayı almasını engellemiştir [944]. Biyouyumlu olmasına rağmen kollajen ve kondrositlerin uygulanması iyi sonuçlar vermemiştir. VUR hastalığı olan çocuklarda Deflux™ kullanımı FDA

tarafından 2001 yılında kabul edilmiştir. Başlangıçta yapılan klinik çalışmalar bu maddenin kullanımının reflü tedavisinde efektif olduğunu göstermiştir [945]. Uzun dönemli çalışmaların sonucunda 2 yıllık takiplerde %20'lere varan rekürrens oranı olduğu görülmüştür [930]. 5527 hasta ve 8101 böbreğin değerlendirildiği bir metaanalizde [946], 1. ve 2. dereceli reflüde tek tedavi sonrasında rezolüsyon oranı %78.5, 3. derecede %72, 4. derecede %63 ve 5. derece reflüde %51 olarak bulunmuştur. İlk enjeksiyonun başarısız olduğu durumlarda, ikinci enjeksiyonun başarı oranı %68 ve üçüncü enjeksiyonun başarı oranı %34 olarak bulunmuştur. Bir veya daha fazla enjeksiyonun toplam başarı oranı %85 olarak görülmüştür. Duplike sistemlerde başarı oranı tek sisteme göre daha düşük (%50'ye %73) ve nöropatik mesanelerde normal mesanelere göre daha düşük (%62'ye %74) bulunmuştur.

Reflünün endoskopik tedavisi sonrasında uzun dönem takiplerde üreterovezikal bileşke (UVJ) obstrüksiyonu olabilmektedir. Yüksek dereceli reflü ve dilate üreterleri olan hastalarda geç obstrüksiyon riski daha fazladır. Bulking ajan olarak poliakrilat-polialkol kopolimeri kullanıldığı zaman geç obstrüksiyon daha sık görülmektedir [947-949].

Endoskopik anti-reflü tedavilerin etkinliğinin klinik kanıtlanması metodolojik olarak uygun çalışmaların azlığından etkilenmektedir. Üç tedavi kolunun karşılaştırıldığı (endoskopik enjeksiyon, antibiyotik profilaksisi ve profilaksi olmaksızın aktif izlem) en güncel prospektif randomize kontrollü çalışmalarda, takip edilen 1 ile 2 yaş arası, 3. ve 4. derece reflüsü olan 203 çocukta; endoskopik tedavinin 2 yıllık takiplerde en yüksek rezolüsyon oranlarına sahip olduğu görülmüştür (endoskopik tedavi kolunda %71, profilaksi grubunda %39 ve tedavisiz izlem grubunda %47). 2 yıllık takipte endoskopik tedavi sonrası nüks %20 oranında saptanmıştır. Febril USE ve skar gelişimi en yüksek olarak aktif izlem grubunda saptanmıştır (%57). Yeni skar gelişim oranı endoskopik tedavi grubunda %7 iken antibiyotik profilaksi grubunda %0 saptanmıştır [950]. Bu bulguları kanıtlamak için daha uzun dönemli ve kapsamlı çalışmalar gerekmektedir.

3.14.3.2.2 Açık cerrahi teknikler

Reflünün cerrahi tedavisinde çeşitli intra ve ekstravezikal tedaviler tanımlanmıştır. Farklı metodların birbirine spesifik avantaj ve komplikasyonları olmasıyla birlikte, hepsinin ortak noktarı üreterin submukozal yerleştirilmesi ile intramural kısmının uzatılmasıdır. Tüm tekniklerde düşük komplikasyonlar oranı ve mükemmele yakın başarı oranları saptanmıştır (%92-98) [951].

Cohen tarafından tariflenen çapraz trigonal reimplantasyon, en popüler ve güvenilir açık prosedürdür [949]. Bu prosedürdeki temel tartışma noktarı, çocukların yaşı ilerlediği zaman ihtiyaç halinde üreterlere endoskopik ulaşımın zorluğudur. Alternatif olarak suprahiatal reimplantasyon (Politano-Leadbetter tekniği) ve infrahiatal reimplantasyon (Glenn-Anderson tekniği) geilştirilmiştir. Ekstravezikal bir teknik (Lich-Gregoir) planlandığı zaman, preoperatif sistoskopi yapılması ve mesane mukozası ve üreterlerin yerleşim ve konfigürasyonu değerlendirilmelidir. Bilateral reflü durumunda, intravezikal anti-reflü prosedürler ekstravezikal reflü cerrahilerinin geçici postoperatif idrar retansiyonu riskinden dolayı tercih edilmelidir [952]. Sonuç itibariyle, tüm cerrahi teknikler çok yüksek ve benzer başarı oranlarına sahiptir.

3.14.3.2.3 Laparoskopik ve robot yardımlı teknikler

Transperitoneal, ekstravezikal ve pnömovezikoskopik intravezikal üreteral reimplantasyon teknikleri hakkında, tekniklerin kolaylığını tarifleyen birçok vaka serisi yayınlanmıştır. Robot yardımlı birden fazla anti-reflü cerrahi uygulanmıştır ve ekstravezikal yaklaşım sıklıkla uygulanmaktadır. Başlangıç çalışmaları açık cerrahi onarım ile benzer sonuçlar verse de; güncel bir metaanalizde (Robotic Assisted Laparoscopic Ureteral Reimplantation – RALUR) sonuçların birbirinden oldukça farklı olabildiği ve açık cerrahiye karşı daha düşük başarı oranları olduğu gösterilmiştir. Cerrahi süresi, maliyet ve ikincil müdahalelere sebebiyet veren postoperatif komplikasyonların robot yardımlı tekniklerde açık cerrahi tekniklere göre daha fazla; fakat postoperatif ağrı ve hastanede yatış süresinin daha az olduğunu gösterilmiştir [953-956].

Ayrıca, laparoskopik ve robot yardımlı tekniklerin endoskopik tedavilere göre daha invaziv oluşu ve açık cerrahiye karşın belirgin avantajları olmaması halen tartışma konusudur. Güncel yaklaşımda, laparoskopik tedaviler rutin olarak önerilememektedir. Yeterli deneyimi olan merkezlerde alternatif tedavi yöntemleri olarak önerilmesi uygundur [927, 957-965].

3.14.4 *Çocukluk çağında vezikoüreteral reflü yönetimi için kanıt ve önerilerin özeti*

Kanıtların özeti
Asemptomatik düşük derecesi (1-3) reflünün böbrekleri normal olan çocuklarda düzeltilmesinin belirgin bir faydası yoktur.
Farklı risk gruplarında farklı tedavi yaklaşımları gerekmesi nedeniyle, geleneksel yaklaşım olan tanıdan hemen sonra medikal tedavi başlanması ve skar oluşumu ya da yeni gelişen enfeksiyonlarda müdahale planlanması yaklaşımı gözden geçirilmelidir.
Yüksek dereceli (4-5) reflü hastaları cerrahi tdavi açısından değerlendirilmelidir. Cerrahinin zamanı ve tipi hakkında ortak karar yoktur. Yüksek dereceli reflülerde açık cerrahinin endoskopik tedaviye göre daha iyi sonuçları olmakla birlikte daha düşük derecelerde endoskopik enjeksiyonların tatmin edici sonuçları vardır.
Yönetim şekli renal skar varlığı, klinik seyir, reflü derecesi, ipsilateral böbrek fonksiyonu, bilateralite mesane fonksiyonu, üriner sistemin ilişkili anomalileri, yaş, kompliyans ve aile tercihine bağlıdır. Febril ÜSE, yüksek dereceli reflü, bilateralite ve kortikal anomaliler renal hastar için risk faktörleridir. AÜSD varlığı yeni skar gelişimi için ayrıca bir risk faktörüdür.

Öneriler	Öneri derecesi
Yaşamın ilk bir yılında tanı alan tüm hastalara reflü derecesi veya renal skar varlığından bağımsız olarak devamlı antibiyotik profilaksisi önerin.	Zayıf
Yeni gelişen enfeksiyonlarda hızlı ve IV antibiyotik tedavisi önerin.	Güçlü
Sık enfeksiyon geçiren hastalara definitif cerrahi veya endoskopik tedavi önerin.	Zayıf
Yüksek dereceli reflüsü olan hastalarda açık cerrahi, düşük dereceli reflüsü olan hastalarda endoskopik tedavi önerin.	Güçlü
Başlangıçta 1-5 yaş arası tüm çocukları konservatif takip edin.	Güçlü
Bir yaşından büyük, yüksek dereceli reflü veya anormal böbrek parankimi olan çocuklara cerrahi tedavi önerin.	Zayıf
Asemptomatik düşük dereceli reflüsü olan çocuklara profilaksi olmadan yakın izlem önerin.	Güçlü
Tuvalet eğitimi sonrası çocukları mutlaka AÜSD açısından detaylı değerlendirin. AÜSD varlığı halinde başlangıç tedavisi mutlaka ona yönelik olmalıdır.	Güçlü
Ebeveynler izlem yerine definitif tedavi istiyorlarsa cerrahi onarım önerin.	Güçlü
En uygun yaklaşımı şunların varlığına göre belirleyin: • renal skar varlığı • klinik seyir • reflü derecesi • ipsilateral böbrek fonksiyonu • bilateralite • mesane fonksiyonu • üriner sistemin ilişkili anomalileri • yaş ve cinsiyet • kompliyans • ebeveyn tercihi Risk faktörleri ve takip için tablo 3'e bakınız.	Zayıf
Renal fonsiyon bozukluğu olan hastalarda daha agresif ve multidisipliner yaklaşım gereklidir.	Güçlü

Tablo 3: Farklı risk gruplarına göre yönetim ve takip

Risk grubu	Başvuru	Başlangıç tedavisi	Yorum	Takip
Yüksek	Tuvalet eğitimi sonrası yüksek dereceli reflüsü (4-5), anormal böbrekleri veya AÜSD olan semptomatik erkek veya kız çocuklar	Başlangıç tedavisi her zaman AÜSD için devamlı antibiyotik profilaksisidir; yeni gelişen enfeksiyon veya persistan reflü için müdahale düşünülmelidir.	Erken müdahale gerekme ihtimali yüksektir.	ÜSE ve AÜSD için daha agresif takip; 6 ay sonra tam yeniden değerlendirme
Yüksek	Tuvalet eğitimi sonrası yüksek dereceli reflüsü (4-5), anormal böbrekleri olan ve AÜSD olmayan semptomatik erkek veya kız çocuklar	Müdahale gerekliliği değerlendirilmelidir.	Açık cerrahinin endoskopik tedaviye göre başarı oranı daha yüksektir.	Endikasyon halinde postoperatif VCUG; ergenlik sonrasına kadar böbrek durumunun takibi
Orta	Tuvalet eğitimi öncesi yüksek dereceli reflü ve anormal böbrekleri olan semptomatik erkek veya kız çocuklar	Başlangıç tedavisi devamlı antibiyotik profilaksisidir. Yeni gelişen enfeksiyon veya persistan reflü halinde müdahale değerlendirilmelidir.	Erkeklerde spontan rezolüsyon oranı daha yüksektir.	ÜSE/hidronefroz açısından takip; 12-24 ay sonra tam yeniden değerlendirme
Orta	Yüksek dereceli reflüsü veya anormal böbrekleri olan semptomatik hastalar (prenatal hidronefroz tanısı alanlar veya kardeşler)	Başlangıç tedavisi devamlı antibiyotik profilaksisidir. Yeni gelişen enfeksiyon veya persistan reflü halinde müdahale değerlendirilmelidir.		ÜSE/hidronefroz açısından takip; 12-24 ay sonra tam yeniden değerlendirme
Orta	Tuvalet eğitimi sonrası yüksek dereceli reflüsü, normal böbrekleri ve AÜSD olan semptomatik erkek veya kız çocuklar	Başlangıç tedavisi her zaman AÜSD için devamlı antibiyotik profilaksisidir; yeni gelişen enfeksiyon veya persistan reflü için müdahale düşünülmelidir.	Üroterapiye rağmen persistan AÜSD halinde müdahale değerlendirilmelidir. Müdahale seçimi tartışmalıdır.	ÜSE ve AÜSD açısından, böbrek durumu açısından takip; başarılı üroterapi sonrası tam yeniden değerlendirme
Orta	Tuvalet eğitimi sonrası düşük dereceli reflüsü, anormal böbrekleri olan, AÜSD olan veya olmayan semptomatik erkek veya kız çocuklar	Tedavi seçimi tartışmalıdır. Endoskopik tedavi seçenek olabilir. AÜSD tedavisi gereklilik halinde verilmelidir.		ÜSE, AÜSD ve böbrek durumu açısından ergenlik sonrasına kadar takip
Orta	Normal böbrekleri, düşük dereceli reflüsü ve AÜSD olan tüm semptomatik hastalar	Başlangıç tedavisi her zaman AÜSD içindir; devamlı antibiyotik profilaksisi verilebilir.		ÜSE ve AÜSD açısından takip
Düşük	Normal böbrekleri, düşük dereceli reflüsü olan ve AÜSD olmayan tüm semptomatik hastalar	Tedavisiz izlem veya devamlı antibiyotik profilaksisi	Tedavi verilmemesi halinde hastalar enfeksiyon ihtimali hakkında bilgilendirilmelidir.	ÜSE açısından takip
Düşük	Normal böbrekleri ve düşük dereceli reflüsü olan tüm asemptomatik hastalar	Tedavisiz izlem veya infantlarda devamlı antibiyotik profilaksisi	Tedavi verilmemesi halinde hastalar enfeksiyon ihtimali hakkında bilgilendirilmelidir.	ÜSE açısından takip

3.15 Üriner Taş Hastalığı

*3.15.1 **Epidemiyoloji, etiyoloji ve patofizyoloji***

Pediatrik taş hastalığı, pediatrik üroloji pratiğinde önemli bir klinik problemdir. Rekürren doğası nedeniyle, altta yatan metabolik bozukluğu bulup tedavi etmek için tüm çaba sarf edilmelidir. Taşsızlığı sağlayarak yakın takip etmek oldukça önemlidir; fakat bu her zaman mümkün olmayabilir.

Mesane taşları gelişmemiş ülkelerde hala sık rastlanan bir problemdir ve genellikle amonyum asit ürat ve ürik asit taşlarıdır, bu da diyet faktörünün önemini göstermektedir [966]. Mesane augmentasyonu uygulanan hastalar %15'e varan risk ile bir diğer önemli grubu oluşturmaktadır [967].

Çocuklarda taşların insidans ve karakteristiği geniş coğrafik varyasyon göstermektedir. Üriner taş hastalığı rölatif olarak nadir bir hastalık olsa da, bazı bölgelerde sık olarak rastlanmaktadır. Pediatrik taş hastalığı Türkiye, Pakistan ve bazı Güney Asya, Afrika ve Güney Amerika ülkelerinde endemiktir. Bununla birlikte, güncel epidemiyolojik çalışmalar pediatrik taş hastalarının batı ülkelerinde de artışta olduğunu göstermektedir [968-970]. Pediatrik hastalarda görülen taşların çoğu (%70) kalsiyum okzalat taşıdır; fakat küçük çocuklarda enfeksiyon taşı görülme sıklığı daha fazladır [972].

*3.15.2 **Sınıflama Sistemleri***

Üriner taş oluşumu metabolik, anatomik ve enfeksiyon varlığı gibi faktörlerden etkilenen kompleks bir süreçtir.

3.15.2.1 Kalsiyum taşları

Kalsiyum taşları çoğunlukla kalsiyum okzalat veya kalsiyum fosfattan oluşmaktadır. Kalsiyumun (hiperkalsiüri) ve okzalatın (hiperokzalüri) süpersatürasyonu, sitrat (hipositratüri) veya magnezyum (hipomagnezemi) gibi inhibitörlerin azalmış konsantrasyonu kalsiyum okzalat taşlarının oluşumunda önemli rol oynamaktadır. Kalsiyum okzalatın yüksek oranda süpersatürasyonunun birden fazla taş hastalığında rol oynadığı gösterilmiştir [973].

Hiperkalsiüri: <60 kg bir çocukta 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımının 4 mg/kg/günden fazla olması (0.1 mmol/kg/gün) olarak tanımlanır. 3 aydan daha küçük infantlarda, normal kalsiyum atılımının üst sınırı 5 mg/kg/gün (0.125 mmol/kg/gün) olarak kabul edilmektedir [974].

Hiperkalsiüri idiopatik veya sekonder olarak sınıflandırılabilir. İdiopatik hiperkalsiüri; hiperkalsemiye sebebiyet verecek herhangi bir klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgunun olmaması haline verilen isimdir. Yüksek sodyum klorür alımı olan hastalarda üriner kalsiyum artabilir.

Sekonder hiperkalsiüri, artmış idrar kalsiyumuna sebep veren bilinen bir süreç olmasına verilen isimdir. Sekonder hiperkalsemik hiperkalsiüride, yüksek serum kalsiyum seviyesi artmış kemik rezorpsiyonuna (hiperparatiroidizm, hipertiroidizm, immobilizasyon, asidoz, metastatik hastalık) veya artmış gastrointestinal emilime (vitamin d hipervitaminozu) bağlı olabilir [975].

Hiperkalsiüri taramasında idrar kalsiyumunun kreatinine oranı kullanılabilir. Çocuklarda normal kalsiyum/kreatinin oranı 0.2'dir. Hesaplanan oran 0.2'nin üzerinde ise, testin tekrarlanması önerilir. Yenidoğan ve infantların daha büyük çocuklara göre daha yüksek kalsiyum ve kreatinin atılımı vardır [975, 975]. Takipte oranlar normal ise, hiperkalsiüri için ek tetkik gerekmemektedir.

Eğer oran yüksek devam eder ise, 24 saatlik idrar toplanmalı ve kalsiyum atılımı hesaplanmalıdır.

Hiperkalsiüri tanısında standart tetkik 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımının hesaplanmasıdır. Kalsiyum atılımı 4 mg/kg/gün'den (0.1 mmol/kg/gün) daha yüksek ise hiperkalsiüri tanısı koyulur ve ileri tetkik planlanmalıdır: serum bikarbonat, kreatinin, alkalen fosfataz, kalsiyum, fosfor, magnezyum, pH ve paratiroid hormonu ölçümleri yapılmalıdır. İdrar pH ölçümü için idrarın beklemediğinden emin olunmalıdır [974-976]. 24 saatlik idrar analizinde kalsiyum ile birlikte fosfor, sodyum, magnezyum, ürik asit, sitrat ve okzalat da bakılmalıdır.

Hastalık yönetiminde ilk basamak mutlaka sıvı alımı ve üriner akışı artırmak olmalıdır. Etkin tedavi için diyet değişiklikleri zorunludur. Çocukların günlük kalsiyum, hayvansal protein ve sodyum alımlarının hesaplanması amacıyla diyetisyene refere edilmelidir. Çocukların diyetinde sodyum kısıtlanması ile birlikte günlük ihtiyaçları karşılayacak kadar kalsiyum alımı sağlanmalıdır [977]. Yüksek idrar kalsiyumunun sebebinin ekzojen kalsiyum alımı ve/veya kalsiyum hiperabsorpsiyonu olarak ayırt edilmesi amacıyla kısa süreli düşük kalsiyumlu diyet verilmesi denenebilir. Çocukların günlük kalsiyum ihtiyacı karşılamaya yetmeyecek herhangi bir diyet önerilmemelidir. Unutulmamalıdır ki; düşük kalsiyum alımı da taş oluşumuna neden olabilecek bir risk faktörüdür [978] (LE: 3).

Hidroklorotiyazid ve diğer tiyazid grubu diüretiklerin özellikle kalsiyumun fazla atılımıyla ilişkili olan idiopatik hiperkalsiüri tedavisinde kullanılabileceği bilinmelidir. Başlangıç dozları 0.5-1 mg/kg/gün'dür [979-982] (LE: 3). Tiyazid grubu diüretiklerin uzun süreli kullanımında, özellikle 3 ay sonrasında, hipokalsiürik etkinin azaldığı ve hipokalemi, hipositratüri, hiperürisemi ve hipomagnezemiye sebep olabileceği bilinmektedir. Bu nedenle düzenli olarak serum düzeyleri ölçülmelidir. Diğer tedavilere rağmen hiperkalsiürinin devamı veya sitrat düzeylerinin düşüklüğü durumunda sitrat tedavisi önerilebilir [979, 983] (LE: 4).

Hiperokzalüri: Okzalatın sadece %10-15'i diyetle alınmaktadır.
Çocuklar ortalama 50 mg (0.57 mmol)/1.73 m^2/günden daha az okzalat ekskrete ederler [984-986], bununla birlikte infantlarda bu miktar yaklaşık 4 kat daha fazladır. Hiperokzalüri diyetle alımın fazlalığı, enterik hiperabsorpsiyon (kısa barsak sendromunda olduğu gibi) veya metabolik bir bozukluk nedeniyle olabilmektedir.

Nadir olarak görülen primer hiperokzalüride ise, okzalat metabolizmasında rol oynayan iki karaciğer enziminden birinin eksikliği olabilmektedir. Böbreklerde artmış kalsiyum okzalat depoları nedeniyle böbrek yetmezliği gelişebilirken diğer dokularda da okzalat birikimi olabilir (okzalozis). Tanı, ciddi hiperokzalürinin laboratuvar bulguları ve klinik semptomlar eşliğinde konur. Kesin tanı ise karaciğer biyopsisi yapılarak enzim aktivitelerinin ölçümüyle konur.

Hiperokzalürinin daha önce bahsedilen diğer tiplerinde ise, okzalatın inflamatuar barsak hastalığı, pankreatit ve kısa barsak sendromu nedeniyle artmış emilimi rol oynayabilir. Bununla birlikte; çocuklarda hafif hiperokzalüri olmakta ve bu vakalarda idrar okzalat atılımı hafif yükselmektedir. Hiperokzalüri tedavisi, idrar akımını artırmak, diyette okzalat kısıtlanması ve kalsiyum alımının yeterli miktarda tutulmasından oluşur. Özellikle primer hiperokzalüride piridoksin idrar okzalat seviyelerini düşürmekte faydalı olabilir. Sitrat uygulaması da inhibitör idrar aktivitesini artırmaktadır [979, 987] (LE: 4).

Hipositratüri: Sitrat, üriner taş inhibitörüdür. Sitratın etki mekanizması kalsiyumu bağlayarak kalsiyum okzalat ve kalsiyum fosfat kristallerinin büyüme ve agregasyonunu engellemektir. İdrarda sitratın azlığı, kalsiyum taşı hastalıklarının önemli bir sebebi olabilmektedir. Erişkinlerde hipositratüri, idrarda sitrat atılımının 320 mg/kg/gün'den (1.5 mmol/gün) az olmasıdır. Bu değer çocuklarda vücut kitlesine göre adapte edilmelidir [998-990].

Hipositratüri genellikle ek semptom vermeksizin herhangi bir metabolik bozukluk olmadan meydana gelmektedir. Ayrıca, hipositratüri herhangi bir metabolik asidoz, distal tübüler asidoz veya diyare ile giden sendromlarda karşımıza çıkabilmektedir.

İdrar sitrat atılımını azaltan çevresel faktörler, yüksek protein ve tuz tüketimidir. Birçok rapor pediatrik kalsiyum taş hastalığında hipositratürinin önemini vurgulamaktadır. Kalsiyum taş hastalığı olan çocuklarda hipositratüri oranı %30-60 arasında değişmektedir [989, 991]. Rekürren taş oluşumu olan çocuklarda tek sefer taş oluşan çocuklara göre idrar kalsiyum/sitrat oranları daha yüksek bulunmuştur [988, 992].

Elimizde yeterli çalışmalar bulunmasa da sitrat seviyelerinin düzenlenmesi taş oluşumunu azaltmada önemli bir faktördür. Hipositratüri tedavisinde potasyum sitrat günlük 2 doz halinde toplam 1mEq/kg olarak önerilmelidir [980] (LE: 3). Potasyum sitratın yan etkileri oldukça nadirdir ve çoğunlukla nonspesifik gastrointestinal şikayetlerden oluşmaktadır. Hiperkalemisi veya kronik böbrek yetmezliği olanlarda potasyum sitrat dikkatli kullanılmalıdır.

3.15.2.2 Ürik asit taşları

Ürik asit taşları çocuklarda üriner taşların %4-8'ini oluşturmaktadır. Ürik asit pürin metabolizmasının bir son ürünüdür. Hiperürikozüri çocuklarda ürik asit taşı oluşumunun ana nedenidir. Hiperürikozüri idrarda 10 mg/kg/gün'den (0.6 mmol/kg/gün) fazla ürik asit atılımı olarak tanımlanmaktadır [979].

Ürik asit taşlarının oluşumu idrarın asidik oluşu ile ilişkilidir. Ürik asit ayrışması ve çözünürlüğü pH'ın 5.8'in altında olması halinde oldukça azalmaktadır. İdrar pH'ı alkaliye kaydıkça, ürik asit kristallerinin çözünürlüğü artmakta ve ürik asit taşı oluşumu ihtimali azalmaktadır.

Ailesel veya idiopatik hiperürikozüride, çocukların serum ürik asit seviyeleri çoğunlukla normaldir. Diğer çocuklarda, metabolik bozukluklar, myeloproliferatif hastalıklar veya hücre yıkımına sebep olan diğer durumlara bağlı olarak ürik asit üretiminin artışı ile ilişkili olabilmektedir. Yüksek pürin ve protein alımı da hiperürikozüriye neden olur. Hiperürikozüri erişkinlerde kalsiyum okzalat taşı oluşumu için risk faktörü iken çocuklarda belirgin bir faktör olarak gösterilmemiştir. Ürik asit taşları opak değildir, direkt grafi tanıda yardımcı olmaz, bu nedenle tanı renal ultrasonografi ve spiral BT ile konur. Ürik asit taşlarının önlenmesinde ana tedavi idrarın alkalizasyonudur. Sitrat preparatları alkalizan ajanlar olarak kullanılabilir. Ürik asit taşlarını engellemek için idrar pH'ı 6 ile 6.5 arasında tutulmalıdır [979]. Hiperürikozüri ve hiperürisemiyi engellemekte konservatif tedavilerin başarısız olduğu, taş rekürrensi olan veya myeloproliferatif hastalığı olan çocuklarda

10 mg/kg allopurinol kullanılabilir. Allopurinol ilaç reaksiyonuna (döküntü, diyare, eozinofili) neden olabilir ve kronik böbrek yetmezliği durumunda dikkatli kullanılmalıdır.

3.15.2.3 Sistin taşları

Sistin taşlarının oluşum sebebi sistinüridir ve çocuklardaki tüm üriner taşların %2-6'sını oluşturur. Sistinüri inkomplet otozomal resesif bir hastalıktır ve renal tübüllerin sistin, ornitin, lizin ve arjinin geri emilim bozukluğu ile karakterizedir.

Bu dört amino asitten sadece sistinin idrarda çözünürlüğü düşüktür, bu nedenle idrarda aşırı sistin atılımı sistin taşı oluşumuna neden olabilmektedir. Sistinin çözünürlüğü pH'a bağımlıdır, sistin presipitasyonu idrar pH'ının 7'nin altında olduğu durumlarda başlamaktadır. Hiperkalsiüri, hipositratüri ve hiperürikozüri gibi diğer metabolik durumlar sistinüriye eşlik edebilmekte ve bu durum da birden fazla komponentten oluşan taşların meydana gelmesine neden olabilmektedir. Sistin taşları semiopaktır ve direkt grafide görüntülenmeleri zordur. Yapıları da sert olan bu taşların Ekstrakorporeal Şok Dalga Litotripsi (ESWL) tedavisiyle kırılabilmeleri güçtür. Sistinürik hastalar genellikle tanı anında büyük taşlar ile başvurur, yeni taş oluşum hızları yüksek ve cerrahi ihtiyacı olma ihtimalleri de daha yüksektir [993].

Sistin taşları için tedavi, idrarda sistin satürasyonunu düşürmeyi ve çözünürlüğünü artırmayı hedefler. Başlangıç tedavisi idrar akışını artırmak, potasyum sitrat gibi alkalizan ajanları kullanarak idrar pH'ını 7'nin üzerinde tutmaktır (tercihen 7.5'in üzerinde). Bu tedavinin başarısız olması halinde, alfa-merkaptopropionil glisin veya D-penisilamin kullanılarak sistin çözünürlüğü artırılmaya ve idrarda sistin seviyeleri azaltılarak sistin taşı oluşumu engellenmeye çalışılabilir. Bu ilaçların yan etkileri arasında genellikle hafif gastrointestinal semptomlar (tat ve koku değişiklikleri), ateş ve döküntü bulunmaktadır; fakat bunların yanında kemik iliği baskılanması, nefrotik sendrom ve epidermoliz gibi ciddi yan etkilere de sebep olabilmektedir [994] (LE: 4)

3.15.2.4 Enfeksiyon taşları (Strüvit taşları)

Enfeksiyon taşları çocukluk çağı taşlarının neredeyse %5'ini oluşturur; fakat küçük çocuklarda endemik olmayan bölgelerde [972, 996] insidans %10'a kadar çıkabilmektedir [995]. Üreaz pozitif bakteriler (Proteus, Klebsiella, Psödomonas) bu tür taşların oluşumundan sorumludur.

Üreaz üreyi amonyak ve bikarbonata dönüştürür, idrarı alkalize eder ve bikarbonatı karbonata dönüştürür. Alkali ortamda, üçlü fosfat kristalleri oluşur, bu da magnezyum amonyum fosfat ve karbonat apatitin süpersatüre olduğu bir ortama sebebiyet verir, sonuç olarak da taş oluşumu meydana gelir.

Bakteri eliminasyonu ile birlikte taş eliminasyonu da tedavide önemlidir; çünkü taşlar enfeksiyonu hapsederek antibiyotik tedavisinin etkisiz olmasına neden olmaktadır. Staz ve enfeksiyona neden olabilecek konjenital problemler araştırılmalıdır. Genitoüriner anomaliler enfeksiyon taşlarının oluşumunda predispozan faktör olarak rol oynamaktadır.

3.15.3 ***Tanısal değerlendirme***

Hastaların başvuru şekli yaş bağımlıdır, büyük çocuklar genellikle yan ağrısı ve hematüri ile başvururlar. Çok küçük çocuklarda nonspesifik semptomlar (huzursuzluk, kusma vb.) daha sık olarak karşımıza çıkar. Çocuklarda makroskopik hematüri daha nadirdir; fakat çocuklarda mikroskopik hematüri daha sıktır ve taş hastalığının tek belirtisi olabilmektedir. Bazı durumlarda üriner sistem enfeksiyonları nedeniyle yapılan görüntülemeler ile taşlar saptanabilir [997, 998].

3.15.3.1 Görüntüleme

Çoğunlukla yaklaşımda ilk olarak ultrasonografi kullanılmaktadır. Üriner US böbrek taşlarını ayırt etmede çok etkindir. Birçok radyoopak taş ise direkt grafi ile tanı alabilmektedir. Üriner sistem taşlarının tanısında (özellikle üreter taşlarında) en sensitif tetkik kontrastsız helikal bilgisayarlı tomografidir. BT güvenli ve hızlıdır; sensitivitesi %97 ve spesifisitesi %96'dır [999-1001] (LE: 2). Yüksek tanısal değerine rağmen radyasyon maruziyeti nedeniyle direkt grafi ve ultrasonografi ile tanı alamayan hastalarda kullanılması önerilir. Görüntü kalitesini koruyarak radyasyon maruziyetini azaltmayı amaçlayan düşük dozlu protokoller geliştirilmiştir [1002]. İntravenöz pyelografi çocuklarda nadiren kullanılmaktadır, perkütan veya açık cerrahi öncesi kaliksiyel anatomiyi değerlendirmek amacıyla faydalı olabilmektedir.

3.15.3.2 Metabolik değerlendirme

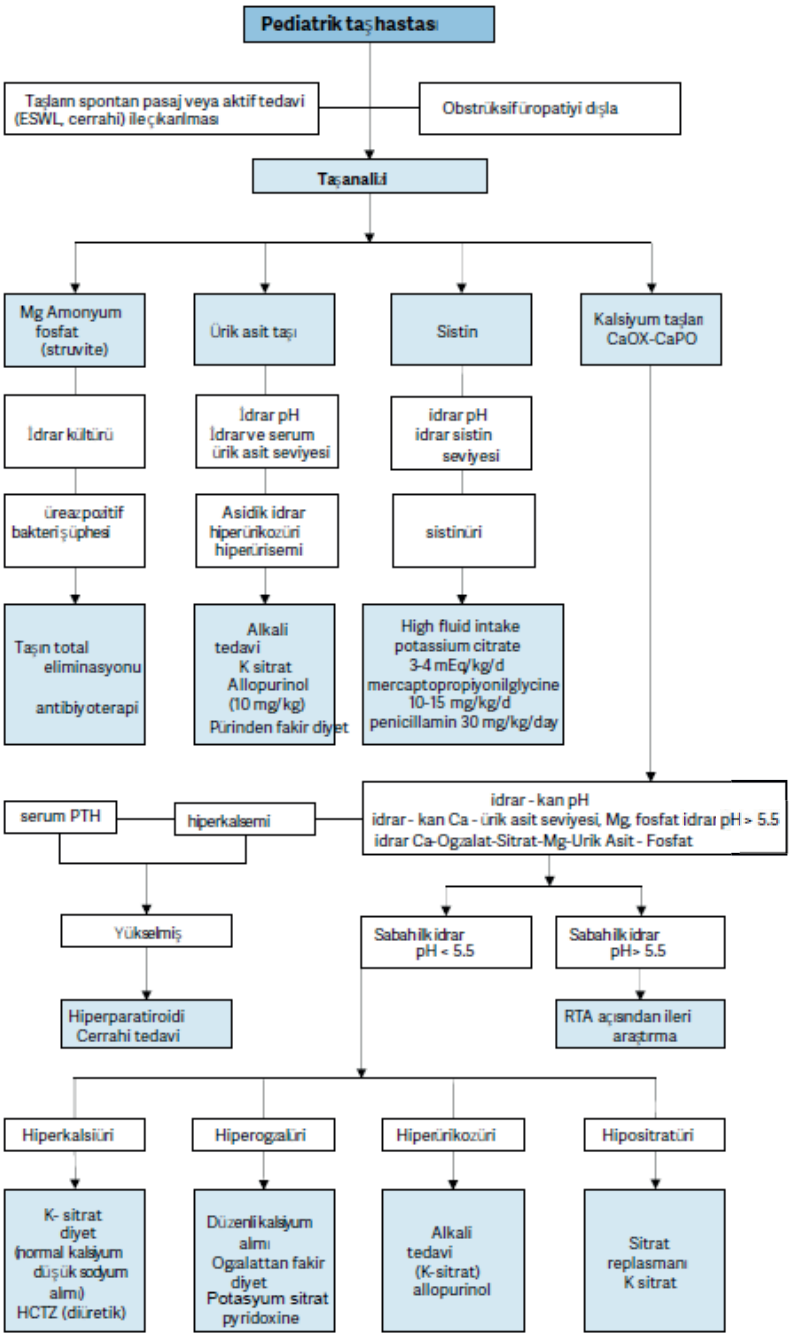
Çocuklarda ürolityaziste predispozan faktörlerin yüksek insidansı ve taş rekürrensindeki etkisi nedeniyle üriner taşı olan tüm çocuklara tam metabolik değerlendirme uygulanmalıdır [966, 994, 1003, 1004]. Kısıtlı bir idrar metabolik tetkiki ile (24 saatlik idrarda kalsiyum, sitrat okzalat ve idrar volümü) metabolik anomalilerin büyük çoğunluğuna tanı koyulabilmektedir [1005]. 24 saatlik idrarlar genellikle uygunsuz olarak toplandığı için anormal sonuç halinde test tekrarlanmalıdır [1005, 1006].

Metabolik değerlendirmede yer alması gerekenler:

- Aile ve hastanın metabolik hastalık öyküsü ve diyet alışkanlıkları
- Taş analizi (taş analizi sonrasında metabolik değerlendirme taş tipine göre düzenlenebilir)
- Serum elektrolitleri, BUN, kreatinin, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, ürik asit, total protein, karbonat, albümin ve paratiroid hormonu (hiperkalsemi mevcut ise)
- Spot idrar analizi ve idrar kültürü, idrar kalsiyum/kreatinin oranı
- 24 saatlik idrarda kalsiyum, fosfor, magnezyum, okzalat, ürik asit, sitrat, protein ve kreatinin klirensi
- Sistinüriden şüphelenilmekte ise 24 saatlik sistin analizi (pozitif sodyum nitroprussid testi, sistin taşı varlığı ve idrarda hekzagonal sistin kristallerinin varlığı sistinüriden şüphelenmemize sebep olmalıdır)

Şekil 10 çocuklarda üriner taş hastalığının metabolik değerlendirmesi ve medikal tedavi planlanması için bir algoritma oluşturmaktadır.

Şekil 10: Çocuklarda üriner taş hastalığının metabolik değerlendirilmesi algoritması



Ca = calcium; HCTZ = hydrochlorothiazide; Mg = magnesium; Ox = oxalate; PTH = parathyroid hormone; SWL = extracorporeal shockwave lithotripsy; RTA = renal tubular acidosis; Uric A = uric acid.

3.15.4 ***Yönetim***

Tespit edilen metabolik anomalilere yönelik medikal tedavilerin yanında tüm taş hastalıklarında yeterli sıvı alımı ve diyette tuzun günlük uygun dozlara kısıtlanması rutin olarak önerilmektedir. Teknolojik ilerlemeler eşliğinde taş hastalığının tedavisi açık cerrahi tekniklerden endoskopik tekniklere evrilmiştir. Tedavi şekline karar vermede taş sayısı, şekli, konumu, taş kompozisyonu ve üriner sistemin anatomisi rol oynamaktadır [1004, 1007, 1008]. Spontan pasaj sağlama ihtimali olan asemptomatik küçük boyutlu (<4-5 mm) taşlarda takip başlangıç yönetim şeklidir. Düşebilecek taş boyutu ve önerilen takip süresi açısından konsensus yoktur. Erişkin hastalar hakkındaki literatürler alfa blokörler eşliğinde medikal ekspulsif tedavilerin (MET) faydalı olabileceğini göstermektedir; fakat çocuklardaki çalışmalarda farklı sonuçlar vardır [1009]. Üç RKÇ ve iki retrospektif çalışmayı içeren bir metaanalize göre, MET kullanılması üreter taşlarının spontan pasaj ihtimalini artırmakta ve düşük yan etki profiline sahip olmaktadır [1010]. Güncel pratikte çoğu pediatrik taş ESWL ile tedavi edilebilmektedir. Üreter ve mesane taşlarında endoskopik tedavi kullanılabilmektedir. Çocuklarda böbrek taşlarında perkütan nefrolitotomi de uygulanabilmektedir. Çocukların çok azında açık cerrahi gerekebilmektedir. Tüm taşların çıkarılması için tüm çaba sarf edilmelidir; çünkü postoperatif dönemde rezidü fragmanların spontan pasaj oranı sadece %20-25'tir [1011, 1012]. Konjenital obstrüktif üropatiler rekürrensi önlemek amacıyla taş tedavisi sırasında tedavi açısından değerlendirilmelidir.

3.15.4.1 Ekstrakorporeal Şok Dalga Litotripsi (ESWL)

Birçok rapor ESWL'nin çocuklarda uzun dönem böbrek morbiditesi endişesi olmadan uygulanabileceğini bildirmektedir [1013-1020].

Her tedavide ortalama şok dalga sayısı 1,800 ile 2,000 arasında (ihtiyaç halinde 4,000'e kadar çıkılabilir), ortalama güç ayarı 14 kV ile 21 kV arasındadır. US ve dijital floroskopi kullanımı radyasyon maruziyetini belirgin ölçüde azaltmaktadır ve çalışmalar çocukların erişkinlere göre daha düşük derecede radyasyona maruz kaldığını göstermektedir [1007, 1021, 2022]. Teknikler ve ilaçlardaki gelişmeler, infantlarda bile anestezi hakkındaki endişeleri azaltmaktadır. 10 yaş altındaki çocuklarda anestezi tercihi genel veya disosiyatif anestezi olmalıdır; fakat koopere olabilen daha büyük çocuklarda intravenöz sedasyon veya hasta kontrollü analjezi seçilebilir [1023] (LE: 2b).

Taşsızlık oranları birden fazla faktörden etkilenmektedir. Taş konumundan bağımsız olarak taş boyutu arttıkça taşsızlık sağlama oranları azalmakta ve tekrar tedavi gereksinim oranı artmaktadır. 1 cm, 1-2 cm, >2 cm ve genel taşsızlık oranları sırasıyla %90, %80, %60 ve %80 bulunmuştur. Taş boyutu arttıkça ek seans gereksinimi de artmaktadır [1007, 1021, 1022, 1024-1028].

Farklı çalışmalarda başarı oranlarını etkileyen faktörlerden biri olarak taş konumu da tanımlanmıştır. Renal pelvis ve üreter proksimal taşlarında ESWL yanıtının daha iyi olduğu görülmüştür. Bu konumlarda taşsızlık oranları %90'a varabilmektedir. ESWL, özellikle alt kaliks taşları olmak üzere kaliksiyel taşlarda daha başarısız bulunmuştur. Bazı çalışmalarda izole alt kaliks taşlarında ESWL sonrası taşsızlık oranını %50-62 arasında bulmuştur [1029-1031].

ESWL üreter taşlarının tedavisinde de kullanılabilir. Distal üreter taşlarında başarı oranları daha düşüktür. Çocuklarda ayrıca üreter taşlarının konumunun tespiti ve odaklanmasında da zorluk yaşanabilmektedir [1030-1033].

Kullanılan cihazın tipi de başarı oranları ve komplikasyonları etkilemektedir. İlk jenerasyon cihazlar, daha büyük bir odak noktasına daha fazla enerji verebilirken, bu durum tek seansta daha yüksek fragmantasyon oranlarını sağlamaktadır; fakat ilk jenerasyon cihazların uyguladığı enerjiye intolerans daha sık olduğu için genel anestezi sıklıkla gerekmektedir. Daha yeni cihazlar daha küçük odaklara daha az enerji vermekte; bu sayede pulmoner travma ihtimali azalmaktadır; fakat ek seanslar gerekebilmektedir. Küçük çocuklarda başarı oranı daha yüksektir [1026].

Stentleme taşsızlık oranlarını etkilememekte iken stentsiz hastalarda komplikasyon oranları daha yüksek ve hastane yatış süreleri daha uzundur [1026, 1028]. ESWL tedavisi uygulanan soliter böbrekli hastalarda stentleme bir gerekliliktir. Yüksek taş yükü olan çocuklarda taş yolu oluşumu ve üriner obtrüksiyon riski fazladır, bu nedenle çocuklar ESWL sonrası uzamış üriner obstrüksiyon açısından yakın takip edilmelidir. Uzamış obstrüksiyon halinde ESWL sonrası stentleme veya nefrostomi kateteri takılması gerekebilmektedir [994, 1025].

Çocuklarda ESWL başarısını etkileyen faktörler arasında kontrastsız tomografide Hounsfield Unit (HU) ölçümü de gösterilmiştir; 600 [1012] ve 1,000 [1034] HU'dan daha düşük dansitede taşların ESWL tedavisinden daha yüksek oranda fayda gördüğü gösterilmiştir.

Pediatrik ESWL ile ilgili iki nomogram çalışması; erkek cinsiyet, genç yaş, küçük taş boyutu, tek taş olması, alt kaliks harici taş lokalizasyonu ve eski müdahale geçmişinin olmamasının taşsızlık oranlarını olumlu etkilediğini göstermiştir [1035, 1036]. Güncel bir çalışmada ise bu iki nomogramın kullanımının pediatrik hastalarda ESWL sonrası taşsızlık sağlanmasında bağımsız prediktif faktörler olduğunu göstermiştir [1037]. Minyatür endoskopik entrümanların kullanımı, ESWL'nin önemi ve popüleritesini azaltsa da; endoskopik cerrahilerin risk faktörlerini taşımaması ESWL için bir avantajdır. Çalışmalarda ESWL ve RIRS ile benzer taşsızlık

oranları elde edildiği ve ESWL'nin daha ucuz, daha kısa hastane yatışıyla [1038], daha az postoperatif acil servis başvurusu ile ilişkili olduğu ve daha az ağrılı olduğu gösterilmektedir [1039]. ESWL'nin çocuklardaki komplikasyonları genellikle geçici ve sınırlıdır. En sık ESWL komplikasyonları şunlardır:

- Renal kolik;
- Geçici hidronefroz;
- Dermal ekimoz;
- Üriner sistem enfeksiyonu;
- Taş yolu (Steinstrasse) oluşumu;
- Sepsis;
- Nadiren hemoptizi.

Preoperatif steril idrar kültürü olan çocuklarda enfektif komplikasyonları azaltmak amacıyla antibiyotik profilaksisi önerilmemektedir [1040]. ESWL, URS ve PCNL öncesi idrarı steril hale getirmek için tüm efor harcanmalıdır.

Prob boyutlarının daha küçük olması nedeniyle, pediatrik vakalarda küçük enstrümanlar eşliğinde lazer kullanımı daha kolay olmaktadır [1041-1050].

3.15.4.2 Perkütan nefrolitotomi (PCNL)

Çoğu pediatrik böbrek taşında birinci tedavi seçeneği ESWL'dir. Daha büyük ve kompleks taşlarda perkütan cerrahi kullanılabilmektedir. Çocuklar ve erişkinlerde preoperatif değerlendirme, endikasyon ve cerrahi teknikler benzerdir. Çoğunlukla PCNL monoterapi olarak kullanılabilmekle birlikte, diğer tedaviler eşliğinde de kullanılabilmektedir.

Erişkin boy cihazların kullanımı, tekrarlayan girişler ve access kılıfı boyutunun artışının kanamayı artırdığı bilinmektedir. Çocuk boyu cihazların kullanımı PCNL'nin çocuklarda kullanılabilmesine olanak sağlamaktadır. Çocuklarda (özellikle küçük çocuklarda), PCNL'nin küçük cilt insizyonu, tek basamaklı dilatasyon ve kılıf yerleştirilmesi, pediatrik cihazlar için ulaşım olanağı, değişken uzunluğu ve düşük maliyeti ile avantajlıdır [1040, 1051, 1052].

Monoterapi olarak PCNL kullanımı etkin ve güvenlidir. Tek seans sonrası taşsızlık oranları %86.9 ile %98.5 arasında değişmektedir. Bu oranlar ek tedaviler ile (second-look PCNL, ESWL veya URS) yükselmektedir. Staghorn (geyik boynuzu) taşlarda bile tek seans PCNL sonrası taşsızlık oranları %89'a varmaktadır [1044, 1053-1057].

PCNL'nin çocuklarda raporlanan en sık komplikasyonları; kanama, postoperatif ateş ve enfeksiyon ve persistan idrar kaçağıdır. Güncel çalışmalarda kan transfüzyonu ihtiyacına neden olan kanama oranları %10'un altında olmakla birlikte taş yükü, ameliyat süresi, kılıf boyutu ve tekrarlayan giriş sayısı ile ilişkilidir [1062, 1064, 1065]. Güncel çalışmalarda dökümante ÜSE eşliğinde veya olmaksızın postoperatif enfeksiyöz komplikasyon oranları %15'in altındadır [1058, 1059, 1061-1063, 1066]. Ateş sebebinin her zaman enfeksiyon olmadığı bilinmektedir. Küçük enstrümanların kullanımı ile (13F/14F kılıf) minyatür PCNL ('miniperc') [1052, 1066, 1067] ve ultramini-PCNL (UMP, 12F kılıf ile) mümkün olmakta ve kan transfüzyon oranları azalmaktadır [1066]. Mini- ve Supermini- PCNL (SMP), ESWL'ye kıyasla daha yüksek etkinliğe ve kabul edilebilir komplikasyon oranlarına sahip görülmüş ve ESWL'ye güvenli alternatif olarak önerilmişlerdir [1069, 1070]. SMP, mini-PCNL'ye göre daha düşük komplikasyon oranları ve benzer taşsızlık oranları ile daha avantajlı görülmüştür [1071, 1072]. Cihazların minyatürizasyonu deneysel olarak çalışılan 'micro-perc' tekniğinin geliştirilmesine olanak sağlamıştır. Bu teknik henüz deneysel kullanımda olsa da 4.85F iğne ile giriş yapılarak taşların lazer ile fragmante edilmesi ve spontan pasaja bırakılması fikrine dayanır [1073]. Bir çalışmada çocuklardaki böbrek taşlarında microperc ile ESWL'ye kıyasla benzer taşsızlık ve komplikasyon oranları olduğu ve ESWL'ye kıyasla daha az ek tedavi gereksinimi olduğu gösterilmiştir [1074] (LE: 3). 10-20 mm boyutlu taşlarda micro-PCNL'nin mini-PCNL'ye göre benzer sonuçları ve daha az kanaması olduğu gösterilmektedir [1075]; ayrıca RIRS'a kıyasla daha az seansa ihtiyaç duyulduğu gösterilmiştir [1076](LE: 3). Erişkinlerde tecrübe arttıkça, tubeless (tüpsüz) PCNL de çocuklarda uygulanmaya başlanmıştır. Bu teknik; <2 cm taşlarda uygulanan komplikasyonsuz cerrahilerde; üreter kateteri veya DJ stent varlığında kullanılabilir [1060, 1077]; hatta tamamen tüpsüz de uygulanabilir [1078]. Ayrıca; erişimde US kullanımı yaygınlaşmakla birlikte [1079, 1080], supin yaklaşım da çocuklarda uygun görülmektedir [1081].

Postoperatif hastanede yatış süresi çocuklar ve erişkinlerde birbirine benzerdir. Tüm yayınlarda 3-4 gün olarak görülmekte ve açık cerrahiye göre çok daha kısa yatış ile ilişkilidir. PCNL'nin daha az invaziv tekniği; onu çocuklarda taş tedavisinde açık cerrahiye önemli bir alternatif olarak karşımıza çıkarmaktadır (LE: 2) [1058, 1060, 1061, 1063-1065, 1067, 1068, 1073-1075, 1077, 1078, 1081, 1082].

3.15.4.3 Üreterorenoskopi

Küçük boyutlu endoürolojik ekipmanların kullanımı ile pediatrik üreter taşlarının endoskopik olarak tedavisi mümkün olmuştur.

Çocuklarda kullanılan teknik erişkinlere benzerdir. Kılavuz tel kullanımı ve direkt görüş altında işlem yapılması güçlü derecede önerilmektedir. Üreterovezikal bileşkenin rutin balon dilatasyonu ve üreteral stentleme konuları tartışmalıdır. Üreter dilatasyonu daha az ve seçilmiş vakalarda kullanılmaya başlanmıştır. Benzer etkinliği olması nedeniyle hidrodilatasyon daha sık kullanılmaktadır [1, 1040, 1042, 1048, 1083-1086] (LE: 3).

Ultrasonik, pnömatik ve lazer litotripsi gibi farklı litotripsi tekniklerinin benzer güvenilirlik ve etkinliğe sahip olduğu görülmüştür. Prob boyutunun küçük olmasından dolayı pediatrik vakalarda küçük enstrümanların kullanımı daha kolay olmaktadır [1041-1050].

Üreter taşlarının tedavisinde endoskopik tekniklerin kullanımıyla ilgili tüm çalışmalar açık olarak üreter darlığı ve reflü için risk faktörü olmadıklarını göstermiştir (LE: 1). Postoperatif hidronefroz riski, impakte taş varlığı ve ameliyat sırasında üreter yaralanmasına bağlıdır [1087]. Çocuklarda üreter taşı tedavisinde semirijit üreteroskopi kullanımı ile ilgili çok merkezli bir çalışmada bu prosedürün %90 taşsızlığa sahip olduğu ve etkin olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma ayrıca komplikasyonlar ile ilişkili faktörleri de değerlendirmiştir. Yazarlar; tek değişkenli analizde cerrahi süresi, yaş, merkezin tecrübesi, orifis dilatasyonu, stentleme ve taş yükünün komplikasyon oranını etkilediğini bulsa da; çok değişkenli analizde komplikasyonları etkileyen tek parametrenin cerrahi süresi olduğu bulunmuştur [1088]. Bununla birlikte, proksimal üreter taşlarında yüksek komplikasyon oranları ve başarısızlık oranları nedeniyle semirijit üreteroskopi iyi bir ilk tedavi seçeneği değildir [1089].

Güncel bir literatür tarama çalışması, çocuklarda fleksibl üreterorenoskopik müdahalelerle alakalı vaka serilerini incelemiştir. Bu yaklaşımla hem böbrek içi hem de üreter taşları tedavi edilebilmektedir [1090-1095]. Bu serilerde, yazarlar genellikle aktif orifis dilatasyonu uygulamamakla birlikte mümkün olduğu zamanlarda üreteral kılıf kullanmaya çalışmışlardır. Vakaların neredeyse yarısında üretere retrograd erişim sağlanamaması önemli bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır [1091, 1093]. Bu problem, stentleme ve pasif dilatasyon amacıyla stenti bekletme ve cerrahiyi ikinci seansta uygulama ile aşılabilmektedir. Başarı oranları %60 ile %100 arasında değişmiş ve komplikasyon oranları göz ardı edilebilir miktarda kalmıştır [1090, 1092-1094, 1096]. Ek prosedür ihtiyacı taş boyutu ile ilişkili olmuştur [1094]. Karşılaştırmalı bir çalışmada RIRS'ın ESWL'ye kıyasla postoperatif 3. ayda benzer taşsızlık oranları ve daha az seansa ihtiyaç duyduğu bulunmuştur [1097]. Bununla birlikte, 2 cm'den büyük taşlarda RIRS monoterapisinin mini-PCNL'ye göre daha düşük taşsızlık oranları, daha düşük radyasyon maruziyeti, daha az komplikasyon ve daha kısa hastaneye yatış süresi ile ilişkisi gösterilmiştir [1098] (LE: 3). 10-20 mm taşlarda ise; RIRS ile micro-PCNL'nin benzer taşsızlık ve komplikasyonları olmakla birlikte; RIRS'ın daha kısa hastane yatış süresine ve daha az radyasyon maruziyetine neden olduğu kaydedilmiştir [1099] (LE: 3). Güncel bir sistematik derlemede, diğer iki tedaviye kıyasla PCNL'nin daha uzun cerrahi süresi, floroskopi süresi ve hastane yatış süresine yol açtığı bulunmuştur. ESWL'nin diğer iki modaliteye göre daha kısa hastane yatış süresi, daha yüksek tekrar tedavi gereksinim oranı görülmüştür. PCNL'nin en yüksek etkinlik katsayısına sahip olmasıyla birlikte RIRS'ın etkinlik katsayısı diğer iki teknikten daha düşük bulunmuştur. 20 mm'den küçük taşı olan pediatrik bir hasta alt grubunda, karşılaştırmalı sonuçlar yukarıdakilere benzer iken, PCNL'nin ESWL'ye kıyasla daha yüksek komplikasyon oranları olduğu görülmüştür [1100].

3.15.4.4 Açık veya laparoskopik taş cerrahisi

Çocuklardaki üriner taşların çoğu ESWL ve endoskopik teknikler ile yönetilebilmektedir. Bazı koşullarda ise açık cerrahi kaçınılmazdır. Açık cerrahi için uygun adaylar; büyük taşları veya konjenital obstrükte sistemleri olan çok küçük çocuklardır. Konjenital obstrükte sistem durumunda bunun da cerrahi onarımı gerekmektedir. Açık cerrahi ayrıca endoskopik prosedürler için gereken pozisyonların verilemediği ağır ortopedik deformitelerin varlığında da gerekli olmaktadır.

Deneyimli merkezlerde, laparoskopik yaklaşım açık cerrahi öncesi son seçenek olarak uygulanabilmektedir. Uygun adaylar; endoskopik cerrahilerin başarısız olduğu, kompleks böbrek anatomisi olan (ektopik böbrek veya retrorenal kolon), eşlik eden üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu veya kaliksiyel divertikülü olan, megaüreter veya büyük impakte taşları olan hastalardır. Laparoskopik taş cerrahisi; geleneksel transperitoneal, robot yardımlı transperitoneal veya retroperitoneal yaklaşım ile uygulanabilmektedir. Bu tekniklerde yeterli deneyim ve çalışma olmaması nedeniyle rutin önerilen tedavi modaliteleri değillerdir [1101-1104].

Çocuklarda mesane taşları genellikle endoskopik yöntemlerle tedavi edilebilir. Açık cerrahi büyük mesane taşları veya anatomik problemler nedeniyle oluşan mesane taşlarında kullanılabilir.

Tedavi modalitelerinin spesifik taş boyutu ve konumlarına göre avantaj ve dezavantajları ile birlikte, tedavi seçimi sırasında enstrümanların varlığı/ulaşılabilirliği, ve bu cihazlardaki tecrübe de göz önünde bulundurulmalıdır. Cerrahi müdahale ile hastalık yönetimi hakkında öneriler Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4: Pediatrik taşların cerrahi yönetimiyle ilgili öneriler

Taşın boyutu ve konumu*	Primer tedavi seçeneği	Sekonder tedavi seçenekleri	Yorumlar
Staghorn taşlar	PCNL	Açık/ESWL	Multipl seans veya PCNL ile multipl access gerekebilir. ESWL ile kombinasyon başarıyı artrabilir.
Pelvis < 10 mm	ESWL	RIRS/PCNL/MicroPerc	
Pelvis 10-20 mm	ESWL	PCNL/RIRS	ESWL ile multipl seans gerekebilir. PCNL ile öneri derecesi eşittir.
Pelvis > 20 mm	PCNL	PCNL MicroPerc/ Açık	ESWL ile multipl seans gerekebilir.
Alt pol kaliks	PCNL	ESWL/Açık	ESWL ile multipl seans gerekebilir.
< 10 mm	ESWL	ESWL/Açık	ESWL sonrası komplet taş klirensinde anatomik varyasyonlar önemlidir.
Alt pol kaliks	ESWL	RIRS/PCNL/MicroPerc	ESWL sonrası komplet taş klirensinde anatomik varyasyonlar önemlidir.
> 10 mm	PCNL	RIRS/PCNL/MicroPerc	ESWL sonrası komplet taş klirensinde anatomik varyasyonlar önemlidir.
Proksimal üreter taşları	ESWL	ESWL/ MicroPerc	
Distal üreter taşları	URS	PCNL/URS/Açık	ESWL ile ek tedavi gerekliliği yüksektir.
Mesane taşları	Endoskopik	ESWL/Açık	Büyük taşlarda açık cerrahi daha kolay ve daha kısa operasyon süresi ile ilişkili.
Mesane taşları	Endoskopik		Büyük taşlarda açık cerrahi daha kolay ve daha kısa operasyon süresi ile ilişkili.

**Sistin ve ürik asit taşları hariç*
PCNL = percutaneous nephrolithotomy; SWL = shockwave lithotripsy; RIRS = retrograde intrarenal surgery; URS = ureteroscopy.

3.15.5 Üriner taşların yönetiminde kanıt ve önerilerin özeti

Kanıtların özeti	LE
Çocuklarda taş hastalığı insidansı artmaktadır.	2
Modern cerrahi tedavide minimal invaziv teknikler tercih edilmektedir. Açık cerrahi nadiren endikedir.	2a
'Klinik anlamsız rezidü taş' kavramı çocuklarda uygun değildir, çocukların çoğunda semptom gelişir ve müdahale gerekir.	2b

Öneriler	LE	Öneri derecesi
Taşların tanı ve takibinde üriner sistem grafisi ve USG primer radyolojik tetkikler olarak kullanılmalıdır.		Güçlü
Şüpheli tanılarda düşük dozlu kontrastsız tomografi kullanın, özellikle üreter taşları ve cerrahi gerektiren komplike vakalarda.	2a	Güçlü
Üriner taş hastalığı olan tüm çocuklarda metabolik değerlendirme yapın. Tüm müdahaleler eşlik eden metabolik anomali mevcut ise ona uygun medikal tedavi ile desteklenmelidir.	2a	Güçlü
Açık cerrahiyi sadece büyük taşı olan çok küçük çocuklar, cerrahi onarım gereken konjenital bozukluğu olanlar ve/veya endoskopik prosedürleri engelleyen ciddi ortopedik deformitesi olan çocuklara ayırın.	2a	Güçlü

3.16 Renal duplikasyonun obstrüktif patolojisi: Üreterosel ve ektopik üreter

*3.16.1 **Epidemiyoloji, etyoloji ve patofizyoloji***

Üreterosel ve ektopik üreter, komplet renal duplikasyon ile ilişkili iki temel anomalidir. Genellikle tek üreteri etkiler. Güncel pratikte antenatal US sayesinde obstrüksiyona neden olan çoğu vakada bu iki durum tespit edilebilir ve tanı doğum sonrası ileri inceleme ile netleştirilebilir. Yaşamın ilerleyen dönemlerinde bu iki anomali klinik ile tanı alabilir: ÜSE, ağrı, taş oluşumu, işeme bozuklukları ve üriner inkontinans. Üreterosel hastalarında semptomların geniş bir yelpazesi bulunmaktadır (asemptomatik hastadan ürosepsis, üriner retansiyon ve doğum sonrası üst üriner sistem dilatasyonu).

3.16.1.1 Üreterosel

Üreterosel, kadınlarda erkeklere göre 4-7 kat daha fazladır. Otopsi serilerinde insidansı 4,000 çocukta 1'dir. %80 kadarı duplike sistemlerde yüksek girişli üreter, %20'si tekli sistemle ilişkilidir. Üreterosellerin %10 kadarı bilateraldir [1105].

3.16.1.2 Ektopik üreter

Ektopik üreter, üreterosele göre daha nadir görülen (19,046 otopsiden 10'unda), kadın: erkek oranı 5:1 olan bir patolojidir. Bazı hastalar asemptomatik kaldığı için gerçek insidansın bilinmesi zordur [1106]. Ektopik üreterlerin %80'i komplet renal duplikasyon ile ilişkili olup; erkeklerde ise %50 kadarı tekli sistem ile ilişkilidir [1107]. Anorektal malformasyonu olan hastaların ektopik üreter insidansı %3.5'tir [1108].

3.16.2 Sınıflandırma sistemleri

3.16.2.1 Üreterosel

Üreterosel submukozal üreterin intravezikal kısmında gelişen kistik bir dilatasyondur. Etyolojisi belli değildir [1109-1111]. Tekli sistemlerde üreterosel tek böbrek ve tek üreter ile ilişkili iken duplike sistemlerde üst pole aittir.

Üreteroseller genellikle üst pol obstrüksiyonuna sebep olurlar; fakat obstrüksiyon derecesi ve fonksiyonlardaki bozulma üreteroselin tipi ve üst pol displazisi ile alakalıdır. Ortotopik formda genellikle obstrüksiyon hafif olabilir veya olmayabilir, etkilenen kısımda genellikle fonksiyon normal veya hafif bozulmuştur, ilişkili üreter dilate olabilir. Kistik renal displazi de tekli sistem üreteroselleri ile ilişkilidir [1112]. Vezikoüreteral reflü hastalarda aynı tarafta %50 ve karşı tarafta %20 oranında görülebilir. Üreterosele reflü sık değildir [1113]. Ektopik formda, üst pol etkilenir; genellikle displazik, hipofonksiyone veya afonksiyone olabilir [1114]. İlgili üreter mega-üreterdir. Caeco-üreteroselde, renal duplikasyonun üst polü displastik ve nonfonksiyonedir. Histolojik değerlendirmede, enfeksiyon veya osbtrüksiyondan dolayı olmayan gelişim bozuklukları görülebilir [1114].

3.16.2.1.1 Ektopik (ekstravezikal) üreterosel

Üreteroselin herhangi bir parçası mesane boynu veya üretraya uzanıyorsa, bu duruma ektopik üreterosel denir. Ektopik üreterosel, üreteroselin ek sık formudur (>%80). Ektopik üreterosel trigonu ayırarak üretraya uzanabilir, hatta üretral meadan dışarıya prolabe olabilir (caeco-üreterosel). Üreterosel orifisi dardır, mesanede veya mesane boynunun altında olabilir. Böbrek alt pole ait olan üreter üreterosel tarafından yükseltilebilir ve sıklıkla reflü veya kompresyona maruz kalabilir. Bu durum obstrüktif mega-üreter ile sonuçlanabilir. %50 vakada karşı sistemde duplikasyon olabilir. Büyük üreteroseller sıklıkla karşı üst üriner sistemin reflü veya obstrüksiyonu ile sonuçlanabilir.

3.16.2.1.2 Ortotopik (intravezikal) üreterosel

İntravezikal veya ortotopik üreterosel tamamen mesaneye lokalizedir. İntravezikal üreteroseller çoğunlukla tek böbrek sistemiyle ilişkilidir ve vakaların %15'ini oluşturur. Daha büyük çocuklar ve erişkinlerde tanı alma olasılığı daha yüksektir.

3.16.2.2 Ektopik üreter

Ektopik üreter terimi, orifisi mesane boynunda, üretrada veya üriner sistemin dışındaki bir üreteri tanımlar. Üreter duplike bir sistemin üst polünü veya tekli sistemi drene edebilir. Cinsiyetler arasında temel bir fark vardır; erkek çocuklarda ektopik orifis hiçbir zaman eksternal sfinkterin altında gözlenmez.

Kızlarda üreter orifisi şuralarda bulunabilir [1115]:

- Üretrada, mesane boynundan meatusa kadar (%35);
- Vajinal vestibülde (%34);
- Vajende (%25);
- Uterus veya fallop tüpünde (%6).

Erkeklerde üreter orifisi şuralarda bulunabilir [1115]:

- Posterior üretrada (%47);
- Prostatik utrikülde (%10);
- Seminal veziküllerde (%33);
- Vas deferens veya ejakulatuar kanallarda (%10).

3.16.3 ***Tanısal Değerlendirme***

3.16.3.1 Üreterosel

Prenatal US çok büyük obstrüktif üreteroselleri kolaylıkla tespit edebilir [1116]. Küçük üst pol veya hafif obstrükte üreterosellerde prenatal tanı zordur.

Prenatal tanı mümkün değilse, insidental saptanan durumlar veya şu bulguların saptanması doğum veya sonrasında üreterosel tanısı koydurabilir:

- Doğumda, prolabe olmuş veya strangüle olmuş bir üreterosel üretral orifisin önünde gözlenebilir. Yenidoğan erkeklerde akut üriner retansiyona sebep olabilir.
- Pyelonefritin erken semptomları iki cinsiyette de tanıya götürebilir.
- Daha geç semptomlar dizüri, rekürren sistit veya urgency'dir.

Prenatal tanı durumunda doğumda US tekrarlanarak duplike sistemin üst polünde biten dilatasyon ile tanı konfirme edilebilir. Ayrıca mesanede yer alan bir üreterosel veya mesane arkasında dilate bir üreteri de gösterebilir.

Bu noktada, üreterosel ile ilişkili üst polün fonksiyonu nükleer renografi ile değerlendirilmelidir. En iyi değerlendirme yöntemi DMSA'dır; fakat detaylı bir inceleme gerektirir [1117]. Manyetik rezonans ürografi ile üst polün morfolojik durumu, alt pol ve karşı böbrek ve renal skarlar değerlendirilebilir [1118, 1119]. Fonksiyonel MR ürografi kullanarak yorumlayana göre düşük derece farklılıklar ile diferansiyel böbrek fonksiyonu değerlendirilebilir [1120]. Yüksek dereceli reflünün sıklığı göz önünde alındığında, VCUG aynı veya karşı taraflı reflüyü değerlendirmede gereklidir; ayrıca üreteroselin intraüretral uzanımını da değerlendirebilir [1121]. Üretrosistoskopi, üreterosel ile ektopik mega-üreterin ayrımının yapılamadığı olgularda ayrıcı tanıda yardımcı olabilir.

3.16.3.2 Ektopik üreter

Ektopik mega-üreterlerin çoğu temel olarak US ile tanı alır. Bazı vakalarda klinik semptomlar tanıya götürebilir:

- Yenidoğanlarda: idrar damlaması, piyüri, akut pyelonefrit
- Küçük kızlarda: normal işeme fonksiyonlarına rağmen üriner inkontinans veya inkontinans eşdeğerinde belirgin vajinal akıntı; meada ektopik üreter bulunabilir [1122]
- Ergenlik öncesi erkeklerde: Klinik prezentasyon genellikle epididimit şeklindedir ve seminal veziküller palpabl olabilir.

Ultrasonogragi, radyonüklid çalışmalar (DMSA, VCUG, MR ürografi, yüksek rezolüsyonlu MRG ve sistoskopi) fonksiyonu değerlendirmede, reflüyü saptamada ve alt polün ipsilateral kompresyonu ile üretral obstrüksiyonu dışlamada kullanılan tanısal araçlardır [1123]. Bazı vakalarda büyük ektopik üreter mesaneye bası yapabilir ve psödo-üreterosel gibi görünebilir [1124].

Yaşam boyu minimal inkontinans ile başvuran kızlarda; hiç kuru kalmamak, normal mesane fonksiyonu, tam boşaltım ve normal US ektopik üreter için şüphe uyandırır. Bu durum en sensitif tanı metodu ile MRG ile konfirme edilmeli veya dışlanmalıdır [1125].

3.16.4 ***Yönetim***

3.16.4.1 Üreterosel

Hastalık yönetimi tartışmalıdır; non-operatif yaklaşım, endoskopik dekompresyon, üreteral re-implantasyon, parsiyel nefroüreterektomi ve komplet primer rekonstrüksiyon seçenekleri mevcuttur [1126-1131]. Terapötik modalite seçimi şu kriterlere dayanır: hastanın klinik durumu (örneğin ürosepsis), hasta yaşı, üst pol fonksiyonu, reflü veya aynı ya da karşı taraf üreterin obstrüksiyonu, üreterosele bağlı mesane boyun obstrüksiyonu, intravezikal veya ektopik üreterosel, ebeveyn veya cerrahın tercihi [1131]. US ile tanı koyulduğu zaman, VCUG yapılana kadar profilaktik antibiyoterapi önerilebilir.

3.16.4.1.1 Erken tedavi

Febril enfeksiyon veya mesane boynu obstrüksiyonu varlığında, hemen endoskopik insizyon veya üreteroselin ponksiyonu önerilmektedir. Klinik olarak asemptomatik, üreteroseli ve nonfonksiyone ya da hipofonk-

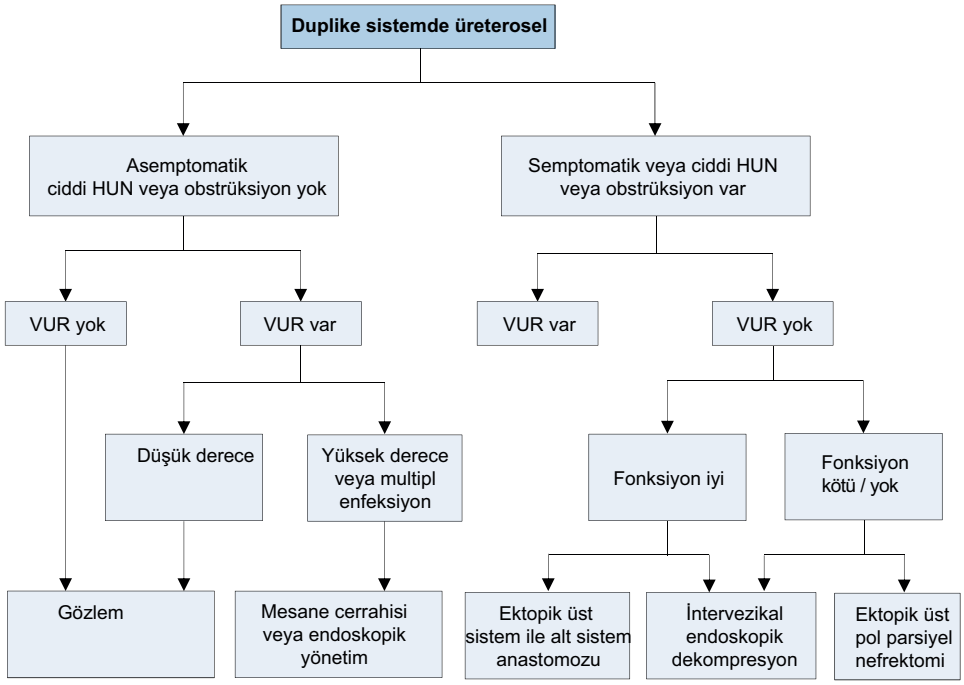
siyone üst polü olan, alt polde belirgin obstrüksiyonu olmayan ve mesane çıkım obstrüksiyonu olmayan çocuklarda takip prosedürleri tamamlanana kadar profilaktik antibiyoterapi verilmelidir. Dilate sistemin dekompresyonu sonraki rekonstrüktif cerrahiyi kolaylaştırır [1132, 1133].

3.16.4.1.2 Yeniden değerlendirme

Antenatal tanı almış üreterosellerde aktif izlem bir seçenektir; fakat uzun dönem takip gereklidir [1134]. Mesane çıkım obstrüksiyonu, ağır hidronefroz veya yüksek dereceli (3. derece ve üzeri) reflüsü olmayan asemptomatik hastalarda konservatif tedavi uygulanabilir [1131, 1135]. Bir metaanalizde primer üreterosel insizyonu sonrasında ektopik üreteroseli olanlarda intravezikal üreteroseli olanlara göre daha yüksek tekrar cerrahi oranları görülmüştür [1127]. Dekompresyonun etkin olmadığı, belirgin reflünün olduğu, üreterlerde obstrüksiyon olan ve/veya mesane boyun obstrüksiyonu veya gerilemeyen üreteroseli olan durumlarda sekonder cerrahi gerekebilir [1136].

Cerrahi; alt pol nefrektomisinden komplet unilateral alt üriner sistem rekonstrüksiyonuna kadar değişebilir [1130, 1137-1139]. Reflü olmayan fakat ileri derece hidronefrozu olan bir ektopik üreteroselde endoskopik dekompresyon olmadan primer üst sistem yaklaşımının (parsiyel üst pol nefroüreterektomi, pyelo/üreteropyelo/üreterostomi ve üst pol üreterektomi) %80 definitif tedavi olma ihtimali vardır [1131, 1140]. Ayrıca hipofonksiyone veya nonfonksiyone üst pol varlığında alt üriner sistem yaklaşımı da seçilebilir [1141]. Günümüzde bazı yazarlar tarafından, başarılı cerrahi seçeneklere rağmen tüm hastalarda cerrahi gerekmediğine dair görüş bildirilmiştir [1142]. Bunun sebebi, non-operatif yönetim ve daha agresif cerrahi tedavilerin de zaman içerisinden benzer fonksiyonel sonuçlara ulaşabilmesidir [1143]. Üst pol nefrektomisinden minimal invaziv cerrahi yaklaşımın (laparoskopik veya robot yardımlı) açık cerrahi tedaviye benzer operasyon süreleri olduğuna dair çalışmalar mevcuttur [1144 ,1145].

Şekil 11: Duplike sistem üreterosellerinde yaşamın ilk 3-6 ayından sonra yönetim algoritması [1028]



3.16.4.2 Ektopik üreter

Vakaların çoğunda, üst pol displastik ve düşük fonksiyonludur. Çeşitli tedavi seçenekleri mevcuttur, her birinin bir diğerine avantaj ve dezavantajları vardır. Fonksiyon göstermeyen ve rekürren enfeksiyonlara sebep olan olgularda, hemi-nefroüreterektomi kesin bir tedavi yöntemidir. Üst polün korunmaya değer fonksiyonu olduğu olgularda üreteral rekonstrüksiyon (üreteral reimplantasyon,/üreteroüreterostomi/üreteropyelostomi) bir diğer tedavi seçeneğidir. Bu prosedürler açık, laparoskopik veya robot yardımlı olarak uygulanabilir [1145-1148]. Güncel bilgimizde tekniklerin birbirine bariz üstünlüğü yoktur [1149]. Çok nadir olarak görülen

bilateral tekli ektopik üreteri olan hastalarda, hastanın cinsiyeti ve mesane fonksiyonuna göre yaklaşım gerekmektedir. Bu hastalarda genellikle mesane boynu yeterli fonksiyon gösterir [1150].

3.16.5 Üreterosel ve ektopik üreter gibi obstrüktif renal duplikasyonlarda yönetim ile ilgili kanıt ve önerilerin özeti

Kanıtların özeti	LE
Üreterosel ve ektopik üreter, duplike renal sistemle ilişkili olmakla birlikte, tekli sistemde de gözlenebilir.	
Çoğu vakada ve 1 yaş altı çocuklarda tanı üriner US ile konur.	1
Daha büyük çocuklarda klinik semptomlar değerlendirmeyi etkiler.	1
Yönetimde konservatif yaklaşım, endoskopik dekompresyon, parsiyel nefroüreterektomi veya komplet primer rekonstrüksiyon seçenekleri vardır. Seçim şunlara dayanır: • hastanın klinik durumu (örneğin ürosepsis) • hasta yaşı • üst pol fonksiyonu • ipsilateral veya kontralateral böbrekte reflü veya obstrüksiyon varlığı • üreterosel nedenli mesane boyun obstrüksiyonu varlığı • intravezikal veya ektopik üreterosel	3

Öneriler			LE	Strength rating
Üreterosel	Tanı	Ultrasonografi (US), radyonüklid çalışmalar (MAG3/ DMSA), VCUG, Manyetik rezonans ürografi, yüksek rezolüsyonlu MRG, fonksiyonel değerlendirme amaçlı sistoskopi kullanın; reflüyü ve ipsilateral alt pol kompresyonu ve üretral obstrüksiyonu ayırt edin.	3	Zayıf
	Tedavi	Tedaviyi semptomlar, fonksiyon ve reflü varlığına, ayrıca cerrah ve ebeveyn tercihine göre belirleyin: izlem, endoskopik dekompresyon, parsiyel nefroüreterektomi veya primer rekonstrüksiyon. Obstrüktif üreteroseli olan hastalara erken endoskopik dekompresyon önerin.	3	Zayıf
Ektopik üreter	Tanı	Kesin tanıda US, DMSA taraması, VCUG veya MRG kullanın.	3	Zayıf
	Tedavi	Nonfonksiyone kısımlarda rekürren enfeksiyonlar halinde heminefroüreterektomi kesin bir çözümdür. Üreteral rekonstrüksiyon (üreteral reimplantasyon/ üreteroüreterostomi/ üreteropyelostomi ve üst pol üreterektomi) üst pol fonksiyonu korumaya değer olan hastalarda diğer bir tedavi seçeneğidir.	3	Zayıf

3.17 Cinsiyet gelişim bozuklukları

3.17.1 Giriş

Geçmişte 'intersex bozuklukları' olarak sınıflandırılan durumlar ortak karar ile 'cinsiyet gelişim bozuklukları' olarak yeniden isimlendirilmiştir [1151].

Yeni sınıflama sistemi, anormal cinsel gelişimin moleküler genetik sebeplerinin daha iyi bilinmesi, klinik yönetim ile ilgili çelişkiler ve etik sebepler nedeniyle geliştirilmiştir. Tartışmalı ve negatif terminoloji (örneğin psödohermafrodizm veya hermafrodizm) patofizyoloji hakkındaki yeni bilgiler ışığında yeniden isimlendirilmiştir. Ayrıca, penil agenezi ve kloakal ekstrofi gibi ağır erkek malformasyonları da sınıflamaya dahil edilmiştir. 'Cinsiyet gelişim bozuklukları' terimi kromozomal, gonadal veya anatomik cinsiyetin atipik gelişimiyle seyreden konjenital durumları tanımlamak için kullanılır.

2017 yılında Avrupa Konseyi Parlamenter Meclisi tarafından "İnsan haklarının iyileştirilmesi ve interseks kişilere karşı olan ayrıştırmanın bitirilmesi" amacıyla bir dizi çözüm önerisi sunulmuştur [1152]. Parlamenter Meclis interseks bireylerin çoğunun fiziksel olarak sağlıklı olduğu ve sadece bir kısmının sağlığını etkileyen medikal durumları olduğunu belirtmiştir. Ayrıca, genel kabul gören bir görüş olan ve interseks çocukların cinsiyetinin erkek veya kız olarak belirlenerek hormonal veya cerrahi tedavi ile bedenlerine müdahale edilmesi gerektiği ve bunun olabilecek en erken yaşta yapılarak cinsiyete uygun olarak yetiştirilmesi şeklindeki görüşü eleştirmişlerdir. Parlamenter Meclis bu yaklaşımın cinsiyet kimliği henüz belli olmayan ve onam veremeyecek olan çocukların fiziksel bütünlüğüne zarar verdiğini düşünmektedir.

Parlamenter Meclis çocukların fiziksel bütünlüğü ve anatomisini korumak ve interseks bireyleri güçlendirmek amacıyla şunları önermiştir: Tıbbi olarak gerekli olmayan 'cinsiyet normalleştirme' cerrahileri, hormon tedavileri ve interseks çocuklarda uygulanan diğer tedavileri aydınlatılmış onamları olmadan uygulamayı engellemek, çocuğun yaşamını tehdit edecek bir durum olmadığı sürece çocuğun cinsiyet karakterini değiştirecek, gonadlarını, genital veya internal seks organlarını değiştirecek herhangi bir tedavinin çocukların karara katılabileceği, kendi hakkındaki kararı verebileceği ve özgür ve aydınlatılmış onam verebileceği yaşa ertelemek.

Kılavuz paneli Parlamenter Meclisin çözüm önerileri ve ortak karar dökümanlarını referans gösterir. Bu bölüm, Cinsiyet Gelişim Bozuklukları (CGB) olan yenidoğanlarda pediatrik ürolog veya üroloğun tedaviye katılacağı kısımları inceleyecektir.

CGB hakkında kanıta dayalı literatür kısıtlıdır. Randomize kontrollü çalışmalar (RCT) yoktur ve çoğu çalışma retrospektif tanımlayıcı çalışmalar ve uzman görüşüne dayanır. Buna istisna gonadal kanser riski ile ilgili çalışmalardır, burada kanıt düzeyi yüksektir [1153].

CGB prenatal, yenidoğan veya geç tanı alabilmektedir. Prenatal tanı karyotip analizi veya US bulguları ile; yenidoğan tanısı genital belirsizliğe ve geç tanı erken veya gecikmiş puberte ile konur. Bu kılavuzda, özellikle pediatrik üroloğun önemli rol oynadığı yenidoğan döneminde tanı alan gruptan bahsedilecektir. Geç tanıda ise pediatrik üroloğun daha az görevinin olması nedeniyle endokrinoloji ve jinekoloji kılavuzları referans alınacaktır [1154, 1155].

CGB olan yenidoğanlarda multidisipliner yaklaşım gereklidir; burada genetik uzmanları, yenidoğan uzmanları, pediatrik ve erişkin endokrinologlar, jinekologlar, psikologlar, sosyal çalışanlar ve etik uzmanlarının rolü vardır. Her ekibin CGB konusunda uzmanlaşmış olması ve ekibin tecrübe edinecek kadar hasta tedavi etmesi gerekmektedir.

3.17.2 ***Cinsiyet gelişim bozukluklarının güncel sınıflandırması***

CGB alanı sürekli olarak gelişmekte, bilgi ve bakış açısı zamanla değişmektedir. Hastaların yaşam kalitesini en ii seviyeye getirebilmek adına geniş bir perspektiften yaklaşabilmek için efor harcanmıştır.

2005 yılındaki uluslararası uzlaşmada, CGB atipik kromozomal, gonadal ve anatomik cinsiyet gelişiminin olduğu konjenital durumlar olarak tanımlanmıştır. Terminolojide aşağıda tanımlanan değişiklikler yapılmıştır:

46XX CGB grubu: Geçmişte kadın psödohermafrodit, XX kadının aşırı virilizasyonu ve XX kadının maskülanizasyonu olarak isimlendirilmiştir. Bu grubun çoğunda sebep klasik Konjenital Adrenal Hiperplazi (KAH) olup maskülanizasyon derecesi değişkendir. Tüm CGB hastalarının %80 kadarını 46XX KAH hastaları oluşturur. Bu durum çok önemlidir; çünkü tuz kaybı nedeniyle doğum sonrası hayati risk taşır ve acil medikal tedavi şarttır.

46XY CGB grubu: Geçmişte erkek psödohermafrodit, XY erkeğin yetersiz virilizasyonu ve XY erkeğin yetersiz maskülanizasyonu olarak isimlendirilmiştir. Bu grup oldukça heterojendir. Parsiyel androjen insensitivite sendromu ve komplet androjen insensitivite sendromu (önceki ismi ile testiküler feminizasyon) bu gruba dahildir.

***Cinsiyet kromozom mozaisizmi CGB grubu* (45X, 45X/46XY, 47XXY):** En önemlisi mikst gonadal disgenezi olmak üzere multipl varyanttan oluşur. Çoğunun normal erkek fenotipi olmakla birlikte bazılarının asimetrik genitalyası olabilir. Skrotumun bir tarafı genellikle testis olmak üzere bir gonad barındırmakta ve diğer yarısında labia makora oluşumu olmakta, bu tarafta da genellikle herhangi bir gonad bulunmamaktadır.

Ovotestiküler CGB grubu: Geçmişte gerçek hermafroditizm olarak isimlendirilmiştir, bunun nedeni aynı bireyde hem over hem de testis dokusunun bulunmasıdır. Fenotipte büyük bir değişkenlik vardır, hastalar tek veya çift taraflı inmemiş gonadlar, bir over bir testis veya bir veya iki ovotestise sahip olabilirler.

Hormonal veya kromozomal olmayan CGB grubu: Yeni tanımlanmıştır. Burada kloakal ekstrofisi olan yenidoğanlar, aphallia (penis veya klitorisin yokluğu) ve ağır mikropenis bulunmaktadır. Mikropenis, oluşumu normal olan fakat uzatılmış boyunun standart deviasyonun ortancasının <2.5 altında olan penisi tarifler [1151, 1157].

Mikropenis, gömük veya perdeli (webbed) penisten ayırt edilmelidir, bunlarda genellikle uzunluk normaldir. Penis boyu dorsalden, penisi uzatarak, simfizis pubisten glans penisin ucuna kadar ölçülmelidir [1151].

3.17.3 Tanısal değerlendirme

3.17.3.1 Yenidoğan acili

İlk adım, CGB olasılığını saptayarak yenidoğanı acilen yenidoğan, genetik, endokrinoloji ve pediatrik üroloji birimleri olan üçüncü basamak merkeze sevk etmektir. 46XX CGB'lerden olan KAH'I tanımak geciktirilmemeli ve tuz kaybı fenomeni sebebiyle ölümcül olabileceği unutulmamalıdır.

Tablo 5: CGB olasılığını öngören yenidopan bulguları

Bifid skrotum ile ilişkili ağır hipospadias
Hipospadias eşliğinde tek veya çift taraflı inmemiş testis
Erkek görünümünde term bebekte bilateral palpe edilemeyen testisler
Herhangi bir derecede klitoral hipertrofi, palpe edilemeyen gonadlar
Tek açıklıklı vulva
Tanımlanamayan görünüm
Ambiguus genitalya

3.17.3.2 Aile öyküsü ve klinik muayene

Detaylı aile öyküsü alınmalı, laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemlerini içeren detaylı fizik muayene yapılmalıdır.

Tablo 6: CGB'li yenidoğanlarda tanısal çalışmalar

Öykü (aile, maternal, neonatal)
Ebeveyn akrabalığı
Önceki CGB veya genital anomaliler
Önceki yenidoğan ölümleri
Aile üyelerinde primer amenore veya infertilite
Annenin androjen maruziyeti
Büyüme-gelişme geriliği, bulantı ve kusma
Fizik Muayene
Genital bölge ve areola pigmentasyonu
Hipospadias veya ürogenital sinüs
Fallus boyu
Palpabl ve/veya simetrik gonadlar
Kan basıncı

Tetkikler
Kan analizi: 17-hidroksiprogesteron, elektrolitler, LH, FSH, TST, kortizol, ACTH
İdrarda adrenal steroidler
Karyotip analizi
Ultrasonografi
Genitogram
Testiküler doku varlığını doğrulamak için hCG stimülasyon testi
Androjen bağlayıcı çalışmalar
Endoskopi

Ambiguus genitalya ile başvuran bir yenidoğanda detaylı bir fizik muayene gereklidir. Ambiguus genitalyanın detaylı bir tanımı ile birlikte gonadların palpabilitesi ve konumu ile ilgili de bilgi verilmelidir. Tanıda aşağıda tariflenen muayene bulgularının tanımlanması oldukça önemlidir. Tıbbi fotoğraflama yardımcı olabilir fakat onam gerektirir [1158].

Palpabl gonad: Gonad palpe edilebiliyor ise, yüksek olasılıkla testistir, bu da 46XX CGB'yi dışlayabilir.

Fallus: Fallus ölçülmelidir. Fallus uzunluğu ölçümünde spurapubik tabana yerleştirilmiş bir pamuklu çubuk ve gerilmiş bir fallus yardımcıdır.

Ürogenital sinüs açıklığı: Ürogenital sinüsün açıklığı iyi değerlendirilmelidir. Himen halkası ve tek açıklık tanımlanmalıdır. Labioskrotal katlantıların füzyonuna, ruga ve renk değişikliği varlığına dikkat edilmelidir.

Ultrasonografi: Palpe edilen gonadları tanımlamaya veya palpe edilemeyen gonadları tespit etmeye yardım eder. Vajen veya utrikül yapıları gibi Müllerian yapıları değerlendirmeyi sağlar [1159, 1160].

Genitografi: Ürogenital sinüs hakkında detaylı bilgi verir ve konfluensin tam konumunu belirtir. Olası vajen duplikasyonu hakkında bilgi verir.

Bazı durumlarda anestezi altında *invaziv tetkikler* gerekebilir.

Sistoskopide, ürogenital sinüs değerlendirilebilir ve konfluensin seviyesi belirlenebilir. Vajen ve utrikülün de değerlendirilmesine olanak verir, vajenin tepesinde olası serviksin yerleşimini değerlendirebilir.

Laparoskopi palpe edilemeyen gonadlar ve müllerian yapıların varlığı hakkında tanı koymak için gerekebilir. Lüzum halinde gonadal biyopsi alınmasına olanak verir [1161, 1162].

Bu araştırmalar ile çeşitli CGB ayırt edilebilir ve KAH tanısı için hızlı kanıtlar elde edilebilir. KAH, en sık görülen CGB'dir ve tuz kaybı fenomeni nedeniyle yaşamı tehdit edebilir.

3.17.4 ***Cinsiyet tayini***

Günümüzde ebeveynler ve etkilenen birey ile açık ve detaylı iletişim önemlidir. Her bireyin durumu anlayabilmesi, topluma uyum sağlaması ve ilişkiler kurabilmesi için eğitim ve psikolojik destek gereklidir. Eldeki verilerin yetersizliğinden ötürü gonadal veya genital cerrahinin hangi koşullarda ve ne zaman yapılması gerektiği aydınlatılamamıştır. Ortak karar önemlidir, uzman hekim bilgisi ve hastanın tam aydınlatılmış şekilde kendi hakkında karar verme özgürlüğü birleştirilmelidir. Bu süreçte hastanın eğitimi, risk ve yararların değerlendirilmesi, CGB takibindeki belirsizlikleri anlatabilmek ve hasta ile ailesinin tüm seçeneklerin risk ve yararlarını anlayarak karar vermesini sağlayabilmek önemlidir. Tüm bunların amacı tedavinin kişiselleştirilmesi ve hasta hakkının önceliğinin korunmasıdır.

Olumsuz sonuçlar, acil olmayan cerrahilerin hastanın aydınlatılmış onam verebileceği yaşa kadar ertelemenin önerilmesine sebep olmuştur. Görünümü değiştiren cerrahiler acil değildir. Avrupa Konseyi Parlamenter Meclisi, Avrupa Pediatrik Üroloji Derneği (ESPU) ve Pediatrik Üroloji Derneği, CGB tedavisinde

cerrahinin yerini tartışmaktadır [1152, 1163, 1164]. ESPU açık bir mektup ile Parlamenter Meclis'e çözüm önerileri çerçevesinde cerrahiyi geciktirmenin yarattığı kaygıyı dile getirmiştir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) sağlık tanımı, sadece hastalığın olmamasını değil, aynı zamanda fiziksel, zihinsel ve sosyal yönleri de içerir. Bu özellikle çocuklar için geçerlidir, çünkü iyi fiziksel, sosyal ve duygusal koşullar çocukların optimal büyüme ve gelişmesi için kritik faktörlerdir. Çocukların hayatindaki en önemli erişkinler olan ebeveynleri ile sosyal ve duygusal etkileşimleri düşünülünce, CGB tedavisinde hasta ve aile merkezli, multidisipliner, açık ve güvenilir bir ortam gereklidir. Birçok çocuğun konjenital durumlarını takip eden hekimler, çocuğun şu anki ve gelecekteki sağlığını gözetmekle yükümlüdür. Ebeveynlerin çocuk için en iyisini isteyecekleri unutulmamalı ve onlara saygı gösterilmelidir, kendi başlarına iyi bir bilgilendirme ile verdikleri karara uygun hareket edilmelidir. ESPU'nun açık mektubunda, güncel çözüm önerilerinin iyi bir başlangıç olduğunu söylemekte ve uzmanlaşmış merkezlerdeki hekimlerin multidisipliner, hasta ve aile merkezli yaklaşıma uygun hareket etmelerini önermektedir [1165].

3.17.5 Tümör gelişme riski

CGB olan bireylerde germ hücrelerinden köken alan kanserler, malign germ hücre tümörleri veya germ hücreli kanserler açısından genel topluma göre daha risklidir [1166].

46XY gonadal disgenezi veya bazı 45X/46XY CGB olan hastalar gibi tam embriyonik germ hücre gelişim blokajı olan, tamamlanmamış testis gelişimi gibi bozulmuş gonadal gelişimi olanlarda tümör gelişim riski en yüksektir (%30-50). Testosteron sentez bozukluğu ve androjen fonksiyon bozuklukları olanlarda karsinoma in situ (CIS) riski ve invaziv lezyon progresyon riski çok daha düşüktür (%1-15) [1167]. Olası bir orşiopeksi durumunda gonadal biyopsi alınması, ilk değerlendirme adına önemli olabilir ve düzenli olarak bireyin kendini muayene etmesi ve yıllık ultrasonografilerler desteklenebilir [1153].

3.17.6 Cinsiyet gelişim bozukluklarının yönetimi için öneriler

Öneriler	Öneri derecesi
CGB saptanan yenidoğanlarda multidisipliner yaklaşım gereklidir.	Güçlü
Çocukları yenidoğan, pediatrik endokrinoloji, çocuk ürolojisi, ve çocuk psikolojisi uzmanlarının olduğu ve erişkin dönem bakımını da üstlenebilecek merkezlere refere edin.	Güçlü
Ambiguus genitalya ile başvuran yenidoğanların tedavisini geciktirmeyin, 46XX KAH çocuklarda tuz kaybı ölümcül sonuçlanabilir.	Güçlü

3.18 Konjenital alt üriner sistem obstrüksiyonu (CLUTO)

Giriş

Konjenital alt üriner sistem obstrüksiyonu (CLUTO) terimi, intrauterin USG taraması sırasında üst ve alt üriner sistemin dilatasyonu gösterilen bir fetüs için kullanılır. Hamilelik sırasında tanı genellikle sadece USG muayenelerine dayanır. İdrar yollarının intrauterin dilatasyonuna neden olabilecek geniş bir sebep yelpazesi vardır. Postpartum tanı, dilatasyona neden olan herhangi bir anatomik ve fonksiyonel bozukluk/anomali/malformasyonu içerir, örneğin posterior/anterior üretral kapak, üretral atrezi/displazi/darlık prune belly sendromu, dilatasyon reflüsü. Kloakal malformasyon, üreterosel, Megasistis, Mikrokolonintestinal hipoperistalsis veya Megasist-Megaüreter Sendromu [1168-1171].

Megasistis

İlk trimesterde fetal megasist, uzunlamasına çapı 7 mm'≥ olan bir mesane olarak, 2. ve 3. trimesterde ise en az 40 dakika süren detaylı bir US muayenesi sırasında boşalamayan genişlemiş bir mesane olarak tanımlanır. Olguların üçte ikisi CLUTO'ya sekonder ve geri kalanı genetik sendromlar, anorektal malformasyonlar da dahil olmak üzere gelişimsel veya kromozomal anormalliklerle ilişkilidir; %14'ü normal veya izole ürolojik anormalliği (örneğin VUR, Çift toplayıcı sistem) idi [1172]. Daha yeni bir sistematik derleme, vakaların en az% 45'inde oligohidramnios ve % 15'inde kromozomal anormallikler olduğunu, bunların çoğunun trizomi 13, 18

ve 21 olduğunu göstermiştir. Kesin tanılar posterior üretral kapak (PUV) (%57), üretral atrezi/darlık (%7), kuru erik-göbek sendromu (%4), megasist-mikrokolon-intestinal hipoperistalsis sendromu (%1), kloakal anormallik (%0.7) ve tanımsız patolojiler (%36.5) idi. Gebeliğin sonlandırılma oranı %50 idi [1173].

Fetüsün prognozu altta yatan patolojiye, tanı zamanlamasına, oligo-, anhidaramnios ve mesane hacminin varlığına bağlıdır. Fontanella ve ark. CLUTO'nun evreleme sistemini geliştirdiler. Üç grup tanımladılar: şiddetli (mesane hacmi > 5.4 cm3 ve / veya oligo-, 20 haftadan önce bir hidramnios), orta (Mesane <hacmi 5.4 cm3 ve / veya 20 haftada normal amniyotik sıvı) ve hafif (26 haftada Normal AF) [1174]. Bu evreleme sistemi perinatal mortaliteyi ve postpartum tahmini GFR'yi tahmin etmek için kullanılabilir. Megasistis hastalarının prognozunun bir başka yeni sistematik derlemesinde, erken (18 haftadan önce) megasistis olgularında (%40'a karşı %12) daha iyi resinasyon oranları ile %32 genel intrauterin spontan resüpulsiyon saptanmıştır [1175].

3.18.1 ***Posterior üretral valv***

3.18.1.1 Epidemiyoloji, etiyoloji ve patofizyoloji

Posterior üretral valv, yenidoğan döneminde saptanan üriner sistemin hayatı tehdit eden az sayıdaki konjenital anomalisinden biridir. Yakın tarihli bir sistematik derleme, kronik böbrek hastalığı (KBH) riskinin% 32'ye ve son dönem böbrek hastalığı (ESKD) için% 20'ye kadar çıkabileceğini göstermiştir [1176]. Pediyatrik ESKD'nin% 17'sine kadarı PUV'ye bağlanabilir [1177]. 7.000-8.000 canlı doğumda 1 PUV insidansı tahmin edilmektedir [1169, 1178].

3.18.2 ***Sınıflandırma sistemleri***

3.18.2.1 Üretral valv

Bugüne kadar, Hugh Hampton Young tarafından yapılan orijinal sınıflandırma en yaygın kullanılan sınıflandırmadır [1179]. Hugh Hampton Young üç kategori tanımladı: tip I, tip II ve tip III. Ancak günümüzde sadece tip I ve tip III obstrüktif olarak bulunmuştur. Tip II, engelleyici değil daha çok bir kıvrım gibi göründüğü için, artık bir valf olarak adlandırılmamaktadır. Hampton Young'ın tip I ve III tanımları aşağıdaki gibidir:

Tip I (% 90-95). "En yaygın tipte, üretranın tabanında uzanan, verumontanum ile devamlı olarak uzanan, ön bir rota alan ve bulbomembranöz kavşak bölgesinde iki çatal benzeri çıkıntıya ayrılan bir sırt vardır. Bu çıkıntılar, tüm çevresi boyunca üretraya tutturulabilen yukarı ve ileriye doğru doğrudan ince membranöz tabakalar halinde devam eder. Genellikle kapakların ön tarafta tam füzyona sahip olduğu ve posterior üretral duvarda sadece açık bir kanal bıraktığı varsayılmaktadır. Bununla birlikte, kapakçıkların önden füzyonu her durumda tam olmayabilir ve bu noktada kıvrımların hafif bir ayrımı vardır' [1179].

Tip III. "Arka üretranın farklı seviyelerinde bulunan ve görünüşe göre verumontanum ile böyle bir ilişki taşımayan üçüncü bir tip vardır. Bu tıkanıklık, üretranın tüm çevresine, merkezde küçük bir açıklıkla bağlanmıştır [1169]. Tarif edilen enine membran, kloakal membranın ürogenital kısmından eksik çözünmeye bağlanmıştır [1180]. Üretral kapakların embriyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Membran, mezonefrik duktusların fetal kloakaya anormal bir şekilde yerleştirilmesi olabilir [1181].

3.18.3 ***Tanısal değerlendirme***

Üretra seviyesinin üzerindeki bir tıkanıklık, tüm idrar yollarını değişen derecelerde etkiler.

- Prostat üretrası şişkindir ve idrar reflüsü nedeniyle ejakulatuar duktuslar genişleyebilir.
- Mesane boynu hipertrofik ve serttir.
- Hipertrofik mesanede bazen multipl divertikül bulunur.
- Hemen hemen tüm kapak hastalarında her iki üst üriner sistemde dilatasyon vardır. Bu, valfin kendisinden ve mesanedeki yüksek basınçtan veya hipertrofik mesane tarafından üreterovezikal bağlantının tıkanmasından kaynaklanabilir.
- Sekonder reflü varsa, etkilenen böbrek çoğu durumda zayıf işlev görür.

Prenatal US taraması sırasında, bilateral hidroüreteronefroz ve şişmiş bir mesane üretral kapağın şüpheli belirtileridir. Kalın duvarlı bir mesane, PUV için dilate posterior üretradan ('anahtar deliği' işareti) daha iyi prediktif değere sahiptir [1182]. Bununla birlikte, prenatal US'de obstrüktif ve obstrüktif olmayan etiyolojiler arasındaki ayrım, her ikisi de benzer bir US görünümüne sahip olduğu için zordur [1183] Böbreğin artmış ekojenitesi, idrar yollarının dilatasyonu ve oligohidramniyoz varlığında, bir PUV tanısı kuvvetle düşünülmelidir. Prenatal US olguların çoğunda (%90) yeterlidir [1184]. Bununla birlikte, oligo veya anhidramnios, büyük maternal vücut habitusu, fetüsün olumsuz pozisyonu veya eşlik eden gastrointestinal sistem gibi kompleks fetal anomalilerden şüphelenilmesi gibi teknik US koşullarının kötü olduğu bazı durumlarda, fetüs MRG'si ek bilgi sağlayabilir [1184-1186].

Doğum sonrası, işeme sistoüretrogramı(VCUG) PUV'ın tanısını doğrular. Bu çalışma infravezikal bir tıkanıklık söz konusu olduğunda, idrar yolu anatomisi işeme sırasında iyi bir şekilde özetlendiğinden esastır. PUV'lu hastaların en az %50'sinde sekonder reflü gözlenir [1187]. Reflü, PUV'lu hastalarda renal displazi ile sürekli olarak ilişkilidir. Böbrek ünitelerindeki reflünün, diğer böbreği koruyacak ve daha iyi bir prognoza yol açacak bir 'basınç patlama kapağı' görevi gördüğü genel olarak kabul edilmektedir [1188]. Diğer pop-off mekanizma tipleri arasında mesane divertikülü ve üriner asitli veya üriner asit içermeyen üriner ekstravazasyon yer almaktadır [1189]. Bununla birlikte, uzun vadede, bu sözde koruyucu etki, PUV'lu diğer hastalara kıyasla anlamlı bir fark göstermemiştir [1190, 1191].

Bölünmüş böbrek fonksiyonlu nükleer renografi, böbrek fonksiyonunu (DMSA veya MAG3) değerlendirmek için önemlidir. Kreatinin, kan üre azotu ve elektrolitler ilk birkaç gün boyunca yakından izlenmelidir. İlk yönetim, bir pediyatrik nefroloğu içeren çok disiplinli bir ekibi içerir. Klinisyen PUV ile inmemiş testisler ve/veya kasık fıtığı arasında kayda değer bir ilişki olduğunun farkında olmalıdır [1192]. İnmemiş testisler, PUV'un% 12-17'sinde meydana geldi ve bu da 10 kat artışla tutarlıdır [1193].

3.18.4 ***Yönetim***

3.18.4.1 Antenatal tedavi

Bugün PUV'ların çoğu doğumdan önce keşfedilmektedir [1168-1171]. İntrauterin tıkanıklık, idrar çıkışının azalmasına neden olur ve bu da oligo veya anhidramnios ile sonuçlanabilir. Akciğerin normal gelişimi için amniyotik sıvı gereklidir ve yokluğu pulmoner hipoplaziye yol açarak hayatı tehdit eden bir soruna neden olabilir.

Böbrekler doğum öncesi yaşamın yaklaşık 10. haftasında idrar üretmeye başlar. Normal karyotipli megasistis olgularının çoğu (7-15 mm) 20 haftadan önce kendiliğinden düzelirken, mesane uzunluğu 15 mm > olanlarda (18 haftalık gebelik haftasından önce 12 mm >) olası değildir [1183, 1194, 1195]. 20 haftadan önce böbreklerin antenatal görüntülenmesi zordur ve nadir durumlarda görüntüleme transvajinal yolla daha erken yapılabilir [1196]. Mesane büyümesinin olası spontan rezolüsyon şansı ve uygun böbrek görüntülemenin zamanlaması, prenatal girişim için optimum zamanlamanın önündeki başlıca engellerdir.

Böbrek displazisi geri dönüşümlü olmadığından, iyi böbrek fonksiyonuna sahip fetüsleri tanımlamak önemlidir. Üç farklı günde elde edilen üç fetal idrar örneğinde bulunan 100 mmol / L'nin altındaki bir sodyum seviyesi, 90 mmol / L'< klorür değeri ve 200 mOsm / L'nin altındaki ozmolarite, daha iyi bir prognoz ile ilişkilidir [1197]. Gebeliğin 23. haftasından önce idrar örnekleri (β2-mikrogloblin, sodyum, klorür ve kalsiyum), intrauterin tedaviden fayda görebilecek olanlar ile sonucun tehlikeye girme olasılığı en yüksek olanlar arasında ayrım yapmak için yararlı olabilir [1198]. Amniyotik sıvının durumu, böbreklerin görünümü ve fetüs idrarı biyokimyası, bakıcıları yönlendirmede yardımcı olabilir.

Prenatal girişimler amniyotik sıvı hacmini geri kazanmayı ve pulmoner hipoplazi veya daha fazla böbrek hasarı [1199] riskini azaltmayı amaçlar. Prenatal girişim kararı, renal ultrasonografik bulgular, amniyon miktarı ve fetal idrar biyokimyasından oluşan bir evreleme sistemine dayandırılabilir [1170]. Erken müdahale – 16 haftalık gebelik haftasından önce, böbrek fonksiyonu için yararlı olabilir, ancak doğru tanı koymak ve diğer ciddi komorbiditelerin tespiti bu zaman noktasında son derece zordur [1200]. Daha sonraki müdahaleler çoğunlukla akciğer gelişimi için faydalıdır, ancak böbrek fonksiyonu için değildir.

Vezikoamniyotik şantın yerleştirilmesi komplikasyon oranı %21-59 olup, şant çıkığı en sık görülenidir [1199]. PLUTO-trail (randomize çalışma), görsel analog skala (VAS) [1201] yerleştirerek böbrek fonksiyonu üzerinde uzun vadeli bir fayda gösterememiştir. CLUTO için yapılan müdahaleler üzerine yapılan yeni bir meta-analiz, VAS'ın konservatif yönetimden daha yüksek bir perinatal sağkalım oranı ile sonuçlandığını (%57.1'e karşı %38.8) ve 6-12 aylık sağkalım, 2 yıllık sağkalım veya doğum sonrası böbrek fonksiyonlarında anlamlı bir fark olmadığını bildirmiştir [1202]. Lazer ablasyon ile fetal sistoskopi, bu girişimlerin etkinliğine dair kanıt olmaksızın yüksek komplikasyon oranına sahiptir [1203]. Lazer ablasyonun ciddi komplikasyonunu önlemek için balon dilatasyonu denenmiştir [1204]. Dahil edilen hasta sayısı ve bu çalışmaların tasarımları herhangi bir öneride bulunmak için yetersizdir. Ebeveyn bilgilendirilmesi çok önemlidir ve prenatal tedavi ile veya prenatal tedavi olmadan doğum sonrası sonuçlar da dahil olmak üzere CLUTO'nun doğal öyküsü ve CLUTO tanı ve tedavisi ile ilgili belirsizlikler ve / veya ikilemler tartışılmalıdır [1199].

3.18.4.2 Postnatal tedavi

Mesane drenajı. Bir erkek çocuk PUV'den şüphelenilerek doğarsa, mesanenin drenajı ve mümkünse derhal VCUG gereklidir. Bir yenidoğan , balonsuz küçük bir kateterle, tercihen bir besleme tüpü ile kateterize edilebilir. Tanının doğru olup olmadığını ve kateterin arka üretrada değil de mesanede olup olmadığını görmek için bir VCUG yapılır. Alternatif bir seçenek, bir suprapubik kateter yerleştirmek, bir VCUG uygulamak ve yenidoğan endoskopik bir insizyon veya valfin rezeksiyonunu gerçekleştirecek kadar stabil olana kadar tüpü bırakmaktır.

Valf ablasyonu. Yenidoğanın tıbbi durumu stabilize olduğunda ve kreatinin seviyesi azaldığında, bir sonraki adım intravezikal obstrüksiyonu kaldırmaktır. Üretranın küçük bir fetüs sitoskopunu güvenli bir şekilde geçmek için çok küçük olduğu durumlarda, kapak ablasyonu yapılana kadar suprapubik diversiyon gerçekleştirilir. Küçük pediyatrik sistoskoplar ve rezektoskoplar artık cerrahın tercihine bağlı olarak kapağı saat 4-5, 7-8 veya 12 pozisyonunda veya her üç pozisyonda da kesmek, ablate etmek veya rezeke etmek için kullanılabilir. Bu prosedürün en yaygın komplikasyonu striktür oluşumu olduğu için kapsamlı elektrokoagülasyondan kaçınmak önemlidir. İki çalışma, soğuk bıçak kullanılarak diatermiye kıyasla daha düşük üretral darlık oranı göstermiştir [1205, 1206]. İlk tedaviyi takip eden üç ay içinde, klinik seyre bağlı olarak, tedavinin etkinliği klinik iyileşme (US ve böbrek fonksiyonu), kontrol VCUG veya yeniden görünüm sistoskopisi ile gösterilmelidir [1207-1209].

Vezikostomi. Çocuk endoskopik cerrahi geçiremeyecek kadar küçük ve/veya çok hastaysa, mesaneyi geçici olarak boşaltmak için suprapubik bir diversiyon yapılır. Başlangıçta bir suprapubik tüp yerleştirilmişse, bu altı ila on iki hafta boyunca yerinde bırakılabilir. Aksi takdirde, kutanöz vezikostomi olguların %90'ına kadar UUT'nin iyileşmesini veya stabilizasyonunu sağlar [1210, 1211]. Bir vezikostominin mesane uyumunu veya kapasitesini azaltabileceğine dair endişeler olmasına rağmen, şu ana kadar bu beklentileri destekleyecek geçerli bir veri yoktur [1212, 1213]. Ayrıca, evre 3 KBH'li PUV hastalarında, kapak ablasyonuna vezikostomi eklenmesinin, ESKD'nin nihai insidansında diversiyonun uzun süreli bir yararı olmadığı gösterilmiştir [1214].

Yüksek diversiyon. Mesane drenajı UUT'yi boşaltmak için yetersiz ise, yüksek üriner diversiyon düşünülmelidir. Yeterli mesane drenajına rağmen, üst sistemde tekrarlayan enfeksiyonlar varsa, böbrek fonksiyonlarında iyileşme yoksa ve / veya üst sistem dilatasyonunda bir artış varsa, diversiyon uygun olabilir. Üriner diversiyon seçimi, cerrahın yüksek döngülü üreterostomi, halka üreterostomi, uç üreterostomi veya pyelostomi tercihine bağlıdır ve her tekniğin avantaj ve dezavantajları vardır [1215-1218]. Diversiyon, son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemeyi geciktirebilir [1214]. Rekonstrüktif cerrahi, UUT beklendiği kadar iyileşene kadar ertelenmelidir.

Reflü PUV hastalarında (%72'ye kadar) çok sık görülür ve bilateral olarak %32'ye kadar tanımlanır [1219]. Yaşamın ilk aylarında, özellikle yüksek dereceli reflü [930] olanlarda antibiyotik profilaksisi verilebilir ve fimozisi olanlarda İYE riskini azaltmak için sünnet tartışılabilir [1220]. Bununla birlikte, PUV'lu hastalar için bunu destekleyen randomize bir çalışma yoktur. Oksibütinin erken uygulanması, on sekiz hasta ile yapılan bir çalışmada gösterildiği gibi mesane fonksiyonunu iyileştirebilir [1221]. Yüksek dereceli reflü, kötü işleyen bir böbrek ile ilişkilidir ve zayıf bir prognostik faktör olarak kabul edilir [1222, 1223]. Bununla birlikte, böbrek ünitesinin erken çıkarılması, herhangi bir soruna neden olmadığı sürece gereksiz görünmektedir. Ayrıca uzun dönemde mesanenin augmentasyonu gerekebilir ve bu durumda üreter kullanılabilir [1224]. Sabit bir tıkanıklık ve daha yüksek idrar çıkışı (poliüri) olmadan böbrek fonksiyonunun bozulması, gece boyunca mesanenin aşırı distansiyonuna neden olabilir. Mesanenin gece boyunca bir kateter tarafından drenajı, hidronefroz ve böbrek fonksiyonu için faydalı olabilir [1225, 1226]. Gündüz PVR idrarı yüksek olan hastalar TAK'tan fayda görebilir [1227, 1228]. Üretra yoluyla bir TAK yapmak istemeyen veya gerçekleştiremeyenlerde, bir Mitrofanoff'un yerleştirilmesi iyi bir alternatiftir [1229].

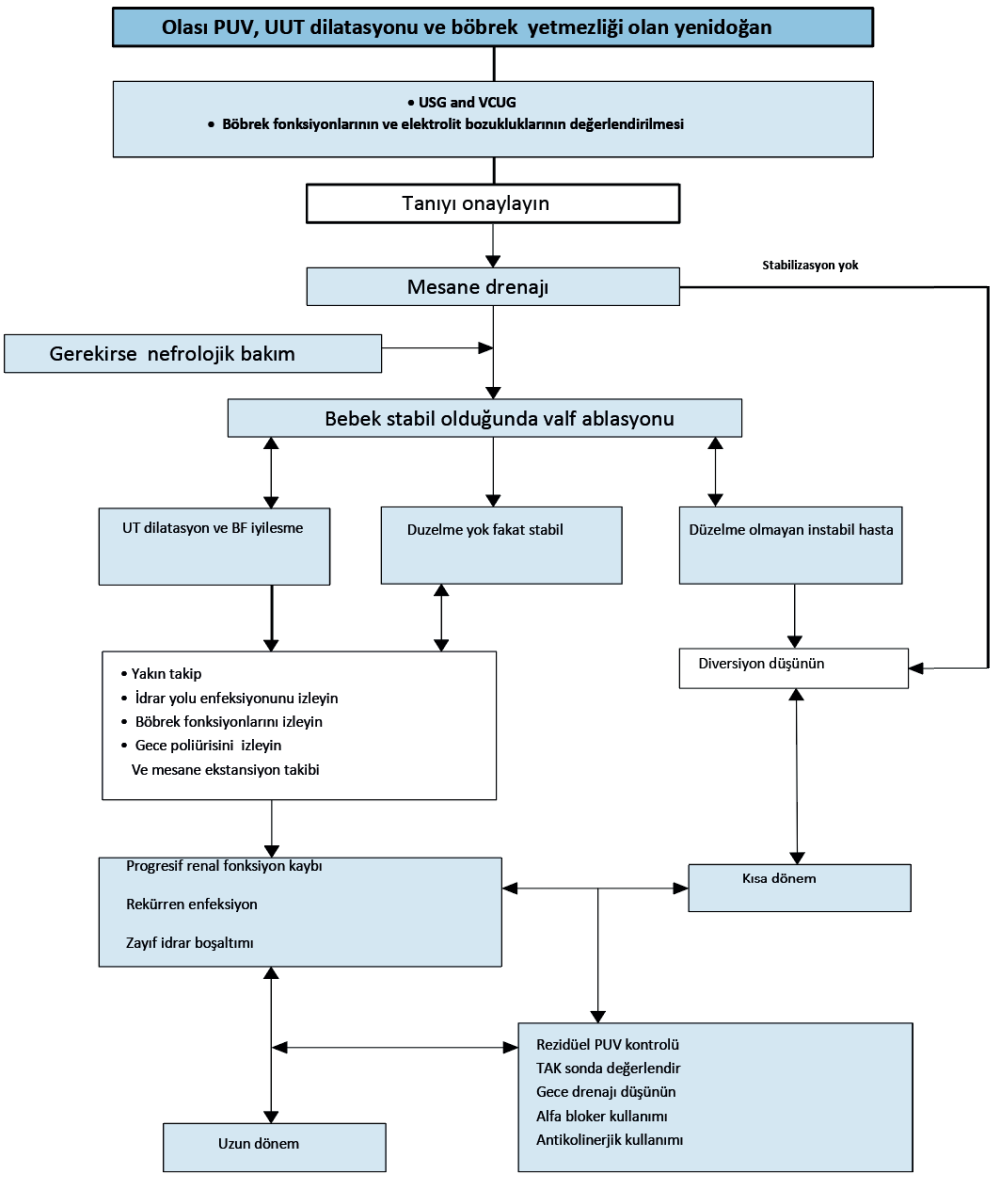
3.18.5 ***Takip***

Çeşitli prognostik faktörler tanımlanmıştır. Literatürde farklı serum nadir kreatinin düzeyleri verilmiştir (0.85 mg/dl-1.2 mg/d (µmol/L) [1230-1233]. Postnatal dönemde US'de renal parankim miktarı (total renal parankimal alan) ve kalitesi (kortikomedüller diferansiyasyon ve renal ekojenite) de prognostik değere sahiptir [1234].

Mesane disfonksiyonu ("valv mesanesi") nadir olmadığından ve gündüz ve gece kontinansındaki gecikme önemli bir sorun olduğundan bu hastaların yaşam boyu izlenmesi zorunludur [1235, 1236]. Literatür, ürodinamik çalışmaların özellikle mesane disfonksiyonu şüphesi olanlarda valv mesaneli hastaların yönetiminde önemli bir rol oynadığını göstermektedir [1237, 1238]. Kötü mesane hissi ve uyumu, detrusor instabilitesi ve poliüri (özellikle geceleri) ve bunların kombinasyonu mesane disfonksiyonundan sorumludur. Mesane instabilitesi olanlarda, antikolinerjik tedavi mesane fonksiyonunu iyileştirebilir. Bununla birlikte, geri dönüşümlü miyojenik başarısızlık riski düşüktür (bir çalışmada 3/37 hasta) [1239, 1240]. Mesane boşalması zayıf olan hastalarda, terazosin kullanan 42 hastayla yapılan bir çalışmada gösterildiği gibi, PVR idrarını azaltmak için α-bloker kullanılabilir (ortalama PVR 16 ila 2 mL'den düşürüldü) [1241]; Başka bir çalışmada tamsulosin etkiliydi [1242]. Mesane boynu insizyonu ile ilgili olarak, endikasyon ve etkinlik konusunda Panel konsensüsü yoktur. Yüksek kreatinin nadir (> 1 mg/dL) ve şiddetli mesane disfonksiyonu renal replasman tedavisi için risk faktörleridir [1243, 1244]. Bu hastalarda böbrek nakli güvenli ve etkili bir şekilde gerçekleştirilebilir [1245, 1246]. Greft fonksiyonunun bozulması esas olarak LUTD [1245] ile ilişkilidir. Bu nedenle, iyi bir rezervuar fonksiyonuna sahip olmak ve korumak esastır. Bir değerlendirme ve tedavi algoritması Şekil 12'de verilmiştir.

PUV'lu hastalarda cinsel işlev ve doğurganlık hakkında, özellikle diyaliz hastalarında bazı bozukluklar gösteren çok az rapor vardır [1247, 1248]. Bir derlemede çoğunluğun iyi erektil fonksiyonu (%74-94) ve normal popülasyonla karşılaştırılabilir doğurganlığı vardır [1249]. Bununla birlikte, bireysel hastanın fertilitesinin olumsuz bir etkisi dikkate alınmalıdır, çünkü bu hastalar bilateral kriptorşidizm, tekrarlayan epididimit ve SDBY [1249] için daha yüksek bir riske sahiptir.

Şekil 12: Olası PUV'lu yenidoğanların değerlendirilmesi, yönetimi ve takibi üzerine bir algoritma



Augmentasyon ve Mitrofanoff'u düşünün

TAK = Temiz aralıklı kataterizasyon; PUV = posterior urethral valve; BF = böbrek fonksiyonu; UT = üriner trakt (idrar yolu); UUT = üst üriner trakt; VCUG = voiding cystourethrogram.

3.18.6 ***Özet***

Posterior üretral valv, yenidoğan döneminde üriner sistemin hayatı tehdit eden az sayıdaki konjenital anomaliden biridir ve optimal tedaviye rağmen olguların yaklaşık üçte birinde böbrek yetmezliği ile sonuçlanır. Bilateral hidroüreteronefroz ve şişmiş bir mesane yenidoğanlarda PUV'nin şüpheli belirtileridir. VCUG, PUV tanısını doğrular. Bölünmüş böbrek fonksiyonlu nükleer renografi böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için önemlidir ve 80 µmol/L'nin üzerinde seyreden serum kreatinin kötü prognoz ile ilişkilidir. Bugün, antenatal terapi giderek daha popüler hale geliyor. Obstrüktif üropatisi olanların belirlenmesi ve erken antenatal müdahaleden fayda görecek olanların belirlenmesi en büyük zorluklardır. Postnatal tedavi, transüretral veya suprapubik mesane drenajını içerir ve çocuk yeterince stabilse, kapağın endoskopik

insizyonu yapılır. Bir çocuk endoskopik cerrahi geçiremeyecek kadar küçük ve / veya çok hastaysa, vezikostomi mesane drenajı için bir seçenektir. Mesane drenajı UUT'yi boşaltmak için yetersiz ise, yüksek üriner diversiyon düşünülmelidir.

Tüm hastalarda mesane disfonksiyonu oldukça yaygın olduğu ve olabileceği için yaşam boyu izleme zorunludur.

Uygun şekilde yönetilmediği takdirde ilerleyici üst sistem bozulmasına neden olur. Uzun dönemde hastaların %10-47'sinde son dönem böbrek yetmezliği gelişebilir. Bu hastalarda böbrek nakli güvenli ve etkili bir şekilde gerçekleştirilebilir.

- **Anterior üretral valv (AUV)**

Anterior üretral kapak, üretranın ventral yönü üzerinde semilunar veya iris benzeri bir doku bandıdır. Üretral divertikül ile ilişkili olarak izole edilebilir veya karıştırılabilir. İzole AUV'nin etiyolojisinin konjenital üretral obstrüksiyon, glanüler ve penil üretranın malbirliği, peri-üretral bezlerin konjenital kistik dilatasyonu veya bir siringoselin yırtılmış distal dudağına sekonder olduğu düşünülmektedir [1250]. Anterior üretral valv PUV'dan daha az sıklıkta görülür. Bulber üretrada, penoskrotal bileşkede ve penil üretrada bulunabilir. Hastalar zayıf üriner akım, penis balonu, İYE veya hematüri ile başvurabilirler. Ön üretral kapaklar Firlit *ve ark*. tarafından sınıflandırılmıştır (divertikül varlığına ve üretra ve üst kanalın dilatasyonuna bağlı olarak) [1251]. Tanı, dilate veya uzamış posterior üretra, anterior üretranın dilatasyonu, kalınlaşmış trabeküle mesane, hipertrofik mesane boynu, VUR ve üretral divertikül bulguları ile VCUG'ye dayanır. Şüpheli vakalarda, retrograd üretrografi ventral duvar boyunca lineer dolgu defekti göstermeye yardımcı olabilir veya düz bir çıkıntı ile biten dilate bir üretra veya VCUG [1252] üzerindeki dilate üretranın kalibresinde ani bir değişiklik gösterebilir. Tedavi esas olarak endoskopik kapak ablasyonu ile gerçekleştirilir. Seçilmiş hastalarda, çocuk endoskopinin mümkün olması için yeterince büyük olana kadar geçici bir diversiyon düşünülebilir. Çok büyük divertikülü ve defektif spongiosumu olan hastalarda açık cerrahi uygulanabilmektedir. Böbrek yetmezliği %22 oranında gelişebilir ve tedavi öncesi azotemi, VUR ve İYE hastalarında risk en yüksektir [1253].

- **Anterior üretral divertikül (AUD):**

AUD'nin sık görülen postnatal prezente özellikleri sıkıştırılabilir ventral penil şişlik, postmiksiyon dribbling, işeme zorluğu, zayıf akım ve tekrarlayan İYE'lerdir [1254-1256]. Tanı, retrograd üretrogramlı veya retrograd üretrogramsız VCUG ile konur. Küçük AUD'de, divertikülün distal dudağının endoskopik kesilmesi veya çatısının açılması bir tedavi yöntemi olarak kullanılabilir. Daha büyük divertikül, divertikülün iki katmanlı bir üretroplasti ile eksizyonunu gerektirir; veya aşamalı üretroplasti ile keselileştirme gerekebilir. Ürosepsis ve obstrüktif üropati vakalarında, suprapubik bir kateter yerleştirilebilir. Bebeğin durumu düzeldikten sonra, kesin cerrahi tedaviden önce vezikostomi veya proksimal kutanöz üretrostomi ile geçici üriner diversiyon yapılabilir [1257, 1258]. Divertikül, bir kapak ile karıştırılabilen distal dudak benzeri bir doku ile ilişkilidir. Anatomik olarak AUV normal korpus spongiosum gelişimine sahipken, AUD eksik süngerimsi doku oluşumuna sahiptir [1257].

- **Siringosel**

Cowper bezleri ürogenital diyaframda yer alan iki bulböz bezdir ve sfinkterin her iki tarafında boşalma öncesi mukus salgılar ve dış sfinkter yoluyla 1-2 cm distal üretraya salgılarlar. Siringosel bu bezlerin kistik dilatasyonudur. Etiyoloji konjenital (kanalın intraüretral kısmının retansiyon kisti) veya edinsel (travma veya enfeksiyon) olabilir. Basit, imperfore, perfore ve rüptüre olarak sınıflandırılır [1259]. Basit, perfore ve rüptüre "açık" olarak ve imperforenin "kapalı " olarak nitelendirildiği daha basit bir gruplama önerilir. Kapalı siringoseller obstrüktif semptomlara neden olur ve açık olanlar divertikül görevi görerek idrara çıkma sonrası damlamalara ve bazen bir zarın üretraya yönlendirilmesi nedeniyle tıkanmaya neden olur [1260]. Ancak patofizyoloji ve tedavinin anlaşılması açısından obstrüktif ve nonobstruktif olarak iki gruba ayırmak daha iyidir [1261]. Siringosel tipine bağlı olarak hastalar post-void damlama, üretral akıntı, İYE, perineal ağrı, hematüri, obstrüktif idrara çıkma semptomları, diseksiyon ve retansiyon ile sevk edilir. Tanı, prostatta distal kistik defekt gösteren antegrad ve/veya retrograd üretrograma dayanır. VUC/RGU sonuçsuz kalırsa, açık rekonstrüksiyon planlanıyorsa US ve/veya MRG kullanılabilir. Hem obstrüksiyon hem de obstrüksiyon yapmayan siringoservlerde kistlerin endoskopik olarak açılması etkili bir yöntemdir [1262]. Endoskopik yaklaşımın mümkün olmadığı durumlarda net bir düzeltme düşünülebilir.

- **Cobb's collar (Moorman Ring)**

Cobb collar, bulber üretranın konjenital membranöz darlığıdır. Konjenital obstrüktif posterior üretral membrandan (COPUM) farklıdır ve verumontanum ve eksternal sfinkterden bağımsızdır ve ürogenital membranın bir kısmının kalıcılığını temsil edebilir [1263]. Voiding sistoüretrogramında proksimal bulber üretrada daralma, proksimal olarak uzanan kıvrımlar, dilate posterior üretra, belirgin mesane boynu ve diğer infravezikal

obstrüksiyon bulguları görülür. Tedavi endoskopik bir kesidir; soğuk bıçak kullanımı elektrokoterden daha düşük nüks oranları göstermiştir [1264].

- **Üretral atrezi / hipoplazi**

Erkek üretral atrezisi, genellikle prostatik üretranın distal ucunda bulunan bir zarın neden olduğu üretranın konjenital, tam tıkanıklığıdır. Bu noktaya kadar olan üretra distali muhtemelen fetüs işemesi eksikliğinden genellikle hipoplastiktir [1265]. Üretral atrezi mesane distansiyonu, VUR, hidronefroz ve renal displazi ile ilişkilidir [1266]. Bildirilen vakaların Prune Belly sendromunun fenotipik özelliklerine sahiptir. Antenatal müdahale fetüsün sağkalımı açısından yararlı olabilir [1267]. Anterior üretra (PADUA) prosedürünün dilate edilmesi ile progresif augmentasyon bir tedavi yöntemi olarak tanımlansa da, olguların çoğunda bir çeşit supravezikal diversiyon gereklidir [1265, 1266].

- **Posterior Üretral Polipler:**

Posterior üretral polipler (PUP) antenatal hidronefroza neden olmamasına rağmen, yaşamın ilerleyen dönemlerinde obstrüksiyona neden olabilir. Posterior üretral polipler, verumontanuma proksimal posterior üretra proksimalinde ortaya çıkan polipoid, pedunküle olmuş, fibroepitelyal bir lezyondur. Üretra tabanında, ucu mesane boynuna ulaşacak şekilde uzanır ve idrara çıkma sırasında polipin distale yer değiştirmesi nedeniyle tıkanıklık oluşur [1268]. Hastalar dizüri, hematüri ve zayıf idrar akımı ve aralıklı retansiyon atakları gibi obstrüktif semptomlardan şikayet ederler. Tanı amacı ile VCUG ve/veya US modalitelerinden faydalanılabilir ancak tanı sistoüretroskopi sırasında doğrulanır. Tedavi genellikle polipin endoskopik rezeksiyonudur. Hastalığın seyri iyi huyludur ve literatürde nüks bildirilmemiştir [1269, 1270].

3.18.7 Posterior üretral valv yönetimi için kanıt ve önerilerin özeti

Kanıtların özeti	LE
Posterior üretral valv, yenidoğan döneminde saptanan üriner sistemin hayatı tehdit eden az sayıdaki konjenital anomaliden biridir.	1b
Antenatal tedavi ultrason bulguları, amniyon sıvısının fetal idrar biyokimyası, miktarı ve kromozal durumuna göre tartışılabilir.	4
Optimal tedaviye ragmen hastaların yaklaşık üçte birinde böbrek yetmezliği görülmektedir.	2b
Bilateral hidroüreteronefroz ve distandü mesane US'de şüpheli işaretlerdir. VCUG tanıyı doğrular.	2b
85 µmol/L üzerinde nadir serum kreatinin değeri kötü prognoz ile korelasyon gösterir.	2a
Uzun dönemde hastaların %20 kadarında primer displaziye bağlı son dönem böbrek yetmezliği ve/vey a mesane disfonksiyonu nedeni ile daha da bozulma gelişir. Bu hastalarda böbrek nakli, mesane fonksiyonu normalleştirilirse güvenli ve etkilidir.	2a

Öneriler	LE	Güç derecesi
Posterior üretral valvleri (PUV) başlangıçta ultrason ile teşhis edin, ancak tanıyı doğrulamak için voiding sistoüretrogram (VCUG) gereklidir.	3	Güçlü
Dimerkaptosüksinik asit scan veya merkaptoasetiltriglisin (MAG3) klerensi ile bölünmüş böbrek fonksiyonunu değerlendirin. Prognostik belirteç olarak serum kreatinin kullanın.		Güçlü
Vesico-amniotik şant antenatal olarak renal sonucu iyileştirmek için önerilmez.	1b	Zayıf
Mesane drenajı ve çocuğun stabilizasyonundan sonra endoskopik kapak ablasyonu önerilmelidir.	3	Güçlü
Çocuk kapak ablasyonu için çok küçükse, mesane drenajı için suprapubik diversiyon önerin.		Güçlü
Mesane drenajı üst idrar yollarını boşaltmak için yetersizse ve çocuk kararsız kalırsa yüksek idrar saptırma önerin.		Güçlü
Tüm hastalarda mesane ve böbrek fonksiyonlarını ömür boyu izleyin.	3	Güçlü

3.19 Çocuklukta Nadir Görülen Durumlar

3.19.1 Urakal kalıntılar

3.19.1.1 Giriş

Urakus, allantoisin ventral kloakadan ayrılması sonucu ortaya çıkan embriyonik bir yapıdır. Allantois, on altıncı günde, bir ucunda ventral kloaka ve diğer ucunda umbilikus ile bitişik olan yolk sac kaudal duvarından küçük, parmak benzeri bir çıkıntı olarak ortaya çıkar. Kloakanın ventral kısmı, ürogenital septum tarafından kloakal bölünmeden sonra mesaneye dönüşür. Böylece, mesane başlangıçta umbilikusa kadar uzanır [1271].

İlerleyici fetal gelişme ile, mesane pelvise indikçe, umbilikus ve urachus arasındaki bağlantı gevşer ve apikal kısım, gebeliğin dördüncü veya beşinci ayında küçük, epitelize, fibromüsküler bir iplik olarak giderek daralır. Urakus daha sonra doğumla tamamen yok olur ve medyan umbilikal ligamanı oluşturur. [12721274].

Urakus uzunluğu 3 ila 10 cm arasında ve çapı 8 ila 10 mm arasında değişir. Üç katmanlı tübüler bir yapıdır, en içteki tabakası transizyonel epitel ile kaplıdır, orta tabakası bağ dokusundan oluşur ve en dıştaki kas tabakası detrusor kası ile süreklilik gösterir [1275].

Urakal kalıntıları (UR'ler) allantoisin yok edilememesinden kaynaklanır ve (1) urakal sinüs, (2) urakal kist, (3) veziko-urakal divertikül ve (4) patent urakus [1272, 1273, 1276] gibi bir urakal anomaliye neden olur. Çoğu zaman urakal anomali asemptomatiktir, ancak bazen enfekte olabilir, idrar semptomlarına neden olabilir veya daha sonraki yaşamda urakal karsinom gelişebilir [1275, 1277].

3.19.1.2 Epidemiyoloji

Literatürdeki görülme oranlarının raporları, eski literatürde çok nadir görülen bir hastalıktan oldukça yaygın bir soruna kadar geniş ölçüde değişmektedir. Robert *ve ark.* UR'lerin 16 yaşından küçük hastaların% 61.7'sinde mevcut olduğunu bulmuştur [1278]. Ayrıca, UR'lerin sıklığının artan yaşla birlikte azaldığını belirtmişlerdir. Bu, UR'lerin yaşla birlikte fizyolojik olarak gerilemesini destekler. Stopak *ve ark.* Bu artışı, toplum çocuk doktorları arasında artan farkındalığa ve USG'de urakal kalıntılarının görselleştirilmesini kolaylaştıran gelişmelere bağladı [1279].

Geçmişte yapılan klinik çalışmalar ve pediyatrik otopsi çalışmaları çok daha düşük bir insidans göstermiştir. Rubin 7.610 vakada 1 patent urachus ve 5.000 vakada 1 urakal kist insidansı saptamıştır [1280]. Nix *ve ark.*, 1.168.760 hastane kabulünden üç anomali ve Blichert-Toft ve *ark.* 40.000 hastadan beş UR vakası bildirilmiştir [1281, 1282]. Erkeklerde görülme oranı kadınlardan biraz daha yüksektir [1283, 1284].

Literatürde bildirilen çeşitli UR'lerin aralığı, patent urachus için% 10 ila% 48, urakal kist için % 31 ila% 43, urakal sinüs için %18-43 ve urakal divertikül için %3-4tür [1285, 1286].

3.19.1.3 Semptomlar

Patent urakus, infantlarda umbilikal granülasyona ve eriteme neden olan göbek umbilikustan sürekli veya aralıklı idrar sızıntısına neden olabilir [1285]. Bir urakal kist genellikle (1) tesadüfen veya (2) enfekte olduğunda karın ağrısına ve umbilikustan püy boşalmasına veya mesaneye boşaldığında tekrarlayan İYE'lere neden olduğunda teşhis edilir.

En sık semptom infantlarda umbilikal granülasyon, akıntı ve eritem, daha büyük çocuklarda ise karın ağrısıdır [1285].

Enfekte urakal anomalilerin diğer semptomları yüksek ateş, karın ağrısı, üriner sistem enfeksiyonları, LUTS ve/veya abdominal kitle olarak değişiklik gösterebilir [1286-1290]. Bir urakal divertikül genellikle asemptomatiktir ve genellikle diğer problemler için yapılan araştırmalar sırasında tesadüfen bulunur. Alternatif bir sinüs mesaneye veya göbek içine boşalabilir ve bu özellik çeşitli başvuru şikayetlerine sebep olabilir [1291]. Urakal anomalilerde en sık görülen komplikasyon olarak enfeksiyon bildirilmiştir [1292]. Şiddetli enfeksiyon peritonit ve sepsise dönüşebilir. Umbilikal akıntıdan kaynaklanan kültürler genellikle *Staphylococcus, Streptococcus* ve *E. Coli* [1293] 'ü göstermektedir.

- **Diğer konjenital anomaliler:**

Ashley, 46 çocuğun 17'sinde eşzamanlı bir anomali buldu ve bunlardan VUR en yaygın anomaliydi (6 hasta) [1294]. Diğer araştırmacılar, meatal stenoz, hipospadias, göbek ve kasık fıtıkları, kriptorşidizm, anal atrezi, omfalosel, üreteropelvik obstrüksiyon ve en sık VUR [1284, 1295-1297] gibi persistan UR vakalarında ilişkili anomaliler bildirmişlerdir.

3.19.1.4 Tanı

Bir UR şikayeti olan vakaların çoğunda, dikkatli bir öykü ve fizik muayene, bir UR şüphesini doğrulayacaktır. Birçok hastada bu, USG çalışmaları ile doğrulanabilir [1278]. Çocukların azınlığında MRG veya BT taraması gerekebilir [1289]. Diğer konjenital anormalliklerle olan ilişki nedeniyle, VCUG veya sistoskopi gibi diğer çalışmalar da yapılabilir. Genel olarak, VCUG sadece çocuk da İYE ile başvurduğunda veya USG üst sistem anormallikleri belirtileri gösterdiğinde gerçekleştirilir. Tanı için kendi başına gerekli değildir [1298]; Bununla birlikte, bir VCUG, urakal anomalinin tipini tanımlamak ve VUR için daha yüksek risk altında olabilecek bir popülasyonu değerlendirmek için yararlı olabilir.

3.19.1.5 Tedavi

Eğer UR semptomatik ise, standart yaklaşım cerrahi olarak çıkarılması olmuştur. Çoğu durumda, aktif inflamasyonun uygun tedavisini takiben elektif bir prosedür olarak yapılmalıdır ve enfeksiyon mümkündür. Ameliyat öncesi IV-dozunda Sefazolin gibi antibiyotikler genellikle yeterlidir. Açık cerrahi yaklaşım için Pfannenstiel, periumbilikal veya infraumbilikal orta hat insizyonu kullanılabilir [1288, 1299]. Semptomatik infantlarda bile, özellikle altı aylıktan küçük çocuklarda daha konservatif bir yaklaşım da mümkündür. Gerekirse antibiyotiklerle gözlem ve tedavi ve radyografik izleme güvenli bir yaklaşımdır [1285, 1300, 1301]. Dethlefs ve *ark.*% 90 başarılı bir sonuç bildirmiştir [1287], Naiditch *ve ark.* semptomatik 78 hastanın 44'ünün gözlem altında düzeldiğini bildirmiştir [1290]. Daha yakın zamanlarda laparoskopik yaklaşım savunulmuş ve güvenli olduğu gösterilmiştir [1301-1303]. Ameliyat risksiz değildir. Cerrahi olarak çıkarıldıktan sonra komplikasyon oranı %0-20 arasında değişmektedir: genellikle yara enfeksiyonları [1279, 1287-1290, 1299]. Çok küçük çocuklarda olası ek anestezi riski göz önüne alındığında, herhangi bir cerrahi prosedürün dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gerekir [1304, 1305].

3.19.1.6 Çıkarılan kalıntıların patolojisi

Çıkarılan örnekler inflamasyon veya kistik bir yapı gösterebilir [1287]. Semptomsuz başvuran hastaların, semptomlarla başvuranlar kadar UR'de epitel elemanlarına sahip olma olasılığı yüksektir [1289].

3.19.1.7 Urakal kanser

Urakal anomalilerin yetişkinlerde mesane adenokarsinomu riskinin artmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir ve urakal adenokarsinomun yıllık 100.000 kişi başına 0.18 insidansı olduğu tahmin edilmektedir [1306]. Bu olgular tüm mesane malignitelerinin %0,1-0,3'ünü ve mesane adenokarsinomlarının %20-39'unu oluşturmaktadır [1307]. Urakal adenokarsinom (UrC) çok nadirdir, özellikle de 16 yaşın altındaki çocukların% 62'sine kadar bir UR'ye sahip olabileceği düşünüldüğünde [1278, 1308]. Copp *ve ark.* tarafından yapılan bir çalışma. patoloji örneklerinde UR semptomlarının varlığı ile epitel dokusunun varlığı veya yokluğu arasında bir ilişki bulunmaması, UR semptomlarının bu kalıntılarda malignite potansiyeli için zayıf prediktif değere sahip olduğu sonucuna varmalarına neden olmuştur [1284].

Gleason *ve ark.* İncelenen yaklaşık 65.000 hastadan tek bir urakaladenokarsinom vakasını önlemek için 5.721 UR'nin eksize edilmesi gerektiğini bulmuştur [1306]. Urakal adenokarsinom gelişiminde epitelin gerekli olduğunu varsayarsak, urakal anomalilerin yaklaşık% 30'u bir epitel bileşeninden yoksun olduğundan, Tedavi İçin Gerekli Sayı (NNT) 8.000'den fazla olacaktır. Urakal kanserlerin% 5'inden azı sarkom gibi epitel dışı bir kökene sahiptir [1309]. Yetişkinlerde ortaya çıkan semptomlar çocuklardakilerden farklıdır: 130 yetişkin hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, Ashley *ve ark.* % 49'unun hematüri ve% 27'sinin ağrı ile başvurduğunu buldu. % 51'inde urakal karsinom teşhisi kondu: adenokarsinom,% 58 yüksek dereceli kanser. Ek olarak,% 20'sinde tanı sırasında metastaz vardı, UrC kohortunda genel 5 yıllık kansere özgü sağkalım oranı% 49 idi [1310]. İdrarın durağanlığı ve UR'de mukus veya deskuame epitel gibi kristalizasyon gibi faktörler, yetişkin hastada taş oluşumunun yanı sıra büyük olasılıkla malign dejenerasyonun nedenidir. Şu anda çocuklarda tedavi edilmeyen UR üzerinde uzun süreli bir takip mevcut değildir ve çocuklarda urakal anomalilerin gelecekteki malignite olasılığını artırdığına dair bir kanıt yoktur [1285, 1311].

3.19.1.8 Sonuç

Urakal kalıntılar daha önce bildirilenden daha yaygın görünmektedir. Yaşamın ilk 6-12 ayında spontan rezolüsyon yaygındır. Semptomatik urakal anomalilerin eksizyonu, minimal morbidite ile etkili ve güvenli bir tedavi aracıdır. Bununla birlikte, basit ve asemptomatik lezyonları olan hastaların çoğu, yaşamın ilerleyen dönemlerinde malignite riski ortadan kalktığından, eksizyondan fayda görmemektedir. Erken müdahale (< 6 aylık), urachus'tan kalıcı olarak belgelenmiş idrar drenajı veya belgelenmiş apsesi olan hastalar için ayrılmalıdır. Tesadüfi (ABD) UR yönetimi bir zorluk olmaya devam etmektedir ve en bilinçli kararı vermek için hasta ve aile katılımı ile yapılmalıdır. Cerrahi girişim minimal risk ve morbiditeye sahipken, non-epitel urakal anomalilerin gereksiz yere çıkarılması ve hangi anomalilerin malign transformasyona uğrayacağının tahmin edilememesi nedeniyle asemptomatik hastaların büyük bir kısmında gereksiz yere yapılmaktadır [1312].

3.19.1.9 Urakal kalıntılarının yönetimi için öneriler

Öneriler	**Güç derecesi**
Epitel dokusu olmayan urakal kalıntıların malign transformasyon riski çok azdır.	Güçlü
Asemptomatik ve nonspesifik atretic urakal kalıntılar nonoperatif olarak güvenle tedavi edilebilir.	Güçlü
Spesifik olmayan semptomlar için tanısal görüntüleme sırasında rastlantısal saptanan urakal kalıntılar, kendiliğinden düzelme eğiliminde olduklarından nonoperatif olarak gözlenmelidir.	Güçlü

Küçük bir UR, özellikle doğumda fizyolojik olarak değerlendirilebilir.	Güçlü
6 aydan güçük hastalarda urakal kalıntıların nonoperatif tedavi ile düzelmesi muhtemeldir.	Güçlü
Takip sadece 6 ile 12 ay boyunca semptomatik hastalarda gereklidir.	Güçlü
UR'lerin cerrahi eksizyonu sadece daha sonraki maligniteye karşı önleyici bir önlem olarak literatürde minimal desteğe sahip görünmektedir.	Güçlü
Sadece semptomatik URler açık vey a laparoskopik yaklaşımla güvenli bir şekilde çıkarılmalıdır.	Güçlü
VCUG sadece febril İYEler ile başvurulduğunda önerilir.	Güçlü

3.19.2 ***Çocuk ve ergenlerde mesanenin papiller tümörleri (Düşük malign potansiyele sahip papiller ürotelyal neoplazm veya transizyonel hücreli karsinom)***

3.19.2.1 İnsidans

Çocuklarda ve adolesanlarda mesanenin papiller tümörleri oldukça nadirdir ve yetişkinlerdeki papiller tümörlerden farklıdır. Küçük çocuklarda "üzüm benzeri" bir papiller tümör, bu kılavuzun odak noktası olmayan mesanenin rabdomiyosarkomu olma olasılığı daha yüksek olacaktır. Daha büyük çocuklarda veya ergenlerde papiller tümör, düşük malign potansiyele sahip (PUNLMP) papiller ürotelyal bir neoplazm olma olasılığı daha yüksektir [1313]. Önceki mesane cerrahisi ve immünsüpresif ilaçlar gibi risk faktörleri olan çocuklarda, mesanenin nefrojenik adenomu da gelişebilir ve aynı zamanda mesanenin papiller tümörü olarak da ortaya çıkabilir.

3.19.2.2 Çocuklarda ve yetişkinlerde mesanenin papiller tümörlerin farklılıkları ve benzerlikleri

Cinsiyet

Pediatrik ve genç erişkin hastalarda mesanede papiller tümör riski genel olarak erkeklerde kadınlara kıyasla yaklaşık iki kat fazladır [1314].

3.19.2.3 Risk faktörleri

Bu hastaların çoğunluğunda tanımlanabilir bir risk faktörü yoktur.

3.19.2.4 Başvuru

Polikliniğe başvuruda en sık görülen semptom hematüridir; diğer daha az görülen semptomlar arasında karın ağrısı, dolum fazı AÜSS, dizüri ve bazen obstrüktif semptomlar bulunur [1314].

3.19.2.5 Tanı ve tedavi

Genitoüriner sistem ultrasonu ilk tercih edilen araştırmadır. Mükemmel bir tarama aracıdır ve genellikle lezyonun doğasını ve yerini doğru bir şekilde teşhis edebilir. Çocuklarda ve ergenlerde, mesane USGsi, azalmış karın yağı ve daha ince kas tabakası nedeniyle yetişkinlere kıyasla daha hassastır [1315]. Hematürinin böbrek veya mesane kökenini ayırt etme ihtiyacı durumunda, kırmızı kan hücresi morfolojisi, mesane kökenini ayırt eden izomorfik kan hücrelerini ortaya çıkaracaktır. İdrar sitolojisi yapılabilir, ancak çocuklarda bu tümörlerin düşük dereceli doğası nedeniyle muhtemelen çok sınırlı bir değere sahiptir. Eşzamanlı tanı ve tedavi, tümörün transüretral rezeksiyonu için görüntülemede mesane tümöründen şüpheleniliyorsa, sistoskopi yapılmalıdır. Çocuklarda sistoskopi genel anestezi gerektirir [1316].

3.19.2.6 Histoloji

Çocuk ve ergen yaş grubundaki lezyonların tamamı papiller olarak tanımlanmakta ve %85'inden fazlası soliterdir [1315]. Yirmi yaşından küçük hastalarda papiller mesane tümörleri düşük dereceli non-invaziv hastalığa sahiptir (WHO sınıflaması) [1317]. Bu bulgular, patologların çocuklarda ve adolesanlarda papiller mesane tümörünün Düşük Malign Potansiyele Sahip Papiller Urothelial Neoplazm (PUNLMP) olarak sınıflandırılabileceği sonucuna varmalarına izin vermiştir. PUNLMP'de sitolojik atipiye minimal rastlanır veya hiç görülmez ve sitolojik atipi, hiperkromatik çekirdekler ve dağınık mitozu olan düşük dereceli transizyonel hücreli karsinomdan (TCC) farklıdır [1318].

3.19.2.7 Ek tedavi

Mitomisin C ve Bacillus Calmette-Guérin'in çocuklarda kullanılmıştır, ancak TCC'nin ve özellikle yüksek dereceli TCC'nin nadirliği nedeniyle etkinliklerine dair bir kanıt yoktur [1314]. Bu nedenle, mevcut kanıtlara göre, çocuklarda instilasyona yer yoktur.

3.19.2.8 Prognoz, nüks ve sürveyans

Çocuklarda mesanenin papiller tümörlerinin prognozu genel olarak iyidir. Çocuk ve adolesanlarda nüks oranı %8-15 arasında değişmektedir [1313-1315]. Ortalama nüks süresi, çalışmaya bağlı olarak 11 ila 29 ay arasında değişebilir ve nüksler tanıdan itibaren 90 aya kadar ortaya çıkar; ancak %64'ü ilk yılda ortaya çıkar [1314]. Bazı durumlarda, nüksler oldukça agresif olabilir [1315].

Stratejiler, yetişkinlerde mesanenin papiller tümörlerin kılavuzlarına ve protokollerine dayanmaktadır. PUNLMP öyküsü olan çocuk ve ergenlerin, başlangıçta ilk yılda üç ila altı ay gibi kısa bir süre ile ve daha sonra en azından yılda bir kez hematüri için idrar analizi ve mesanenin USG ile takip edilmesi önerilir. Ani hematüri durumunda değerlendirme derhal yapılmalıdır. Tümör primer cerrahide tamamen rezeke edilmişse, standart takip sistoskopisi gerekli değildir ve yüksek nüks riski olan veya mesane US'de nüks şüphesi olan çocuklar veya ergenler için ayrılabilir [1315]. Kesin takip süresi bilinmemektedir, ancak bu Panel en az beş yıl boyunca takip edilmesini önermektedir.

Mesanenin inflamatuar miyofibroblastik tümörleri (IMTB) literatürde bildirilen yaklaşık 200 vaka ile nadirdir [1319, 1320]. Hastaların %25inde tanı konulduğunda ortalama yaş 7.5 yıl ve ortalama tümör boyutu 5.5 cm saptanmıştır. Kız ve erkek çocuklar eşit derecede etkilenir [1321]. Genellikle bu tümörler iyi huyludur ve sadece çok az sayıda malign vaka bildirilmiştir [1322]. Transüretral rezeksiyon ile tedavi çoğunlukla cerrahidir, ancak seçilmiş olgularda lokal rezeksiyon veya parsiyel sistektomi gerekebilir [1321, 1323]. Ek olarak, konservatif yaklaşım da bildirilmiştir [1324]. Rabdomiyosarkom gibi diğer malign tümörleri dışlamak için histolojik inceleme gereklidir. Çocuklarda şu ana kadar nüks bildirilmemiştir. Ancak erişkinlerde malign potansiyel ve az sayıda nüks olması nedeniyle papiller mesane tümörleri ile aynı şekilde takip edilmesi önerilmektedir.

Eozinofilik sistit

Yetişkinlerde iyi tanımlanmış olmasına rağmen, bu enflamatuar durum, bugüne kadar literatürde bildirilen 100'den az vaka ile pediyatrik popülasyonda nadirdir [1325]. Etiyolojisi bilinmemekle birlikte, eozinofillerin IgE aracılı çekimi ve ardından mast hücre degranülasyonu ile tetiklendiği düşünülmektedir. İlaçlarla, özellikle penisilin gibi antibiyotiklerle, siklofosfamid ve mitomisin gibi kemoterapötik ajanlarla ve kronik mesane kateterizasyonuyla ilişkilendirilmiştir [1326, 1327]. Çocuklarda, yetişkinlerin aksine, erkekler ortalama başvuru yaşı olan yedi olmak üzere daha sık etkilenir, ancakbu durum AÜSS ile birlikte çocukluk boyunca görülebilir [1325, 1328].

Dizüri, sık idrara çıkma, urgency ve inkontinans gibi irritatif mesane semptomları en çok görülenlerdir ve İYE'yi taklit edebilir.[1329]. Diğer semptomlar hematüri, suprapubik hassasiyet ve sistemik semptomlardır. Mesane duvarında kitle oluşumuna bağlı obstrüktif bulgular, işeme disfonksiyonuna ek olarak infantlarda hidroüreteronefroz, suprapubik kitleye yol açan üreter tıkanıklığına neden olabilir [1325, 1328, 1330].

Alerji ile ilişkili olmasına rağmen, bildirilen vakaların sadece üçte birinde başka alerjik durumlar öyküsü bulunurken, yarısında belirgin eozinofili veya eozinofilüri vardı. Eozinofilik sistit (EC) semptomları İYE ve LUTS gibi diğer daha yaygın durumları taklit ettiğinden tanı genellikle gecikir ve çoğu hasta sonuçta ultrason, VCUG, BT ve MRG gibi görüntüleme çalışmalarına tabi tutulur ve bu durum için özel olarak tanısal olmasa da, mesane duvarı kalınlaşması ve hatta kitle oluşumu gösterebilir, rabdomiyosarkom önemli bir ayırıcı tanı oluşturur. Bu nedenle, konvansiyonel müdahaleye yanıt vermeyen uzun süreli üriner semptomlarla uğraşırken tanı için yüksek bir şüphe indeksi korunmalıdır. Kesin tanı ancak sistoskopi ile elde edilen doku biyopsisi ile konulabilir. Histolojik olarak, lamina propria ve muscularis'in eozinofilik infiltrasyonu, hpf başına > 25 eozinofil ile akut fazlarda görülür ve anlamlı olduğu düşünülmektedir [1325, 1328, 1330]. Yönetim standartlaştırılmamıştır; Olası alerjenlerin uzaklaştırılması bariz ilk adımdır ve hastalığın kendi kendini sınırlayan seyrine dair raporlar vardır. Bununla birlikte, siklosporin A'ya ek olarak kortikosteroidler, antibiyotikler, antikolinerjikler ve antihistaminikler ile ampirik tedavi uygulanmış ve çoğu durumda semptomların çözülmesine yol açmıştır. Parsiyel sistektomi kendiliğinden kaybolmayan sınırlı lezyonlarda uygulanmaktadır. Standart bir takip önerisi yoktur, ancak hastaların yaklaşık üçte birinde nüks bildirildiği için sürveyans haklı çıkarılmıştır [1325, 1328].

Nefrojenik adenom

Çocuklarda nefrojenik adenomlar (NA), genellikle geçirilmiş cerrahi veya idrar yollarının kronik iritasyonu durumlarında ortaya çıkan nadir görülen benign lezyonlardır [1331]. Bu benign proliferatif lezyonlar en sık mesanede bulunur. Kızlarda erkeklere kıyasla anlamlı bir baskınlık vardır (5:1). Patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Kronik yaralanmaya yanıt olarak doğal ürotelyumun metaplastik bir süreci olduğu önerilmektedir. Son kanıtlar, ürotelyal mukoza içinde dökülen, göç eden, yeniden implante edilen ve çoğalan renal tübüler hücrelerden türetilebileceklerini düşündürmektedir [1332]. Mesane kanseri ile eşzamanlı olarak ortaya çıktıkları bilinmesine rağmen, nefrojenik adenomdan sonra teşhis edilen mesane kanseri vakaları yoktur. Mesane büyütme veya kronik inflamasyon veya tahriş varlığı gibi önceki mesane cerrahisi öyküsü önemlidir [1333]. Lezyonlar kronik kateterizasyon hasarına eğilimli bölgelerde gelişme eğilimindedir. Diğer risk faktörleri travma, immünsüpresyon ve radyasyondur. Sistoskopide papiller/polipoid kitle ile hematüri ve depo LUTS ile başvururlar. Nüks oranı 4 yıl içinde %80 kadar yüksektir [1331]. Kesin tanı sistoskopi ve biyopsi örneğinin histopatolojik incelemesi ile konur. Tedavi sıklıkla rezeksiyon, parsiyel sistektomi veya açık eksizyon gerektiren

transüretral rezeksiyon ile eksizyondur. Yine standart bir takip önerisi mevcut değildir, ancak özellikle augmente mesaneli hastalar için sistoskopi ile düzenli takip savunulmuştur, çünkü nüks bu alt grupta özellikle yüksek görünmektedir [1333].

3.19.2.9 Çocuklarda mesanenin papiller tümörleri için kanıt ve önerilerin özeti

Kanıt özeti	LE
Pediatrik hastaların çoğunda mesane tümörleri için tanımlanabilir bir risk faktörü yoktur.	3
Çocuklarda ve adolesanlarda mesane tümörlerinin intravezikal tedavisine dair kanıt yoktur.	4
Çocuklarda mesanenin papiller tümörlerinin prognozu genel olarak iyidir.	3
İnflamatuar miyofibroblastik mesane tümörleri genellikle iyi huyludur.	3
Pediyatrik EC olguları, alerjik durum öyküsü ile ilişkili vakaların üçte birinde ve% 50'sinde belirgin eozinofili veya eozinofili ile ilişkilidir.	4
Pediyatrik EC hastaları genellikle İYE veya LUTS'yi taklit edebilen ve tanıda gecikmeye yol açan irritatif ve/veya obstrüktif üriner semptomlarla başvururlar.	4
Pediyatrik EC'de kesin tanı ancak sistoskopi ile elde edilen doku biyopsisi ile sağlanabilir.	4
Kortikosteroidler, antibiyotikler, antikolinerjikler ve antihistaminikler ile yapılan EC tedavisinde, siklosporin A'ya ek olarak kullanılmış ve çoğu durumda semptomların düzelmesine yol açmıştır.	4
Standart bir takip önerisi yoktur, ancak hastaların yaklaşık üçte birinde nüks bildirildiği için sürveyans haklı çıkarılmıştır.	4
Çocuklarda NA, genellikle önceki cerrahi veya idrar yollarının kronik iritasyonu durumunda ortaya çıkan ve esas olarak mesanede meydana gelen nadir görülen benign lezyonlardır.	4
NA genellikle hematüri ve/veya depo LUTS ve sistoskopide görülen papiller/polipoid kitle ile kendini gösterir.	4
NA tanısı sistoskopi ve biyopsi örneğinin histopatolojik incelemesi ile konulur.	4
NA tedavisi sıklıkla rezeksiyon, parsiyel sistektomi veya açık eksizyon gerektiren transüretral rezeksiyon ile eksizyondur.	4
NA nüks oranı yüksektir, bu nedenle düzenli takibi haklı çıkarır.	4

Öneriler	LE	Güç derecesi
Ultrasonografi, pediyatrik mesane tümörlerinin tanısında ilk tercih edilen tanı metodudur.	3	Güçlü
Tanı ve tedavi için görüntülemede mesane tümöründen şüpheleniliyorsa, sistoskopi yapılmalıdır	3	Güçlü
Histolojik doğrulamadan sonra inflamatuar miyofibroblastik mesane tümörleri lokal olarak rezeke edilmelidir.	4	Zayıf
Takip, ilk yılda her 3-6 ayda bir, daha sonra en az 5 yıl boyunca idrar analizi ve ultrason ile en az yılda bir yapılmalıdır.	4	Zayıf
Düzenli tedaviye yanıt vermeyen uzun süreli üriner sistem semptomlarında eozinofilik sistit (EC) şüphesi yüksek indekse sahiptir.	4	Güçlü
EC yönetiminde bariz ilk adım olarak olası alerjenleri ortadan kaldırın.	4	Güçlü
Eozinofilik sistit siklosporin A'ya ek olarak kortikosteroidler, antibiyotikler, antikolinerjikler ve antihistaminikler ile medikal olarak yönetilebilir.	4	Zayıf
Nefrojenik adenoma (NA) transüretral olarak veya açık eksizyon ile tedavi edin.	4	Güçlü
NA',lı augmentasyon geçirmiş hastalarda düzenli endoskopik tedavi önemli.	4	Zayıf

3.19.3 Penisin nadir görülen hastalıkları

Penisin pediyatrik lezyonları nadirdir, ancak pediyatrik ürolojik uygulamanın önemli bir parçasıdır. Bu lezyonların en sık görülenleri kistik penis lezyonları, bunu vasküler malformasyonlar ve nörojenik lezyonlar izlemektedir [1334]. Erkek dış genital organlarının yumuşak doku tümörleri nadirdir, ancak pediyatrik yaş grubunda tanımlanmıştır ve malign olabilir [1335].

3.19.3.1 Kistik lezyonlar

- **Epidermal inklüzyon kistleri en sık** görülen genital kistik lezyondur ve hem erkeklerde hem de kadınlarda vücudun herhangi bir yerinde ortaya çıkabilir; peniste en sık penis şaftı üzerinde görülür. Boyutları genellikle 0.1cm- 1cm arası izlenir. Epitelleri keratin ile sıralı ve doludur. Ağrısız bir şişliktir ve sünnet öyküsü

olan yaş grubunda ortaya çıkabilir. Total cerrahi eksizyon ile tedavi esas olarak kozmetik veya semptomatik (örneğin enfeksiyon) nedenlerle endikedir ve nüksetmeyi önlemek için kisti yırtmadan yapılmalıdır [1336].

- **Penis mukoid kisti** parameatal kist veya medyan raphe genitoperineal kisti ile eş anlamlıdır; bunlar mukoid materyalle dolu ektopik üretral mukozadan kaynaklanan orta hattın gelişimsel kistlerdir. Doğumdan itibaren ortaya çıkarlar, ancak genellikle ergenlik döneminde veya daha sonra tespit edilirler. Genellikle glans çevresindeki penil ventral yüzey üzerinde asemptomatik gelişirler ve kozmetik, fonksiyonel veya semptomatik nedenlerle cerrahi olarak çıkarılmaları gerekir [1337].

- **Medyan raphe kistleri,** embriyogenez sırasında genital kıvrımın eksik kapanmasından kaynaklanır; Genellikle yaşamın ilk on yılında teşhis edilirler, ancak asemptomatik olma eğiliminde oldukları için daha sonra ortaya çıkabilirler [1338]. Bunlar ya uniloküler ya da multiloküler sıvı içeren kistlerdir, ortalama büyüklükleri 0.8 cm'dir, ancak 2 cm'den büyük kistler de bildirilmiştir [1339]. Kistler dermiste merkezlenir, üretra veya epidermis ile bağlantısı yoktur. Histopatolojik olarak, 4 tip vardır: üretral (ürotelyum benzeri epitel,% 55 vakayı oluşturur), epidermoid, glandüler ve mikst. Konservatif olarak tedavi edilebilirler ve kendiliğinden çözülebilir veya devam edebilirler. Kist aspirasyonu yüksek nüks riski ile ilişkilidir ve cerrahi eksizyon tercih edilen tedavidir. Çoğu penis kisti asemptomatik olmasına rağmen, ağrı ve hassasiyetle sonuçlanan enfeksiyona sebep olabilirler. Ayrıca üretral meatusa yakınlarsa ülserasyon, rüptür ve üriner retansiyon ile de başvurabilirler. Bu, kozmetik konularla birlikte, çoğu hekim ve hastanın cerrahi eksizyonu tercih ettiği anlamına gelir.

- **Smegmal kistler veya smegmal inciler** yukarıdaki kistler için bir ayırıcı tanı olabilir; bunlar sünnetsiz erkek çocuklarda beklenen spontan rezolüsyonu olan sub-preputial boşlukta iyi huylu bir smegma koleksiyonudur [1340].

- **Dermoid kist,** penisin koronal bölgesinde sık görülen konjenital, asemptomatik, sert, soliter, subkutan kistik lezyonlardır. Histopatolojik olarak saç elementleri ve skuamöz epitel içeren ter ve yağ bezleri içerirler. Glans üzerinde pilosebase kistler tanımlanmıştır; iyi huyludurlar ve genellikle eksizyon sonrası teşhis edilirler.

3.19.3.2 Vasküler malformasyonlar

Penis vasküler lezyonlarının hemanjiyomlar ve vasküler malformasyonlar olarak geniş bir sınıflandırması Ramos tarafından 1999 yılında önerilmiştir [1341]. **Hemanjiyomlar** doğumda hızla gelişir ve yavaş yavaş gelişir; Ayrıca, genellikle kronik iritasyondan oluşan kutanöz kılcal damarların iyi huylu büyümeleri olan **piyojenik granülomları** da içerirler [1334]. İnfantil hemanjiyomların büyüme döngüsü erken ve geç proliferatif aşamalara ayrılır, bunu yavaş bir evrimleşme evresi izler ve dokuz aylıkken büyümeyi tamamlar [1342]. Propranolol şu anda infantil hemanjiyomlar için birinci basamak tedavidir, kesin etki mekanizması bilinmemektedir, ancak anjiyogenezin inhibisyonunu, vazokonstriksiyonu ve diğerlerini içerebilir. Doz, 12 ila 18 ay boyunca devam etmesi gereken ve daha sonra geri tepme büyüme riskini azaltmak için aktif veya pasif sütten kesme yoluyla konik hale getirilmesi gereken 1.5-2.5 mg / kg aralığındadır [1342]. Propranolol tedavisinden sonra rebound büyümesine yol açan diğer faktörler arasında, propranolol tedavisine rağmen hastaların yaklaşık% 38'inde ortaya çıkan, topikal timolol, pulse boya lazer veya intralezyonel steroidler gibi lokal tedavi gerektiren derin hemanjiyomlar bulunur. On iki ay sonra, seri hasta fotoğraflarının VAS skorlarına göre tedavi ile medyan iyileşme %81 (dağılım %70-90) olarak bildirilmiştir.

Vasküler malformasyonlar, hasta büyüdükçe yavaş yavaş büyüyen, kılcal, lenfatik ve venöz (veya yavaş akışlı) veya arteriyel / arteriyovenöz (hızlı akışlı) kökenli konjenital lezyonlardır. Bunlar, esas olarak termo-düzenleyici glomus cisimciklerinden (hızlı akışlı vasküler malformasyonlar) gelişen konjenital arteriyovenöz şantlar olan glomus tümörlerini içerir. Penisin glomus tümörleri glans peniste, penisin korporasında ve periüretral kitleler olarak, bazen parmak ve ayakların glomus tümörleri eşliğinde ortaya çıkabilir [1343]. Bunlar genellikle prezentasyonda asemptomatiktir veya priapizm, çarpıntı ve perineal ağrı gibi semptomları olabilir. Glomus tümörleri yüksek dereceli nükleer polimorfizm göstermesine rağmen benign tümörlerdir. Vasküler malformasyonlar genellikle iyi huyludur ve lazer, skleroterapi veya cerrahi eksizyon ile tedavi edilir. Ancak glomus tümörleri özellikle eksik eksizyona bağlı nüks riski nedeniyle cerrahi tedavi ve takibe ihtiyaç duymaktadır [1344].

3.19.3.3 Nörojenik lezyonlar

Penis nörofibromu, perinöral ve Schwann hücrelerinden kaynaklanan son derece nadir görülen bir lezyondur ve genellikle sistemik nörofibromatozis veya von Recklinghausen sendromu [1345] varlığında ortaya çıkar. Tam eksizyon ile başarılı bir şekilde tedavi edilirler [1334]. Benign **nörofibromların** malign transformasyonuna sekonder olarak peniste nadir görülen malign schwanoma vakaları, ailesinde güçlü nörofibromatozis öyküsü olan erkek çocuklarda bildirilmiştir. Bu tip nörofibromatozisin malign dejenerasyonu, çocukların%

5-16'sında görülür [1345]. Bu nedenle bu hastalar nüks riski, yeni tümör oluşumu ve malign transformasyon nedeniyle uzun süreli takip gerektirmektedir.

3.19.3.4 Penisin yumuşak doku tümörleri

Mezenkimal tümörler dış genital organlarda nadirdir ve benign ve malign neoplazmları ayırt etmek için eksizyon gerektirirler. Histopatolojik karakterizasyon, malign tümörlerin adjuvan tedavi veya yakın takip ile radikal tedavi görmelerini sağlamak için gereklidir [1335].

Prezentasyon genellikle ağrısız bir penis kütlesidir, muayenede hassas olmayan ve kauçuk yapısı vardır. Ultrason lezyonu karakterize etmede yararlı olabilir, ancak tanısal değildir; üretraya yakınsa üretral invazyonu dışlayabilir [1335]. Bir eksizyon biyopsisi yapıldıktan sonra, agresif malign bileşenler bulunursa, daha geniş bir rezeksiyona ihtiyaç duyulabilir.

Fibrosarkom, fibröz dokudan köken alan, nadir görülen rabdomiyosarkom olmayan yumuşak doku tümörüdür. **Fibrosarkomun** infantil formu nadirdir ve peniste meydana gelenler pediyatrik yaş grubunda daha da nadirdir. Cerrahi girişim pediyatrik yaş grubunda olumlu bir prognoza sahiptir ve sporadik olgularda uzun süreli sağkalım %90'dır [1346]. Miyofibrom, soliter bir lezyon olarak veya multipl yumuşak doku tümörleri ile miyofibromatozisin bir parçası olarak ortaya çıkan benign bir konjenital lezyondur. Histolojik tanı için eksizyon gereklidir [1335].

Primer penil **teratomlar** konjenital germ hücreli tümörlerin son derece nadir görülen alt tipleridir ve asemptomatik olma eğilimindedirler ve Doppler'de kan akımı izlenmez ve USG'de subdermaldir [1347]. Öngörülemeyen davranışları ve kemoterapiye yanıt vermemeleri nedeniyle cerrahi rezeksiyon ile agresif tedaviye ihtiyaç duyarlar. Olgun teratomlar iyi huyludur, ancak olgunlaşmamış teratomlar veya olgunlaşmamış bileşenlere sahip mikst teratomlar malign hale gelebilir ve metastaz yapma, nüks etme potansiyeline sahiptir.

3.19.3.5 Penil Lenfödem

Erişkinlerde lenfödem genellikle lenfatik drenajı etkileyen malignite veya enfeksiyöz hastalığa sekonder olarak ortaya çıkar. Bununla birlikte, pediyatrik yaş grubunda, lenfödem genellikle primer ve genellikle çok nadirdir, 20 yaşın altındaki 100.000 kişi başına 1.2sini etkiler [1348]. Bunlardan sadece çok küçük bir kısmı genital bölge ile ilgilidir. Altta yatan etiyolojiden bağımsız olarak, verimsiz lenfatik drenaj subkutan lenf birikimine yol açarak doku şişmesine ve inflamasyona neden olur. Bu da yağ birikimini uyarır ve fibroz genişlemeyi daha da şiddetlendirir. Zamanla ödemli doku enfeksiyona, kronik kutanöz değişikliklere ve şekil bozukluğuna karşı savunmasız hale gelir [1349]. Ek olarak, genital bölgede ortaya çıktığında ürolojik komplikasyonlar ortaya çıkabilir; fimozis, hematüri, kanama, mesane çıkış obstrüksiyonu, ağrı, dizüri, lenfüri ve ortaya çıkan deformiteye bağlı ciddi psikolojik sıkıntı gibi [1350, 1351].

Pediyatrik yaş grubundaki en büyük erkek genital ödem kohortunda, vakaların% 92'si primerdi; bunların sadece %25'inde Noonan sendromu, lenfödemdistikiyazis veya Milroy hastalığı gibi fark edilebilir bir ailesel veya sendromik ilişki vardı [1350]. Çocuklarda inguinal cerrahi sonrası sekonder genital lenfödem ve metastatik Crohn hastalığı ile birlikte görülen non-kazeifiye granülomatöz lenfanjit bildirilmiştir [1350-1352]. Ortalama başlangıç yaşı 4.5 ± 6.3 yıl olarak bildirilmiş, %61'i bebeklikte, %13'ü çocuklukta, geri kalan %26'sı ergenlikte başvurmuştur. Ödem genellikle% 72'sinde penoskrotal,% 24'ünde izole skrotal ve% 4'ünde sadece penisle sınırlı olarak çok nadirdir. Ayrıca, eşlik eden alt ekstremite ödemi vakaların üçte ikisinde kuraldır [1350].

Bu hastaların tanısal çalışmaları konusunda genel bir fikir birliği yoktur. Öykü ve fizik muayene (aile öyküsü dahil) genellikle yeterlidir. Bununla birlikte, lenfosintigrafi doğrulayıcı bir test olarak kullanılabilir, sonuçların yorumlanmasının zor olabileceği genital ödemden ziyade uzuv için daha fazla kullanılabilir [1350]. Ultrasonografi nonspesifiktir, ancak bazıları tarafından iliak ve kaval damarların açıklığını inceleyerek sekonder lenfödemi dışlamak için savunulmuştur [1353]. Manyetik rezonans görüntüleme, diğer venöz veya lenfatik anomaliler gibi diğer ayırıcı tanıları dışlamak için yararlıdır [1350].

Konservatif tedavi kabul edilen birinci basamak tedavidir. Temel dayanak, daha fazla şişmeyi sürdürmek ve önlemek için kompresyon tedavisidir. Bu, kompresyon çorapları ve iç çamaşırları ile sağlanabilir. Ek olarak, ekskoriasyonları ve enfeksiyonu önlemek için cildin yakın gözlemi ve korunması esastır [1350, 1353]. Bununla birlikte, kompresyon tedavisi, genital ödem üzerinde, özellikle büyüyen çocuklarda, ekstremite ödeminde olduğundan daha az etkilidir. Konservatif tedavi başarısız olduğunda ve özellikle semptomatik vakalarda veya fonksiyonel bozukluğu olan hastalarda, cerrahi debulking gerekli olabilir. Bu, sünnet derisinin etkilendiği durumlarda sünnet şeklini alabilir veya etkilenen cildin ve deri altı dokularının optimal kozmetik sonuç için yeniden yapılanma ve konturlama ile eksizyonu şeklinde olabilir. Tam cilt eksizyonu ve greftleme de gerekebilir [1350-1353]. Cerrahi yönetim zor olabilir ve önemli semptomları olan hastalarla sınırlandırılması gerekir.

Komplikasyonlar nüksler, sürekli lenfatik sızıntı, hematom, enfeksiyon ve kötü kozmetik sonuçları içerir [1348, 1353, 1354].

Kanıt özeti	LE
Kistik penis lezyonları en sık görülen pediyatrik penis lezyonlarıdır ve bunu vasküler malformasyonlar ve nörojenik lezyonlar izlemektedir.	3
Nörofibrom hastaları nüks riski, yeni tümör oluşumu ve malign transformasyon sebebi ile uzun süreli takip gerektirir	3
Mezenkimal tümörler nadirdir ve benign, malign ayrımı için eksizyon gerektirir.	3

Öneriler	LE	Güç Seviyesi
Penil kistik lezyonların tedavisi total cerrahi eksizyon ile yapılır, esas olarak kozmetik veya semptomatik nedenlerle endikedir.	4	Zayıf
Hemanjiyomların birinci basamak tedavisi propranolol ile yapılır.	2b	Güçlü
Penil lenfödem için konservatif tedavi birininci basamak tedavidir.	4	Güçlü
Semptomatik vey a fonksiyonel bozukluk görülen hastalarda penil lenfödem için cerrahi müdehale gerekebilir.	4	Zayıf

3.20 Pediyatrik ürolojik travma

Travma, çocuklarda morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenidir ve diğer tüm nedenlerin toplamından daha fazla çocukluk çağı ölümünden sorumludur [1355]. Çocuk hastanesi travma merkezlerinde görülen çocukların yaklaşık %3'ünde genitoüriner sistemde belirgin tutulum vardır [1356]. Bu, düşmelerden, araba kazalarından, spor yaralanmalarından, fiziksel saldırıdan, cinsel istismardan veya nüfuz edici yaralanmalardan kaynaklanan künt yaralanmalardan, genellikle keskin nesnelere düşmekten veya ateşli silah veya bıçak yaralarından kaynaklanır.

*3.20.1 **Pediyatrik böbrek travması***

3.20.1.1 Epidemiyoloji, etiyoloji ve patofizyoloji

Künt karın travmasında böbrek en sık etkilenen organdır ve tüm künt karın yaralanmalarının yaklaşık %10'unu oluşturur [1355].

Çocukların künt travma sonrası renal yaralanma geçirme ihtimalleri anatomileri sebebi ile yetişkinlere göre daha yüksektir. Yetişkin bir böbrekle karşılaştırıldığında, bir çocuğun böbreği vücudun geri kalanına göre daha büyüktür ve sıklıkla fetal lobülasyonlarını korur, böylece künt travmanın lokal parankimal bozulmaya yol açma olasılığı daha yüksektir. Pediyatrik böbrek de yetişkin böbreğinden daha az korunmaktadır. Çocuklar daha az peri-renal yağ, çok daha zayıf karın kasları ve daha az kemikleşmiş ve bu nedenle çok daha elastik ve sıkıştırılabilir göğüs kafesine sahiptir [1357].

Künt böbrek travması genellikle çocuğun vücudunun ani deselerasyonu sonucu gerçekleşir, özellikle de Spor kazaları, düşmeler ve künt nesnelerle gibi durumlarda. Deselerasyon veya ezilme yaralanmaları, daha az korunan pediyatrik renal parankimin kontüzyonu, yırtılması veya avulsiyonu ile sonuçlanır.

3.20.1.2 Sınıflandırma sistemleri

Böbrek yaralanmaları, Amerikan Travma Cerrahisi Derneği'nin böbrek hasarı skalasına göre sınıflandırılmıştır (Tablo 7) [1358].

Table 7: Amerikan Travma Cerrahisi Derneği'nin böbrek hasarı skalasına göre sınıflandırılmış böbrek hasarı [1358]

Derece	Yaralanma tipi	Tanım
I	Kontüzyon	Görünmeyen veya görünür hematüri
	Hematom	Normal ürolojik çalışmalar
II	Hematom	Yayılım göstermeyen subkapsüler hematom
	Laserasyon	<1cm korteks laserasyonu
III	Laserasyon	Toplayıcı sistem rüptürü izlenmeyen >1cm laserasyon
IV	Laserasyon	Korteks, medulla ve toplayıcı sistemi içeren laserasyon
	Vasküler	Vasküler yaralanma
V	Laserasyon	Tamamen parçalanmış böbrek
	Vasküler	Renal hilumun avülsiyonu

3.20.1.3 Tanısal değerlendirme

Künt karın travması geçiren bir çocukta böbrek tutulumu sıklıkla öykü, fizik muayene ve laboratuvar değerlendirmesinden tahmin edilebilir. Böbrek tutulumu abdominal veya yan hassasiyet, alt kaburga kırıkları, kırıklar veya vertebral pediküller, gövde kontüzyonları ve sıyrıkları ve hematüri ile ilişkili olabilir.

3.20.1.3.1 Hematüri

Hematüri güvenilir bir bulgu olabilir. Ağır böbrek yaralanmalarında, %65'i görünür hematüri, %33'ü görünmezken, sadece %2'sinde hiç hematüri yoktur [1359].

Renal travma şüphesi olan çocukların radyografik değerlendirmesi tartışmalıdır. Bazı merkezler, böbrek travmasını teşhis etmek için hematüri varlığına güvenir ve böbrek tutulumu için 50 RBC / HPF eşiği vardır. Bu, travmada önemli görünmeyen hematüri için güvenilir bir eşik olsa da, idrarda çok az veya hiç kan olmadan ortaya çıkan önemli böbrek yaralanmalarının birçok raporu olmuştur [1360]. Bu nedenle, tanı algoritmasına ve bir çocuğun daha ileri görüntüleme çalışmalarına ihtiyacı olup olmadığına karar vermek için öykü, fizik muayene, çocuğun bilinci, genel klinik durumu ve laboratuvar bulguları dahil olmak üzere ilgili tüm klinik yönleri dikkate almak gereklidir.

3.20.1.3.2 Kan basıncı

Çocukların, yetişkinlerin aksine, vasküler yapının kompliansı ve kardiyak kompanzasyon mekanizmaları nedeniyle hipovolemi varlığında bile kan basıncını koruyabildiklerini düşünmek önemlidir [1361]. Kan basıncı çocuklarda böbrek tutulumunun güvenilmez bir belirleyicisi olduğundan, bazı merkezler önemli karın travmasını takiben herhangi bir derecede hematüri olan çocuklarda idrar yollarının görüntülenmesini önermektedir.

3.20.1.3.3 Görüntüleme yöntemi seçimi

Günümüzde BT çocuklarda böbrek tutulumu için en iyi görüntüleme yöntemidir. Bilgisayarlı tomografi taraması, özellikle böbrek travmasının şiddetinin derecelendirilmesi söz konusu olduğunda, künt böbrek yaralanmalarının modern evrelemesinin temel taşıdır.

Bilgisayarlı tomografi taraması oldukça hızlıdır ve genellikle kontrast enjeksiyonu ile yapılır. Ekstravazasyonu tespit etmek için, ikinci bir görüntü serisi gereklidir, çünkü ilk seri genellikle kontrast maddenin enjeksiyonundan 60 saniye sonra biter ve bu nedenle idrar ekstravazasyonunu tespit edemeyebilir. Akut travmada, US bir tarama aracı olarak ve böbrek hasarının seyrini güvenilir bir şekilde takip etmek için kullanılabilir. Bununla birlikte, travmanın ilk ve akut değerlendirmesinde US sınırlı bir değere sahiptir. Standart intravenöz pyelogram (IVP), BT taraması mevcut değilse iyi bir alternatif görüntüleme yöntemidir. USG'den üstündür, ancak tanısal amaçlar için BT taraması kadar iyi değildir.

3.20.1.4 Hastalık yönetimi

Travmanın modern yönetimi multidisiplinerdir ve çocuk doktorları, acil hekimler, cerrahlar, ürologlar ve gerektiğinde diğer uzmanlıkları gerektirir.

Yatak istirahati, sıvı replasmanı ve monitörizasyon ile konzervatif tedavi künt böbrek travmasının tedavisinde standart yaklaşımdır. Yüksek dereceli böbrek yaralanmalarında bile, konservatif bir yaklaşım etkilidir ve stabil çocuklar için önerilmektedir. Bununla birlikte, bu yaklaşım yakın klinik gözlem, seri görüntüleme ve hastanın genel durumunun sık sık yeniden değerlendirilmesini gerektirir. Bu nedenle, idrar ekstravazasyonunu kontrol etmek için geç faz görüntülere sahip iyi bir travma BT'si önerilir, çünkü bu tekrar iyonize edici taramaları önleyebilir. Grade 2 veya daha yüksek lezyonları olan stabil hastalarda, ilk taramadan 48 ila 72 saat sonra US ile yakın takip yeterlidir ve BT taraması tekrarlanmadan önce düşünülmelidir [1362]. Sistematik bir derleme, konservatif yönetim protokollerinin yüksek dereceli künt pediyatrik böbrek travmasına da uygulanmasını desteklemektedir. Bu dönemde sadece hemodinamik instabilite için acil operatif girişim önerilmektedir. Anjiyo-embolizasyon, stent ve perkütan drenaj gibi minimal invaziv girişimler endike olduğunda kullanılmalıdır [1363]. Cerrahi için mutlak endikasyonlar, genişleyen veya sınırlandırılmamış bir hematoma kalıcı kanamayı içerir. Cerrahi için göreceli endikasyonlar masif üriner ekstravazasyon ve geniş canlı olmayan böbrek dokusudur [1364]. Yakın zamanda yayınlanan bir meta-analiz aşağıdaki önerilerle sonuçlanmıştır: (1) Tüm derecelerde künt böbrek travması olan pediyatrik hastalarda, hemodinamik olarak stabil hastalarda nonoperatif yönetim ve operatif yönetim şiddetle önerilmektedir. (2) Yüksek dereceli (AAST derece III-V) böbrek yaralanmaları olan hemodinamik olarak stabil pediyatrik hastalarda, devam eden veya gecikmiş kanama için anjiyo-embolizasyona karşı cerrahi müdahale şiddetle tavsiye edilir; ve (3) Böbrek travması olan pediyatrik hastalarda, uzun süreli takipte hipertansiyon tanısı için rutin kan basıncı kontrolleri önerilmektedir [1365]. Bununla birlikte, hipertansiyon gelişme riski ile ilgili uzun vadeli veriler eksiktir.

3.20.1.5 Pediyatrik böbrek travmasının tanı ve tedavisi için öneriler

Öneriler	Güç derecesi
Herhangi bir hematüri seviyesinde künt veya penetran bir travma geçiren tüm çocuklarda, özellikle de öykü deselerasyon travması, doğrudan flank travma veya yüksekten düşme ortaya çıkardığında, görüntülemeyi kullanın.	Güçlü
Tanı ve evreleme amacıyla gecikmiş görüntü taraması ile hızlı spiral bilgisayarlı tomografi kullanın.	Güçlü
Çoğu olguda konservatif yaklaşım tercih edilmelidir.	Güçlü
Hemodinamik instabilite ve grade V böbrek hasarı durumunda cerrahi müdehale önerin.	Güçlü

3.20.2 ***Pediyatrik üreteral travma***

Üreter yaralanmaları nadirdir. Üreter iyi korunmaktadır; üst kısım vertebral kolona ve paraspinal kaslara yakın seyriyle, alt kısmı ise kemikli pelvisten geçen yolu ile korunmaktadır. Ek olarak, üreter küçük bir hedeftir ve hem esnek hem de mobildir. Bu aynı zamanda üreter yaralanmalarının künt travmadan ziyade penetran travmadan daha sık neden olduğu anlamına gelir [1366]. Üreter, böbrek ve mesane arasındaki idrar transportu için tek kanal olduğundan, herhangi bir üreter yaralanması ipsilateral böbreğin işlevini tehdit edebilir.

3.20.2.1 Tanısal değerlendirme

Üreter travmasını düşündüren klasik klinik semptomlar olmadığından, farklı görüntüleme yöntemleri kullanılarak dikkatli bir tanısal çalışma yapılması önemlidir. Ne yazık ki, IVP ve rutin BT taramaları gibi ilk görüntüleme çalışmaları güvenilmezdir. Üreteropelvik bileşkenin bozulduğu on bir vakanın üzerine yapılan bir çalışmada, ilk çalışmalarda% 72'sinin normal veya tanısal olmayan bir IVP'ye sahip olduğu bulunmuştur [1366]. BT taramasının tanısal doğruluğu, kontrast maddenin enjeksiyonundan on dakika sonrasına kadar gecikmiş bir BT taraması yapılarak iyileştirilebilir [1367]. En hassas tanı testi retrograd pyelogramdır.

Az sayıda hasta, yaralanmadan birkaç gün sonra ürinom sebepli yan ve karın ağrısı, mide bulantısı, ateş gibi şikayetler ile başvurabilirler.

Semptomların genellikle belirsiz olması nedeniyle, ciddi künt travma sonrası teşhis edilmemiş bir potansiyel üriner yaralanmadan şüphelenmek önemlidir.

3.20.2.2 Yönetim

Abdominal eksplorasyon sırasında acil onarım nadirdir. Minimal invaziv prosedürler, özellikle travmatik olaydan sonra birçok üreter yaralanması geç teşhis edildiğinden, tercih edilen yöntemdir. Ürinomların perkütan veya nefrotomi tüpü drenajı ve üreter stenti başarılı olabilir [1368]. Endoskopik tedavi mümkün değilse, parsiyel yırtıkların primer onarımı internal stent ile takip edilmelidir. Tam yırtılmaların, avulsiyonların veya ezilme yaralanmalarının yönetimi, kaybedilen üreter miktarına ve konumuna bağlıdır. Yeterli sağlıklı bir üreter uzunluğu varsa, primer üreteroüreterostomi yapılabilir. Primer re-anastomoz elde edilemezse, distal üreter yaralanmaları bir psoas mesane aksamı, Boari flebi ve hatta nefropeksi kullanılarak yönetilebilir. Proksimal yaralanmalar transüreteroüretetererostomi, ototransplantasyon veya barsak veya apendiks ile üreter replasmanı yapılarak yönetilebilir [1369].

3.20.2.3 Pediyatrik üreter travmasının tanı ve tedavisi için öneriler

Öneriler	Güç derecesi
Şüpheli üreter yaralanmalarını retrograd pyelogram ile teşhis edin.	Strong
Üreter yaralanmalarını endoskopik olarak, perkütan olarak veya nefrotomi tüpü aracılığıyla bir ürinomun iç stentlenmesi veya drenajı kullanılarak yönetin	Weak

3.20.3 ***Pediyatrik mesane yaralanmaları***

Pediyatrik mesane yetişkin mesanesinden daha az korunur ve bu nedenle yetişkin mesanesinden yaralanmaya karşı daha hassastır, özellikle de dolu olduğunda, çünkü:

- Karındaki yüksek pozisyonu ve kemikli pelvisin üst bölgesindeki konumu
- Karın duvarının daha az kas koruması sağlaması.
- Mesaneyi çevreleyen, travma anında destek olabilecek pelvik ve abdominal yağın daha az olması.

Künt travma, önemli mesane yaralanmasının en sık nedenidir. Yetişkinlerde, mesane yaralanması genellikle pelvik kırıklarla ilişkilidir. Bu çocuklarda daha az yaygındır, çünkü pediyatrik mesane pelvik halkanın üzerinde

oturur. Büyük bir prospektif çalışmada, pelvik kırıkları olan çocukların sadece% 57'sinde yetişkinlerin% 89'una kıyasla mesane yaralanması izlenmiştir [1370].

3.20.3.1 Tanısal değerlendirme

Mesane hasarının karakteristik belirtileri suprapubik ağrı ve hassasiyet, idrara çıkamama ve görünür hematüridir (yaralanmaların% 95'i). Pelvik kırığı ve görünür hematürisi olan hastalar, vakaların% 45'ine kadar mesane rüptürü ile başvurur [1371].

Mesane rüptürünün teşhisi bazı durumlarda zor olabilir. Mesane hem tamamen şişirildiğinde hem de drenajdan sonra standart radyografi veya BT taraması kullanarak görüntülenmelidir. En iyi sonuçlar, bir kateter kullanılarak mesanenin retrograd doldurulmasıyla elde edilebilir. BT görüntülemedeki ilerlemelere rağmen, olası bir mesane yaralanmasını doğru bir şekilde teşhis etmek için mesane belirli bir kapasiteye kadar doldurulmalıdır [1372].

Mesanedeki künt yaralanmalar şu şekilde kategorize edilir:

- Mesane duvarı sürekliliği veya ekstravazasyon kaybı olmadan, mesane mukozasına veya kaslarına zarar veren kontüzyonlar;
- İntraperitoneal veya ekstraperitoneal olan rüptürler.

İntraperitoneal mesane rüptürleri, mesanenin maruz kalan pozisyonu ve travma sırasında basınçtaki akut artış nedeniyle çocuklarda daha yaygındır. Bunlar mesanenin en zayıf noktasında, yani kubbenin patlamasına neden olur. Ekstraperitoneal lezyonlar mesanenin alt yarısında görülür ve hemen hemen her zaman pelvik kırıklarla ilişkilidir. Bir sistogram, tipik bir alev paterninde perivezikal yumuşak dokuya ekstravazasyon gösterecektir ve kontrast madde pelvis ile sınırlıdır.

3.20.3.2 Yönetim

Kontüzyonlar genellikle farklı derecelerde hematüri ile ortaya çıkar ve tek başına kateter drenajı ile tedavi edilir.

3.20.3.2.1 İntraperitoneal yaralanmalar

İntraperitoneal mesane rüptürlerinin kabul edilen tedavisi açık cerrahi eksplorasyon ve primer onarımdır. Suprapubik tüp ile ameliyat sonrası drenaj zorunludur. Son veriler, transüretral drenajın daha az komplikasyonla etkili olabileceğini ve daha kısa diversiyon sürelerine neden olabileceğini düşündürmektedir [1373]. Genellikle, yaklaşık yedi ila on gün sonra, iyileşmenin düzgün bir şekilde gerçekleşmesini sağlamak için tekrar bir sistogram yapılır.

3.20.3.2.2 Ekstraperitoneal yaralanmalar

Ekstraperitoneal mesane rüptürü için tek başına yedi ila on gün kateter drenajı ile nonoperatif tedavi yöntemidir. Bununla birlikte, mesane içinde kemik parçaları varsa, bunlar çıkarılmalı ve mesane daha sonra intraperitoneal rüptürlerin tedavi prensiplere göre onarılmalı ve boşaltılmalıdır [1374].

3.20.3.3 Pediyatrik mesane yaralanmalarının tanı ve yönetimi için öneriler

Öneriler	**Güç derecesi**
Şüpheli mesane yaralanmalarını teşhis etmek için retrograde sistografi kullanın.	Güçlü
Mesanenin tam kapasiteyle doldurulduğundan ve drenajdan sonra ek bir film alındığından emin olun.	Güçlü
Ekstraperitoneal mesane rüptürlerini yedi ila on gün boyunca bir transüretral kateter ile konservatif olarak yönetin.	Güçlü
İntraperitoneal mesane rüptürlerinin cerrahi eksplorasyon ve onarımının yanı sıra ameliyat sonrası drenaj ile takibini yedi- on gün sürdürün.	Güçlü

3.20.4 ***Pediyatrik üretral yaralanmalar***

Üretranın penil kısmı hariç, pediyatrik üretra oldukça iyi korunmaktadır. Ek olarak, şekli ve elastikiyeti, üretranın nadiren travma ile yaralandığını destekler. Bununla birlikte, pelvik kırık veya perinede önemli travması olan herhangi bir hastada, tanısal bir çalışma ile aksi doğrulanana kadar üretral bir yaralanmadan şüphelenilmelidir.

3.20.4.1 Tanısal değerlendirme

Üretral travma ve pelvik kırık şüphesi olan hastalar genellikle diğer organ sistemlerini de içeren ciddi travma öyküsü ile başvururlar.

Üretral yaralanma belirtileri meatusta kan, görünür hematüri ve işeme sırasında ağrı veya boşalamamadır. Ayrıca skrotumu tutan perineal şişlik ve hematom da olabilir. Prostatın pozisyonunu ve fiksasyonu-

nu belirlemek için rektal muayene, üretral yaralanma şüphesi olan herhangi bir erkekte önemlidir. Prostat ve mesane, özellikle membranöz üretral travmada, pelvisten yukarı doğru yer değiştirebilir.

Üretranın radyografik olarak değerlendirilmesi retrograd üretrogram gerektirir.

Mesane boynu da dahil olmak üzere tüm üretrayı değerlendirmek önemlidir. Bir kateter zaten bir başkası tarafından yerleştirilmişse ve üretral travma şüphesi varsa, kateter yerinde bırakılmalı ve çıkarılmamalıdır. Bunun yerine, tanısal bir tarama için kontrast madde enjeksiyonuna izin vermek için kateter boyunca distal üretraya küçük bir infant besleme tüpü yerleştirilebilir [1375].

3.20.4.2 Hastalık yönetimi

Bu hastaların çoğu anstabil olduğundan, ürologun ilk sorumluluğu idrar çıkışını boşaltmak ve izlemek için bir yöntem sağlamaktır.

Transüretral kateter sadece travmatik dönemden sonra işeme öyküsü varsa yerleştirilmelidir. Ayrıca rektal ve pelvik muayene üretral bir rüptür düşündürmemesi gerekir. Kateter kolay geçmezse, derhal retrograd üretrogram yapılmalıdır.

Suprapubik bir kateter acil serviste perkütan olarak ve ya ameliyathane koşullarında hastanın hayatı tehdit eden diğer yaralanmalar nedeniyle derhal eksplorasyon yapılması gerekiyorsa ameliyathanede tatbik edilebilir.

Genellikle bulber üretral veya straddle yaralanması ve yönetimi ile ilişkili yaralanmalar yoktur. Bu durumlarda, transüretral kateter üretral kanamayı ve / veya ağrılı işemeyi önlemek için en iyi seçenektir [1376].

Posterior üretral yaralanmaların ilk yönetimi, daha sonra rekonstrüksiyon planlanmak üzere basit suprapubik drenaja ve primer realignasyon ile uzun vadeli sonuçlar açısından tartışmalıdır.

Posterior üretral yaralanmaların cerrahi onarımında temel hedefler şunlardır:

- Darlık içermeyen bir üretra sağlanması.
- Üriner inkontinans ve iktidarsızlık komplikasyonlarından kaçınmak.

Suprapubik drenaj ve geç üretral rekonstrüksiyon ilk kez denendi, çünkü acil cerrahi onarımın kötü bir sonucu mevcuttu. (Önemli kanama ve yüksek inkontinans oranları (% 21) ve vakaların% 56'sına kadar iktidarsızlık [1377]) Erişkinlerde, gecikmiş onarımın başarı oranları üzerine yapılan bir çalışmada, yeniden yapılanma oranları% 11-30, kontinans oranları% 90-95 ve iktidarsızlık oranları% 62-68 bildirilmiştir [1378]. Bununla birlikte, çocuklarda, gecikmiş onarım ile ilgili önemli ölçüde daha az deneyim vardır. 68 erkekte en büyük pediyatrik gecikmiş onarım serisi% 90'lık bir başarı oranı bildirmiştir [1379]. Başka bir çalışmada, tüm erkeklerin kontinan olmasına rağmen, erkeklerin% 67'sinde darlıklar ve iktidarsızlık bildirilmiştir [1186]. Çocukluk döneminde künt üretral travma nedeniyle gecikmiş üretroplasti uygulanan 15 hasta üzerinde yakın zamanda yayınlanan bir takip çalışması, yetişkinlikte düşük uzun süreli idrar ve cinsel işlev bozukluğu oranı ile yüksek uzun vadeli başarı oranları bildirmiştir [1380].

İlk suprapubik drenaj ve gecikmiş onarımı sağlamaya bir alternatif, üretranın bir kateter yoluyla birincil olarak yeniden hizalanmasıdır. Kateter genellikle açık sistostomi sırasında mesane boynundan veya meatustan ve yaralı segmentten geçirilerek yerine yerleştirilir. Bu prosedür uygulanan on dört çocuktan oluşan bir seride, bu, hastaların% 29'luk bir darlık oranı ve hastaların% 7'sinde inkontinans ile sonuçlandı [1381].

3.20.4.3 Pediyatrik travmanın tanı ve yönetimi için öneriler

Öneriler	**Güç derecesi**
Üretral travma şüphesi durumunda üretrayı retrograde üretrogram ile değerlendirin.	Güçlü
Prostatın pozisyonunu belirlemek için rektal muayene yapın.	Güçlü
Bulber üretral yaralanmaları transüretral katater ile konservatif olarak yönetin	Güçlü
Posterior üretral bozlmayı aşağıdakilerden biri ile yönetin: • Primer rekonstrüksiyon; • Suprapubik katater ile primer drenaj ve akabinde gecikmiş onarım; • Transüretral katater ile yeniden hizalama	Zayıf

3.21 Perioperatif sıvı yönetimi

3.21.1 Epidemiyoloji, etiyoloji ve patofizyoloji

Çocuklar, yetişkinlere kıyasla farklı bir toplam vücut sıvısı dağılımına, böbrek fizyolojisine ve elektrolit gereksinimlerine ve ayrıca daha zayıf kardiyovasküler kompanzasyon mekanizmalarına sahiptir [1382]. Gelişim sırasında, çocuklar yüksek bir metabolik hıza ve daha düşük yağ ve besin depolarına sahiptir, bu da cerrahi stresin neden olduğu metabolik bozukluklara karşı daha duyarlı oldukları anlamına gelir [1383]. İnfant ve çocuklarda anestezi ve cerrahiye metabolik yanıt, operasyonun şiddeti ile ilişkilidir [1384].

3.21.2 ***Hastalık yönetimi***

3.21.2.1 Pre-operatif açlık

Anestezi indüksiyonu sırasında pulmoner aspirasyonla ilişkili komplikasyonları önlemek için elektif cerrahide preoperatif açlık savunulmaktadır. Yeni rejimler, pulmoner aspirasyon riski artmamış berrak sıvılar [1385, 1386] için 30-60 dakikalık bir sınırlama içerir [1387]. Birçok çalışma, klinik uygulamada açlık sürelerinin genellikle ortalama 6-10 saatlik açlık süreleri ile kılavuzları aştığını göstermiştir [1386-1388]. Yetişkinlerle karşılaştırıldığında, çocuklar daha yüksek bir metabolik hıza ve düşük glikojen depolarına ve bozulmuş glukoneogeneze sahiptir, bu da hipoglisemiyi özellikle 36 aylıktan < çocuklarda dikkate alınması gereken önemli bir konu haline getirir [1386]. Bu nedenle, çok uzun açlık sürelerini önlemek önemlidir. Bu açlık sürelerini azaltmak için berrak sıvı karbonhidratlı içecekler önerilmiştir [1389].

Tablo 8, elektif cerrahi için ameliyat öncesi açlık için mevcut altı, dört ve bir saatlik kılavuzları sunmaktadır [1386, 1388].

Tablo 8: Elektif cerrahi için preoperatif açlık süreleri

Alınan materyal	Minimum açlık periyodu (saat)
Berrak sıvı	1
Anne sütü	4
Hafif yemek	6

3.21.2.2 İdame tedavi ve intraoperatif sıvı tedavisi

Genel olarak, anestezist intraoperatif yönetimden sorumludur ve cerrah ameliyat sonrası talimatlardan sorumludur. İntraoperatif sıvı yönetiminin amacı, uygun miktarda parenteral sıvı sağlayarak homeostazı sürdürmektir; bu, normal fizyolojik fonksiyonların cerrahi stres ve anestezik ajanlar tarafından değiştirildiği bir zamanda dokulara yeterli intravasküler hacim, kalp debisi ve oksijen iletimini sağlar.

Son yıllarda idame ve replasman sıvı yönetimi için yeni stratejiler geliştirilmiş ve bu durum intraoperatif sıvı yönetimini önemli ölçüde değiştirmiştir. İntraoperatif sıvı yönetiminin temel amacı normal hücre dışı sıvı hacmini (EFV) korumaktır. İntraoperatif dönemde sıvı açıkları kan kaybı veya ameliyat öncesi açlık nedeniyle indüklenebilir. Bu sıvı açıkları, normal bir EFV'yi geri yüklemek için dengeli izotonik elektrolit çözeltileri ile değiştirilebilir. İdame intravenöz (IV) sıvıların, hiponatremi gelişme riskini azaltmak için uygun potasyum klorür ve dekstroz içeren dengeli izotonik çözeltilerden oluşması önerilmektedir [1390]. İzotonik solüsyonlar için her zaman korkulan hipernatremi, ödem ve hipertansiyon ile aşırı sıvı yükü ve hiperkloremik asidoz için artmış risk bulunmamıştır [1390].

Çocuklar üçüncü boşluk kayıpları nedeniyle klinik olarak anstabil olduklarında, bu kayıplar kristalloidler ile replase edilmelidir (normal salin veya Ringer laktat). Üçüncü boşluk kayıpları, minör cerrahi bir prosedür için 1 mL / kg / s'den majör abdominal prosedürler için 15-20 mL / kg / s'ye veya prematüre bebeklerde nekrotizan enterokolit cerrahisi için 50 mL / kg / s'ye kadar değişebilir. Bu sıvı yönetimi yetersiz olduğunda, kolloidlerle (albümin, jelatin ve hidroksietil nişasta [HES]) replasman yönetimi kısıtlayıcı bir yaklaşım kullanılarak benimsenmelidir [1391].

İntraoperatif sıvı yönetimi ile ilgili klinik kılavuzlar Sümpelmann *ve ark*. tarafından önerilmiştir. [1391] (Tablo 9).

Tablo 9: İntraoperatif sıvı yönetimi

	İnfüzyon için solüsyon	İlk/ tekrarlanan doz
İnfüzyon	Dengeli izotonik solüsyon + %1-2 glikoz	10 mL/kg/h
Sıvı replasmanı	Dengeli izotonik solüsyon	X 10-20 mL/kg
Volüm tedavisi	Albumin, jelatin, hidroksietil nişasta	X 5-10 mL/kg
Transfüzyon	ES, TDP, platelet	X 10 mL/kg

3.21.2.3 Ameliyat sonrası beslenme ve sıvı yönetimi

Ameliyat öncesi böbrek ve karaciğer fonksiyonları normal olan çocuklarda komplike olmayan cerrahi sonrası serum biyokimyasının kontrol edilmesi zorunlu değildir. Bununla birlikte, oral alım > 24 saat ertelenmişse (örneğin bağırsak cerrahisinde olduğu gibi), elektrolit imbalansı riski, özellikle potasyum takibi gerektiren

tedavi planlama ihtimali artar. Bağırsak hareketlerinde azalma ve ileus gibi ameliyat sonrası bulgular hipokalemi bulguları olabilir.

Her türlü obstrüktif hastalığı hafifletmek için müdahalelere tabi tutulan çocuklar özellikle postobstrüktif diürez sonrası poliüri sebebi ile özel dikkat hak etmektedir [1392]. Poliüri gelişen çocuklarda, sıvı alımını ve idrar çıkışını, ayrıca böbrek fonksiyonunu ve serum elektrolitlerini izlemek önemlidir. Gerekirse, klinisyenler bir pediyatrik nefroloğa danışmaktan çekinmemelidir.

Abdominal olmayan cerrahi geçiren çocuklarda, çalışmalar gastrik motilitenin anesteziden çıktıktan bir saat sonra normale döndüğünü göstermiştir [1393]. Minör veya abdominal olmayan ürolojik cerrahi geçirmiş çocuklarda ameliyat sonrası erken sıvı alımı, ameliyat sonrası kusmanın azalması ve daha düşük opioid kullanımı ile ilişkilidir [1394] ve bu nedenle teşvik edilir.

Abdominal cerrahide, erişkinlerde başarılı olmasının ardından pediatrik popülasyonda cerrahi sonrası gelişmiş iyileşme (ERAS) protokolü uygulanmıştır [1389, 1395]. ERAS protokolü, cerrahi stres yanıtının postoperatif etkilerini önlemek için multimodal bir yaklaşımdır. Bu protokol, minimal preoperatif açlık ve dikkatli intraoperatif sıvı yönetimi gibi preoperatif ve intraoperatif unsurları içerir ve ayrıca postoperatif bakıma odaklanır. Postoperatif ERAS protokolü, ameliyat akşamı berrak sıvı alımına ve ameliyattan sonraki gün normal bir diyete başlanmasını ve böylece IV sıvılarının erken kesilmesini önerir. Daha fazla odak noktası, erken mobilizasyon, epiduralların önlenmesi ve drenden kaçınılması veya erken çıkarılmasıdır [1389, 1395].

ERAS protokolünün uygulanması, hastanede kalış sürelerinin kısalmasına, daha hızlı bağırsak düzenine ve ameliyat sonrası daha az opioid ihtiyacına sebep olmuştur. [1389, 1395, 1396]. Nörolojik anormallikleri olan çocuklarda ERAS uygulanırken, kabızlığın ameliyat öncesi tedavisi ve rutin bağırsak yönetiminin ameliyat sonrası erken sürdürülmesi ile bağırsak yönetimine özel dikkat gösterilmelidir.

3.21.3 Perioperatif sıvı yönetiminin düzenlenmesi için kanıt ve önerilerin özeti

Kanıtların Özeti	**LE**
Çocuklar yetişkinlerin küçük fizyolojik versiyonları değildir. Ameliyat sırasında göz önünde bulundurulması gereken kendine özgü metabolic özellikleri vardır	2
İntraoperatif dönemde normal ekstraselüler sıvı hacmini korumak için dengeli izotonik elektrolit solüsyonları kullanılabilir	1
Abdominal cerrahi sonrası iyileşme süresi ve komplikasyonları azaltmak amacı ile ERAS protokolleri kullanılabilir.	1

Öneriler	**Güç derecesi**
Elektif ameliyatlar için ameliyat öncesi açlık sürelerinin daha kısa olmasını sağlayın. (berrak sıvılar için bir saate kadar)	Güçlü
Normal bağırsak hareketi olan çocuklarda abdominal cerrahi için ERAS protokollerini kullanın	Güçlü
Hastanede yatan çocuklarda hiponatremi riski sebebi ile izotonik solüsyonlar kullanılmalıdır	Güçlü
İntravenöz sıvı alan her çocukta, özellikle bağırsak cerrahisinde ve bu tür bir ameliyat geçiren çocuklarda elektrolit anormallikleri riski arttığından seçilen çözelti türüne bakılmaksızın, serum elektrolitleri, glikoz, üre ve / veya bazal kreatinin seviyesini ve günlük seviyelerini değerlendirin.	Güçlü
Minör cerrahi planlanan hastalarda erken oral sıvı alımına başlayın.	Güçlü

3.22 Postoperatif ağrı yönetimi: Genel bilgiler

3.22.1 Epidemiyoloji, etiyoloji ve patofizyoloji

Yeterli ağrı kontrolünün sağlanması, uygun ağrı değerlendirmesi, doğru ilaç seçimi ve uygulama yolu ve yaş, fiziksel durum ve ameliyat ve anestezi tipinin dikkate alınmasını gerektirir [1397].

Yenidoğanların acı çekemediğine dair geleneksel tıbbi inançlar ağrı mekanizmasının insanlarda nasıl olgunlaştığının yakın zamanda ve daha iyi anlaşılması, daha iyi ağrı değerlendirme yöntemleri ve yenidoğanlarda ağrının klinik sonuçları hakkında bilgi sahibi olunması üzerine terk edilmiştir [1398, 1399]. Birçok çalışma, eksik veya yetersiz analjezinin gelecekteki davranışsal ve somatik sekellerin nedeni olabileceğini göstermiştir [1400, 1401]. Çocuklarda ağrı yönetimi konusundaki mevcut anlayışımız, yaşlarına bakılmaksızın tüm çocukların yeterli ağrı tedavisine ihtiyaç duyduğu inancına dayanmaktadır.

3.22.2 ***Tanısal değerlendirme***

Ağrının değerlendirilmesi ağrı yönetiminde ilk adımdır. Çocuğun yaşına, kültürel geçmişine, zihinsel durumuna, iletişim becerilerine ve fizyolojik reaksiyonlarına göre çeşitli ağrı değerlendirme araçları doğrulanmıştır [1402]. Çocuğun yaşına bağlı olarak, örneğin 0-10 Sayısal Derecelendirme Ölçeği, Revize Edilmiş Ağrı Ölçeği veya Renk Analog Ölçeği kullanılabilir [1403]. Pediyatrik ağrı yönetiminde en önemli konulardan biri bu süreçte çocuğun ve bakıcıların bilgilendirilmesi ve dahil edilmesidir. Hasta-aile-kontrolünde analjezi, doğru bilgi verildiği takdirde hastanede ve evde tercih edilen ağrı yönetimidir [1403, 1404].

3.22.3 ***Hastalık yönetimi***

3.22.3.1 İlaçlar ve uygulama yolu

Pre-emptif analjezi, nöral aşırı sensitizasyon meydana gelmeden önce ağrının baskılanmasını indüklemeyi amaçlayan önemli bir kavramdır [1405]. Rejyonel anestezi, bölgesel sinir bloğu, kaudal bloklar veya lokal yara infiltrasyonunu içerebilen intraoperatif olarak verilir ve postoperatif analjezi ihtiyacını azalttığı kanıtlanmıştır [1406]. DSÖ'nün 'ağrı merdiveni' ağrı yönetimi stratejisi için yararlı bir araçtır [1407]. Üç seviyeli bir strateji klinik kullanım için pratik görünmektedir. Postoperatif tedavi, bölgesel veya kaudal blokajı ve ardından dengeli analjezi ile yeterli intraoperatif preemptif analjezi üzerine kurulmalıdır. Parasetamol ve non-steroidal antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ) ilk düzeyde tercih edilen ilaçlardır. Ağrıyı önlemek için yetersiz kaldıkça, dengeli analjezi elde etmek için oral ilaçlara zayıf ve güçlü opioidler eklenir. Her merkez postoperatif analjezi için kendi stratejisini oluşturmalıdır. Postoperatif analjezi için önerilen bir strateji aşağıdaki gibi olabilir:

1. İntraoperatif bölgesel veya kaudal blok.
2. Parasetamol + NSAID.
3. Parasetamol + NSAID + zayıf opioid (örneğin tramadol veya kodein).
4. Parasetamol + NSAID + güçlü opioid (örneğin morfin, fentanil, oksikodon veya pethidin).

Çocuklarda opioid kullanımı uzun zamandır ameliyat sonrası ağrı yönetiminde standart bir rol oynamaktadır. Opioidlerin yan etkilerinin daha fazla tanınması ve uzun süreli opioid bağımlılığı, opioidlerin dengeli uygulanmasını gerektirmektedir [1403, 1408]. İntraoperatif yeterli parasetamol ve NSAİİ dozu, çocuklarda opioid gereksiniminde azalmaya neden olur [1409, 1410]. Ayrıca, doktorlar arasında opioid farkındalığı opioid kullanımını azaltabilir. Daha düşük opioid dozu reçete edilirken, bu ürolojik vakalarda tedavi ameliyatlarında ağrı skorlarını artırmadı [1411]. NSAID'leri kullanırken böbrek fonksiyonlarını dikkate alarak dikkatli olunması gerekir. En sık kullanılan ağrı kesici ilaçlar için pediyatrik bağımlı dozajlar bu yayında bulunabilir [1412].

3.22.3.2 Sünnet

Sünnet anestezi ve uygun ağrı yönetimi gerektirir [1413]. Sünnet sırasında potansiyel analjezik müdahaleler arasında dorsal penil sinir bloğu (DPNB) veya halka bloğu, topikal anestezikler (örneğin lidokain-prilokain kremi veya% 4 lipozomal lidokain kremi) ve tercihen kombinasyon halinde sakkaroz kullanımı bulunur [1406, 1412]. Kaudal blokaj yöntemleri DPNB ile karşılaştırıldığında benzer etkinliğe sahiptir. Bununla birlikte, bakım verenler postoperatif motor güçsüzlük ve miksiyon problemlerinin daha sık görülme sıklığı hakkında bilgilendirilmelidir [1414]. Ultrason rehberliği kullanılabilir [1412].

3.22.3.2.1 Penil, inguinal ve skrotal cerrahi

Kaudal bloklar ve periferik sinir blokları (DPNB ve pudendal) hipospadias cerrahisini takiben analjezi için yaygın olarak kullanılan yöntemlerdir. Farklı dozlarda, konsantrasyonlarda ve uygulama tekniklerine sahip çeşitli ajanlar kullanılmış ve yeterli olduğu gösterilmiştir. Genel postoperatif ağrı skorları pudendal sinir blokları ile daha düşüktü. Bu tip bloklarda postoperatif komplikasyonlarda artış görülmedi [1406, 1415, 1416]. Mesane kateterinin varlığından kaynaklanan şiddetli mesane spazmları bazen ağrıdan daha fazla soruna neden olabilir ve antimuskarinik ilaçlarla yönetilir. İnguinoskrotal cerrahi için transversus abdominis düzlem bloğu, ilioinguinal/iliohipogastrik sinir blokları ve kaudal bloklar gibi çeşitli bölgesel anestezi yöntemleri araştırılmıştır. Hepsinin postoperatif analjezik özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir. Klonidin veya deksmedetomidin gibi ek lokal anestezikler sonuçları iyileştirebilir [1406].

3.22.3.3 Mesane ve böbrek cerrahisi

Sürekli lokal infüzyonun postoperatif opioid ihtiyacını azalttığı [1417-1419] ve ayrıca analjeziklerin sistemik (intravenöz) uygulamasının [1420] etkili olduğu gösterilmiştir. Ketorolac az kullanılan etkili bir ajandır. Mesane spazmlarının sıklığını ve şiddetini, ameliyat sonrası hastanede kalış süresini ve maliyetlerini azaltır [1421, 1422]. Açık böbrek cerrahisi özellikle ağrılıdır, çünkü geleneksel bel insizyonu sırasında üç kas tabakası da kesilir. Dorsal lumbotomi insizyonu, ameliyat sonrası hastanede kalış süresinin kısalığı ve oral alıma daha erken dönüş ve sınırsız günlük aktivite nedeniyle iyi bir alternatif olabilir [1423]. Kadudal ve paraver-

tebral bloklar sürekli epidural analjezi, rektus kılıfı ve transversus abdominis düzlem blokları abdominal ve renal cerrahi sonrası postoperatif morfin gereksinimini azaltmıştır [1424-1426]. Laparoskopik yaklaşımlarda, perirenal fasyanın insizyonundan önce lokal anestezinin intraperitoneal olarak püskürtülmesi yararlı olabilir [1427].

3.22.4 Postoperatif ağrının yönetimi için kanıt ve önerilerin özeti

Kanıtların özeti	LE
Yeterli parasetamol ve NSAİİ kullanımı postoperatif opioid ihtiyacını azaltır.	1
Ağrı davranışsal ve somatic sekellere neden olabilir.	3
Her Merkez postoperative analjezi için kendi iyi yapılanmış stratejisini geliştirmelidir.	4

Öneriler	Güç derecesi
Her yaştan çocukta ağrıyı önleyin/tedavi edin.	Güçlü
Yaşa uyumlu değerlendirme araçlarını kullanarak ağrıyı değerlendirin.	Güçlü
Hastaları ve bakıcıları doğru bir şekilde bilgilendirin.	Güçlü
Opioidlerin yan etkilerini azaltmak için preemptif ve dengeli analjezi kullanın.	Güçlü

3.23 Çocuklarda laparoskopik cerrahinin temel prensipleri

3.23.1 Epidemiyoloji, etiyoloji ve patofizyoloji

Laparoskopi ve robot yardımlı laparoskopik cerrahinin kullanımı hızla artmakta ve çocuklarda birçok ürolojik cerrahi için yaygın kabul görmektedir. İnmemiş testislerde tanısal laparoskopi, nefrektomi, heminefrektomi, varikoselektomi, piyeloplasti ve üreter reimplantasyonu yaygın olarak uygulanan endikasyonlardan bazılarıdır. Teknolojik gelişmelerle ilgili bu genişleyen kapsam, cerrahların bebeklerde ve küçük çocuklarda bile minimal invaziv bir şekilde daha karmaşık prosedürler gerçekleştirmelerini sağlar. Genel olarak, minimal invaziv cerrahinin iyi bilinen faydaları, geleneksel açık cerrahiye kıyasla ağrının azalması, daha kısa iyileşme ve daha iyi kozmetik sonuçlardır [861]. Robotik cerrahinin konvansiyonel laparoskopiye göre diğer avantajları arasında ergonomi, 3D görme, daha iyi manevra kabiliyeti, titreme azalması ve kolay öğrenme eğrisi sayılabilir. Dikkat edilmesi gereken sınırlamalar ameliyat süresinin uzaması, genç yaşta daha az çalışma alanı, cerrahın ve anestezistin maliyeti ve tecrübesidir. Nefrektomi ve piyeloplasti için başarı ve komplikasyon oranları karşılaştırılabilir olsa da (bakınız bölüm 3.13.3.2) üreter reimplantasyonu için laparoskopi ve robotik cerrahinin avantajları kanıtlanmamıştır ve bu sadece deneyimli merkezler için önerilebilir (bkz. bölüm 3.14.3.2.3).

Dünya çapında deneyim arttıkça, çocuklarda intra ve retroperitoneal karbondioksit (CO_2) insüflasyonuna bağlı fizyolojik sonuçlar hakkında biriken bir farkındalık vardır. Geleneksel açık cerrahinin aksine pnömoperitoneum, ameliyat sırasında yakın takip gerektiren ve ciddiye alınması gereken fizyolojik yanıtlara sahip olabilir.

3.23.2 Teknik hususlar ve fizyolojik sonuçlar

3.23.2.1 Ameliyat öncesi değerlendirme

Çocuklarda laparoskopi spesifik anestezik önlemler gerektirir. CO_2 pnömoperitoneumun fizyolojik etkileri, hastanın pozisyonu ve potansiyel olarak artmış ameliyat süresindeki etkileri anesteziyoloji ekibi tarafından düşünülmelidir. Bu nedenle ameliyat öncesi detaylı bir tıbbi muayene ve risk değerlendirmesi zorunludur. Özellikle kardiyak ve pulmoner sistem değerlendirilmelidir çünkü karın içi basıncın artması ventrikül preloadın azalmasına neden olabilir [1428].

3.23.2.2 Abdominal insüflasyon

Abdominal insüflasyon, cerraha çalışma alanı yaratmak için laparoskopik cerrahinin temel prensibidir. Karbondioksit tüm dünyada laparoskopik merkezlerde en sık kullanılan gazdır. Bildirilen diğer alternatifler azot oksit, helyum, argon ve havadır. Bununla birlikte, CO_2, renksiz, ucuz, vasküler sistemde yüksek çözünürlüğe sahip olduğu için [1429] ve pulmoner sistem tarafından atıldığı için mevcut en iyi gaz olarak kabul edilir. Küçük çocuklar ve infantlar, daha büyük çocuklardan daha fazla CO_2 emer [1430], bu da bu çocuklar için laparoskopik cerrahi sırasında ve sonrasında daha fazla dikkat edilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Laparoskopinin çoğu komplikasyonu karın boşluğuna erişim kazanmaya atfedilebilir. 5.400 pediyatrik laparoskopik ameliyattan >5400 komplikasyonlarını bildiren bir çalışmada, %5.3'lük bir genel komplikasyon oranı olduğu ve bunların %4.2'sinin problemli insüflasyonla (subkutan amfizem, gaz embolisi, organ ve damar yapılarında yaralanma, yanlış insüflasyon vb.) ilişkili olduğu gösterilmiştir. [1431]. Karın veya retroperitoneuma ilk erişim için iki ana ve köklü teknik vardır: açık teknik (Hasson) ve Veress iğnesi. Pediyatrik laparoskopik ürolojik işlemlerde bu iki farklı erişim tekniğini karşılaştıran çalışmalar benzer komplikasyon oranları göstermiştir [1432]. Komplikasyonların büyük çoğunluğu minördü ve cerrahi deneyim eksikliği ile ilgiliydi. Özellikle bebeklerde ve küçük çocuklarda, komplikasyon olasılığını azaltmak için Panel tarafından açık erişim tekniği önerilmektedir.

Karın duvarının elastikiyeti yaşa bağlıdır ve bebeklerde ve küçük çocuklarda daha büyük çocuklara göre daha yüksektir [1433].

Pnömoperitoneal basınç (mmHg'de PnP), laparoskopik cerrahlar tarafından dikkatle düşünülmesi gereken kritik noktalardan biridir. Yakın tarihli bir RCT, 10 kg'dan küçük bebeklerde iki farklı pnömoperitoneal basınç grubunu (6-8 mmHg'ye karşı 9-10 mmHg) karşılaştırmıştır [1434]. Daha yüksek basınçların daha belirgin solunum ve hemodinamik değişikliklerin yanı sıra ameliyat sonrası ağrı skorlarının artması ve beslenmeye devam etmek için uzun süre ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

3.23.2.3 Pulmoner etkiler

Karın içi insüflasyondan sonra diyafram, artan karın basıncı nedeniyle yukarı doğru itilir. Bu da total pulmoner uyumun azalmasına yol açar. CO_2 absorpsiyonu ile kombine edildiğinde, özellikle uzun ameliyat süresi veya bebeklerde olduğu gibi düşük pulmoner rezerv durumunda hiperkarbi ve asidoza yol açabilir. Trendelenburg pozisyonu, anti-reflü veya mesane boynu ameliyatları gibi pelvik bölgedeki operasyonlarda da durumu kötüleştirebilir. Birçok çalışma, CO 2 absorpsiyonu ile ilişkili son gelgit CO 2'nin (ET CO_2) arttığını ortaya koymuştur [1430, 1435 , 1436]. Bir çalışma, yenidoğan laparoskopik ve torakoskopik prosedürlerin çoğunda ET CO 2'de% 33'lük bir artış göstermiştir [1244]. Daha kısa ameliyat süresi ve daha düşük karın içi basınçlar artmış ET CO 2 riskini azaltır. Hipoksemi, yenidoğanlarda bile nadiren görülür ve dakika ventilasyonunu artırarak kolayca ayarlanabilir. Bu bulgular çocukların yakından izlenmesinin önemini vurgulamaktadır.

3.23.2.4 Kardiyovasküler etkiler

Karın içi basınç, CO_2 emilimi ve pozisyonu da kardiyovasküler sistemi etkileyebilir. Erişkinlerde pnömoperitonun başlamasından sonra kalp debisi ve inme hacminin azaldığı, ortalama arteriyel basınç, santral venöz basınç ve sistemik vasküler direncin arttığı gösterilmiştir [1437]. Pediyatrik laparoskopi sırasında da bazı nüanslarla benzer sonuçlar bildirilmiştir. 6-30 aylık çocuklarda 10 mmHg PnP ile laparoskopik orşiopeksi sırasında kan basıncı sabit kalırken, kardiyak debi% 30 azaldı [1438]. PnP 12 mmHg'den 6 mmHg'ye düşürüldüğünde, kardiyak indeks ve diğer vasküler parametreler normalleşti [1439]. Konjenital kardiyak anormallikleri olan bebeklerde yüksek karın içi basınçların kullanılması, foramen ovale ve duktus arteriyozus gibi kardiyak şantların yeniden açılmasına neden olabilir [1440]. Yüksek PnP kullanımının kardiyovasküler etkileri klinik olarak ölçülebilir olmasına rağmen, sağlıklı çocuklar üzerinde önemli bir klinik etkiye sahip olmayabilir. Bununla birlikte, daha düşük basınç kullanmanın özellikle küçük çocuklarda daha güvenli olduğu açıktır.

3.23.2.5 Böbrek fonksiyonu üzerindeki etkileri

Çocuklarda klinik çalışmalar eksik olmasına rağmen, pnömoperitoneumun böbrek kan akımı üzerinde de olumsuz etkileri olabilir [1441]. Yüksek karın içi basınçlar ve ters Trendelenburg pozisyonu, glomerüler filtrasyon hızının azalmasına ve idrar çıkışının azalmasına neden olabilir. Bir çalışma, infantların %88'inin ve bir yaşından büyük çocukların %14'ünün 8 mmHg ile PnP'nin başlamasından sonraki 45 dakika içinde anüri geliştirdiğini göstermiştir [1442]. Ancak operasyon sonrası idrar çıkışı geçici poliüri ile düzelir. Azalmış idrar çıkışının klinik önemi önemsiz gibi görünse de, laparoskopik cerrahi sırasında ve sonrasında çocukların sıvı ve elektrolit dengesinin izlenmesi önemlidir.

3.23.2.6 Nörolojik sistem üzerine etkileri

Pnömoperitoneumun bir diğer etkisi, karın deufflasyonundan sonra normalleşen artmış kafa içi basıncıdır (ICP) [1443]. Trendelenburg pozisyonu, yüksek PnP ve hipoventilasyon, artmış ICP için ek risk faktörleridir. Laparoskopi bu nedenle intrakraniyal alan lezyonları olan hastalarda kontrendikedir [1444]. Ventrikülo-peritoneal şantları olan çocuklar şant drenajı açısından önlem gerektirir, ancak laparoskopi kontrendike değildir [1445].

3.23.3 *Çocuklarda laparoskopi için kanıt ve önerilerin özeti*

Kanıtların özeti	LE
Laparoskopi ve robotic cerrahi çocuklarda güvenle yapılabilir	1
Laparoskopinin genel faydaları geleneksel açık cerrahiye kıyasla ağrının azalması, daha kısa iyileşme ve daha iyi kozmetik sonuçlardır.	1
Dikkat edilmesi gereken sınırlamalar ameliyat süresinin uzaması, genç yaşla birlikte daha az çalışma alanı, maliyet, cerrah ve anestezist deneyimidir.	1
Pnömoperitoneum ameliyat sırasında yakın takip gerektiren ve ciddiye alınması gereken fizyolojik etkilere sebep olabilir.	2

Öneriler	Güç derecesi
İnfant ve küçük çocuklarda laparoskopik cerrahi sırasında daha düşük karın içi basınç (6-8 mmHg) kullanın	Güçlü
İnfant ve küçük çocuklarda laparoskopi için açık erişim kullanın.	Güçlü
Laparoskopi ile ilişkili kardiyak, pulmoner ve diüretik yanıtları izleyin.	Güçlü

4. KAYNAKLAR

1. Bogaert, G., *et al*. Practical recommendations of the EAU-ESPU guidelines committee for monosymptomatic enuresis-Bedwetting. Neurourol Urodyn, 2019. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31793066/
2. Dogan, H.S., *et al*. Are EAU/ESPU paediatric urology guideline recommendations on neurogenic bladder well received by the patients? Results of a survey on awareness in spina bifida patients and caregivers. Neurourol Urodyn, 2019. 38: 1625. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31102557/
3. Radmayr, C., *et al*. Management of undescended testes: European Association of Urology/European Society for Paediatric Urology Guidelines. J Pediatr Urol, 2016. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27687532/
4. Stein, R., *et al*. EAU/ESPU guidelines on the management of neurogenic bladder in children and adolescent part I diagnostics and conservative treatment. Neurourol Urodyn, 2019. 39: 45. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31724222/
5. Stein, R., *et al*. EAU/ESPU guidelines on the management of neurogenic bladder in children and adolescent part II operative management. Neurourol Urodyn, 2020. 39: 489. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31794087/
6. Stein, R., *et al*. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. Eur Urol, 2015. 67: 546. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25477258/
7. Tekgul, S., *et al*. EAU guidelines on vesicoureteral reflux in children. Eur Urol, 2012. 62: 534. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22698573/
8. Riedmiller, H., *et al*. EAU Guidelines on Paediatric Urology. Eur Urol, 2001. Nov; 40 (5): 589. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11752871/
9. Guyatt, G.H., *et al*. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? BMJ, 2008. 336: 995. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18456631/
10. Guyatt, G.H., *et al*. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ, 2008. 336: 924. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18436948/
11. Phillips, B., *et al*. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick March 2009. 1998. 2014. https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/
12. Guyatt, G.H., *et al*. Going from evidence to recommendations. BMJ, 2008. 336: 1049. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18467413/
13. Morris, B.J., *et al*. Estimation of country-specific and global prevalence of male circumcision. Popul Health Metr, 2016. 14: 4. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26933388/

14. Gairdner, D. The fate of the foreskin, a study of circumcision. Br Med J, 1949. 2: 1433.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15408299/
15. Kuehhas, F.E., *et al*. Incidence of balanitis xerotica obliterans in boys younger than 10 years presenting with phimosis. Urol Int, 2013. 90: 439.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23296396/
16. Celis, S., *et al*. Balanitis xerotica obliterans in children and adolescents: a literature review and clinical series. J Pediatr Urol, 2014. 10: 34.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24295833/
17. Oster, J. Further fate of the foreskin. Incidence of preputial adhesions, phimosis, and smegma among Danish schoolboys. Arch Dis Child, 1968. 43: 200.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5689532/
18. Palmer, L.S., *et al*., Management of abnormalities of the external genitalia in boys. In: Campbell-Walsh Urology. 11th ed. Vol. 4. 2016, Philadelphia.
19. Liu, J., *et al*. Is steroids therapy effective in treating phimosis? A meta-analysis. Int Urol Nephrol, 2016. 48: 335.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26725071/
20. ter Meulen, P.H., *et al*. A conservative treatment of phimosis in boys. Eur Urol, 2001. 40: 196.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11528198/
21. Elmore, J.M., *et al*. Topical steroid therapy as an alternative to circumcision for phimosis in boys younger than 3 years. J Urol, 2002. 168: 1746.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12352350/
22. Zavras, N., *et al*. Conservative treatment of phimosis with fluticasone proprionate 0.05%: a clinical study in 1185 boys. J Pediatr Urol, 2009. 5: 181.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19097823/
23. Moreno, G., *et al*. Topical corticosteroids for treating phimosis in boys. Cochrane Database Syst Rev, 2014: CD008973.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25180668/
24. Reddy, S., *et al*. Local steroid therapy as the first-line treatment for boys with symptomatic phimosis - a long-term prospective study. Acta Paediatr, 2012. 101: e130.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22103624/
25. Golubovic, Z., *et al*. The conservative treatment of phimosis in boys. Br J Urol, 1996. 78: 786.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8976781/
26. Pileggi, F.O., *et al*. Is suppression of hypothalamic-pituitary-adrenal axis significant during clinical treatment of phimosis? J Urol, 2010. 183: 2327.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20400146/
27. Wu, X., *et al*. A report of 918 cases of circumcision with the Shang Ring: comparison between children and adults. Urology, 2013. 81: 1058.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23465168/
28. Pedersini, P., *et al*. “Trident” preputial plasty for phimosis in childhood. J Pediatr Urol, 2017. 13: 278.e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28359779/
29. Benson, M., *et al*. Prepuce sparing: Use of Z-plasty for treatment of phimosis and scarred foreskin. J Pediatr Urol, 2018. 14: 545.e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29909192/
30. Miernik, A., *et al*. Complete removal of the foreskin--why? Urol Int, 2011. 86: 383.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21474914/
31. Wiswell, T.E. The prepuce, urinary tract infections, and the consequences. Pediatrics, 2000. 105: 860.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10742334/
32. Hiraoka, M., *et al*. Meatus tightly covered by the prepuce is associated with urinary infection. Pediatr Int, 2002. 44: 658.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12421265/
33. To, T., *et al*. Cohort study on circumcision of newborn boys and subsequent risk of urinary-tract infection. Lancet, 1998. 352: 1813.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9851381/
34. Ellison, J.S., *et al*. Neonatal Circumcision and Urinary Tract Infections in Infants With Hydronephrosis. Pediatrics, 2018. 142.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29880703/
35. Ladenhauf, H.N., *et al*. Reduced bacterial colonisation of the glans penis after male circumcision in children--a prospective study. J Pediatr Urol, 2013. 9: 1137.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23685114/

36. Larke, N.L., *et al*. Male circumcision and penile cancer: a systematic review and meta-analysis. Cancer Causes Control, 2011. 22: 1097.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21695385/
37. Thompson, H.C., *et al*. Report of the ad hoc task force on circumcision. Pediatrics, 1975. 56: 610.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1174384/
38. American Academy of Pediatrics: Report of the Task Force on Circumcision. Pediatrics, 1989. 84: 388.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2664697/
39. Elalfy, M.S., *et al*. Risk of bleeding and inhibitor development after circumcision of previously untreated or minimally treated severe hemophilia A children. Pediatr Hematol Oncol, 2012. 29: 485.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22866674/
40. Karaman, M.I., *et al*. Circumcision in bleeding disorders: improvement of our cost effective method with diathermic knife. Urol J, 2014. 11: 1406.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24807751/
41. Christakis, D.A., *et al*. A trade-off analysis of routine newborn circumcision. Pediatrics, 2000. 105: 246.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10617731/
42. Griffiths, D.M., *et al*. A prospective survey of the indications and morbidity of circumcision in children. Eur Urol, 1985. 11: 184.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4029234/
43. Morris, B.J., *et al*. A 'snip' in time: what is the best age to circumcise? BMC Pediatr, 2012. 12: 20.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22373281/
44. Ross, J.H., Circumcision: Pro and con., In: Pediatric urology for the general urologist. J.S. Elder, Editor. 1996, Igaku-Shoin: New York.
45. Weiss, H.A., *et al*. Complications of circumcision in male neonates, infants and children: a systematic review. BMC Urol, 2010. 10: 2.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20158883/
46. Homer, L., *et al*. Meatal stenosis in boys following circumcision for lichen sclerosus (balanitis xerotica obliterans). J Urol, 2014. 192: 1784.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24992332/
47. Anand, A., *et al*. Mannitol for paraphimosis reduction. Urol Int, 2013. 90: 106.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23257575/
48. DeVries, C.R., *et al*. Reduction of paraphimosis with hyaluronidase. Urology, 1996. 48: 464.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8804504/
49. Hung, Y.C., *et al*. A Longitudinal Population Analysis of Cumulative Risks of Circumcision. J Surg Res, 2019. 233: 111.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30502236/
50. Sijstermans, K., *et al*. The frequency of undescended testis from birth to adulthood: a review. Int J Androl, 2008. 31: 1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17488243/
51. Berkowitz, G.S., *et al*. Prevalence and natural history of cryptorchidism. Pediatrics, 1993. 92: 44.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8100060/
52. Kaefer, M., *et al*. The incidence of intersexuality in children with cryptorchidism and hypospadias: stratification based on gonadal palpability and meatal position. J Urol, 1999. 162: 1003.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10458421/
53. Kollin, C., *et al*. Cryptorchidism: a clinical perspective. Pediatr Endocrinol Rev, 2014. 11 Suppl 2: 240.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24683948/
54. Caesar, R.E., *et al*. The incidence of the cremasteric reflex in normal boys. J Urol, 1994. 152: 779.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7912745/
55. Barthold, J.S., *et al*. The epidemiology of congenital cryptorchidism, testicular ascent and orchiopexy. J Urol, 2003. 170: 2396.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14634436/
56. Turek, P.J., *et al*. The absent cryptorchid testis: surgical findings and their implications for diagnosis and etiology. J Urol, 1994. 151: 718.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7905931/
57. Rabinowitz, R., *et al*. Late presentation of cryptorchidism: the etiology of testicular re-ascent. J Urol, 1997. 157: 1892.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9112557/
58. Cendron, M., *et al*. Anatomical, morphological and volumetric analysis: a review of 759 cases of testicular maldescent. J Urol, 1993. 149: 570.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8094761/

59. Braga, L.H., *et al*. Is there an optimal contralateral testicular cut-off size that predicts monorchism in boys with nonpalpable testicles? J Pediatr Urol, 2014. 10: 693.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25008806/
60. Hurwitz, R.S., *et al*. How well does contralateral testis hypertrophy predict the absence of the nonpalpable testis? J Urol, 2001. 165: 588.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11176443/
61. Hodhod, A., *et al*. Testicular hypertrophy as a predictor for contralateral monorchism: Retrospective review of prospectively recorded data. J Pediatr Urol, 2016. 12: 34.e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26279100/
62. Elert, A., *et al*. Population-based investigation of familial undescended testis and its association with other urogenital anomalies. J Pediatr Urol, 2005. 1: 403.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18947580/
63. Hrebinko, R.L., *et al*. The limited role of imaging techniques in managing children with undescended testes. J Urol, 1993. 150: 458.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8100860/
64. Tasian, G.E., *et al*. Diagnostic performance of ultrasound in nonpalpable cryptorchidism: a systematic review and meta-analysis. Pediatrics, 2011. 127: 119.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21149435/
65. Elder, J.S. Ultrasonography is unnecessary in evaluating boys with a nonpalpable testis. Pediatrics, 2002. 110: 748.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12359789/
66. Wenzler, D.L., *et al*. What is the rate of spontaneous testicular descent in infants with cryptorchidism? J Urol, 2004. 171: 849.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14713841/
67. Park, K.H., *et al*. Histological evidences suggest recommending orchiopexy within the first year of life for children with unilateral inguinal cryptorchid testis. Int J Urol, 2007. 14: 616.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17645605/
68. Engeler, D.S., *et al*. Early orchiopexy: prepubertal intratubular germ cell neoplasia and fertility outcome. Urology, 2000. 56: 144.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10869645/
69. Forest, M.G., *et al*. Undescended testis: comparison of two protocols of treatment with human chorionic gonadotropin. Effect on testicular descent and hormonal response. Horm Res, 1988. 30: 198.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2907898/
70. Rajfer, J., *et al*. Hormonal therapy of cryptorchidism. A randomized, double-blind study comparing human chorionic gonadotropin and gonadotropin-releasing hormone. N Engl J Med, 1986. 314: 466.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2868413/
71. Pyorala, S., *et al*. A review and meta-analysis of hormonal treatment of cryptorchidism. J Clin Endocrinol Metab, 1995. 80: 2795.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7673426/
72. Rajfer, J., *et al*. The incidence of intersexuality in patients with hypospadias and cryptorchidism. J Urol, 1976. 116: 769.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12377/
73. Lala, R., *et al*. Combined therapy with LHRH and HCG in cryptorchid infants. Eur J Pediatr, 1993. 152 Suppl 2: S31.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8101810/
74. Forest, M.G., *et al*. Effects of human chorionic gonadotropin, androgens, adrenocorticotropin hormone, dexamethasone and hyperprolactinemia on plasma sex steroid-binding protein. Ann N Y Acad Sci, 1988. 538: 214.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2847619/
75. Aycan, Z., *et al*. Evaluation of low-dose hCG treatment for cryptorchidism. Turk J Pediatr, 2006. 48: 228.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17172066/
76. Hesse, V., *et al*. Three injections of human chorionic gonadotropin are as effective as ten injections in the treatment of cryptorchidism. Horm Res, 1988. 30: 193.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2907897/
77. Hagberg, S., *et al*. Treatment of undescended testes with intranasal application of synthetic LH-RH. Eur J Pediatr, 1982. 139: 285.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6133757/
78. Hadziselimovic, F., *et al*. Treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone analogue after successful orchiopexy markedly improves the chance of fertility later in life. J Urol, 1997. 158: 1193.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9258170/

79. Kollin, C., *et al*. Surgical treatment of unilaterally undescended testes: testicular growth after randomization to orchiopexy at age 9 months or 3 years. J Urol, 2007. 178: 1589.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17707045/
80. Cortes, D., *et al*. Hormonal treatment may harm the germ cells in 1 to 3-year-old boys with cryptorchidism. J Urol, 2000. 163: 1290.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10737531/
81. Ritzen, E.M. Undescended testes: a consensus on management. Eur J Endocrinol, 2008. 159 Suppl 1: S87.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18728121/
82. Hildorf, S., *et al*. Fertility Potential is Compromised in 20% to 25% of Boys with Nonsyndromic Cryptorchidism despite Orchiopexy within the First Year of Life. J Urol, 2020. 203: 832.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31642739/
83. Novaes, H.F., *et al*. Single scrotal incision orchiopexy - a systematic review. Int Braz J Urol, 2013. 39: 305.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23849581/
84. Docimo, S.G. The results of surgical therapy for cryptorchidism: a literature review and analysis. J Urol, 1995. 154: 1148.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7637073/
85. Ziylan, O., *et al*. Failed orchiopexy. Urol Int, 2004. 73: 313.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15604574/
86. Prentiss, R.J., *et al*. Undescended testis: surgical anatomy of spermatic vessels, spermatic surgical triangles and lateral spermatic ligament. J Urol, 1960. 83: 686.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14434738/
87. Kozminski, D.J., *et al*. Orchiopexy without Transparenchymal Fixation Suturing: A 29-Year Experience. J Urol, 2015. 194: 1743.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26141850/
88. Martin, J.M., *et al*. Is radiotherapy a good adjuvant strategy for men with a history of cryptorchism and stage I seminoma? Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010. 76: 65.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19362785/
89. Na, S.W., *et al*. Single scrotal incision orchiopexy for children with palpable low-lying undescended testis: early outcome of a prospective randomized controlled study. Korean J Urol, 2011. 52: 637.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22025961/
90. Parsons, J.K., *et al*. The low scrotal approach to the ectopic or ascended testicle: prevalence of a patent processus vaginalis. J Urol, 2003. 169: 1832.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12686856/
91. Feng, S., *et al*. Single scrotal incision orchiopexy versus the inguinal approach in children with palpable undescended testis: a systematic review and meta-analysis. Pediatr Surg Int, 2016. 32: 989.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27510940/
92. Wayne, C., *et al*. What is the ideal surgical approach for intra-abdominal testes? A systematic review. Pediatr Surg Int, 2015. 31: 327.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25663531/
93. Cortesi, N., *et al*. Diagnosis of bilateral abdominal cryptorchidism by laparoscopy. Endoscopy, 1976. 8: 33.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16743/
94. Jordan, G.H., *et al*. Laparoscopic single stage and staged orchiopexy. J Urol, 1994. 152: 1249.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7915336/
95. Chandrasekharam, V.V. Laparoscopy vs inguinal exploration for nonpalpable undescended testis. Indian J Pediatr, 2005. 72: 1021.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16388149/
96. Snodgrass, W.T., *et al*. Scrotal exploration for unilateral nonpalpable testis. J Urol, 2007. 178: 1718.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17707015/
97. Cisek, L.J., *et al*. Current findings in diagnostic laparoscopic evaluation of the nonpalpable testis. J Urol, 1998. 160: 1145.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9719296/
98. Patil, K.K., *et al*. Laparoscopy for impalpable testes. BJU Int, 2005. 95: 704.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15784081/
99. Elderwy, A.A., *et al*. Laparoscopic versus open orchiopexy in the management of peeping testis: a multi-institutional prospective randomized study. J Pediatr Urol, 2014. 10: 605.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25042877/

100. Kirsch, A.J., *et al*. Surgical management of the nonpalpable testis: the Children's Hospital of Philadelphia experience. J Urol, 1998. 159: 1340.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9507881/
101. Fowler, R., *et al*. The role of testicular vascular anatomy in the salvage of high undescended testes. Aust N Z J Surg, 1959. 29: 92.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13849840/
102. Koff, S.A., *et al*. Treatment of high undescended testes by low spermatic vessel ligation: an alternative to the Fowler-Stephens technique. J Urol, 1996. 156: 799.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8683787/
103. Esposito, C., *et al*. Exploration of inguinal canal is mandatory in cases of non palpable testis if laparoscopy shows elements entering a closed inguinal ring. Eur J Pediatr Surg, 2010. 20: 138.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19746341/
104. Wu, C.Q., *et al*. Revisiting the success rate of one-stage Fowler-Stephens orchiopexy with postoperative Doppler ultrasound and long-term follow-up: a 15-year single-surgeon experience. J Pediatr Urol, 2020. 16: 48.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31784377/
105. Radmayr, C., *et al*. Long-term outcome of laparoscopically managed nonpalpable testes. J Urol, 2003. 170: 2409.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14634439/
106. Baker, L.A., *et al*. A multi-institutional analysis of laparoscopic orchidopexy. BJU Int, 2001. 87: 484.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11298039/
107. Dave, S., *et al*. Open versus laparoscopic staged Fowler-Stephens orchiopexy: impact of long loop vas. J Urol, 2009. 182: 2435.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19765743/
108. Wacksman, J., *et al*. Laparoscopically assisted testicular autotransplantation for management of the intraabdominal undescended testis. J Urol, 1996. 156: 772.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8683780/
109. Penson, D., *et al*. Effectiveness of hormonal and surgical therapies for cryptorchidism: a systematic review. Pediatrics, 2013. 131: e1897.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23690511/
110. Koni, A., *et al*. Histopathological evaluation of orchiectomy specimens in 51 late postpubertal men with unilateral cryptorchidism. J Urol, 2014. 192: 1183.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24840535/
111. Trussell, J.C., *et al*. The relationship of cryptorchidism to fertility. Curr Urol Rep, 2004. 5: 142.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15028208/
112. Hadziselimovic, F., *et al*. The importance of both an early orchidopexy and germ cell maturation for fertility. Lancet, 2001. 358: 1156.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11597673/
113. Lee, P.A. Fertility after cryptorchidism: epidemiology and other outcome studies. Urology, 2005. 66: 427.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16098371/
114. Chua, M.E., *et al*. Hormonal therapy using gonadotropin releasing hormone for improvement of fertility index among children with cryptorchidism: a meta-analysis and systematic review. J Pediatr Surg, 2014. 49: 1659.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25475814/
115. Coughlin, M.T., *et al*. Age at unilateral orchiopexy: effect on hormone levels and sperm count in adulthood. J Urol, 1999. 162: 986.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10458417/
116. Tasian, G.E., *et al*. Age at orchiopexy and testis palpability predict germ and Leydig cell loss: clinical predictors of adverse histological features of cryptorchidism. J Urol, 2009. 182: 704.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19539332/
117. Dieckmann, K.P., *et al*. Clinical epidemiology of testicular germ cell tumors. World J Urol, 2004. 22: 2.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15034740/
118. Pettersson, A., *et al*. Age at surgery for undescended testis and risk of testicular cancer. N Engl J Med, 2007. 356: 1835.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17476009/
119. Walsh, T.J., *et al*. Prepubertal orchiopexy for cryptorchidism may be associated with lower risk of testicular cancer. J Urol, 2007. 178: 1440.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17706709/

120. Pohl, H.G., *et al*. Prepubertal testis tumors: actual prevalence rate of histological types. J Urol, 2004. 172: 2370.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15538270/
121. Kusler, K.A., *et al*. International testicular cancer incidence rates in children, adolescents and young adults. Cancer Epidemiol, 2018. 56: 106.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30130682/
122. Schneider, D.T., *et al*. Epidemiologic analysis of 1,442 children and adolescents registered in the German germ cell tumor protocols. Pediatr Blood Cancer, 2004. 42: 169.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14752882/
123. Taskinen, S., *et al*. Testicular tumors in children and adolescents. J Pediatr Urol,2008. 4: 134.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18631909/
124. Metcalfe, P.D., *et al*. Pediatric testicular tumors: contemporary incidence and efficacy of testicular preserving surgery. J Urol, 2003. 170: 2412.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14634440/
125. Shukla, A.R., *et al*. Experience with testis sparing surgery for testicular teratoma. J Urol, 2004. 171: 161.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14665867/
126. Nerli, R.B., *et al*. Prepubertal testicular tumors: Our 10 years experience. Indian J Cancer, 2010. 47: 292.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20587905/
127. Wu, D., *et al*. Prepubertal testicular tumors in China: a 10-year experience with 67 cases. Pediatric Surgery International, 2018. 34: 1339.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30324570/
128. Hawkins, E., *et al*. The prepubertal testis (prenatal and postnatal): its relationship to intratubular germ cell neoplasia: a combined Pediatric Oncology Group and Children's Cancer Study Group. Hum Pathol, 1997. 28: 404.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9104938/
129. Manivel, J.C., *et al*. Intratubular germ cell neoplasia in testicular teratomas and epidermoid cysts. Correlation with prognosis and possible biologic significance. Cancer, 1989. 64: 715.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2663131/
130. Renedo, D.E., *et al*. Intratubular germ cell neoplasia (ITGCN) with p53 and PCNA expression and adjacent mature teratoma in an infant testis. An immunohistochemical and morphologic study with a review of the literature. Am J Surg Pathol, 1994. 18: 947.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7741838/
131. Rushton, H.G., *et al*. Testicular sparing surgery for prepubertal teratoma of the testis: a clinical and pathological study. J Urol, 1990. 144: 726.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2388338/
132. Roth, L.M., *et al*. Gonadoblastoma: origin and outcome. Hum Pathol, 2019.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31805291/
133. Ahmed, H.U., *et al*. Testicular and paratesticular tumours in the prepubertal population. Lancet Oncol, 2010. 11: 476.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20434716/
134. Henderson, C.G., *et al*. Enucleation for prepubertal leydig cell tumor. J Urol, 2006. 176: 703.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16813923/
135. Soles, B.S., *et al*. Melanotic Neuroectodermal Tumor of Infancy. Arch Pathol Lab Med, 2018. 142: 1358.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30407852/
136. Yada, K., *et al*. Intrascrotal lipoblastoma: report of a case and the review of literature. Surg Case Rep, 2016. 2: 34.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27059472/
137. Marulaiah, M., *et al*. Testicular and Paratesticular Pathology in Children: a 12-Year Histopathological Review. World J Surg, 2010: 1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20151127
138. Walterhouse, D.O., *et al*. Demographic and Treatment Variables Influencing Outcome for Localized Paratesticular Rhabdomyosarcoma: Results From a Pooled Analysis of North American and European Cooperative Groups. J Clin Oncol, 2018: JCO2018789388.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30351998/
139. Akbar, S.A., *et al*. Multimodality imaging of paratesticular neoplasms and their rare mimics. Radiographics, 2003. 23: 1461.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14615558/

140. Esen, B., *et al*. Should we rely on Doppler ultrasound for evaluation of testicular solid lesions? World J Urol, 2018. 36: 1263.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29572727/
141. Lock, G. [Contrast-enhanced ultrasonography of testicular tumours]. Urologe A, 2019. 58: 1410.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31712858/
142. Tallen, G., *et al*. High reliability of scrotal ultrasonography in the management of childhood primary testicular neoplasms. Klin Padiatr, 2011. 223: 131.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21462100/
143. Yu, C.J., *et al*. Incidence characteristics of testicular microlithiasis and its association with risk of primary testicular tumors in children: a systematic review and meta-analysis. World J Pediatr, 2019.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31853884/
144. Ludwikowski, B., *et al*. (2016) S2kHodenhochstand – Maldescensus testis.
https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/006-022l_S2k_Hodenhochstand_Maldescensus-testis_2018-08-abgelaufen.pdf
145. Barbonetti, A., *et al*. Testicular Cancer in Infertile Men With and Without Testicular Microlithiasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies. Front Endocrinol (Lausanne), 2019. 10: 164.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30949131/
146. Schneider, D.T., *et al*. Diagnostic value of alpha 1-fetoprotein and beta-human chorionic gonadotropin in infancy and childhood. Pediatr Hematol Oncol, 2001. 18: 11.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11205836/
147. Ross, J.H., *et al*. Clinical behavior and a contemporary management algorithm for prepubertal testis tumors: a summary of the Prepubertal Testis Tumor Registry. J Urol, 2002. 168: 1675.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12352332/
148. Radford, A., *et al*. Testicular-sparing surgery in the pediatric population: multicenter review of practice with review of the literature. Curr Opin Urol, 2019. 29: 481.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31205272/
149. Friend, J., *et al*. Benign scrotal masses in children - some new lessons learned. J Pediatr Surg, 2016. 51: 1737.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27558482/
150. Hisamatsu, E., *et al*. Prepubertal testicular tumors: A 20-year experience with 40 cases. Int J Urol, 2010. 17: 956.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21046693/
151. Fankhauser, C.D., *et al*. Risk Factors and Treatment Outcomes of 1,375 Patients with Testicular Leydig Cell Tumors: Analysis of Published Case Series Data. J Urol, 2020. 203: 949.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31845841/
152. Grogg, J., *et al*. Sertoli Cell Tumors of the Testes: Systematic Literature Review and Meta-Analysis of Outcomes in 435 Patients. Oncologist, 2020.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32043680/
153. Albers, P., *et al*. Guidelines on Testicular Cancer: 2015 Update. Eur Urol, 2015. 68: 1054.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26297604/
154. Little, T., *et al*. Paediatric testicular tumours in a New Zealand centre. New Zealand Med J, 2017. 130: 68.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29240742/
155. Williamson, S.R., *et al*. The World Health Organization 2016 classification of testicular germ cell tumours: a review and update from the International Society of Urological Pathology Testis Consultation Panel. Histopathology, 2017. 70: 335.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27747907/
156. Hasegawa, T., *et al*. A case of immature teratoma originating in intra-abdominal undescended testis in a 3-month-old infant. Pediatr Surg Int, 2006. 22: 570.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16736229/
157. Chang, M.Y., *et al*. Prepubertal Testicular Teratomas and Epidermoid Cysts: Comparison of Clinical and Sonographic Features. J Ultrasound Med, 2015. 34: 1745.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26324756/
158. Kao, C.S., *et al*. Juvenile granulosa cell tumors of the testis: a clinicopathologic study of 70 cases with emphasis on its wide morphologic spectrum. Am J Surg Pathol, 2015. 39: 1159.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26076062/
159. Shukla, A.R., *et al*. Juvenile granulosa cell tumor of the testis:: contemporary clinical management and pathological diagnosis. J Urol, 2004. 171: 1900.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15076304/

160. Luckie, T.M., *et al*. A Multicenter Retrospective Review of Pediatric Leydig Cell Tumor of the Testis. J Pediatr Hematol/Oncol, 2019. 41: 74.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29554024/
161. Emre, S., *et al*. Testis sparing surgery for Leydig cell pathologies in children. J Pediatr Urol,2017. 13: 51.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27773621/
162. Geminiani, J.J., *et al*. Testicular Leydig Cell Tumor with Metachronous Lesions: Outcomes after Metastasis Resection and Cryoablation. Case Rep Urol, 2015. 2015: 748495.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26525589/
163. Talon, I., *et al*. Sertoli cell tumor of the testis in children: reevaluation of a rarely encountered tumor. J Pediatr Hematol Oncol, 2005. 27: 491.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16189443/
164. Li, G., *et al*. Prepubertal Malignant Large Cell Calcifying Sertoli Cell Tumor of the Testis. Urology, 2018. 117: 145.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29626571/
165. Borer, J.G., *et al*. The spectrum of Sertoli cell tumors in children. Urol Clin North Am, 2000. 27: 529.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10985152/
166. Wilson, D.M., *et al*. Testicular tumors with Peutz-Jeghers syndrome. Cancer, 1986. 57: 2238.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3697923/
167. Alleemudder, A., *et al*. A case of Carney complex presenting as acute testicular pain. Urol Ann, 2016. 8: 360.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27453662/
168. Coppes, M.J., *et al*. Primary testicular and paratesticular tumors of childhood. Med Pediatr Oncol, 1994. 22: 329.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8127257/
169. Ye, Y.L., *et al*. Relapse in children with clinical stage I testicular yolk sac tumors after initial orchiectomy. Pediatric Surgery International, 2018.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30539226/
170. Grady, R.W. Current management of prepubertal yolk sac tumors of the testis. Urol Clin North Am, 2000. 27: 503.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10985149/
171. Haas, R.J., *et al*. Testicular germ cell tumors, an update. Results of the German cooperative studies 1982-1997. Klin Padiatr, 1999. 211: 300.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10472566/
172. Rogers, P.C., *et al*. Treatment of children and adolescents with stage II testicular and stages I and II ovarian malignant germ cell tumors: A Pediatric Intergroup Study--Pediatric Oncology Group 9048 and Children's Cancer Group 8891. J Clin Oncol, 2004. 22: 3563.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15337806/
173. Schlatter, M., *et al*. Excellent outcome in patients with stage I germ cell tumors of the testes: a study of the Children's Cancer Group/Pediatric Oncology Group. J Pediatr Surg, 2003. 38: 319.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12632342/
174. Alanee, S.R., *et al*. Pelvic Lymph Node Dissection in Patients Treated for Testis Cancer: The Memorial Sloan Kettering Cancer Center Experience. Urology, 2016. 95: 128.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27235751/
175. Claahsen-Van der Grinten, H.L., *et al*. Increased prevalence of testicular adrenal rest tumours during adolescence in congenital adrenal hyperplasia. Hormone Res Paediatr, 2014. 82: 238.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25195868/
176. Merke, D.P., *et al*. Management of adolescents with congenital adrenal hyperplasia. Lancet Diabet Endocrinol, 2013. 1: 341.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24622419/
177. Claahsen-van der Grinten, H.L., *et al*. Testicular adrenal rest tumours in congenital adrenal hyperplasia. Int J Pediatr Endocrinol, 2009. 2009: 624823.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19956703/
178. Chaudhari, M., *et al*. Testicular adrenal rest tumor screening and fertility counseling among males with congenital adrenal hyperplasia. J Pediatr Urol,2018. 14: 155.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29330018/
179. Kapur, P., *et al*. Pediatric hernias and hydroceles. Pediatr Clin North Am, 1998. 45: 773.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9728185/
180. Barthold, J.S., Abnormalities of the testis and scrotum and their surgical management. In: Campbell-Walsh Urology, A.J. Wein & *et al*., Editors. 2012, Elsevier Saunders: Philadelphia.

181. Schneck, F.X., *et al*., Abnormalities of the testes and scrotum and their surgical management. In: Campbell's Urology, P.C. Walsh, A.B. Retik, E.D. Vaughan & A.J. Wein, Editors. 2002, WB Saunders: Philadelphia.
182. Rubenstein, R.A., *et al*. Benign intrascrotal lesions. J Urol, 2004. 171: 1765.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15076274/
183. Lin, H.C., *et al*. Testicular teratoma presenting as a transilluminating scrotal mass. Urology, 2006. 67: 1290.e3.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16750249/
184. Skoog, S.J. Benign and malignant pediatric scrotal masses. Pediatr Clin North Am, 1997. 44: 1229.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9326960/
185. Koski, M.E., *et al*. Infant communicating hydroceles--do they need immediate repair or might some clinically resolve? J Pediatr Surg, 2010. 45: 590.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20223325/
186. Stringer, M.D., *et al*., Patent processus vaginalis. In: Pediatric urology, J.P. Gearhart, R.C. Rink & P.D. Mouriquand, Editors. 2001, WB Saunders: Philadelphia.
187. Stylianos, S., *et al*. Incarceration of inguinal hernia in infants prior to elective repair. J Pediatr Surg, 1993. 28: 582.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8483072/
188. Hall, N.J., *et al*. Surgery for hydrocele in children-an avoidable excess? J Pediatr Surg, 2011. 46: 2401.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22152892/
189. Saad, S., *et al*. Ten-year review of groin laparoscopy in 1001 pediatric patients with clinical unilateral inguinal hernia: an improved technique with transhernia multiple-channel scope. J Pediatr Surg, 2011. 46: 1011.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21616272/
190. Christensen, T., *et al*. New onset of hydroceles in boys over 1 year of age. Int J Urol, 2006. 13: 1425.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17083397/
191. Alp, B.F., *et al*. Comparison of the inguinal and scrotal approaches for the treatment of communicating hydrocele in children. Kaohsiung J Med Sci, 2014. 30: 200.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24656161/
192. Oh, J.H., *et al*. Hydrocelectomy via scrotal incision is a valuable alternative to the traditional inguinal approach for hydrocele treatment in boys. Investig Clin Urol, 2018. 59: 416.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30402575/
193. Grimsby, G.M., *et al*. Non-absorbable sutures are associated with lower recurrence rates in laparoscopic percutaneous inguinal hernia ligation. J Pediatr Urol, 2015. 11: 275.e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26233553/
194. Saka, R., *et al*. Safety and efficacy of laparoscopic percutaneous extraperitoneal closure for inguinal hernias and hydroceles in children: a comparison with traditional open repair. J Laparoendosc Adv Surg Tech A, 2014. 24: 55.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24180356/
195. Cavusoglu, Y.H., *et al*. Acute scrotum -- etiology and management. Indian J Pediatr, 2005. 72: 201.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15812112/
196. Klin, B., *et al*. Epididymitis in childhood: a clinical retrospective study over 5 years. Isr Med Assoc J, 2001. 3: 833.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11729579/
197. Makela, E., *et al*. A 19-year review of paediatric patients with acute scrotum. Scand J Surg, 2007. 96: 62.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17461315/
198. McAndrew, H.F., *et al*. The incidence and investigation of acute scrotal problems in children. Pediatr Surg Int, 2002. 18: 435.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12415374/
199. Sakellaris, G.S., *et al*. Acute epididymitis in Greek children: a 3-year retrospective study. Eur J Pediatr, 2008. 167: 765.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17786475/
200. Varga, J., *et al*. Acute scrotal pain in children--ten years' experience. Urol Int, 2007. 78: 73.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17192737/
201. Bingol-Kologlu, M., *et al*. An exceptional complication following appendectomy: acute inguinal and scrotal suppuration. Int Urol Nephrol, 2006. 38: 663.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17160451/

202. Dayanir, Y.O., *et al*. Epididymoorchitis mimicking testicular torsion in Henoch-Schonlein purpura. Eur Radiol, 2001. 11: 2267.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11702171/
203. Diamond, D.A., *et al*. Neonatal scrotal haematoma: mimicker of neonatal testicular torsion. BJU Int, 2003. 91: 675.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12699483/
204. Ha, T.S., *et al*. Scrotal involvement in childhood Henoch-Schonlein purpura. Acta Paediatr, 2007. 96: 552.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17306010/
205. Hara, Y., *et al*. Acute scrotum caused by Henoch-Schonlein purpura. Int J Urol, 2004. 11: 578.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15242376/
206. Klin, B., *et al*. Acute idiopathic scrotal edema in children--revisited. J Pediatr Surg, 2002. 37: 1200.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12149702/
207. Krause, W. Is acute idiopathic scrotal edema in children a special feature of neutrophilic eccrine hidradenitis? Dermatology, 2004. 208: 86; author reply 86.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14730248/
208. Matsumoto, A., *et al*. Torsion of the hernia sac within a hydrocele of the scrotum in a child. Int J Urol, 2004. 11: 789.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15379947/
209. Myers, J.B., *et al*. Torsion of an indirect hernia sac causing acute scrotum. J Pediatr Surg, 2004. 39: 122.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14694389/
210. Ng, K.H., *et al*. An unusual presentation of acute scrotum after appendicitis. Singapore Med J, 2002. 43: 365.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12437045/
211. Singh, S., *et al*. Acute scrotum in children: a rare presentation of acute, non-perforated appendicitis. Pediatr Surg Int, 2003. 19: 298.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12682749/
212. van Langen, A.M., *et al*. Acute idiopathic scrotal oedema: four cases and a short review. Eur J Pediatr, 2001. 160: 455.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11475590/
213. Vlazakis, S., *et al*. Right acute hemiscrotum caused by insertion of an inflamed appendix. BJU Int, 2002. 89: 967.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12010250/
214. D'Andrea, A., *et al*. US in the assessment of acute scrotum. Crit Ultrasound J, 2013. 5: S8.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/doi:10.1186/2036-7902-5-S1-S8/
215. Davis, J.E., *et al*. Scrotal emergencies. Emerg Med Clin North Am, 2011. 29: 469.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21782069/
216. Jimoh, B.M., *et al*. Idiopathic scrotal hematoma in neonate: a case report and review of the literature. Case Rep Urol, 2014. 2014: 212914.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24982811/
217. Matzek, B.A., *et al*. Traumatic testicular dislocation after minor trauma in a pediatric patient. J Emerg Med, 2013. 45: 537.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23899815/
218. Wright, S., *et al*. Emergency ultrasound of acute scrotal pain. Eur J Emerg Med, 2015. 22: 2.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24910960/
219. Yusuf, G.T., *et al*. A review of ultrasound imaging in scrotal emergencies. J Ultrasound, 2013. 16: 171.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24432171/
220. Remer, E.M., *et al*. ACR Appropriateness Criteria (R) acute onset of scrotal pain--without trauma, without antecedent mass. Ultrasound Q, 2012. 28: 47.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22357246/
221. Tanaka, K., *et al*. Acute scrotum and testicular torsion in children: a retrospective study in a single institution. J Pediatr Urol, 2020. 16: 55.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31874735/
222. Kadish, H.A., *et al*. A retrospective review of pediatric patients with epididymitis, testicular torsion, and torsion of testicular appendages. Pediatrics, 1998. 102: 73.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9651416/
223. Sauvat, F., *et al*. [Age for testicular torsion?]. Arch Pediatr, 2002. 9: 1226.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12536102/

224. Somekh, E., *et al*. Acute epididymitis in boys: evidence of a post-infectious etiology. J Urol, 2004. 171: 391.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14665940/
225. Yerkes, E.B., *et al*. Management of perinatal torsion: today, tomorrow or never? J Urol, 2005. 174: 1579.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16148656/
226. Boettcher, M., *et al*. Clinical and sonographic features predict testicular torsion in children: a prospective study. BJU Int, 2013. 112: 1201.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23826981/
227. Nelson, C.P., *et al*. The cremasteric reflex: a useful but imperfect sign in testicular torsion. J Pediatr Surg, 2003. 38: 1248.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12891505/
228. Goetz, J., *et al*. A comparison of clinical outcomes of acute testicular torsion between prepubertal and postpubertal males. J Pediatr Urol, 2019. 15: 610.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31690483/
229. Mushtaq, I., *et al*. Retrospective review of paediatric patients with acute scrotum. ANZ J Surg, 2003. 73: 55.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12534742/
230. Murphy, F.L., *et al*. Early scrotal exploration in all cases is the investigation and intervention of choice in the acute paediatric scrotum. Pediatr Surg Int, 2006. 22: 413.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16602024/
231. Baker, L.A., *et al*. An analysis of clinical outcomes using color doppler testicular ultrasound for testicular torsion. Pediatrics, 2000. 105: 604.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10699116/
232. Gunther, P., *et al*. Acute testicular torsion in children: the role of sonography in the diagnostic workup. Eur Radiol, 2006. 16: 2527.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16724203/
233. Kalfa, N., *et al*. Multicenter assessment of ultrasound of the spermatic cord in children with acute scrotum. J Urol, 2007. 177: 297.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17162068/
234. Karmazyn, B., *et al*. Clinical and sonographic criteria of acute scrotum in children: a retrospective study of 172 boys. Pediatr Radiol, 2005. 35: 302.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15503003/
235. Lam, W.W., *et al*. Colour Doppler ultrasonography replacing surgical exploration for acute scrotum: myth or reality? Pediatr Radiol, 2005. 35: 597.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15761770/
236. Schalamon, J., *et al*. Management of acute scrotum in children--the impact of Doppler ultrasound. J Pediatr Surg, 2006. 41: 1377.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16863840/
237. Pepe, P., *et al*. Does color Doppler sonography improve the clinical assessment of patients with acute scrotum? Eur J Radiol, 2006. 60: 120.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16730939/
238. Kalfa, N., *et al*. Ultrasonography of the spermatic cord in children with testicular torsion: impact on the surgical strategy. J Urol, 2004. 172: 1692.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15371792/
239. McDowall, J., *et al*. The ultrasonographic “whirlpool sign” in testicular torsion: valuable tool or waste of valuable time? A systematic review and meta-analysis. Emerg Radiol, 2018. 25: 281.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29335899/
240. Nussbaum Blask, A.R., *et al*. Color Doppler sonography and scintigraphy of the testis: a prospective, comparative analysis in children with acute scrotal pain. Pediatr Emerg Care, 2002. 18: 67.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11973493/
241. Paltiel, H.J., *et al*. Acute scrotal symptoms in boys with an indeterminate clinical presentation: comparison of color Doppler sonography and scintigraphy. Radiology, 1998. 207: 223.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9530319/
242. Terai, A., *et al*. Dynamic contrast-enhanced subtraction magnetic resonance imaging in diagnostics of testicular torsion. Urology, 2006. 67: 1278.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16765192/
243. Yuan, Z., *et al*. Clinical study of scrotum scintigraphy in 49 patients with acute scrotal pain: a comparison with ultrasonography. Ann Nucl Med, 2001. 15: 225.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11545192/

244. Karmazyn, B., *et al*. Duplex sonographic findings in children with torsion of the testicular appendages: overlap with epididymitis and epididymoorchitis. J Pediatr Surg, 2006. 41: 500.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16516624/
245. Lau, P., *et al*. Acute epididymitis in boys: are antibiotics indicated? Br J Urol, 1997. 79: 797.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9158522/
246. Abul, F., *et al*. The acute scrotum: a review of 40 cases. Med Princ Pract, 2005. 14: 177.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15863992/
247. Dias Filho, A.C., *et al*. Improving Organ Salvage in Testicular Torsion: Comparative Study of Patients Undergoing vs Not Undergoing Preoperative Manual Detorsion. J Urol, 2017. 197: 811.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27697579/
248. Cornel, E.B., *et al*. Manual derotation of the twisted spermatic cord. BJU Int, 1999. 83: 672.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10233577/
249. Garel, L., *et al*. Preoperative manual detorsion of the spermatic cord with Doppler ultrasound monitoring in patients with intravaginal acute testicular torsion. Pediatr Radiol, 2000. 30: 41.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10663509/
250. Sessions, A.E., *et al*. Testicular torsion: direction, degree, duration and disinformation. J Urol, 2003. 169: 663.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12544339/
251. Haj, M., *et al*. Effect of external scrotal cooling on the viability of the testis with torsion in rats. Eur Surg Res, 2007. 39: 160.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17341878/
252. Akcora, B., *et al*. The protective effect of darbepoetin alfa on experimental testicular torsion and detorsion injury. Int J Urol, 2007. 14: 846.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17760753/
253. Aksoy, H., *et al*. Dehydroepiandrosterone treatment attenuates reperfusion injury after testicular torsion and detorsion in rats. J Pediatr Surg, 2007. 42: 1740.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17923206/
254. Unal, D., *et al*. Protective effects of trimetazidine on testicular ischemia-reperfusion injury in rats. Urol Int, 2007. 78: 356.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17495496/
255. Yazihan, N., *et al*. Protective role of erythropoietin during testicular torsion of the rats. World J Urol, 2007. 25: 531.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17690891/
256. Koh, Y.H., *et al*. Testicular Appendage Torsion-To Explore the Other Side or Not? Urology, 2020. 141: 130.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32283168/
257. Visser, A.J., *et al*. Testicular function after torsion of the spermatic cord. BJU Int, 2003. 92: 200.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12887467/
258. Tryfonas, G., *et al*. Late postoperative results in males treated for testicular torsion during childhood. J Pediatr Surg, 1994. 29: 553.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8014814/
259. Anderson, M.J., *et al*. Semen quality and endocrine parameters after acute testicular torsion. J Urol, 1992. 147: 1545.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1593686/
260. Arap, M.A., *et al*. Late hormonal levels, semen parameters, and presence of antisperm antibodies in patients treated for testicular torsion. J Androl, 2007. 28: 528.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17287456/
261. Figueroa, V., *et al*. Comparative analysis of detorsion alone versus detorsion and tunica albuginea decompression (fasciotomy) with tunica vaginalis flap coverage in the surgical management of prolonged testicular ischemia. J Urol, 2012. 188: 1417.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22906680/
262. Monteilh, C., *et al*. Controversies in the management of neonatal testicular torsion: A meta-analysis. J Pediatr Surg, 2019. 54: 815.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30098810/
263. Mor, Y., *et al*. Testicular fixation following torsion of the spermatic cord--does it guarantee prevention of recurrent torsion events? J Urol, 2006. 175: 171.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16406900/
264. Lian, B.S., *et al*. Factors Predicting Testicular Atrophy after Testicular Salvage following Torsion. Eur J Pediatr Surg, 2016. 26: 17.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26509312/

265. MacDonald, C., *et al*. A systematic review and meta-analysis revealing realistic outcomes following paediatric torsion of testes. J Pediatr Urol, 2018. 14: 503.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30404723/
266. Philip, J., *et al*. Mumps orchitis in the non-immune postpubertal male: a resurgent threat to male fertility? BJU Int, 2006. 97: 138.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16336344/
267. Gielchinsky, I., *et al*. Pregnancy Rates after Testicular Torsion. J Urol, 2016. 196: 852.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27117442/
268. Bergman, J.E., *et al*. Epidemiology of hypospadias in Europe: a registry-based study. World J Urol, 2015. 33: 2159.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25712311/
269. Morera, A.M., *et al*. A study of risk factors for hypospadias in the Rhone-Alpes region (France). J Pediatr Urol, 2006. 2: 169.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18947603/
270. Springer, A., *et al*. Worldwide prevalence of hypospadias. J Pediatr Urol, 2016. 12: 152 e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26810252/
271. van der Zanden, L.F., *et al*. Exploration of gene-environment interactions, maternal effects and parent of origin effects in the etiology of hypospadias. J Urol, 2012. 188: 2354.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23088992/
272. Fredell, L., *et al*. Heredity of hypospadias and the significance of low birth weight. J Urol, 2002. 167: 1423.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11832761/
273. Lund, L., *et al*. Prevalence of hypospadias in Danish boys: a longitudinal study, 1977-2005. Eur Urol, 2009. 55: 1022.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19155122/
274. Mouriquand, O.D., *et al*., Hypospadias., In: Pediatric Urology, J. Gearhart, R. Rink & P.D.E. Mouriquand, Editors. 2001, WB Saunders: Philadelphia.
275. van Rooij, I.A., *et al*. Risk factors for different phenotypes of hypospadias: results from a Dutch case-control study. BJU Int, 2013. 112: 121.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23305310/
276. Netto, J.M., *et al*. Hormone therapy in hypospadias surgery: a systematic review. J Pediatr Urol, 2013. 9: 971.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23602841/
277. Chariatte, V., *et al*. Uroradiological screening for upper and lower urinary tract anomalies in patients with hypospadias: a systematic literature review. Evid Based Med, 2013. 18: 11.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22815315/
278. Belman, A.B., Hypospadias and chordee, In: Clinical Pediatric Urology. A.B. Belman, L.R. King & S.A. Kramer, Editors. 2002, Martin Dunitz: London.
279. Malik, R.D., *et al*. Survey of pediatric urologists on the preoperative use of testosterone in the surgical correction of hypospadias. J Pediatr Urol, 2014.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24726783/
280. Wright, I., *et al*. Effect of preoperative hormonal stimulation on postoperative complication rates after proximal hypospadias repair: a systematic review. J Urol, 2013. 190: 652.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23597451/
281. Rynja, S.P., *et al*. Testosterone prior to hypospadias repair: Postoperative complication rates and long-term cosmetic results, penile length and body height. J Pediatr Urol, 2018. 14: 31.e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29174377/
282. Paiva, K.C., *et al*. Biometry of the hypospadic penis after hormone therapy (testosterone and estrogen): A randomized, double-blind controlled trial. J Pediatr Urol, 2016. 12: 200.e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27321554/
283. Chua, M.E., *et al*. Preoperative hormonal stimulation effect on hypospadias repair complications: Meta-analysis of observational versus randomized controlled studies. J Pediatr Urol, 2017. 13: 470.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28939350/
284. Kaya, C., *et al*. The role of pre-operative androgen stimulation in hypospadias surgery. Transl Androl Urol, 2014. 3: 340.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26816790/
285. Menon, P., *et al*. Outcome of urethroplasty after parenteral testosterone in children with distal hypospadias. J Pediatr Urol, 2017. 13: 292.e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28111208/

286. Bush, N.C., *et al*. Age does not impact risk for urethroplasty complications after tubularized incised plate repair of hypospadias in prepubertal boys. J Pediatr Urol, 2013. 9: 252.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22542204/
287. Perlmutter, A.E., *et al*. Impact of patient age on distal hypospadias repair: a surgical perspective. Urology, 2006. 68: 648.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16979730/
288. Bhat, A., *et al*. Comparison of variables affecting the surgical outcomes of tubularized incised plate urethroplasty in adult and pediatric hypospadias. J Pediatr Urol, 2016. 12: 108 e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26778183/
289. Castagnetti, M., *et al*. Surgical management of primary severe hypospadias in children: systematic 20-year review. J Urol, 2010. 184: 1469.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20727541/
290. Baskin, L.S., *et al*. Changing concepts of hypospadias curvature lead to more onlay island flap procedures. J Urol, 1994. 151: 191.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8254812/
291. Hollowell, J.G., *et al*. Preservation of the urethral plate in hypospadias repair: extended applications and further experience with the onlay island flap urethroplasty. J Urol, 1990. 143: 98.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2294275/
292. Snodgrass, W., *et al*. Straightening ventral curvature while preserving the urethral plate in proximal hypospadias repair. J Urol, 2009. 182: 1720.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19692004/
293. Braga, L.H., *et al*. Ventral penile lengthening versus dorsal plication for severe ventral curvature in children with proximal hypospadias. J Urol, 2008. 180: 1743.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18721961/
294. el-Kassaby, A.W., *et al*. Modified tubularized incised plate urethroplasty for hypospadias repair: a long-term results of 764 patients. Urology, 2008. 71: 611.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18295308/
295. El-Sherbiny, M.T., *et al*. Comprehensive analysis of tubularized incised-plate urethroplasty in primary and re-operative hypospadias. BJU Int, 2004. 93: 1057.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15142164/
296. Orkiszewski, M., *et al*. Morphology and urodynamics after longitudinal urethral plate incision in proximal hypospadias repairs: long-term results. Eur J Pediatr Surg, 2004. 14: 35.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15024677/
297. Snodgrass, W.T., *et al*. Tubularized incised plate hypospadias repair for distal hypospadias. J Pediatr Urol, 2010. 6: 408.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19837000/
298. Schwentner, C., *et al*. Interim outcome of the single stage dorsal inlay skin graft for complex hypospadias reoperations. J Urol, 2006. 175: 1872.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16600785/
299. Ahmed, M., *et al*. Is combined inner preputial inlay graft with tubularized incised plate in hypospadias repair worth doing? J Pediatr Urol, 2015. 11: 229 e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26119452/
300. Pippi Salle, J.L., *et al*. Proximal hypospadias: A persistent challenge. Single institution outcome analysis of three surgical techniques over a 10-year period. J Pediatr Urol, 2016. 12: 28 e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26279102/
301. Meyer-Junghanel, L., *et al*. Experience with repair of 120 hypospadias using Mathieu's procedure. Eur J Pediatr Surg, 1995. 5: 355.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8773227/
302. Pfistermuller, K.L., *et al*. Meta-analysis of complication rates of the tubularized incised plate (TIP) repair. J Pediatr Urol, 2015. 11: 54.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25819601/
303. Snodgrass, W.T., *et al*. Urethral strictures following urethral plate and proximal urethral elevation during proximal TIP hypospadias repair. J Pediatr Urol, 2013. 9: 990.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23707201/
304. Cambareri, G.M., *et al*. Hypospadias repair with onlay preputial graft: a 25-year experience with long-term follow-up. BJU Int, 2016. 118: 451.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26780179/
305. Castagnetti, M., *et al*. Primary severe hypospadias: comparison of reoperation rates and parental perception of urinary symptoms and cosmetic outcomes among 4 repairs. J Urol, 2013. 189: 1508.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23154207/

306. Kocvara, R., *et al*. Inlay-onlay flap urethroplasty for hypospadias and urethral stricture repair. J Urol, 1997. 158: 2142.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9366331/
307. Perovic, S., *et al*. Onlay island flap urethroplasty for severe hypospadias: a variant of the technique. J Urol, 1994. 151: 711.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8308994/
308. Catti, M., *et al*. Original Koyanagi urethroplasty versus modified Hayashi technique: outcome in 57 patients. J Pediatr Urol, 2009. 5: 300.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19457720/
309. DeFoor, W., *et al*. Results of single staged hypospadias surgery to repair penoscrotal hypospadias with bifid scrotum or penoscrotal transposition. J Urol, 2003. 170: 1585.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14501667/
310. Hayashi, Y., *et al*. Neo-modified Koyanagi technique for the single-stage repair of proximal hypospadias. J Pediatr Urol, 2007. 3: 239.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18947743/
311. Koyanagi, T., *et al*. One-stage repair of hypospadias: is there no simple method universally applicable to all types of hypospadias? J Urol, 1994. 152: 1232.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8072111/
312. Ahmed, S., *et al*. Buccal mucosal graft for secondary hypospadias repair and urethral replacement. Br J Urol, 1997. 80: 328.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9284210/
313. Bracka, A. Hypospadias repair: the two-stage alternative. Br J Urol, 1995. 76 Suppl 3: 31.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8535768/
314. Lam, P.N., *et al*. 2-stage repair in infancy for severe hypospadias with chordee: long-term results after puberty. J Urol, 2005. 174: 1567.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16148653/
315. Mokhless, I.A., *et al*. The multistage use of buccal mucosa grafts for complex hypospadias: histological changes. J Urol, 2007. 177: 1496.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17382762/
316. Stanasel, I., *et al*. Complications following Staged Hypospadias Repair Using Transposed Preputial Skin Flaps. J Urol, 2015. 194: 512.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25701546/
317. Castagnetti, M., *et al*. Does Preputial Reconstruction Increase Complication Rate of Hypospadias Repair? 20-Year Systematic Review and Meta-Analysis. Front Pediatr, 2016. 4: 41.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27200322/
318. Chalmers, D.J., *et al*. Distal hypospadias repair in infants without a postoperative stent. Pediatr Surg Int, 2015. 31: 287.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25475503/
319. Hsieh, M.H., *et al*. Surgical antibiotic practices among pediatric urologists in the United States. J Pediatr Urol, 2011. 7: 192.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20537590/
320. Kanaroglou, N., *et al*. Is there a role for prophylactic antibiotics after stented hypospadias repair? J Urol, 2013. 190: 1535.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23416639/
321. Meir, D.B., *et al*. Is prophylactic antimicrobial treatment necessary after hypospadias repair? J Urol, 2004. 171: 2621.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15118434/
322. Chua, M.E., *et al*. The use of postoperative prophylactic antibiotics in stented distal hypospadias repair: a systematic review and meta-analysis. J Pediatr Urol, 2019. 15: 138.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30527683/
323. Bush, N.C., *et al*. Glans size is an independent risk factor for urethroplasty complications after hypospadias repair. J Pediatr Urol, 2015. 11: 355 e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26320396/
324. Lee, O.T., *et al*. Predictors of secondary surgery after hypospadias repair: a population based analysis of 5,000 patients. J Urol, 2013. 190: 251.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23376710/
325. Braga, L.H., *et al*. Tubularized incised plate urethroplasty for distal hypospadias: A literature review. Indian J Urol, 2008. 24: 219.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19468401/

326. Wang, F., *et al*. Systematic review and meta-analysis of studies comparing the perimeatal-based flap and tubularized incised-plate techniques for primary hypospadias repair. Pediatr Surg Int, 2013. 29: 811.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23793987/
327. Wilkinson, D.J., *et al*. Outcomes in distal hypospadias: a systematic review of the Mathieu and tubularized incised plate repairs. J Pediatr Urol, 2012. 8: 307.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21159560/
328. Winberg, H., *et al*. Postoperative outcomes in distal hypospadias: a meta-analysis of the Mathieu and tubularized incised plate repair methods for development of urethrocutaneous fistula and urethral stricture. Pediatr Surg Int, 2019. 35: 1301.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31372729/
329. Alshafei, A., *et al*. Comparing the outcomes of tubularized incised plate urethroplasty and dorsal inlay graft urethroplasty in children with hypospadias: a systematic review and meta-analysis. J Pediatr Urol, 2020. 16: 154.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32061491/
330. Leslie, B., *et al*. Critical outcome analysis of staged buccal mucosa graft urethroplasty for prior failed hypospadias repair in children. J Urol, 2011. 185: 1077.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21256520/
331. Howe, A.S., *et al*. Management of 220 adolescents and adults with complications of hypospadias repair during childhood. Asian J Urol, 2017. 4: 14.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29264201/
332. Spinoit, A.F., *et al*. Hypospadias repair at a tertiary care center: long-term followup is mandatory to determine the real complication rate. J Urol, 2013. 189: 2276.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23306089/
333. Andersson, M., *et al*. Hypospadias repair with tubularized incised plate: Does the obstructive flow pattern resolve spontaneously? J Pediatr Urol, 2011. 7: 441.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20630805/
334. Andersson, M., *et al*. Normalized Urinary Flow at Puberty after Tubularized Incised Plate Urethroplasty for Hypospadias in Childhood. J Urol, 2015. 194: 1407.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26087380/
335. Gonzalez, R., *et al*. Importance of urinary flow studies after hypospadias repair: a systematic review. Int J Urol, 2011. 18: 757.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21883491/
336. Hueber, P.A., *et al*. Long-term functional outcomes of distal hypospadias repair: a single center retrospective comparative study of TIPs, Mathieu and MAGPI. J Pediatr Urol, 2015. 11: 68 e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25824882/
337. Perera, M., *et al*. Long-term urethral function measured by uroflowmetry after hypospadias surgery: comparison with an age matched control. J Urol, 2012. 188: 1457.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22906660/
338. Holland, A.J., *et al*. HOSE: an objective scoring system for evaluating the results of hypospadias surgery. BJU Int, 2001. 88: 255.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11488741/
339. van der Toorn, F., *et al*. Introducing the HOPE (Hypospadias Objective Penile Evaluation)-score: a validation study of an objective scoring system for evaluating cosmetic appearance in hypospadias patients. J Pediatr Urol, 2013. 9: 1006.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23491983/
340. Weber, D.M., *et al*. The Penile Perception Score: an instrument enabling evaluation by surgeons and patient self-assessment after hypospadias repair. J Urol, 2013. 189: 189.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23174225/
341. Haid, B., *et al*. Penile appearance after hypospadias correction from a parent's point of view: Comparison of the hypospadias objective penile evaluation score and parents penile perception score. J Pediatr Urol, 2016. 12: 33.e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26725130/
342. Krull, S., *et al*. Outcome after Hypospadias Repair: Evaluation Using the Hypospadias Objective Penile Evaluation Score. Eur J Pediatr Surg, 2018. 28: 268.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28505692/
343. Moriya, K., *et al*. Long-term cosmetic and sexual outcome of hypospadias surgery: norm related study in adolescence. J Urol, 2006. 176: 1889.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16945681/

344. Rynja, S.P., *et al*. Functional, cosmetic and psychosexual results in adult men who underwent hypospadias correction in childhood. J Pediatr Urol, 2011. 7: 504.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21429804/
345. Ortqvist, L., *et al*. Long-term followup of men born with hypospadias: urological and cosmetic results. J Urol, 2015. 193: 975.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25268894/
346. Adams, J., *et al*. Reconstructive surgery for hypospadias: A systematic review of long-term patient satisfaction with cosmetic outcomes. Indian J Urol, 2016. 32: 93.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27127350/
347. Leunbach, T.L., *et al*. A Systematic Review of Core Outcomes for Hypospadias Surgery. Sex Dev, 2019. 13: 165.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31865321/
348. Sullivan, K.J., *et al*. Assessing quality of life of patients with hypospadias: A systematic review of validated patient-reported outcome instruments. J Pediatr Urol, 2017. 13: 19.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28089292/
349. Nyirady, P., *et al*. Management of congenital penile curvature. J Urol, 2008. 179: 1495.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18295273/
350. Baskin, L.S., *et al*. Neuroanatomical ontogeny of the human fetal penis. Br J Urol, 1997. 79: 628.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9126098/
351. Ebbehoj, J., *et al*. Congenital penile angulation. Br J Urol, 1987. 60: 264.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3676675/
352. Kelami, A. Congenital penile deviation and its treatment with the Nesbit-Kelami technique. Br J Urol, 1987. 60: 261.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3676674/
353. Yachia, D., *et al*. The incidence of congenital penile curvature. J Urol, 1993. 150: 1478.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8411431/
354. Mayer, M., *et al*. Patient satisfaction with correction of congenital penile curvature. Actas Urol Esp, 2017.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29292041/
355. Hsieh, J.T., *et al*. Correction of congenital penile curvature using modified tunical plication with absorbable sutures: the long-term outcome and patient satisfaction. Eur Urol, 2007. 52: 261.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17234333/
356. Sasso, F., *et al*. Penile curvature: an update for management from 20 years experience in a high volume centre. Urologia, 2016. 83: 130.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27103093/
357. Gittes, R.F., *et al*. Injection technique to induce penile erection. Urology, 1974. 4: 473.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4418594/
358. Schultheiss, D., *et al*. Congenital and acquired penile deviation treated with the essed plication method. Eur Urol, 2000. 38: 167.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10895008/
359. Yachia, D. Modified corporoplasty for the treatment of penile curvature. J Urol, 1990. 143: 80.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2294269/
360. Rehman, J., *et al*. Results of surgical treatment for abnormal penile curvature: Peyronie's disease and congenital deviation by modified Nesbit plication (tunical shaving and plication). J Urol, 1997. 157: 1288.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9120923/
361. Poulsen, J., *et al*. Treatment of penile curvature--a retrospective study of 175 patients operated with plication of the tunica albuginea or with the Nesbit procedure. Br J Urol, 1995. 75: 370.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7735803/
362. Leonardo, C., *et al*. Plication corporoplasty versus Nesbit operation for the correction of congenital penile curvature. A long-term follow-up. Int Urol Nephrol, 2012. 44: 55.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21559790/
363. Çayan, S., *et al*. Comparison of Patient's Satisfaction and Long-term Results of 2 Penile Plication Techniques: Lessons Learned From 387 Patients With Penile Curvature. Urology, 2019. 129: 106.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30954611/
364. Cavallini, G., *et al*. Pilot study to determine improvements in subjective penile morphology and personal relationships following a Nesbit plication procedure for men with congenital penile curvature. Asian J Androl, 2008. 10: 512.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18097530/

365. Vatne, V., *et al*. Functional results after operations of penile deviations: an institutional experience. Scand J Urol Nephrol Suppl, 1996. 179: 151.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8908683/
366. Ziegelmann, M.J., *et al*. Clinical characteristics and surgical outcomes in men undergoing tunica albuginea plication for congenital penile curvature who present with worsening penile deformity. World J Urol, 2020. 38: 305.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31079186/
367. Shaeer, O., *et al*. Shaeer's Corporal Rotation III: Shortening-Free Correction of Congenital Penile Curvature-The Noncorporotomy Technique. Eur Urol, 2016. 69: 129.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26298209/
368. Akbay, E., *et al*. The prevalence of varicocele and varicocele-related testicular atrophy in Turkish children and adolescents. BJU Int, 2000. 86: 490.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10971279/
369. Kogan, S.J., The pediatric varicocele. In: Pediatric urology, J.P. Gearhart, R.C. Rink & P.D.E. Mouriquand, Editors. 2001, WB Saunders: Philadelphia.
370. Oster, J. Varicocele in children and adolescents. An investigation of the incidence among Danish school children. Scand J Urol Nephrol, 1971. 5: 27.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5093090/
371. Kass, E.J., *et al*. Reversal of testicular growth failure by varicocele ligation. J Urol, 1987. 137: 475.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3820376/
372. Paduch, D.A., *et al*. Repair versus observation in adolescent varicocele: a prospective study. J Urol, 1997. 158: 1128.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9258155/
373. Li, F., *et al*. Effect of varicocelectomy on testicular volume in children and adolescents: a meta-analysis. Urology, 2012. 79: 1340.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22516359/
374. Kocvara, R., *et al*. Division of lymphatic vessels at varicocelectomy leads to testicular oedema and decline in testicular function according to the LH-RH analogue stimulation test. Eur Urol, 2003. 43: 430.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12667726/
375. The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics. World Health Organization. Fertil Steril, 1992. 57: 1289.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1601152/
376. Laven, J.S., *et al*. Effects of varicocele treatment in adolescents: a randomized study. Fertil Steril, 1992. 58: 756.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1426322/
377. Nork, J.J., *et al*. Youth varicocele and varicocele treatment: a meta-analysis of semen outcomes. Fertil Steril, 2014. 102: 381.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24907913/
378. Okuyama, A., *et al*. Surgical repair of varicocele at puberty: preventive treatment for fertility improvement. J Urol, 1988. 139: 562.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3343743/
379. Pinto, K.J., *et al*. Varicocele related testicular atrophy and its predictive effect upon fertility. J Urol, 1994. 152: 788.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8022015/
380. Dubin, L., *et al*. Varicocele size and results of varicocelectomy in selected subfertile men with varicocele. Fertil Steril, 1970. 21: 606.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5433164/
381. Tasci, A.I., *et al*. Color doppler ultrasonography and spectral analysis of venous flow in diagnosis of varicocele. Eur Urol, 2001. 39: 316.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11275726/
382. Diamond, D.A., *et al*. Relationship of varicocele grade and testicular hypotrophy to semen parameters in adolescents. J Urol, 2007. 178: 1584.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17707046/
383. Aragona, F., *et al*. Correlation of testicular volume, histology and LHRH test in adolescents with idiopathic varicocele. Eur Urol, 1994. 26: 61.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7925532/
384. Bogaert, G., *et al*. Pubertal screening and treatment for varicocele do not improve chance of paternity as adult. J Urol, 2013. 189: 2298.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23261480/

385. Chen, J.J., *et al*. Is the comparison of a left varicocele testis to its contralateral normal testis sufficient in determining its well-being? Urology, 2011. 78: 1167.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21782220/
386. Goldstein, M., *et al*. Microsurgical inguinal varicocelectomy with delivery of the testis: an artery and lymphatic sparing technique. J Urol, 1992. 148: 1808.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1433614/
387. Hopps, C.V., *et al*. Intraoperative varicocele anatomy: a microscopic study of the inguinal versus subinguinal approach. J Urol, 2003. 170: 2366.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14634418/
388. Kocvara, R., *et al*. Lymphatic sparing laparoscopic varicocelectomy: a microsurgical repair. J Urol, 2005. 173: 1751.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15821575/
389. Riccabona, M., *et al*. Optimizing the operative treatment of boys with varicocele: sequential comparison of 4 techniques. J Urol, 2003. 169: 666.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12544340/
390. Marmar, J., *et al*. New scientific information related to varicoceles. J Urol, 2003. 170: 2371.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14634419/
391. Minevich, E., *et al*. Inguinal microsurgical varicocelectomy in the adolescent: technique and preliminary results. J Urol, 1998. 159: 1022.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9474223/
392. Mirilas, P., *et al*. Microsurgical subinguinal varicocelectomy in children, adolescents, and adults: surgical anatomy and anatomically justified technique. J Androl, 2012. 33: 338.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21835913/
393. Esposito, C., *et al*. Technical standardization of laparoscopic lymphatic sparing varicocelectomy in children using isosulfan blue. J Pediatr Surg, 2014. 49: 660.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24726132/
394. Oswald, J., *et al*. The use of isosulphan blue to identify lymphatic vessels in high retroperitoneal ligation of adolescent varicocele--avoiding postoperative hydrocele. BJU Int, 2001. 87: 502.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11298043/
395. Fast, A.M., *et al*. Adolescent varicocelectomy: does artery sparing influence recurrence rate and/or catch-up growth? Andrology, 2014. 2: 159.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24339439/
396. Kim, K.S., *et al*. Impact of internal spermatic artery preservation during laparoscopic varicocelectomy on recurrence and the catch-up growth rate in adolescents. J Pediatr Urol, 2014. 10: 435.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24314819/
397. Fayad, F., *et al*. Percutaneous retrograde endovascular occlusion for pediatric varicocele. J Pediatr Surg, 2011. 46: 525.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21376204/
398. Thon, W.F., *et al*. Percutaneous sclerotherapy of idiopathic varicocele in childhood: a preliminary report. J Urol, 1989. 141: 913.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2926889/
399. Locke, J.A., *et al*. Treatment of varicocele in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Pediatr Urol, 2017. 13: 437.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28851509/
400. Cayan, S., *et al*. Paternity Rates and Time to Conception in Adolescents with Varicocele Undergoing Microsurgical Varicocele Repair vs Observation Only: A Single Institution Experience with 408 Patients. J Urol, 2017. 198: 195.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28153511/
401. Silay, M.S., *et al*. Treatment of Varicocele in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-analysis from the European Association of Urology/European Society for Paediatric Urology Guidelines Panel. Eur Urol, 2018.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30316583/
402. Hoberman, A., *et al*. Prevalence of urinary tract infection in febrile infants. J Pediatr, 1993. 123: 17.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8320616/
403. Marild, S., *et al*. Incidence rate of first-time symptomatic urinary tract infection in children under 6 years of age. Acta Paediatr, 1998. 87: 549.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9641738/
404. O'Brien, K., *et al*. Prevalence of urinary tract infection (UTI) in sequential acutely unwell children presenting in primary care: exploratory study. Scand J Prim Health Care, 2011. 29: 19.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21323495/

405. Shaikh, N., *et al*. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. Pediatr Infect Dis J, 2008. 27: 302.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18316994/
406. Zorc, J.J., *et al*. Clinical and demographic factors associated with urinary tract infection in young febrile infants. Pediatrics, 2005. 116: 644.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16140703/
407. Ladomenou, F., *et al*. Incidence and morbidity of urinary tract infection in a prospective cohort of children. Acta Paediatr, 2015. 104: e324.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25736706/
408. Shaikh, N., *et al*. Predictors of Antimicrobial Resistance among Pathogens Causing Urinary Tract Infection in Children. J Pediatr, 2016. 171: 116.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26794472/
409. Zaffanello, M., *et al*. Management of constipation in preventing urinary tract infections in children: A concise review. Eur Res J, 2019. 5: 236.
https://www.researchgate.net/publication/327723739
410. Grier, W.R., *et al*. Obesity as a Risk Factor for Urinary Tract Infection in Children. Clin Pediatr, 2016. 55: 952.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26810625/
411. Hum Sw, S.N. Risk Factors for Delayed Antimicrobial Treatment in Febrile Children with Urinary Tract Infections. J Pediatr, 2018.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30340935/
412. Karavanaki, K.A., *et al*. Delayed treatment of the first febrile urinary tract infection in early childhood increased the risk of renal scarring. Acta Paediatr, 2017. 106: 149.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27748543/
413. Swerkersson, S., *et al*. Urinary tract infection in small children: the evolution of renal damage over time. Pediatr Nephrol, 2017. 32: 1907.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28681079/
414. Shaikh N, *et al*. Association of Renal Scarring with Number of Febrile Urinary Tract Infections in Children. JAMA Pediatr, 2019.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31381021/
415. Alberici, I., *et al*. Pathogens causing urinary tract infections in infants: a European overview by the ESCAPE study group. Eur J Pediatr, 2015. 174: 783.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25428232/
416. Magin, E.C., *et al*. Efficacy of short-term intravenous antibiotic in neonates with urinary tract infection. Pediatr Emerg Care, 2007. 23: 83.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17351406/
417. Sastre, J.B., *et al*. Urinary tract infection in the newborn: clinical and radio imaging studies. Pediatr Nephrol, 2007. 22: 1735.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17665222/
418. Williams, G., *et al*. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. Cochrane Database Syst Rev, 2019. 2019: CD001534.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30932167/
419. Yiee, J.H., *et al*. Prospective blinded laboratory assessment of prophylactic antibiotic compliance in a pediatric outpatient setting. J Urol, 2012. 187: 2176.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22503029/
420. Burns, M.W., *et al*. Pediatric urinary tract infection. Diagnosis, classification, and significance. Pediatr Clin North Am, 1987. 34: 1111.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3658502/
421. Beetz, R., *et al*. [Urinary tract infections in infants and children -- a consensus on diagnostic, therapy and prophylaxis]. Urologe A, 2007. 46: 112.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17225140/
422. Tebruegge, M., *et al*. The age-related risk of co-existing meningitis in children with urinary tract infection. PLoS One, 2011. 6.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22096488/
423. Craig, J.C., *et al*. The accuracy of clinical symptoms and signs for the diagnosis of serious bacterial infection in young febrile children: prospective cohort study of 15 781 febrile illnesses. BMJ, 2010. 340: c1594.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20406860/

424. Lin, D.S., *et al*. Urinary tract infection in febrile infants younger than eight weeks of Age. Pediatrics, 2000. 105: E20.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10654980/
425. Tullus, K. Difficulties in diagnosing urinary tract infections in small children. Pediatr Nephrol, 2011. 26: 1923.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21773821/
426. Kauffman, J.D., *et al*. Risk Factors and Associated Morbidity of Urinary Tract Infections in Pediatric Surgical Patients: a NSQIP Pediatric Analysis. J Pediatr Surg, 2019.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31126686/
427. Whiting, P., *et al*. Rapid tests and urine sampling techniques for the diagnosis of urinary tract infection (UTI) in children under five years: a systematic review. BMC Pediatr, 2005. 5: 4.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15811182/
428. Ramage, I.J., *et al*. Accuracy of clean-catch urine collection in infancy. J Pediatr, 1999. 135: 765.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10586183/
429. Altuntas, N., *et al*. Midstream clean-catch urine culture obtained by stimulation technique versus catheter-specimen urine culture for urinary tract infections in newborns: a paired comparison of urine collection methods. Med Princ Pract, 2020. 29: 326.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31665720/
430. Roberts, K.B., *et al*. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. Pediatrics, 2011. 128: 595.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21873693/
431. Tosif, S., *et al*. Contamination rates of different urine collection methods for the diagnosis of urinary tract infections in young children: an observational cohort study. J Paediatr Child Health, 2012. 48: 659.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22537082/
432. Labrosse, M., *et al*. Evaluation of a New Strategy for Clean-Catch Urine in Infants. Pediatrics, 2016. 138.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27542848/
433. Buys, H., *et al*. Suprapubic aspiration under ultrasound guidance in children with fever of undiagnosed cause. BMJ, 1994. 308: 690.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8142792/
434. Kiernan, S.C., *et al*. Ultrasound guidance of suprapubic bladder aspiration in neonates. J Pediatr, 1993. 123: 789.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8229492/
435. Vaillancourt, S., *et al*. To clean or not to clean: effect on contamination rates in midstream urine collections in toilet-trained children. Pediatrics, 2007. 119: e1288.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17502345/
436. Powell, H.R., *et al*. Urinary nitrite in symptomatic and asymptomatic urinary infection. Arch Dis Child, 1987. 62: 138.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3548604/
437. Coulthard, M.G. Using urine nitrite sticks to test for urinary tract infection in children aged < 2 years: a meta-analysis. Pediatr Nephrol, 2019.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30895368/
438. Mori, R., *et al*. Diagnostic performance of urine dipstick testing in children with suspected UTI: a systematic review of relationship with age and comparison with microscopy. Acta Paediatr, 2010. 99: 581.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20055779/
439. Herreros, M.L., *et al*. Performing a urine dipstick test with a clean-catch urine sample is an accurate screening method for urinary tract infections in young infants. Acta Paediatr, 2018. 107: 145.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28940750/
440. Hildebrand, W.L., *et al*. Suprapubic bladder aspiration in infants. Am Fam Physician, 1981. 23: 115.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7234629/
441. Hoberman, A., *et al*. Is urine culture necessary to rule out urinary tract infection in young febrile children? Pediatr Infect Dis J, 1996. 15: 304.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8866798/
442. Herr, S.M., *et al*. Enhanced urinalysis improves identification of febrile infants ages 60 days and younger at low risk for serious bacterial illness. Pediatrics, 2001. 108: 866.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11581437/

443. Williams, G.J., *et al*. Absolute and relative accuracy of rapid urine tests for urinary tract infection in children: a meta-analysis. Lancet Infect Dis, 2010. 10: 240.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20334847/
444. Mayo, S., *et al*. Clinical laboratory automated urinalysis: comparison among automated microscopy, flow cytometry, two test strips analyzers, and manual microscopic examination of the urine sediments. J Clin Lab Anal, 2008. 22: 262.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18623125/
445. Broeren, M., *et al*. Urine flow cytometry is an adequate screening tool for urinary tract infections in children. Eur J Pediatr, 2019. 178: 363.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30569406/
446. Akagawa, Y., *et al*. Optimal bacterial colony counts for the diagnosis of upper urinary tract infections in infants. Clin Exp Nephrol, 2019.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31712943/
447. Broadis, E., *et al*. 'Targeted top down' approach for the investigation of UTI: A 10-year follow-up study in a cohort of 1000 children. J Pediatr Urol,2016. 12: 39.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29370630/
448. Shaikh, N.A., *et al*. Is ultrasound detect renal infections? Medical Forum Monthly, 2016. 27: 16.
https://www.researchgate.net/publication/316504667
449. Chang, S.J., *et al*. Elevated postvoid residual urine volume predicting recurrence of urinary tract infections in toilet-trained children. Pediatr Nephrol, 2015. 30: 1131.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25673516/
450. Stoica, I., *et al*. Xanthogranulomatous pyelonephritis in a paediatric cohort (1963-2016): Outcomes from a large single-center series. J Pediatr Urol,2018. 14: 169.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29233628/
451. Shiraishi, K., *et al*. Risk factors for breakthrough infection in children with primary vesicoureteral reflux. J Urol, 2010. 183: 1527.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20172558/
452. Quirino, I.G., *et al*. Combined use of late phase dimercapto-succinic acid renal scintigraphy and ultrasound as first line screening after urinary tract infection in children. J Urol, 2011. 185: 258.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21074813/
453. Bosakova, A., *et al*. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging is more sensitive than dimercaptosuccinic acid scintigraphy in detecting parenchymal lesions in children with acute pyelonephritis: A prospective study. J Pediatr Urol,2018. 14: 269.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29588142/
454. Michaud, J.E., *et al*. Cost and radiation exposure in the workup of febrile pediatric urinary tract infections. J Surg Res, 2016. 203: 313.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27363638/
455. Siomou, E., *et al*. Implications of 99mTc-DMSA scintigraphy performed during urinary tract infection in neonates. Pediatrics, 2009. 124: 881.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19661052/
456. Shaikh, N., *et al*. Dimercaptosuccinic acid scan or ultrasound in screening for vesicoureteral reflux among children with urinary tract infections. Cochrane Database Syst Rev, 2016. 2016: CD010657.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27378557/
457. Mazzi, S., *et al*. Timing of voiding cystourethrography after febrile urinary tract infection in children: A systematic review. Archives of Disease in Childhood, 2019.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31466991/
458. Spencer, J.D., *et al*. The accuracy and health risks of a voiding cystourethrogram after a febrile urinary tract infection. J Pediatr Urol, 2012. 8: 72.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21126919/
459. Ntoulia, A., *et al*. Contrast-enhanced voiding urosonography (ceVUS) with the intravesical administration of the ultrasound contrast agent Optison for vesicoureteral reflux detection in children: a prospective clinical trial. Pediatr Radiol, 2018. 48: 216.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29181582/
460. Lee, L.C., *et al*. The role of voiding cystourethrography in the investigation of children with urinary tract infections. Can Urol Assoc J, 2016. 10: 210.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27713802/
461. Pauchard, J.-Y., *et al*. Avoidance of voiding cystourethrography in infants younger than 3 months with Escherichia coli urinary tract infection and normal renal ultrasound. Archives of disease in childhood, 2017. 102: 804.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28408468/

462. Shaikh, N., *et al*. Identification of children and adolescents at risk for renal scarring after a first urinary tract infection: a meta-analysis with individual patient data. JAMA Pediatr, 2014. 168: 893.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25089634/
463. Rianthavorn, P., *et al*. Probabilities of Dilating Vesicoureteral Reflux in Children with First Time Simple Febrile Urinary Tract Infection, and Normal Renal and Bladder Ultrasound. J Urol, 2016. 196: 1541.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27181502/
464. Bahat, H., *et al*. Predictors of grade 3-5 vesicoureteral reflux in infants <= 2 months of age with pyelonephritis. Pediatr Nephrol, 2019. 34: 907.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30588547/
465. Mola, G., *et al*. Selective imaging modalities after first pyelonephritis failed to identify significant urological anomalies, despite normal antenatal ultrasounds. Acta Paediatr, 2017. 106: 1176.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28437563/
466. Nandagopal, R., *et al*. Transient Pseudohypoaldosteronism due to Urinary Tract Infection in Infancy: A Report of 4 Cases. Int J Pediatr Endocrinol, 2009. 2009: 195728.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19946403/
467. Tutunculer, F., *et al*. Transient Pseudohypoaldosteronism in an infant with urinary tract anomaly. Pediatr Int, 2004. 46: 618.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15491397/
468. Robinson, J.L., *et al*. Management of urinary tract infections in children in an era of increasing antimicrobial resistance. Expert Review of Anti-Infective Therapy, 2016. 14: 809.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27348347/
469. Contopoulos-Ioannidis, D.G., *et al*. Extended-interval aminoglycoside administration for children: a meta-analysis. Pediatrics, 2004. 114: e111.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15231982/
470. Dore-Bergeron, M.J., *et al*. Urinary tract infections in 1- to 3-month-old infants: ambulatory treatment with intravenous antibiotics. Pediatrics, 2009. 124: 16.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19564278/
471. Gauthier, M., *et al*. Treatment of urinary tract infections among febrile young children with daily intravenous antibiotic therapy at a day treatment center. Pediatrics, 2004. 114: e469.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15466073/
472. Shaikh, N., *et al*. Early Antibiotic Treatment for Pediatric Febrile Urinary Tract Infection and Renal Scarring. JAMA Pediatr, 2016. 170: 848.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27455161/
473. Roman, H.K., *et al*. Diagnosis and management of bacteremic urinary tract infection in infants. Hospital Pediatr, 2015. 5: 1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25554753/
474. Bouissou, F., *et al*. Prospective, randomized trial comparing short and long intravenous antibiotic treatment of acute pyelonephritis in children: dimercaptosuccinic acid scintigraphic evaluation at 9 months. Pediatrics, 2008. 121: e553.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18267977/
475. Desai, S., *et al*. Parenteral antibiotic therapy duration in young infants with bacteremic urinary tract infections. Pediatrics, 2019. 144: e20183844.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31431480/
476. Hodson, E.M., *et al*. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. Cochrane Database Syst Rev, 2007: CD003772.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17943796/
477. Craig, J.C., *et al*. Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children. N Engl J Med, 2009. 361: 1748.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19864673/
478. Neuhaus, T.J., *et al*. Randomised trial of oral versus sequential intravenous/oral cephalosporins in children with pyelonephritis. Eur J Pediatr, 2008. 167: 1037.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18074149/
479. Hoberman, A., *et al*. Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infections in young febrile children. Pediatrics, 1999. 104: 79.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10390264/
480. Salomonsson, P., *et al*. Best oral empirical treatment for pyelonephritis in children: Do we need to differentiate between age and gender? Infect Dis (Lond), 2016. 48: 721.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27300266/

481. Mak, R.H., *et al*. Are oral antibiotics alone efficacious for the treatment of a first episode of acute pyelonephritis in children? Nat Clin Pract Nephrol, 2008. 4: 10.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17971799/
482. Janett, S., *et al*. Pyuria and microbiology in acute bacterial focal nephritis: A systematic review. Minerva Medica, 2019. 110: 232.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30809996/
483. Bryce, A., *et al*. Global prevalence of antibiotic resistance in paediatric urinary tract infections caused by Escherichia coli and association with routine use of antibiotics in primary care: Systematic review and meta-analysis. BMJ (Online), 2016. 352: i939.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26980184/
484. Flokas, M.E., *et al*. Prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in paediatric urinary tract infections: A systematic review and meta-analysis. J Infect, 2016. 73: 547.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27475789/
485. Fostira, E., *et al*. Short-term antibiotic exposure affected the type and resistance of uropathogens similar to long-term antibiotic prophylaxis in children hospitalised for urinary tract infections. Acta Paediatr, 2019.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31746494/
486. Uyar Aksu, N., *et al*. Childhood urinary tract infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria: Risk factors and empiric therapy. Pediatr Int, 2017. 59: 176.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27501161/
487. Kara, A., *et al*. The use of nitrofurantoin for children with acute cystitis caused by extended-spectrum B-lactamase-producing Escherichia coli. J Pediatr Urol,2019. 15: 378.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31014984
488. Alsubaie, S.S., *et al*. Current status of long-term antibiotic prophylaxis for urinary tract infections in children: An antibiotic stewardship challenge. Kidney Res Clin Pract, 2019. 38: 441.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31739385/
489. Keren, R., *et al*. Risk factors for recurrent urinary tract infection and renal scarring. Pediatrics, 2015. 136: e13.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26055855/
490. Shaikh, N., *et al*. Recurrent Urinary Tract Infections in Children With Bladder and Bowel Dysfunction. Pediatrics, 2016. 137.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26647376/
491. Dray, E.V., *et al*. Recurrent urinary tract infections in patients with incomplete bladder emptying: is there a role for intravesical therapy? Translational andrology and urology, 2017. 6: S163.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28791235/
492. Naber, K.G., *et al*., EAU/International Consultation on Urological Infections 2010, European Association of Urology: The Netherlands.
493. Durham, S.H., *et al*. Cranberry Products for the Prophylaxis of Urinary Tract Infections in Pediatric Patients. Ann Pharmacol, 2015. 49: 1349.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26400007/
494. Sadeghi-Bojd, S., *et al*. Efficacy of Probiotic Prophylaxis After The First Febrile Urinary Tract Infection in Children With Normal Urinary Tracts. J Pediatr Infect Dis Soc, 2019.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31100124/
495. Hosseini, M., *et al*. The efficacy of probiotics in prevention of urinary tract infection in children: A systematic review and meta-analysis. J Pediatr Urol,2017. 13: 581.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29102297/
496. Kahbazi, M., *et al*. Vitamin A supplementation is effective for improving the clinical symptoms of urinary tract infections and reducing renal scarring in girls with acute pyelonephritis: a randomized, double-blind placebo-controlled, clinical trial study. Complement Ther Med, 2019. 42: 429.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30670279/
497. Zhang, G.Q., *et al*. The effect of vitamin A on renal damage following acute pyelonephritis in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. Pediatr Nephrol, 2016. 31: 373.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25980468/
498. Yousefichaijan, P., *et al*. Vitamin E as adjuvant treatment for urinary tract infection in girls with acute pyelonephritis. Iranian J Kidney Dis, 2015. 9: 97.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25851287/
499. Chen, C.J., *et al*. The use of steroid cream for physiologic phimosis in male infants with a history of UTI and normal renal ultrasound is associated with decreased risk of recurrent UTI. J Pediatr Urol,2019. 15: 472.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31345734/

500. Kotoula, A., *et al*. Comparative efficacies of procalcitonin and conventional inflammatory markers for prediction of renal parenchymal inflammation in pediatric first urinary tract infection. Urology, 2009. 73: 782.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19152962/
501. Zhang, H., *et al*. Diagnostic value of serum procalcitonin for acute pyelonephritis in infants and children with urinary tract infections: an updated meta-analysis. World J Urol, 2016. 34: 431.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26142087/
502. Austin, P.F., *et al*. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: Update report from the standardization committee of the International Children's Continence Society. Neurourol Urodyn, 2016. 35: 471.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25772695/
503. Bakker, E., *et al*. Voiding habits and wetting in a population of 4,332 Belgian schoolchildren aged between 10 and 14 years. Scand J Urol Nephrol, 2002. 36: 354.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12487740/
504. Hellstrom, A.L., *et al*. Micturition habits and incontinence in 7-year-old Swedish school entrants. Eur J Pediatr, 1990. 149: 434.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2332015/
505. Soderstrom, U., *et al*. Urinary and faecal incontinence: a population-based study. Acta Paediatr, 2004. 93: 386.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15124844/
506. Sureshkumar, P., *et al*. A population based study of 2,856 school-age children with urinary incontinence. J Urol, 2009. 181: 808.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19110268/
507. Bloom, D.A., *et al*. Toilet habits and continence in children: an opportunity sampling in search of normal parameters. J Urol, 1993. 149: 1087.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8483218/
508. Bower, W.F., *et al*. The epidemiology of childhood enuresis in Australia. Br J Urol, 1996. 78: 602.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8944518/
509. Mattsson, S. Urinary incontinence and nocturia in healthy schoolchildren. Acta Paediatr, 1994. 83: 950.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7819693/
510. Sureshkumar, P., *et al*. Daytime urinary incontinence in primary school children: a population-based survey. J Pediatr, 2000. 137: 814.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11113838/
511. Vaz, G.T., *et al*. Prevalence of lower urinary tract symptoms in school-age children. Pediatr Nephrol, 2012. 27: 597.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21969094/
512. Borch, L., *et al*. Bladder and bowel dysfunction and the resolution of urinary incontinence with successful management of bowel symptoms in children. Acta Paediatr, 2013. 102: e215.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23368903/
513. Veiga, M.L., *et al*. Constipation in children with isolated overactive bladders. J Pediatr Urol, 2013. 9: 945.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23462384/
514. Franco, I. Overactive bladder in children. Part 1: Pathophysiology. J Urol, 2007. 178: 761.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17631323/
515. Niemczyk, J., *et al*. Incontinence in children with treated attention-deficit/hyperactivity disorder. J Pediatr Urol, 2015. 11: 141.e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25863677/
516. Chang, S.J., *et al*. Treatment of daytime urinary incontinence: A standardization document from the International Children's Continence Society. Neurourol Urodyn, 2015.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26473630/
517. Hoebeke, P., *et al*. Diagnostic evaluation of children with daytime incontinence. J Urol, 2010. 183: 699.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20022025/
518. Hjalmas, K., *et al*. Lower urinary tract dysfunction and urodynamics in children. Eur Urol, 2000. 38: 655.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11096254/
519. Ambartsumyan, L., *et al*. Simultaneous urodynamic and anorectal manometry studies in children: insights into the relationship between the lower gastrointestinal and lower urinary tracts. Neurogastroenterol Motil, 2016. 28: 924.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27214097/

520. van Summeren, J., *et al*. Bladder Symptoms in Children With Functional Constipation: A Systematic Review. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2018. 67: 552.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30212423/
521. Chen, J.J., *et al*. Infant vesicoureteral reflux: a comparison between patients presenting with a prenatal diagnosis and those presenting with a urinary tract infection. Urology, 2003. 61: 442.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12597964/
522. Bauer, S.B., *et al*. International Children's Continence Society standardization report on urodynamic studies of the lower urinary tract in children. Neurourol Urodyn, 2015. 34: 640.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25998310/
523. Parekh, D.J., *et al*. The use of radiography, urodynamic studies and cystoscopy in the evaluation of voiding dysfunction. J Urol, 2001. 165: 215.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11125409/
524. Pfister, C., *et al*. The usefulness of a minimal urodynamic evaluation and pelvic floor biofeedback in children with chronic voiding dysfunction. BJU Int, 1999. 84: 1054.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10571635/
525. Schewe, J., *et al*. Voiding dysfunction in children: role of urodynamic studies. Urol Int, 2002. 69: 297.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12444287/
526. Akbal, C., *et al*. Dysfunctional voiding and incontinence scoring system: quantitative evaluation of incontinence symptoms in pediatric population. J Urol, 2005. 173: 969.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15711352/
527. Farhat, W., *et al*. The dysfunctional voiding scoring system: quantitative standardization of dysfunctional voiding symptoms in children. J Urol, 2000. 164: 1011.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10958730/
528. Burgers, R.E., *et al*. Management of functional constipation in children with lower urinary tract symptoms: report from the Standardization Committee of the International Children's Continence Society. J Urol, 2013. 190: 29.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23313210/
529. Chang, S.J., *et al*. Constipation is associated with incomplete bladder emptying in healthy children. Neurourol Urodyn, 2012. 31: 105.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22038844/
530. Nevéus, T., *et al*. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society. J Urol, 2006. 176: 314.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16753432/
531. Yang, S.S., *et al*. Home uroflowmetry for the evaluation of boys with urinary incontinence. J Urol, 2003. 169: 1505.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12629404/
532. van Gool, J.D., *et al*. Multi-center randomized controlled trial of cognitive treatment, placebo, oxybutynin, bladder training, and pelvic floor training in children with functional urinary incontinence. Neurourol Urodyn, 2014. 33: 482.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23775924/
533. Campos, R.M., *et al*. Comparative, prospective, and randomized study between urotherapy and the pharmacological treatment of children with urinary incontinence. Einstein (Sao Paulo), 2013. 11: 203.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23843062/
534. Buckley, B.S., *et al*. Conservative interventions for treating functional daytime urinary incontinence in children. Cochrane Database Syst Rev, 2019. 9: Cd012367.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31532563/
535. Hoebeke, P., *et al*. Assessment of lower urinary tract dysfunction in children with non-neuropathic bladder sphincter dysfunction. Eur Urol, 1999. 35: 57.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9933796/
536. Barroso, U., Jr., *et al*. Electrical stimulation for lower urinary tract dysfunction in children: a systematic review of the literature. Neurourol Urodyn, 2011. 30: 1429.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21717502/
537. Bower, W.F., *et al*. A review of non-invasive electro neuromodulation as an intervention for non-neurogenic bladder dysfunction in children. Neurourol Urodyn, 2004. 23: 63.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14694460/
538. De Paepe, H., *et al*. Pelvic-floor therapy in girls with recurrent urinary tract infections and dysfunctional voiding. Br J Urol, 1998. 81 Suppl 3: 109.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9634033/

539. Hellstrom, A.L. Urotherapy in children with dysfunctional bladder. Scand J Urol Nephrol Suppl, 1992. 141: 106.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1609245/
540. Lordelo, P., *et al*. Prospective study of transcutaneous parasacral electrical stimulation for overactive bladder in children: long-term results. J Urol, 2009. 182: 2900.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19846164/
541. Vijverberg, M.A., *et al*. Bladder rehabilitation, the effect of a cognitive training programme on urge incontinence. Eur Urol, 1997. 31: 68.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9032538/
542. Desantis, D.J., *et al*. Effectiveness of biofeedback for dysfunctional elimination syndrome in pediatrics: a systematic review. J Pediatr Urol, 2011. 7: 342.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21527216/
543. Kajbafzadeh, A.M., *et al*. Transcutaneous interferential electrical stimulation for the management of non-neuropathic underactive bladder in children: a randomised clinical trial. BJU Int, 2016. 117: 793.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26086897/
544. Ladi-Seyedian, S., *et al*. Management of non-neuropathic underactive bladder in children with voiding dysfunction by animated biofeedback: a randomized clinical trial. Urology, 2015. 85: 205.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25444633/
545. Featherstone, N., *et al*. Ephedrine hydrochloride: novel use in the management of resistant non-neurogenic daytime urinary incontinence in children. J Pediatr Urol, 2013. 9: 915.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23332206/
546. Nijman, R.J., *et al*. Tolterodine treatment for children with symptoms of urinary urge incontinence suggestive of detrusor overactivity: results from 2 randomized, placebo controlled trials. J Urol, 2005. 173: 1334.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15758796/
547. Marschall-Kehrel, D., *et al*. Treatment with propiverine in children suffering from nonneurogenic overactive bladder and urinary incontinence: results of a randomized placebo-controlled phase 3 clinical trial. Eur Urol, 2009. 55: 729.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18502028/
548. Newgreen, D., *et al*. Long-Term Safety and Efficacy of Solifenacin in Children and Adolescents with Overactive Bladder. J Urol, 2017. 198: 928.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28506854/
549. Kramer, S.A., *et al*. Double-blind placebo controlled study of alpha-adrenergic receptor antagonists (doxazosin) for treatment of voiding dysfunction in the pediatric population. J Urol, 2005. 173: 2121.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15879863/
550. Hoebeke, P., *et al*. The effect of botulinum-A toxin in incontinent children with therapy resistant overactive detrusor. J Urol, 2006. 176: 328.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16753434/
551. Fernandez, N., *et al*. Neurostimulation Therapy for Non-neurogenic Overactive Bladder in Children: A Meta-analysis. Urology, 2017. 110: 201.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28823638/
552. Groen, L.A., *et al*. Sacral neuromodulation with an implantable pulse generator in children with lower urinary tract symptoms: 15-year experience. J Urol, 2012. 188: 1313.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22902022/
553. Beksac, A.T., *et al*. Postvoidal residual urine is the most significant non-invasive diagnostic test to predict the treatment outcome in children with non-neurogenic lower urinary tract dysfunction. J Pediatr Urol, 2016. 12: 215.e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27233211/
554. Bower, W.F., *et al*. The transition of young adults with lifelong urological needs from pediatric to adult services: An international children's continence society position statement. Neurourol Urodyn, 2017. 36: 811.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27177245/
555. Butler, R.J., *et al*. Nocturnal enuresis at 7.5 years old: prevalence and analysis of clinical signs. BJU Int, 2005. 96: 404.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16042739/
556. Läckgren, G., *et al*. Nocturnal enuresis: a suggestion for a European treatment strategy. Acta Paediatr, 1999. 88: 679.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10419258/
557. Nevéus, T., *et al*. Enuresis--background and treatment. Scand J Urol Nephrol Suppl, 2000: 1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11196246/

558. Ma, Y., *et al*. Functional constipation and bladder capacity and severity of enuresis in children: A correlation study. Int J Clin Exp Med 2018. 11: 806.
http://www.ijcem.com/files/ijcem0058710.pdf
559. Rangel, R.A., *et al*. Quality of life in enuretic children. Int Braz J Urol, 2021. 47: 535.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33620999/
560. Iscan, B., *et al*. Evaluation of health-related quality of life and affecting factors in child with enuresis. J Pediatr Urol, 2020. 16: 195.e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32008988/
561. Collis, D., *et al*. The impact of bowel and bladder problems on children's quality of life and their parents: A scoping review. Child Care Health Dev, 2019. 45: 1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30328126/
562. Jönson Ring, I., *et al*. Nocturnal enuresis impaired children's quality of life and friendships. Acta Paediatr, 2017. 106: 806.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28199734/
563. Soster, L.A., *et al*. Non-REM Sleep Instability in Children With Primary Monosymptomatic Sleep Enuresis. J Clin Sleep Med, 2017. 13: 1163.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28859716/
564. Negoro, H., *et al*. Chronobiology of micturition: putative role of the circadian clock. J Urol, 2013. 190: 843.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23429068/
565. Ma, J., *et al*. Relationship between sleep patterns, sleep problems, and childhood enuresis. Sleep Med, 2018. 50: 14.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29966808/
566. Wada, H., *et al*. Nocturnal enuresis and sleep disordered breathing in primary school children: Potential implications. Pediatr Pulmonol, 2018. 53: 1541.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30203928/
567. Martínez Cayuelas, L., *et al*. Evaluation of sleep hygiene and prevalence of sleep disorders in patients with monosymptomatic enuresis. Usefulness of the BEARS sleep screening tool. Actas Urol Esp (Engl Ed), 2020. 44: 477.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32600875/
568. Lehmann, K.J., *et al*. The role of adenotonsillectomy in the treatment of primary nocturnal enuresis in children: A systematic review. J Pediatr Urol, 2018. 14: 53.e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28986091/
559. Ma, Y., *et al*. Association between enuresis and obesity in children with primary monosymptomatic nocturnal enuresis. Int Braz J Urol, 2019. 45: 790.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31184451/
570. Yılmaz-Durmuş S., *et al*. The association between monosymptomatic enuresis and allergic diseases in children. Turk J Pediatr, 2018. 60: 415.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30859766/
571. Lai, P.H., *et al*. Allergic rhinitis and the associated risk of nocturnal enuresis in children: a population-based cohort study. Int Forum Allergy Rhinol, 2018. 8: 1260.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30281945/
572. Tsai, J.D., *et al*. Association between allergic disease, sleep-disordered breathing, and childhood nocturnal enuresis: a population-based case-control study. Pediatr Nephrol, 2017. 32: 2293.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28735503/
573. de Sena Oliveira, A.C., *et al*. Attention deficit and hyperactivity disorder and nocturnal enuresis co-occurrence in the pediatric population: a systematic review and meta-analysis. Pediatr Nephrol, 2021. 36: 3547.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34009466/
574. Kessel, E.M., *et al*. Predictors and Outcomes of Childhood Primary Enuresis. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2017. 56: 250.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28219491/
575. Kovacevic, L., *et al*. Children with nocturnal enuresis and attention deficit hyperactivity disorder: A separate entity? J Pediatr Urol, 2018. 14: 47.e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28867160/
576. Ma, Y., *et al*. Constipation in nocturnal enuresis may interfere desmopressin management success. J Pediatr Urol, 2019. 15: 177.e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30594475/

577. Jansson, E., *et al*. Rectal diameter assessment in enuretic children-exploring the association between constipation and bladder function. Ups J Med Sci, 2018. 123: 179.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30176757/
578. Hjalmas, K., *et al*. Nocturnal enuresis: an international evidence based management strategy. J Urol, 2004. 171: 2545.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15118418/
579. Dang, J., *et al*. Pathogenesis and brain functional imaging in nocturnal enuresis: A review. Exp Biol Med (Maywood), 2021. 246: 1483.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33715529/
580. Wang, M., *et al*. Morphometric Magnetic Resonance Imaging Study in Children With Primary Monosymptomatic Nocturnal Enuresis. Front Pediatr, 2018. 6: 103.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29707531/
581. Yilmaz, E., *et al*. Effect of education given to children with enuresis on quality of life. J Pediatr Urol, 2021. 17: 648.e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34518125/
582. Smith, E., *et al*. Telemedicine Versus Traditional for Follow-Up Evaluation of Enuresis. Telemed J E Health, 2021. 27: 213.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32539570/
583. Caldwell, P.H., *et al*. Simple behavioural interventions for nocturnal enuresis in children. Cochrane Database Syst Rev, 2013. 7: CD003637.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23881652/
584. Sürmeli Döven, S. The effect of using entertainment and communication devices before sleep on nocturnal enuresis. Pediatr Int, 2020. 62: 492.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31860151/
585. Roccella, M., *et al*. Parental Stress and Parental Ratings of Behavioral Problems of Enuretic Children. Front Neurol, 2019. 10: 1054.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31681143/
586. Tai, T.T., *et al*. Parental perception and factors associated with treatment strategies for primary nocturnal enuresis. J Pediatr Urol, 2017. 13: 272.e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28190701/
587. Durmaz, O., *et al*. Psychiatric dimensions in mothers of children with primary nocturnal enuresis: A controlled study. J Pediatr Urol, 2017. 13: 62.e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27665376/
588. Sá, C.A., *et al*. Psychological Intervention with Parents Improves Treatment Results and Reduces Punishment in Children with Enuresis: A Randomized Clinical Trial. J Urol, 2021. 205: 570.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32924749/
589. Caldwell, P.H., *et al*. Alarm interventions for nocturnal enuresis in children. Cochrane Database Syst Rev, 2020. 5: CD002911.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32364251/
590. Apos, E., *et al*. Enuresis Management in Children: Retrospective Clinical Audit of 2861 Cases Treated with Practitioner-Assisted Bell-and-Pad Alarm. J Pediatr, 2018. 193: 211.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29246468/
591. Kosilov, K.V., *et al*. The optimal duration of alarm therapy use in children with primary monosymptomatic nocturnal enuresis. J Pediatr Urol, 2018. 14: 447.e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29773463/
592. Ferrara, P., *et al*. Desmopressin 120 mcg, 180 mcg, 240 mcg: The right treatment for the right patient. Arch Ital Urol Androl, 2018. 90: 127.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29974730/
593. Ferrara P, *et al*. Oral Desmopressin Lyophilisate Formulation (MELT): Efficacy and Safety in Children and Adults. Biomed Pharmacol J, 2018. 11.
https://www.researchgate.net/publication/324119711
594. Nevéus, T., *et al*. Management and treatment of nocturnal enuresis-an updated standardization document from the International Children's Continence Society. J Pediatr Urol, 2020. 16: 10.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32278657/
595. Van Herzeele, C., *et al*. Predictive parameters of response to desmopressin in primary nocturnal enuresis. J Pediatr Urol, 2015. 11: 200.e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26059526/
596. Liu, J., *et al*. Exploration of the Optimal Desmopressin Treatment in Children With Monosymptomatic Nocturnal Enuresis: Evidence From a Chinese Cohort. Front Pediatr, 2020. 8: 626083.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33569362/

597. Radojicic, Z., *et al*. Low compliance contribute to insufficient Desmopressin response of primary monosymptomatic nocturnal enuresis and the role of voiding school. BMC Pediatr, 2021. 21: 244.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34016082/
598. Chua, M.E., *et al*. Desmopressin Withdrawal Strategy for Pediatric Enuresis: A Meta-analysis. Pediatrics, 2016. 138.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27343233/
599. Issi, Y., *et al*. Does desmopressin withdrawal strategy affect relapse rates in monosymptomatic enuresis treatment? Eur J Pediatr, 2021. 180: 1453.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33389072/
600. Dehoorne, J.L., *et al*. Desmopressin toxicity due to prolonged half-life in 18 patients with nocturnal enuresis. J Urol, 2006. 176: 754.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16813936/
601. Shim, M., *et al*. Effect of desmopressin lyophilisate (MELT) plus anticholinergics combination on functional bladder capacity and therapeutic outcome as the first-line treatment for primary monosymptomatic nocturnal enuresis: A randomized clinical trial. Investig Clin Urol, 2021. 62: 331.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33834643/
602. Ghanavati, P.M., *et al*. A comparison of the efficacy and tolerability of treating primary nocturnal enuresis with Solifenacin Plus Desmopressin, Tolterodine Plus Desmopressin, and Desmopressin alone: a randomized controlled clinical trial. Int Braz J Urol, 2021. 47: 73.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32840337/
603. Kazi, A., *et al*. Comparative response of Desmopressin versus Combination Therapy (Desmopressin + Oxybutynin) in Children with Nocturnal Enuresis. Pak J Med Sci, 2020. 36: 1263.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32968391/
604. Song, P., *et al*. Comparison of desmopressin, alarm, desmopressin plus alarm, and desmopressin plus anticholinergic agents in the management of paediatric monosymptomatic nocturnal enuresis: a network meta-analysis. BJU Int, 2019. 123: 388.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30216627/
605. Borg, B., *et al*. Evidence of reduced bladder capacity during nighttime in children with monosymptomatic nocturnal enuresis. J Pediatr Urol, 2018. 14: 160.e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29174376/
606. Yucel, S., *et al*. Anticholinergics do not improve cure rate of alarm treatment of monosymptomatic nocturnal enuresis. Urology, 2011. 77: 721.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21215431/
607. Peng, C.C., *et al*. Systematic Review and Meta-analysis of Alarm versus Desmopressin Therapy for Pediatric Monosymptomatic Enuresis. Sci Rep, 2018. 8: 16755.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30425276/
608. Meyer, S.I.R., *et al*. Efficacy and safety of multimodal treatment in nocturnal enuresis - A retrospective cohort study. J Pediatr Urol, 2021. 17: 447.e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33820712/
609. Souza, T.M.P., *et al*. Electrical nerve stimulation therapy in refractory primary monosymtomatic enuresis - A sistematic review. J Pediatr Urol, 2021. 17: 295.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33712372/
610. Abdelhalim, N.M., *et al*. A comparative study of transcutaneous interferential electrical stimulation and transcutaneous electrical nerve stimulation on children with primary nocturnal enuresis: a randomized clinical trial. Int Urol Nephrol, 2020. 52: 409.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31758382/
611. Cui, H., *et al*. The efficacy of electrical stimulation in treating children with nocturnal enuresis: A systematic review and meta-analysis. Neurourol Urodyn, 2019. 38: 2288.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31397008/
612. Chua, M.E., *et al*. Neurostimulation Therapy for Pediatric Primary Enuresis: A Meta-analysis. Urology, 2017. 106: 183.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28476683/
613. Jørgensen, C.S., *et al*. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation in Children with Monosymptomatic Nocturnal Enuresis: A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study. J Urol, 2017. 198: 687.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28747281/
614. Huang, T., *et al*. Complementary and miscellaneous interventions for nocturnal enuresis in children. Cochrane Database Syst Rev, 2011: CD005230.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22161390/
615. Kushnir, J., *et al*. Night diapers use and sleep in children with enuresis. Sleep Med, 2013. 14: 1013.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23890954/

616. Johnston, A.W., *et al*. Pediatric Neurogenic Bladder and Bowel Dysfunction: Will My Child Ever Be out of Diapers? Eur Urol Focus, 2020. 6: 838.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31982364/
617. Rendeli, C., *et al*. Latex sensitisation and allergy in children with myelomeningocele. Childs Nerv Syst, 2005.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15703967/
618. Bauer, S.B. Neurogenic bladder: Etiology and assessment. Pediatr Nephrol, 2008. 23: 541.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/50062986/
619. Tarcan, T., *et al*. Long-term followup of newborns with myelodysplasia and normal urodynamic findings: Is followup necessary? J Urol, 2001. 165: 564.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11176436/
620. McGuire, E.J., *et al*. Upper urinary tract deterioration in patients with myelodysplasia and detrusor hypertonia: a followup study. J Urol, 1983. 129: 823.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6842712/
621. Hopps, C.V., *et al*. Preservation of renal function in children with myelomeningocele managed with basic newborn evaluation and close followup. J Urol, 2003. 169: 305.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12478177/
622. Bauer, S.B. The argument for early assessment and treatment of infants with spina bifida. Dial Pediatr Urol, 2000. 23: 2. [No abstract available].
623. Sillen, U., *et al*. Development of the urodynamic pattern in infants with myelomeningocele. Br J Urol, 1996. 78: 596.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8944517/
624. Thorup, J., *et al*. Urological outcome after myelomeningocele: 20 years of follow-up. BJU International, 2011. 107: 994.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20860652/
625. Veenboer, P.W., *et al*. Upper and Lower Urinary Tract Outcomes in Adult Myelomeningocele Patients: A Systematic Review. PLoS ONE, 2012. 7: e48399.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23119003/
626. Lloyd, J.C., *et al*. Reviewing definitions of urinary continence in the contemporary spina bifida literature: A call for clarity. J Pediatr Urol,2013. 9: 567.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/52491875/
627. Wiener, J.S., *et al*. Bladder Management and Continence Outcomes in Adults with Spina Bifida: Results from the National Spina Bifida Patient Registry, 2009 to 2015. J Urol, 2018. 200: 187.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29588216/
628. Khoshnood, B., *et al*. Long term trends in prevalence of neural tube defects in Europe: population based study. BMJ, 2015. 351: h5949.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26601850/
629. Adzick, N.S., *et al*. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. N Engl J Med, 2011. 364: 993.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21306277/
630. Brock, J.W., 3rd, *et al*. Bladder Function After Fetal Surgery for Myelomeningocele. Pediatrics, 2015. 136: e906.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26416930/
631. Torre, M., *et al*. Long-term urologic outcome in patients with caudal regression syndrome, compared with meningomyelocele and spinal cord lipoma. J Pediatr Surg, 2008. 43: 530.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18358295/
632. Maerzheuser, S., *et al*. German network for congenital uro-rectal malformations: first evaluation and interpretation of postoperative urological complications in anorectal malformations. Pediatric Surgery International, 2011. 27: 1085.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21792651/
633. Hinman, F., *et al*. Vesical and Ureteral Damage from Voiding Dysfunction in Boys Without Neurologic or Obstructive Disease. J Urol, 2017. 197: S127.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4695119/
634. Ochoa, B. Can a congenital dysfunctional bladder be diagnosed from a smile? The Ochoa syndrome updated. Pediatr Nephrol, 2004. 19: 6.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14648341/
635. Drzewiecki, B.A., *et al*. Urodynamic testing in children: Indications, technique, interpretation and significance. J Urol, 2011. 186: 1190.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/51573934/

636. Bauer, S.B., *et al*. Predictive value of urodynamic evaluation in newborns with myelodysplasia. Jama, 1984. 252: 650.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6737668/
637. Madersbacher, H. The various types of neurogenic bladder dysfunction: an update of current therapeutic concepts. Paraplegia, 1990. 28: 217.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2235029/
638. Wide, P., *et al*. Renal preservation in children with neurogenic bladder-sphincter dysfunction followed in a national program. J Pediatr Urol, 2012. 8: 187.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21411372/
639. Stein, R., *et al*. Diagnostik und Therapie der neurogenen Blasenfunktionsstörungen bei Patienten mit Meningomyelocele. AWMF online, 2013.
https://link.springer.com/article/10.1007/s00120-013-3403-2
640. Joseph, D.B., *et al*. Urologic guidelines for the care and management of people with spina bifida. J Pediatr Rehab Med, 2020. 13: 479.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33252091/
641. Fox, J.A., *et al*. Cystatin C as a marker of early renal insufficiency in children with congenital neuropathic bladder. J Urol, 2014. 191: 1602.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/53070137/
642. Dangle, P.P., *et al*. Cystatin C-calculated Glomerular Filtration Rate-A Marker of Early Renal Dysfunction in Patients With Neuropathic Bladder. Urology, 2017. 100: 213.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27542858/
643. Millner, R.O., *et al*. Albuminuria in Pediatric Neurogenic Bladder: Identifying an Earlier Marker of Renal Disease. Urology, 2019. 133: 199.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31454657/
644. Fernbach, S.K., *et al*. Ultrasound grading of hydronephrosis: introduction to the system used by the Society for Fetal Urology. Pediatr Radiol, 1993. 23: 478.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8255658/
645. Kim, W.J., *et al*. Can Bladder Wall Thickness Predict Videourodynamic Findings in Children with Spina Bifida? J Urol., 2015. 194: 180.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25776909/
646. Bauer, S.B., *et al*. International Children's Continence Society's recommendations for initial diagnostic evaluation and follow-up in congenital neuropathic bladder and bowel dysfunction in children. Neurourology and Urodynamics, 2012. 31: 610.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22532312/
647. Almodhen, F., *et al*. Postpubertal Urodynamic and Upper Urinary Tract Changes in Children With Conservatively Treated Myelomeningocele. J Urol, 2007. 178: 1479.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/47368429/
648. Foon, R., *et al*. Prophylactic antibiotics to reduce the risk of urinary tract infections after urodynamic studies. Cochrane Database Syst Rev, 2012. 10: CD008224.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23076941/
649. Shekarriz, B., *et al*. Lack of morbidity from urodynamic studies in children with asymptomatic bacteriuria. Urology, 1999. 54: 359.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10443739/
650. Aoki, H., *et al*. [Evaluation of neurogenic bladder in patients with spinal cord injury using a CMG. EMG study and CMG.UFM.EMG study]. Hinyokika Kiyo, 1985. 31: 937.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4061211/
651. Bradley, C.S., *et al*. Urodynamic evaluation of the bladder and pelvic floor. Gastroenterol Clin North Am, 2008. 37: 539.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18793995/
652. Casado, J.S., *et al*. [Urodynamic assessment of the voiding phase in childhood]. Arch Esp Urol, 2002. 55: 177.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12014050/
653. Wen, J.G., *et al*. Cystometry techniques in female infants and children. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2000. 11: 103.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10805268/
654. Zermann, D.H., *et al*. Diagnostic value of natural fill cystometry in neurogenic bladder in children. Eur Urol, 1997. 32: 223.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9286658/

655. Jorgensen, B., *et al*. Natural fill urodynamics and conventional cystometrogram in infants with neurogenic bladder. J Urol, 2009. 181: 1862.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19233391/
656. Shiroyanagi, Y., *et al*. The Significance of ^{99m}Technetium Dimercapto-Succinic Acid Renal Scan in Children With Spina Bifida During Long-Term Followup. J Urol, 2009. 181: 2262.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/50456257/
657. Leonardo, C.R., *et al*. Risk factors for renal scarring in children and adolescents with lower urinary tract dysfunction. Pediatr Nephrol, 2007. 22: 1891.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/47506229/
658. Veenboer, P.W., *et al*. Behavioral effects of long-term antimuscarinic use in patients with spinal dysraphism: a case control study. J Urol, 2013. 190: 2228.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23792150/
659. Snow-Lisy, D.C., *et al*. Update on Urological Management of Spina Bifida from Prenatal Diagnosis to Adulthood. J Urol, 2015. 194: 288.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25839383/
660. Lee, B., *et al*. British Association of Paediatric Urologists consensus statement on the management of the neuropathic bladder. J Pediatr Urol, 2016. 12: 76.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26946946/
661. Kessler, T.M., *et al*. Early proactive management improves upper urinary tract function and reduces the need for surgery in patients with myelomeningocele. Neurourol Urodyn, 2006. 25: 758.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16986135/
662. Jorgensen, B., *et al*. Long-term follow-up in spinal dysraphism: Outcome of renal function and urinary and faecal continence. Scandinavian J Urol and Nephrology, 2010. 44: 95.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20187759/
663. Olesen, J.D., *et al*. The association between urinary continence and quality of life in paediatric patients with spina bifida and tethered cord. Paediatr Child Health (Canada), 2013. 18: e32.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24421717/
664. Araujo, E.J., *et al*. Outcomes of infants followed-up at least 12 months after fetal open and endoscopic surgery for meningomyelocele: a systematic review and meta-analysis. J Evid Based Med, 2016.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27305320/
665. Leal da Cruz, M., *et al*. A 4-year prospective urological assessment of in utero Myelomeningocele repair: Does gestational age at birth play a role at later neurogenic bladder pattern? J Urol, 2016. 14: 14.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27988193/
666. Mazzone, L., *et al*. Urological Outcome after Fetal Spina Bifida Repair: Data from the Zurich Cohort. Fetal Diagn Ther, 2020. 47: 882.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32894833/
667. Pastuszka, A., *et al*. Prenatal myelomeningocele repair improves urinary continence and reduces the risk of constipation. Neurourology and Urodynamics, 2018. 37: 2792.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30058735/
668. Carr, M.C. Urological results after fetal myelomeningocele repair in pre-MOMS trial patients at the children's hospital of Philadelphia. Fetal Diagn Ther, 2015. 37: 211.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/53238520/
669. Danzer, E., *et al*. Long-term neurofunctional outcome, executive functioning, and behavioral adaptive skills following fetal myelomeningocele surgery. Am J Obstet Gynecol, 2016. 214: 269.e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26440692/
670. Horst, M., *et al*. Prenatal myelomeningocele repair: Do bladders better? Neurourol Urodyn, 2016.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27862250/
671. Macedo, A., Jr., *et al*. In utero myelomeningocoele repair and urological outcomes: the first 100 cases of a prospective analysis. Is there an improvement in bladder function? BJU Int, 2019. 123: 676.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30548158/
672. Kaefer, M., *et al*. Improved bladder function after prophylactic treatment of the high risk neurogenic bladder in newborns with myelomentingocele. J Urol, 1999. 162: 1068.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10458433/
673. Dik, P., *et al*. Early start to therapy preserves kidney function in spina bifida patients. Eur Urol, 2006. 49: 908.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16458416/
674. Li, Y., *et al*. Application of clean intermittent catheterization for neurogenic bladder in infants less than 1 year old. NeuroRehabilitation, 2018. 42: 377.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29660959/

675. Elzeneini, W., *et al*. Early start of clean intermittent catheterization versus expectant management in children with spina bifida. J Pediatr Surg, 2019. 54: 322.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30558962/
676. Joseph, D.B., *et al*. Clean, intermittent catheterization of infants with neurogenic bladder. Pediatrics, 1989. 84: 78.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2740179/
677. Lindehall, B., *et al*. Long-term intermittent catheterization: the experience of teenagers and young adults with myelomeningocele. J Urol, 1994. 152: 187.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8201663/
678. Traff, H., *et al*. Patient-Reported Outcomes of Bladder and Bowel Control in Children with Spina Bifida. Children (Basel, Switzerland), 2021. 8: 209.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33802114/
679. Prieto, J., *et al*. Intermittent catheterisation for long-term bladder management [Systematic Review]. Cochrane Database Syst Rev, 2014. 9: 9. CD006008.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25208303/
680. Madero-Morales, P.A., *et al*. Randomized clinical trial using sterile single use and reused polyvinylchloride catheters for intermittent catheterization with a clean technique in spina bifida cases: Short-term urinary tract infection outcomes. J Urol, 2019. 202: 153.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30916625/
681. Kiddoo, D., *et al*. Randomized Crossover Trial of Single Use Hydrophilic Coated vs Multiple Use Polyvinylchloride Catheters for Intermittent Catheterization to Determine Incidence of Urinary Infection. J Urol., 2015. 194: 174.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25584995/
682. Moore, K.N., *et al*. Long-term bladder management by intermittent catheterisation in adults and children. Cochrane Database Syst Rev, 2007: CD006008.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17943874/
683. Lindehall, B., *et al*. Complications of clean intermittent catheterization in young females with myelomeningocele: 10 to 19 years of followup. J Urol, 2007. 178: 1053.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17632181/
684. Lucas, E.J., *et al*. Comparison of the microbiological milieu of patients randomized to either hydrophilic or conventional PVC catheters for clean intermittent catheterization. J Pediatr Urol,2016. 12: 172.e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26951923/
685. Andersson, K.E., *et al*. Pharmacological treatment of overactive bladder: report from the International Consultation on Incontinence. Curr Opin Urol, 2009. 19: 380.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19448545/
686. Rawashdeh, Y.F., *et al*. International children's continence society's recommendations for therapeutic intervention in congenital neuropathic bladder and bowel dysfunction in children. Neurourology and Urodynamics, 2012. 31: 615.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/51980169/
687. Abrams, P., *et al*. Muscarinic receptors: their distribution and function in body systems, and the implications for treating overactive bladder. Br J Pharmacol, 2006. 148: 565.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16751797/
688. Hegde, S.S., *et al*. Muscarinic receptor subtypes modulating smooth muscle contractility in the urinary bladder. Life Sci, 1999. 64: 419.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10069505/
689. Goessl, C., *et al*. Urodynamic effects of oral oxybutynin chloride in children with myelomeningocele and detrusor hyperreflexia. Urology, 1998. 51: 94.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9457296/
690. Lee, J.H., *et al*. Efficacy, tolerability, and safety of oxybutynin chloride in pediatric neurogenic bladder with spinal dysraphism: A retrospective, multicenter, observational study. Korean J Urol, 2014. 55: 828.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25512818/
691. Krause, P., *et al*. Pharmacokinetics of intravesical versus oral oxybutynin in healthy adults: results of an open label, randomized, prospective clinical study. J Urol, 2013. 190: 1791.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23669567/
692. Van Meel, T.D., *et al*. The effect of intravesical oxybutynin on the ice water test and on electrical perception thresholds in patients with neurogenic detrusor overactivity. Neurourol Urodyn, 2010. 29: 391.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19787712/

693. Humblet, M., *et al*. Long-term outcome of intravesical oxybutynin in children with detrusor-sphincter dyssynergia: With special reference to age-dependent parameters. Neurourology and Urodynamics, 2015. 34: 336.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/52968069/
694. Guerra, L.A., *et al*. Intravesical Oxybutynin for Children With Poorly Compliant Neurogenic Bladder: A Systematic Review. J Urol, 2008. 180: 1091.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/50210499/
695. Cartwright, P.C., *et al*. Efficacy and Safety of Transdermal and Oral Oxybutynin in Children With Neurogenic Detrusor Overactivity. J Urol, 2009. 182: 1548.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/50612864/
696. Gish, P., *et al*. Spectrum of Central Anticholinergic Adverse Effects Associated with Oxybutynin: Comparison of Pediatric and Adult Cases. J Pediatr, 2009. 155: 432.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19732583/
697. Todorova, A., *et al*. Effects of tolterodine, trospium chloride, and oxybutynin on the central nervous system. J Clin Pharmacol, 2001. 41: 636.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11402632/
698. Giramonti, K.M., *et al*. The effects of anticholinergic drugs on attention span and short-term memory skills in children. Neurourol Urodyn, 2008. 27: 315.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17828786/
699. Reddy, P.P., *et al*. Long-term efficacy and safety of tolterodine in children with neurogenic detrusor overactivity. J Pediatr Urol,2008. 4: 428.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/50195955/
700. Mahanta, K., *et al*. Comparative efficacy and safety of extended-release and instant-release tolterodine in children with neural tube defects having cystometric abnormalities. J Pediatr Urol, 2008. 4: 118.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18631906/
701. Bolduc, S., *et al*. Double anticholinergic therapy for refractory overactive bladder. The J Urol, 2009. 182: 2033.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19695628/
702. Bolduc, S., *et al*. Prospective open label study of solifenacin for overactive bladder in children. J Urol, 2010. 184: 1668.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/51040341/
703. Christoph, F., *et al*. Long-term efficacy of tolterodine and patient compliance in pediatric patients with neurogenic detrusor overactivity. Urologia Internationalis, 2007. 79: 55.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/47051820/
704. Schulte-Baukloh, H., *et al*. Urodynamic effects of propiverine in children and adolescents with neurogenic bladder: Results of a prospective long-term study. J Pediatr Urol,2012. 8: 386.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/51611912/
705. Franco, I., *et al*. Long-term efficacy and safety of solifenacin in pediatric patients aged 6 months to 18 years with neurogenic detrusor overactivity: results from two phase 3 prospective open-label studies. J Pediatr Urol,2020. 16: 180.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32007426/
706. Nadeau, G., *et al*. Double anticholinergic therapy for refractory neurogenic and nonneurogenic detrusor overactivity in children: Long-term results of a prospective open-label study. Can Urol Assoc J, 2014. 8: 175.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25024786/
707. Ramsay, S., *et al*. A randomized, crossover trial comparing the efficacy and safety of fesoterodine and extended-release oxybutynin in children with overactive bladder with 12-month extension on fesoterodine: The FOXY study. Can Urol Assoc J, 2020. 14: 192.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31977308/
708. Lee, A.S., *et al*. How early is early? Effect of oxybutynin on bladder dynamics within the first year of life in patients with spina bifida. J Pediatr Urol, 2020. 16: 168.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32115375/
709. Sager, C., *et al*. Efficacy and safety of Mirabegron as adjuvant treatment in children with refractory neurogenic bladder dysfunction. J Pediatr Urol,2020. 16: 655.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32800710/
710. Park, J.S., *et al*. Efficacy and safety of mirabegron, a beta3-adrenoceptor agonist, for treating neurogenic bladder in pediatric patients with spina bifida: a retrospective pilot study. World J Urol, 2019. 37: 1665.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30511212/

711. Rittig, S., *et al*. The pharmacokinetics, safety, and tolerability of mirabegron in children and adolescents with neurogenic detrusor overactivity or idiopathic overactive bladder and development of a population pharmacokinetic model-based pediatric dose estimation. J Pediatr Urol,2020. 16: 31.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31787582/
712. Baka-Ostrowska, M., *et al*. Efficacy and safety of mirabegron in children and adolescents with neurogenic detrusor overactivity: An open-label, phase 3, dose-titration study. Neurourol Urodyn, 2021. 40: 1490.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34058027/
713. Austin, P.F., *et al*. alpha-Adrenergic blockade in children with neuropathic and nonneuropathic voiding dysfunction. J Urol, 1999. 162: 1064.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10458432/
714. Homsy, Y., *et al*. Phase IIb/III dose ranging study of tamsulosin as treatment for children with neuropathic bladder. J Urol, 2011. 186: 2033.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/51634187/
715. Tsuda, Y., *et al*. Population pharmacokinetics of tamsulosin hydrochloride in paediatric patients with neuropathic and non-neuropathic bladder. Brit J Clin Pharmacol, 2010. 70: 88.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20642551/
716. Horst, M., *et al*. Repeated Botulinum-A toxin injection in the treatment of neuropathic bladder dysfunction and poor bladder compliance in children with myelomeningocele. Neurourol Urodyn, 2011. 30: 1546.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/51478950/
717. Danacioglu, Y.O., *et al*. Factors predicting the success of intradetrusor onabotulinum toxin-A treatment in children with neurogenic bladders due to myelomeningocele: The outcomes of a large cohort. J Pediatr Urol,2021.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33712371/
718. Toia, B., *et al*. The efficacy of onabotulinumtoxinA in patients with previous failed augmentation cystoplasty: Cohort series and literature review. Neurourology and Urodynamics, 2020. 39: 1831.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32572987/
719. Hascoet, J., *et al*. Outcomes of intra-detrusor injections of botulinum toxin in patients with spina bifida: A systematic review. Neurourology and Urodynamics., 2016.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27187872/
720. Austin P.F., *et al*. OnabotulinumtoxinA for the treatment of neurogenic detrusor overactivity in children. Neurourology and urodynamics, 2020.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33305474/
721. Sager, C., *et al*. Repeated injections of intradetrusor onabotulinumtoxinA as adjunctive treatment of children with neurogenic bladder. Pediatric Surgery International, 2014. 30: 79.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/52736614/
722. Tiryaki, S., *et al*. Botulinum injection is useless on fibrotic neuropathic bladders. J Pediatr Urol,2015. 11: 27.e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25448589/
723. Greer, T., *et al*. Ten years of experience with intravesical and intrasphincteric onabotulinumtoxinA in children. J Pediatr Urol,2016. 12: 94.e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26472538/
724. Franco, I., *et al*. The Use of Botulinum Toxin A Injection for the Management of External Sphincter Dyssynergia in Neurologically Normal Children. J Urol, 2007. 178: 1775.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/47368508/
725. Mokhless, I., *et al*. Botulinum A toxin urethral sphincter injection in children with nonneurogenic neurogenic bladder. J Urol, 2006. 176: 1767.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16945643/
726. Hagerty, J.A., *et al*. Intravesical Electrotherapy for Neurogenic Bladder Dysfunction: A 22-Year Experience. J Urol, 2007. 178: 1680.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/47368511/
727. Boone, T.B., *et al*. Transurethral intravesical electrotherapy for neurogenic bladder dysfunction in children with myelodysplasia: a prospective, randomized clinical trial. J Urol, 1992. 148: 550.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1640520/
728. Cheng, E.Y., *et al*. Bladder stimulation therapy improves bladder compliance: results from a multi-institutional trial. J Urol, 1996. 156: 761.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8683778/

729. Guys, J.M., *et al*. Sacral neuromodulation for neurogenic bladder dysfunction in children. J Urol, 2004. 172: 1673.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15371787/
730. Lansen-Koch, S.M.P., *et al*. Sacral nerve modulation for defaecation and micturition disorders in patients with spina bifida. Colorectal Dis, 2012. 14: 508.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21689346/
731. Xiao, C.G., *et al*. An artificial somatic-central nervous system-autonomic reflex pathway for controllable micturition after spinal cord injury: preliminary results in 15 patients. J Urol, 2003. 170: 1237.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14501733/
732. Tuite, G.F., *et al*. Urological Outcome of the Xiao Procedure in Children with Myelomeningocele and Lipomyelomeningocele Undergoing Spinal Cord Detethering. J Urol, 2016. 196: 1735.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27288694/
733. Wan, J. The role of urethral dilation in managing pediatric neurogenic bladder dysfunction. Current Urology Reports, 2009. 10: 153.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19239821/
734. Park, J.M., *et al*. External urethral sphincter dilation for the management of high risk myelomeningocele: 15-year experience. J Urol, 2001. 165: 2383.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11371982/
735. Bloom, D.A., *et al*. Urethral dilation improves bladder compliance in children with myelomeningocele and high leak point pressures. J Urol, 1990. 144: 430.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2374216/
736. Blocksom, B.H., Jr. Bladder pouch for prolonged tubeless cystostomy. J Urol, 1957. 78: 398.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13476506/
737. Lee, M.W., *et al*. Intractable high-pressure bladder in female infants with spina bifida: clinical characteristics and use of vesicostomy. Urology, 2005. 65: 568.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15780378/
738. Fischer, K.M., *et al*. Follow-up and Outcomes of Patients With Long-term Cutaneous Vesicostomies at a Single Institution. Urology, 2020. 144: 255.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32580017/
739. Mosiello, G., *et al*. Button Cystostomy: Is it really a Safe and Effective Therapeutic Option in Paediatric Patients with Neurogenic Bladder? Urology, 2016. 29: 29.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27693876/
740. Alhazmi, H., *et al*. Long-term results using a transanal irrigation system (Peristeen) for treatment of stool incontinence in children with myelomeningocele. J Pediatr Urol,2019. 15: 34.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30245057/
741. Malone, P.S., *et al*. Preliminary report: the antegrade continence enema. Lancet, 1990. 336: 1217.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1978072/
742. Anselmo, C.B., *et al*. Left-colon antegrade enema (LACE): Long-term experience with the Macedo-Malone approach. Neurourology and Urodynamics, 2017. 36: 111.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26417710/
743. Siddiqui, A.A., *et al*. Long-term follow-up of patients after antegrade continence enema procedure. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2011. 52: 574.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21502828/
744. Zegers, B.S., *et al*. Urinary tract infections in children with spina bifida: an inventory of 41 European centers. Pediatr Nephrol, 2009. 24: 783.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19066975/
745. Hansson, S., *et al*. Untreated asymptomatic bacteriuria in girls: I--Stability of urinary isolates. BMJ, 1989. 298: 853.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2497822/
746. Hansson, S., *et al*. Untreated bacteriuria in asymptomatic girls with renal scarring. Pediatrics, 1989. 84: 964.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2587151/
747. Zegers, S.H., *et al*. The influence of antibiotic prophylaxis on bacterial resistance in urinary tract infections in children with spina bifida. BMC Infect Dis, 2017. 17: 63.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28081719/
748. Akil, I., *et al*. Do patients with neurogenic bladder treated with clean intermittent catheterization need antibacterial prophylaxis? Turkish J Med Sci, 2016. 46: 1151.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27513418/

749. Mutlu, H., *et al*. Urinary tract infection prophylaxis in children with neurogenic bladder with cranberry capsules: randomized controlled trial. Isrn Pediatrics Print, 2012. 2012: 317280.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22811926/
750. Johnson, H.W., *et al*. A short-term study of nitrofurantoin prophylaxis in children managed with clean intermittent catheterization. Pediatrics, 1994. 93: 752.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8165073/
751. Schlager, T.A., *et al*. Nitrofurantoin prophylaxis for bacteriuria and urinary tract infection in children with neurogenic bladder on intermittent catheterization. J Pediatr, 1998. 132: 704.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9580774/
752. Schlager, T.A., *et al*. Effect of a single-use sterile catheter for each void on the frequency of bacteriuria in children with neurogenic bladder on intermittent catheterization for bladder emptying. Pediatrics, 2001. 108: E71.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11581479/
753. Kanaheswari, Y., *et al*. Urinary tract infection and bacteriuria in children performing clean intermittent catheterization with reused catheters. Spinal Cord, 2014. 25: 25.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25420498/
754. Huen, K.H., *et al*. Neomycin-polymyxin or gentamicin bladder instillations decrease symptomatic urinary tract infections in neurogenic bladder patients on clean intermittent catheterization. J Pediatr Urol,2019. 15: 178.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30611650/
755. Marei, M.M., *et al*. Intravesical gentamicin instillation for the treatment and prevention of urinary tract infections in complex paediatric urology patients: evidence for safety and efficacy. J Pediatr Urol, 2021. 17: 65 e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33309610/
756. Misseri, R., *et al*. Reflux in cystoplasties. Archivos Espanoles de Urologia, 2008. 61: 213.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18491737/
757. Soygur, T., *et al*. The need for ureteric re-implantation during augmentation cystoplasty: video-urodynamic evaluation. BJU Int, 2010. 105: 530.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19583716/
758. Helmy, T.E., *et al*. Vesicouretral reflux with neuropathic bladder: Studying the resolution rate after ileocystoplasty. Urology, 2013. 82: 425.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/52558103/
759. Polackwich, A.S., *et al*. Long-term followup after endoscopic treatment of vesicoureteral reflux with dextranomer/hyaluronic acid copolymer in patients with neurogenic bladder. J Urol, 2012. 188: 1511.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/52167584/
760. Engel, J.D., *et al*. Surgical versus endoscopic correction of vesicoureteral reflux in children with neurogenic bladder dysfunction. J Urol, 1997. 157: 2291.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9146655/
761. Verhoef, M., *et al*. Sex education, relationships, and sexuality in young adults with spina bifida. Arch Phys Med Rehabil, 2005. 86: 979.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15895345/
762. Elias, E.R., *et al*. Precocious puberty in girls with myelodysplasia. Pediatrics, 1994. 93: 521.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8115222/
763. Cardenas, D.D., *et al*. Sexual Functioning in Adolescents and Young Adults With Spina Bifida. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, 2008. 89: 31.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18164327/
764. Gatti, C., *et al*. Predictors of successful sexual partnering of adults with spina bifida. The J Urol, 2009. 182: 1911.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19695634/
765. Lassmann, J., *et al*. Sexual function in adult patients with spina bifida and its impact on quality of life. J Urol, 2007. 178: 1611.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17707040/
766. Palmer, J.S., *et al*. Erectile dysfunction in patients with spina bifida is a treatable condition. J Urol, 2000. 164: 958.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10958716/
767. Bong, G.W., *et al*. Sexual health in adult men with spina bifida. SciWorldJ, 2007. 7: 1466.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17767363/
768. Overgoor, M.L.E., *et al*. Increased sexual health after restored genital sensation in male patients with spina bifida or a spinal cord injury: The TOMAX procedure. J Urol, 2013. 189: 626.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/52359089/

769. Motta, G.L., *et al*. The impact of neurogenic bladder bowel dysfunction in the sexuality of female spina bifida patients. J Pediatr Urol,2021.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33546979/
770. Stein, R., *et al*. Bladder augmentation and urinary diversion in patients with neurogenic bladder: surgical considerations. J Pediatr Urol, 2012. 8: 153.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22264521/
771. Castellan, M., *et al*. Complications after use of gastric segments for lower urinary tract reconstruction. J Urol, 2012. 187: 1823.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/51915753/
772. Nguyen, D.H., *et al*. The syndrome of dysuria and hematuria in pediatric urinary reconstruction with stomach. J. Urol., 1993. 150: 707
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8326629/
773. Boissier, R., *et al*. What is the outcome of paediatric gastrocystoplasty when the patients reach adulthood? BJU International, 2016. 118: 980.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27322857/
774. Bogaert, G.A., *et al*. The physiology of gastrocystoplasty: once a stomach, always a stomach. J Urol, 1995. 153: 1977.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7752376/
775. Herschorn, S., *et al*. Patient perspective of long-term outcome of augmentation cystoplasty for neurogenic bladder. Urology, 1998. 52: 672.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9763092/
776. Medel, R., *et al*. Urinary continence outcome after augmentation ileocystoplasty as a single surgical procedure in patients with myelodysplasia. J Urol, 2002. 168: 1849.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12352374/
777. Roth, J.D., *et al*. Epidural analgesia decreases narcotic requirements in patients with low level spina bifida undergoing urological laparotomy for neurogenic bladder and bowel. J Urol, 2019. 201: 169.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30577407/
778. McNamara, E.R., *et al*. 30-Day morbidity after augmentation enterocystoplasty and appendicovesicostomy: A NSQIP pediatric analysis. J Pediatr Urol,2015. 11: 209.e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26049255/
779. Du, K., *et al*. Enterocystoplasty 30-day outcomes from National Surgical Quality Improvement Program Pediatric 2012. J Pediatr Surg, 2015. 50: 1535.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25957024/
780. Szymanski, K.M., *et al*. Additional Surgeries after Bladder Augmentation in Patients with Spina Bifida in the 21st Century. The J Urol, 2020. 203: 1207.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31951496/
781. Schlomer, B.J., *et al*. Cumulative incidence of outcomes and urologic procedures after augmentation cystoplasty. J Pediatr Urol,2014. 10: 1043.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/53106110/
782. Frainey, B.T., *et al*. Complications of Pediatric Bladder Reconstruction in the Adult Patient. Curr Bladder Dysf Rep, 2020. 15: 173.
https://www.researchgate.net/publication/342005069
783. Casperson, K.J., *et al*. Ventriculoperitoneal shunt infections after bladder surgery: is mechanical bowel preparation necessary? J Urol, 2011. 186: 1571.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21855924/
784. Stein, R., *et al*. Bladder augmentation and urinary diversion in patients with neurogenic bladder: non-surgical considerations. J Pediatr Urol, 2012. 8: 145.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21493159/
785. Biardeau, X., *et al*. Risk of malignancy after augmentation cystoplasty: A systematic review. Neurourol Urodyn, 2016. 35: 675.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25867054/
786. Higuchi, T.T., *et al*. Augmentation cystoplasty and risk of neoplasia: fact, fiction and controversy. J Urol, 2010. 184: 2492.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20961577/
787. Higuchi, T.T., *et al*. Annual endoscopy and urine cytology for the surveillance of bladder tumors after enterocystoplasty for congenital bladder anomalies. J Urol, 2011. 186: 1791.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21944100/
788. Kokorowski, P.J., *et al*. Screening for malignancy after augmentation cystoplasty in children with spina bifida: A decision analysis. J Urol, 2011. 186: 1437.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/51577929/

789. Hamid, R., *et al*. Routine surveillance cystoscopy for patients with augmentation and substitution cystoplasty for benign urological conditions: is it necessary? BJU Int, 2009. 104: 392.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19239457/
790. Lopez Pereira, P., *et al*. Are urodynamic studies really needed during bladder augmentation follow-up? J Pediatr Urol,2009. 5: 30.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/50262453/
791. Eckstein, H.B., *et al*. Uretero-Cystoplastik. Akt. Urol, 1973. 4: 255. [No abstract available].
792. Youssif, M., *et al*. Augmentation ureterocystoplasty in boys with valve bladder syndrome. J Pediatr Urol, 2007. 3: 433.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18947790/
793. Husmann, D.A., *et al*. Ureterocystoplasty: indications for a successful augmentation. J Urol, 2004. 171: 376.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14665935/
794. Marte, A., *et al*. A long-term follow-up of autoaugmentation in myelodysplastic children. BJU Int, 2002. 89: 928.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12010242/
795. Cartwright, P.C. Bladder autoaugmentation (partial detrusor myectomy)--where does it stand after 2 decades? J Urol, 2013. 190: 1643.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23954194/
796. Chrzan, R., *et al*. Detrusorectomy reduces the need for augmentation and use of antimuscarinics in children with neuropathic bladders. J Pediatr Urol,2013. 9: 193.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/51877943/
797. Hansen, E.L., *et al*. Promising long-term outcome of bladder autoaugmentation in children with neurogenic bladder dysfunction. J Urol, 2013. 190: 1869.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/52789294/
798. Dik, P., *et al*. Detrusorectomy for neuropathic bladder in patients with spinal dysraphism. J Urol, 2003. 170: 1351.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14501768/
799. Bandi, G., *et al*. Comparison of traditional enterocystoplasty and seromuscular colocystoplasty lined with urothelium. J Pediatr Urol, 2007. 3: 484.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18947800/
800. Joseph, D.B., *et al*. Autologous cell seeded biodegradable scaffold for augmentation cystoplasty: Phase II study in children and adolescents with spina bifida. J Urol, 2014. 191: 1389.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/53074764/
801. Atala, A., *et al*. Tissue-engineered autologous bladders for patients needing cystoplasty. Lancet, 2006. 367: 1241.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16631879/
802. Austin, P.F., *et al*. Advantages of rectus fascial slings for urinary incontinence in children with neuropathic bladders. J Urol, 2001. 165: 2369.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11398778/
803. Guys, J.M., *et al*. Endoscopic treatment of urinary incontinence: long-term evaluation of the results. J Urol, 2001. 165: 2389.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11371983/
804. Holmes, N.M., *et al*. Placement of artificial urinary sphincter in children and simultaneous gastrocystoplasty. J Urol, 2001. 165: 2366.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11371944/
805. Kassouf, W., *et al*. Collagen injection for treatment of urinary incontinence in children. J Urol, 2001. 165: 1666.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11342951/
806. Kryger, J.V., *et al*. Surgical management of urinary incontinence in children with neurogenic sphincteric incompetence. J Urol, 2000. 163: 256.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10604371/
807. Kryger, J.V., *et al*. Long-term results of artificial urinary sphincters in children are independent of age at implantation. J Urol, 2001. 165: 2377.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11371981/
808. Pannek, J., *et al*. Clinical usefulness of the transobturator sub-urethral tape in the treatment of stress urinary incontinence in female patients with spinal cord lesion. J Spinal Cord Med, 2012. 35: 102.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22525323/

809. Groen, L.A., *et al*. The advance male sling as a minimally invasive treatment for intrinsic sphincter deficiency in patients with neurogenic bladder sphincter dysfunction: A pilot study. Neurourology and Urodynamics, 2012. 31: 1284.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/52138240/
810. Scott, F.B., *et al*. Treatment of incontinence secondary to myelodysplasia by an implantable prosthetic urinary sphincter. South Med J, 1973. 66: 987.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4582131/
811. Gonzalez, R., *et al*. Artificial sphincters in children with neurogenic bladders: long-term results. J Urol, 1982. 128: 1270
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7154183/
812. Khene, Z.-E., *et al*. Artificial Urinary Sphincter in Male Patients with Spina Bifida: Comparison of Perioperative and Functional Outcomes between Bulbar Urethra and Bladder Neck Cuff Placement. The J Urol, 2018. 199: 791.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29037862/
813. Grimsby, G.M., *et al*. Long-Term Outcomes of Bladder Neck Reconstruction without Augmentation Cystoplasty in Children. J Urol, 2016. 195: 155.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26173106/
814. Weaver, J.K., *et al*. Clinical outcomes after increasing bladder outlet resistance without augmentation cystoplasty in neurogenic bladder. J Pediatr Urol,2021. 17: 235.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33342678/
815. Smith, M.C., *et al*. Need for botulinum toxin injection and bladder augmentation after isolated bladder outlet procedure in pediatric patients with myelomeningocele. J Pediatr Urol,2020. 16: 32.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31839471/
816. Hayes, M.C., *et al*. The Pippi Salle urethral lengthening procedure; experience and outcome from three United Kingdom centres. BJU Int, 1999. 84: 701.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10510119/
817. Szymanski, K.M., *et al*. Long-term outcomes of the Kropp and Salle urethral lengthening bladder neck reconstruction procedures. J Pediatr Urol,2016. 12: 403.e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27687531/
818. Churchill, B.M., *et al*. Improved continence in patients with neurogenic sphincteric incompetence with combination tubularized posterior urethroplasty and fascial wrap: The lengthening, narrowing and tightening procedure. J Urol, 2010. 184: 1763.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/51040323/
819. Alova, I., *et al*. Long-term effects of endoscopic injection of dextranomer/hyaluronic acid based implants for treatment of urinary incontinence in children with neurogenic bladder. J Urol, 2012. 188: 1905.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/52218046/
820. Guys, J.M., *et al*. Endoscopic injection with polydimethylsiloxane for the treatment of pediatric urinary incontinence in the neurogenic bladder: long-term results. J Urol, 2006. 175: 1106.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16469633/
821. De Vocht, T.F., *et al*. Long-Term Results of Bulking Agent Injection for Persistent Incontinence in Cases of Neurogenic Bladder Dysfunction. J Urol, 2010. 183: 719.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/50737549/
822. De Troyer, B., *et al*. A comparative study between continent diversion and bladder neck closure versus continent diversion and bladder neck reconstruction in children. J Pediatr Urol,2011. 7: 209.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/50916701/
823. Kavanagh, A., *et al*. Bladder neck closure in conjunction with enterocystoplasty and mitrofanoff diversion for complex incontinence: Closing the door for good. J Urol, 2012. 188: 1561.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/52167570/
824. Shpall, A.I., *et al*. Bladder neck closure with lower urinary tract reconstruction: technique and long-term followup. J Urol, 2004. 172: 2296.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15538252/
825. Landau, E.H., *et al*. Bladder neck closure in children: a decade of followup. The J Urol, 2009. 182: 1797.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19692069/
826. Deuker, M., *et al*. Long-term outcome after urinary diversion using the ileocecal segment in children and adolescents: Complications of the efferent segment. J Pediatr Urol,2016. 12: 247.e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27282550/

827. Faure, A., *et al*. Bladder continent catheterizable conduit (the Mitrofanoff procedure): Long-term issues that should not be underestimated. J Pediatr Surg, 2016. 11.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27707652/
828. Landau, E.H., *et al*. Superiority of the VQZ over the tubularized skin flap and the umbilicus for continent abdominal stoma in children. J Urol, 2008. 180: 1761.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18721990/
829. Stein, R., *et al*. Urinary diversion in children and adolescents with neurogenic bladder: the Mainz experience Part III: Colonic conduit. Pediatr Nephrol, 2005.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15864655/
830. Cass, A.S., *et al*. A 22-year followup of ileal conduits in children with a neurogenic bladder. J Urol, 1984. 132: 529.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6471190/
831. Dunn, M., *et al*. The long-term results of ileal conduit urinary diversion in children. Br J Urol, 1979. 51: 458.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/534825/
832. Middleton, A.W., Jr., *et al*. Ileal conduits in children at the Massachusetts General Hospital from 1955 to 1970. J Urol, 1976. 115: 591.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1271557/
833. Mitchell, M.E., *et al*. Intestinocystoplasty and total bladder replacement in children and young adults: followup in 129 cases. J Urol, 1987. 138: 579.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3625861/
834. Shekarriz, B., *et al*. Surgical complications of bladder augmentation: comparison between various enterocystoplasties in 133 patients. Urology, 2000. 55: 123.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10654908/
835. Garnier, S., *et al*. Malignancy after Augmentation Enterocystoplasty: A Nationwide Study of Natural History, Prognosis and Oncogene Panel Analysis. The J Urol, 2020. 204: 136.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31957550/
836. Husmann, D.A., *et al*. Long-term follow up of enteric bladder augmentations: The risk for malignancy. J Pediatr Urol,2008. 4: 381.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/50215681/
837. Muhlbauer, J., *et al*. Bladder cancer in patients with spina bifida: a serious risk. World J Urol, 2020.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32632554/
838. Austin, J.C., *et al*. Patients With Spina Bifida and Bladder Cancer: Atypical Presentation, Advanced Stage and Poor Survival. J Urol, 2007. 178: 798.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/47211088/
839. Sammer, U., *et al*. Do we need surveillance urethro-cystoscopy in patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction? PLoS ONE, 2015. 10: e0140970.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26513149/
840. Lebowitz, R.L., *et al*. Neonatal hydronephrosis: 146 cases. Radiol Clin North Am, 1977. 15: 49.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/139634/
841. Brown, T., *et al*. Neonatal hydronephrosis in the era of sonography. AJR Am J Roentgenol, 1987. 148: 959.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3034009/
842. Koff, S.A. Problematic ureteropelvic junction obstruction. J Urol, 1987. 138: 390.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3599261/
843. Gunn, T.R., *et al*. Antenatal diagnosis of urinary tract abnormalities by ultrasonography after 28 weeks' gestation: incidence and outcome. Am J Obstet Gynecol, 1995. 172: 479.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7856673/
844. Grignon, A., *et al*. Ureteropelvic junction stenosis: antenatal ultrasonographic diagnosis, postnatal investigation, and follow-up. Radiology, 1986. 160: 649.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3526403/
845. Flashner, S.C., *et al*., Ureteropelvic junction, In: Clinical Pediatric Urology. 1976, WB Saunders: Philadelphia.
846. Thomas, D.F. Prenatally detected uropathy: epidemiological considerations. Br J Urol, 1998. 81 Suppl 2: 8.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9602790/
847. Ebel, K.D. Uroradiology in the fetus and newborn: diagnosis and follow-up of congenital obstruction of the urinary tract. Pediatr Radiol, 1998. 28: 630.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9716640/

848. O'Reilly, P., *et al*. Consensus on diuresis renography for investigating the dilated upper urinary tract. Radionuclides in Nephrourology Group. Consensus Committee on Diuresis Renography. J Nucl Med, 1996. 37: 1872.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8917195/
849. Choong, K.K., *et al*. Volume expanded diuretic renography in the postnatal assessment of suspected uretero-pelvic junction obstruction. J Nucl Med, 1992. 33: 2094.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1460498/
850. Reddy, P.P., *et al*. Prenatal diagnosis. Therapeutic implications. Urol Clin North Am, 1998. 25: 171.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9633572/
851. Braga, L.H., *et al*. Pilot randomized, placebo controlled trial to investigate the effect of antibiotic prophylaxis on the rate of urinary tract infection in infants with prenatal hydronephrosis. J Urol, 2014. 191: 1501.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24679865/
852. Craig, J., *et al*., Long-term antibiotics to prevent urinary tract infection in children with isolated vesicoureteric reflux: a placebo-controlled randomized trial. , In: Australian and New Zeland Society of Nephrology 38th Annual Scientific Meeting 2002: Sydney.
853. Silay, M.S., *et al*. The role of antibiotic prophylaxis in antenatal hydronephrosis: A systematic review. J Ped Urol, 2017. 13: 306.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28462806/
854. Weitz, M., *et al*. Surgery versus non-surgical management for unilateral ureteric-pelvic junction obstruction in newborns and infants less than two years of age. Cochrane Database Syst Rev, 2016. 7: Cd010716.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27416073/
855. Novick, A.C., *et al*., Surgery of the kidney, In: Campell's Urology. 1998, WB Saunders: Philadelphia.
856. Nasser, F.M., *et al*. Dismembered Pyeloplasty in Infants 6 Months Old or Younger With and Without External Trans-anastomotic Nephrostent: A Prospective Randomized Study. Urology, 2017. 101: 38.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27693478/
857. Reddy, M.N., *et al*. The laparoscopic pyeloplasty: is there a role in the age of robotics? Urol Clin North Am, 2015. 42: 43.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25455171/
858. Tasian, G.E., *et al*. The robotic-assisted laparoscopic pyeloplasty: gateway to advanced reconstruction. Urol Clin North Am, 2015. 42: 89.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25455175/
859. Huang, Y., *et al*. An updated meta-analysis of laparoscopic versus open pyeloplasty for ureteropelvic junction obstruction in children. Int J Clin Exp Med, 2015. 8: 4922.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26131065/
860. Alhazmi, H.H. Redo laparoscopic pyeloplasty among children: A systematic review and meta-analysis. Urol Ann, 2018. 10: 347.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30386084/
861. Cundy, T.P., *et al*. Meta-analysis of robot-assisted vs conventional laparoscopic and open pyeloplasty in children. BJU Int, 2014. 114: 582.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25383399/
862. Trevisani, L.F., *et al*. Current controversies in pediatric urologic robotic surgery. Curr Opin Urol, 2013. 23: 72.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23169150/
863. Silay, M.S., *et al*. Laparoscopy versus robotic-assisted pyeloplasty in children: preliminary results of a pilot prospective randomized controlled trial. World J Urol, 2020. 38: 1841.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31435732/
864. Arena, F., *et al*. Conservative treatment in primary neonatal megaureter. Eur J Pediatr Surg, 1998. 8: 347.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9926303/
865. Peters, C.A., *et al*. Congenital obstructed megaureters in early infancy: diagnosis and treatment. J Urol, 1989. 142: 641.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2746792/
866. Onen, A., *et al*. Long-term followup of prenatally detected severe bilateral newborn hydronephrosis initially managed nonoperatively. J Urol, 2002. 168: 1118.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12187248/
867. Shukla, A.R., *et al*. Prenatally detected primary megaureter: a role for extended followup. J Urol, 2005. 173: 1353.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15758800/

868. Sripathi, V., *et al*. Primary obstructive megaureter. J Pediatr Surg, 1991. 26: 826.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1895193/
869. Doudt, A.D., *et al*. Endoscopic Management of Primary Obstructive Megaureter: A Systematic Review. J Endourol, 2018. 32: 482.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29676162/
870. Lee, T., *et al*. Impact of Clinical Guidelines on Voiding Cystourethrogram Use and Vesicoureteral Reflux Incidence. J Urol, 2018. 199: 831.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28866466/
871. Fanos, V., *et al*. Antibiotics or surgery for vesicoureteric reflux in children. Lancet, 2004. 364: 1720.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15530633/
872. Sargent, M.A. What is the normal prevalence of vesicoureteral reflux? Pediatr Radiol, 2000. 30: 587.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11009294/
873. Skoog, S.J., *et al*. Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel Summary Report: Clinical Practice Guidelines for Screening Siblings of Children With Vesicoureteral Reflux and Neonates/ Infants With Prenatal Hydronephrosis. J Urol, 2010. 184: 1145.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20650494/
874. Estrada, C.R., Jr., *et al*. Nomograms for predicting annual resolution rate of primary vesicoureteral reflux: results from 2,462 children. J Urol, 2009. 182: 1535.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19683762/
875. Pirker, M.E., *et al*. Renal scarring in familial vesicoureteral reflux: is prevention possible? J Urol, 2006. 176: 1842.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16945668/
876. Alsaywid, B.S., *et al*. High grade primary vesicoureteral reflux in boys: long-term results of a prospective cohort study. J Urol, 2010. 184: 1598.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20728178/
877. Hannula, A., *et al*. Vesicoureteral reflux in children with suspected and proven urinary tract infection. Pediatr Nephrol, 2010. 25: 1463.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20467791/
878. Menezes, M., *et al*. Familial vesicoureteral reflux--is screening beneficial? J Urol, 2009. 182: 1673.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19692047/
879. Noe, H.N. The long-term results of prospective sibling reflux screening. J Urol, 1992. 148: 1739.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1433599/
880. Koff, S.A., *et al*. The relationship among dysfunctional elimination syndromes, primary vesicoureteral reflux and urinary tract infections in children. J Urol, 1998. 160: 1019.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9719268/
881. Ural, Z., *et al*. Bladder dynamics and vesicoureteral reflux: factors associated with idiopathic lower urinary tract dysfunction in children. J Urol, 2008. 179: 1564.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18295262/
882. Sillen, U., *et al*. The Swedish reflux trial in children: v. Bladder dysfunction. J Urol, 2010. 184: 298.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20488486/
883. Esbjorner, E., *et al*. Management of children with dilating vesico-ureteric reflux in Sweden. Acta Paediatr, 2004. 93: 37.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14989437/
884. Sjostrom, S., *et al*. Spontaneous resolution of high grade infantile vesicoureteral reflux. J Urol, 2004. 172: 694.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15247764/
885. Knudson, M.J., *et al*. Predictive factors of early spontaneous resolution in children with primary vesicoureteral reflux. J Urol, 2007. 178: 1684.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17707023/
886. Sjostrom, S., *et al*. Predictive factors for resolution of congenital high grade vesicoureteral reflux in infants: results of univariate and multivariate analyses. J Urol, 2010. 183: 1177.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20096864/
887. Yeung, C.K., *et al*. Renal and bladder functional status at diagnosis as predictive factors for the outcome of primary vesicoureteral reflux in children. J Urol, 2006. 176: 1152.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16890714/
888. Mohanan, N., *et al*. Renal parenchymal damage in intermediate and high grade infantile vesicoureteral reflux. J Urol, 2008. 180: 1635.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18708232/

889. Olbing, H., *et al*. New renal scars in children with severe VUR: a 10-year study of randomized treatment. Pediatr Nephrol, 2003. 18: 1128.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14523634/
890. Peters, C., *et al*. Vesicoureteral reflux associated renal damage: congenital reflux nephropathy and acquired renal scarring. J Urol, 2010. 184: 265.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20483150/
891. Coplen, D.E., *et al*. Correlation of prenatal and postnatal ultrasound findings with the incidence of vesicoureteral reflux in children with fetal renal pelvic dilatation. J Urol, 2008. 180: 1631.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18718617/
892. Estrada, C.R., *et al*. Vesicoureteral reflux and urinary tract infection in children with a history of prenatal hydronephrosis--should voiding cystourethrography be performed in cases of postnatally persistent grade II hydronephrosis? J Urol, 2009. 181: 801.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19095265/
893. Lee, R.S., *et al*. Antenatal hydronephrosis as a predictor of postnatal outcome: a meta-analysis. Pediatrics, 2006. 118: 586.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16882811/
894. Mallik, M., *et al*. Antenatally detected urinary tract abnormalities: more detection but less action. Pediatr Nephrol, 2008. 23: 897.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18278521/
895. Phan, V., *et al*. Vesicoureteral reflux in infants with isolated antenatal hydronephrosis. Pediatr Nephrol, 2003. 18: 1224.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14586679/
896. Ylinen, E., *et al*. Risk of renal scarring in vesicoureteral reflux detected either antenatally or during the neonatal period. Urology, 2003. 61: 1238.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12809909/
897. Naseer, S.R., *et al*. New renal scars in children with urinary tract infections, vesicoureteral reflux and voiding dysfunction: a prospective evaluation. J Urol, 1997. 158: 566.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9224361/
898. Blumenthal, I. Vesicoureteric reflux and urinary tract infection in children. Postgrad Med J, 2006. 82: 31.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16397077/
899. Darge, K., *et al*. Current status of vesicoureteral reflux diagnosis. World J Urol, 2004. 22: 88.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15173954/
900. Lebowitz, R.L., *et al*. International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. International Reflux Study in Children. Pediatr Radiol, 1985. 15: 105.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3975102/
901. Westwood, M.E., *et al*. Further investigation of confirmed urinary tract infection (UTI) in children under five years: a systematic review. BMC Pediatr, 2005. 5: 2.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15769296/
902. Snow, B.W., *et al*. Non-invasive vesicoureteral reflux imaging. J Pediatr Urol, 2010. 6: 543.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20488755/
903. Darge, K. Voiding urosonography with US contrast agents for the diagnosis of vesicoureteric reflux in children. II. Comparison with radiological examinations. Pediatr Radiol, 2008. 38: 54.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17639371/
904. Papadopoulou, F., *et al*. Harmonic voiding urosonography with a second-generation contrast agent for the diagnosis of vesicoureteral reflux. Pediatr Radiol, 2009. 39: 239.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19096835/
905. Takazakura, R., *et al*. Magnetic resonance voiding cystourethrography for vesicoureteral reflux. J Magn Reson Imaging, 2007. 25: 170.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17154372/
906. Duran, C., *et al*. Contrast-enhanced Voiding Urosonography for Vesicoureteral Reflux Diagnosis in Children. Radiographics, 2017. 37: 1854.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29019761/
907. Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux: report of the International Reflux Study Committee. Pediatrics, 1981. 67: 392.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7017578/
908. Scherz, H.C., *et al*. The selective use of dimercaptosuccinic acid renal scans in children with vesicoureteral reflux. J Urol, 1994. 152: 628.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8021985/

909. Hoberman, A., *et al*. Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children. N Engl J Med, 2003. 348: 195.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12529459/
910. Hong, I.K., *et al*. Prediction of vesicoureteral reflux in children with febrile urinary tract infection using relative uptake and cortical defect in DMSA scan. Pediatr Neonatol, 2018. 59: 618.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29576374/
911. Grazioli, S., *et al*. Antenatal and postnatal ultrasound in the evaluation of the risk of vesicoureteral reflux. Pediatr Nephrol, 2010. 25: 1687.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20524012/
912. Lidefelt, K.J., *et al*. Antenatal hydronephrosis: infants with minor postnatal dilatation do not need prophylaxis. Pediatr Nephrol, 2008. 23: 2021.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18560902/
913. Hafez, A.T., *et al*. Analysis of trends on serial ultrasound for high grade neonatal hydronephrosis. J Urol, 2002. 168: 1518.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12352447/
914. Lee, J.H., *et al*. Nonrefluxing neonatal hydronephrosis and the risk of urinary tract infection. J Urol, 2008. 179: 1524.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18295269/
915. Sidhu, G., *et al*. Outcome of isolated antenatal hydronephrosis: a systematic review and meta-analysis. Pediatr Nephrol, 2006. 21: 218.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16362721/
916. Visuri, S., *et al*. Postnatal imaging of prenatally detected hydronephrosis-when is voiding cystourethrogram necessary? Pediatr Nephrol, 2018. 33: 1751.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29626243/
917. Houle, A.M., *et al*. Impact of early screening for reflux in siblings on the detection of renal damage. BJU Int, 2004. 94: 123.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15217445/
918. Puri, P., *et al*. Urinary tract infection and renal damage in sibling vesicoureteral reflux. J Urol, 1998. 160: 1028.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9719271/
919. Hansson, S., *et al*. Dimercapto-succinic acid scintigraphy instead of voiding cystourethrography for infants with urinary tract infection. J Urol, 2004. 172: 1071.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15311040/
920. Herz, D., *et al*. 5-year prospective results of dimercapto-succinic acid imaging in children with febrile urinary tract infection: proof that the top-down approach works. J Urol, 2010. 184: 1703.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20728131/
921. Preda, I., *et al*. Normal dimercaptosuccinic acid scintigraphy makes voiding cystourethrography unnecessary after urinary tract infection. J Pediatr, 2007. 151: 581.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18035134/
922. Colen, J., *et al*. Dysfunctional elimination syndrome is a negative predictor for vesicoureteral reflux. J Pediatr Urol, 2006. 2: 312.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18947628/
923. Elder, J.S., *et al*. Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. J Urol, 1997. 157: 1846.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9112544/
924. Dias, C.S., *et al*. Risk factors for recurrent urinary tract infections in a cohort of patients with primary vesicoureteral reflux. Pediatr Infect Dis J, 2010. 29: 139.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20135833/
925. Wheeler, D.M., *et al*. Interventions for primary vesicoureteric reflux. Cochrane Database Syst Rev, 2004: CD001532.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15266449/
926. Williams, G.J., *et al*. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. Cochrane Database Syst Rev, 2006: CD001534.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16855971/
927. Singh-Grewal, D., *et al*. Circumcision for the prevention of urinary tract infection in boys: a systematic review of randomised trials and observational studies. Arch Dis Child, 2005. 90: 853.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15890696/
928. Greenfield, S.P. Antibiotic prophylaxis in pediatric urology: an update. Curr Urol Rep, 2011. 12: 126.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21229337/

929. Greenfield, S.P., *et al*. Vesicoureteral reflux: the RIVUR study and the way forward. J Urol, 2008. 179: 405.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18076937/
930. Brandstrom, P., *et al*. The Swedish reflux trial in children: IV. Renal damage. J Urol, 2010. 184: 292.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20494369/
931. Garin, E.H., *et al*. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study. Pediatrics, 2006. 117: 626.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16510640/
932. Montini, G., *et al*. Prophylaxis after first febrile urinary tract infection in children? A multicenter, randomized, controlled, noninferiority trial. Pediatrics, 2008. 122: 1064.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18977988/
933. Pennesi, M., *et al*. Is antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux effective in preventing pyelonephritis and renal scars? A randomized, controlled trial. Pediatrics, 2008. 121: e1489.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18490378/
934. Roussey-Kesler, G., *et al*. Antibiotic prophylaxis for the prevention of recurrent urinary tract infection in children with low grade vesicoureteral reflux: results from a prospective randomized study. J Urol, 2008. 179: 674.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18082208/
935. Hoberman, A., *et al*. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. N Engl J Med, 2014. 370: 2367.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24795142/
936. Wang, H.H., *et al*. Efficacy of antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux: systematic review and meta-analysis. J Urol, 2015. 193: 963.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25196653/
937. de Bessa, J., Jr., *et al*. Antibiotic prophylaxis for prevention of febrile urinary tract infections in children with vesicoureteral reflux: a meta-analysis of randomized, controlled trials comparing dilated to nondilated vesicoureteral reflux. J Urol, 2015. 193: 1772.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25817142/
938. Hidas, G., *et al*. Predicting the Risk of Breakthrough Urinary Tract Infections: Primary Vesicoureteral Reflux. J Urol, 2015. 194: 1396.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26066405/
939. Mathews, R., *et al*. The role of antimicrobial prophylaxis in the management of children with vesicoureteral reflux--the RIVUR study outcomes. Adv Chronic Kidney Dis, 2015. 22: 325.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26088078/
940. Wang, Z.T., *et al*. A Reanalysis of the RIVUR Trial Using a Risk Classification System. J Urol, 2018. 199: 1608.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29198997/
941. Dogan, H.S., *et al*. Factors affecting the success of endoscopic treatment of vesicoureteral reflux and comparison of two dextranomer based bulking agents: does bulking substance matter? J Pediatr Urol, 2015. 11: 90.e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25791422/
942. Kocherov, S., *et al*. Multicenter survey of endoscopic treatment of vesicoureteral reflux using polyacrylate-polyalcohol bulking copolymer (Vantris). Urology, 2014. 84: 689.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25168553/
943. Puri, P., *et al*. Multicenter survey of endoscopic treatment of vesicoureteral reflux using polytetrafluoroethylene. J Urol, 1998. 160: 1007.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9719265/
944. Steyaert, H., *et al*. Migration of PTFE paste particles to the kidney after treatment for vesico-ureteric reflux. BJU Int, 2000. 85: 168.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10619969/
945. Lightner, D.J. Review of the available urethral bulking agents. Curr Opin Urol, 2002. 12: 333.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12072655/
946. Elder, J.S., *et al*. Endoscopic therapy for vesicoureteral reflux: a meta-analysis. I. Reflux resolution and urinary tract infection. J Urol, 2006. 175: 716.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16407037/
947. Ben-Meir, D., *et al*. Late-onset Uretero-vesical Junction Obstruction Following Endoscopic Injection of Bulking Material for the Treatment of Vesico-ureteral Reflux. Urology, 2017. 101: 60.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27993711/

948. Warchol, S., *et al*. Endoscopic correction of vesicoureteral reflux in children using polyacrylate-polyalcohol copolymer (Vantris): 5-years of prospective follow-up. Cent Eur J Urol, 2017. 70: 314.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29104797/
949. Okawada, M., *et al*. Incidence of ureterovesical obstruction and Cohen antireflux surgery after Deflux(R) treatment for vesicoureteric reflux. J Pediatr Surg, 2018. 53: 310.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29217322/
950. Holmdahl, G., *et al*. The Swedish reflux trial in children: II. Vesicoureteral reflux outcome. J Urol, 2010. 184: 280.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20488469/
951. Duckett, J.W., *et al*. Surgical results: International Reflux Study in Children--United States branch. J Urol, 1992. 148: 1674.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1433586/
952. Lipski, B.A., *et al*. Voiding dysfunction after bilateral extravesical ureteral reimplantation. J Urol, 1998. 159: 1019.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9474222/
953. Kurtz, M.P., *et al*. Robotic versus open pediatric ureteral reimplantation: Costs and complications from a nationwide sample. J Pediatr Urol, 2016. 12: 408.e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27593917/
954. Esposito, C., *et al*. Robot-assisted extravesical ureteral reimplantation (revur) for unilateral vesico-ureteral reflux in children: results of a multicentric international survey. World J Urol, 2018. 36: 481.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29248949/
955. Deng, T., *et al*. Robot-assisted laparoscopic versus open ureteral reimplantation for pediatric vesicoureteral reflux: a systematic review and meta-analysis. World J Urol, 2018. 36: 819.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29374841/
956. Boysen, W.R., *et al*. Prospective multicenter study on robot-assisted laparoscopic extravesical ureteral reimplantation (RALUR-EV): Outcomes and complications. J Pediatr Urol, 2018. 14: 262.e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29503220/
957. Austin, J.C., *et al*. Vesicoureteral reflux: who benefits from correction. Urol Clin North Am, 2010. 37: 243.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20569802/
958. Canon, S.J., *et al*. Vesicoscopic cross-trigonal ureteral reimplantation: a minimally invasive option for repair of vesicoureteral reflux. J Urol, 2007. 178: 269.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17499791/
959. Chung, P.H., *et al*. Comparing open and pneumovesical approach for ureteric reimplantation in pediatric patients--a preliminary review. J Pediatr Surg, 2008. 43: 2246.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19040945/
960. El-Ghoneimi, A. Paediatric laparoscopic surgery. Curr Opin Urol, 2003. 13: 329.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12811298/
961. Grimsby, G.M., *et al*. Multi-institutional review of outcomes of robot-assisted laparoscopic extravesical ureteral reimplantation. J Urol, 2015. 193: 1791.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25301094/
962. Janetschek, G., *et al*. Laparoscopic ureteral anti-reflux plasty reimplantation. First clinical experience. Ann Urol (Paris), 1995. 29: 101.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7645993/
963. Jayanthi, V., *et al*. Vesicoscopic ureteral reimplantation: a minimally invasive technique for the definitive repair of vesicoureteral reflux. Adv Urol, 2008: 973616.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19009038/
964. Marchini, G.S., *et al*. Robotic assisted laparoscopic ureteral reimplantation in children: case matched comparative study with open surgical approach. J Urol, 2011. 185: 1870.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21421223/
965. Riquelme, M., *et al*. Laparoscopic extravesical transperitoneal approach for vesicoureteral reflux. J Laparoendosc Adv Surg Tech A, 2006. 16: 312.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16796449/
966. Straub, M., *et al*. Diagnosis and metaphylaxis of stone disease. Consensus concept of the National Working Committee on Stone Disease for the upcoming German Urolithiasis Guideline. World J Urol, 2005. 23: 309.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16315051/
967. Metcalfe, P.D., *et al*. What is the need for additional bladder surgery after bladder augmentation in childhood? J Urol, 2006. 176: 1801.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16945653/

968. Bush, N.C., *et al*. Hospitalizations for pediatric stone disease in United States, 2002-2007. J Urol, 2010. 183: 1151.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20096871/
969. Novak, T.E., *et al*. Sex prevalence of pediatric kidney stone disease in the United States: an epidemiologic investigation. Urology, 2009. 74: 104.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19428065/
970. Tasian, G.E., *et al*. Annual Incidence of Nephrolithiasis among Children and Adults in South Carolina from 1997 to 2012. Clin J Am Soc Nephrol, 2016. 11: 488.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26769765/
971. Sas, D.J., *et al*. Increasing incidence of kidney stones in children evaluated in the emergency department. J Pediatr, 2010. 157: 132.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20362300/
972. Kirejczyk, J.K., *et al*. An association between kidney stone composition and urinary metabolic disturbances in children. J Pediatr Urol, 2014. 10: 130.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23953243/
973. Saitz, T.R., *et al*. 24 Hour urine metabolic differences between solitary and multiple stone formers: Results of the Collaboration on Urolithiasis in Pediatrics (CUP) working group. J Pediatr Urol, 2017. 13: 506.e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28526618/
974. Kruse, K., *et al*. Reference values for urinary calcium excretion and screening for hypercalciuria in children and adolescents. Eur J Pediatr, 1984. 143: 25.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6510426/
975. Sargent, J.D., *et al*. Normal values for random urinary calcium to creatinine ratios in infancy. J Pediatr, 1993. 123: 393.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8355114/
976. Stapleton, F.B., *et al*. Urinary excretion of calcium following an oral calcium loading test in healthy children. Pediatrics, 1982. 69: 594.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7079015/
977. Borghi, L., *et al*. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. N Engl J Med, 2002. 346: 77.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11784873/
978. Curhan, G.C., *et al*. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. N Engl J Med, 1993. 328: 833.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8441427/
979. Bartosh, S.M. Medical management of pediatric stone disease. Urol Clin North Am, 2004. 31: 575.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15313066/
980. Choi, J.N., *et al*. Low-dose thiazide diuretics in children with idiopathic renal hypercalciuria. Acta Paediatr, 2011. 100: e71.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21284722/
981. Naseri, M., *et al*. Role of high-dose hydrochlorothiazide in idiopathic hypercalciuric urolithiasis of childhood. Iran J Kidney Dis, 2011. 5: 162.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21525575/
982. Preminger, G.M., *et al*. Eventual attenuation of hypocalciuric response to hydrochlorothiazide in absorptive hypercalciuria. J Urol, 1987. 137: 1104.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3586136/
983. Tekin, A., *et al*. Oral potassium citrate treatment for idiopathic hypocitruria in children with calcium urolithiasis. J Urol, 2002. 168: 2572.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12441986/
984. Hoppe, B., *et al*. Urinary calcium oxalate saturation in healthy infants and children. J Urol, 1997. 158: 557.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9224359/
985. Neuhaus, T.J., *et al*. Urinary oxalate excretion in urolithiasis and nephrocalcinosis. Arch Dis Child, 2000. 82: 322.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10735843/
986. Turudic, D., *et al*. Calcium oxalate urolithiasis in children: urinary promoters/inhibitors and role of their ratios. Eur J Pediatr, 2016. 175: 1959.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27730307/
987. Morgenstern, B.Z., *et al*. Urinary oxalate and glycolate excretion patterns in the first year of life: a longitudinal study. J Pediatr, 1993. 123: 248.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8345420/

988. Defoor, W., *et al*. Results of a prospective trial to compare normal urine supersaturation in children and adults. J Urol, 2005. 174: 1708.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16148687/
989. Kovacevic, L., *et al*. From hypercalciuria to hypocitraturia--a shifting trend in pediatric urolithiasis? J Urol, 2012. 188: 1623.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22910255/
990. Tekin, A., *et al*. A study of the etiology of idiopathic calcium urolithiasis in children: hypocitruria is the most important risk factor. J Urol, 2000. 164: 162.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10840454/
991. Celiksoy, M.H., *et al*. Metabolic disorders in Turkish children with urolithiasis. Urology, 2015. 85: 909.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25817115/
992. DeFoor, W., *et al*. Calcium-to-Citrate Ratio Distinguishes Solitary and Recurrent Urinary Stone Forming Children. J Urol, 2017. 198: 416.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28365270/
993. Zu'bi, F., *et al*. Stone growth patterns and risk for surgery among children presenting with hypercalciuria, hypocitraturia and cystinuria as underlying metabolic causes of urolithiasis. J Pediatr Urol, 2017. 13: 357.e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28865885/
994. Tekin, A., *et al*. Cystine calculi in children: the results of a metabolic evaluation and response to medical therapy. J Urol, 2001. 165: 2328.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11371943/
995. Gabrielsen, J.S., *et al*. Pediatric urinary stone composition in the United States. J Urol, 2012. 187: 2182.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22503021/
996. Rellum, D.M., *et al*. Pediatric urolithiasis in a non-endemic country: a single center experience from The Netherlands. J Pediatr Urol, 2014. 10: 155.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23981680/
997. Bove, P., *et al*. Reexamining the value of hematuria testing in patients with acute flank pain. J Urol, 1999. 162: 685.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10458342/
998. Sternberg, K., *et al*. Pediatric stone disease: an evolving experience. J Urol, 2005. 174: 1711.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16148688/
999. Memarsadeghi, M., *et al*. Unenhanced multi-detector row CT in patients suspected of having urinary stone disease: effect of section width on diagnosis. Radiology, 2005. 235: 530.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15758192/
1000. Oner, S., *et al*. Comparison of spiral CT and US in the evaluation of pediatric urolithiasis. Jbr-btr, 2004. 87: 219.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15587558/
1001. Strouse, P.J., *et al*. Non-contrast thin-section helical CT of urinary tract calculi in children. Pediatr Radiol, 2002. 32: 326.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11956719/
1002. Kwon, J.K., *et al*. Usefulness of low-dose nonenhanced computed tomography with iterative reconstruction for evaluation of urolithiasis: diagnostic performance and agreement between the urologist and the radiologist. Urology, 2015. 85: 531.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25733262/
1003. Alpay, H., *et al*. Clinical and metabolic features of urolithiasis and microlithiasis in children. Pediatr Nephrol, 2009. 24: 2203.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19603196/
1004. Skolarikos, A., *et al*. Metabolic evaluation and recurrence prevention for urinary stone patients: EAU guidelines. Eur Urol, 2015. 67: 750.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25454613/
1005. Chan, K.H., *et al*. The ability of a limited metabolic assessment to identify pediatric stone formers with metabolic abnormalities. J Pediatr Urol, 2018. 14: 331.e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30177386/
1006. Chan, K.H., *et al*. Initial collection of an inadequate 24-hour urine sample in children does not predict subsequent inadequate collections. J Pediatr Urol, 2019. 15: 74.e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30467015/
1007. Raza, A., *et al*. Pediatric urolithiasis: 15 years of local experience with minimally invasive endourological management of pediatric calculi. J Urol, 2005. 174: 682.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16006948/

1008. Rizvi, S.A., *et al*. Pediatric urolithiasis: developing nation perspectives. J Urol, 2002. 168: 1522.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12352448/
1009. Shahat, A., *et al*. Is Tamsulosin Effective after Shock Wave Lithotripsy for Pediatric Renal Stones? A Randomized, Controlled Study. J Urol, 2016. 195: 1284.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26926538/
1010. Velazquez, N., *et al*. Medical expulsive therapy for pediatric urolithiasis: Systematic review and meta-analysis. J Pediatr Urol, 2015. 11: 321.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26165192/
1011. Dincel, N., *et al*. Are small residual stone fragments really insignificant in children? J Pediatr Surg, 2013. 48: 840.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23583144/
1012. El-Assmy, A., *et al*. Clinically Insignificant Residual Fragments: Is It an Appropriate Term in Children? Urology, 2015. 86: 593.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26126693/
1013. Akin, Y., *et al*. Long-term effects of pediatric extracorporeal shockwave lithotripsy on renal function. Res Rep Urol, 2014. 6: 21.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24892029/
1014. Aksoy, Y., *et al*. Extracorporeal shock wave lithotripsy in children: experience using a mpl-9000 lithotriptor. World J Urol, 2004. 22: 115.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14740160/
1015. Aldridge, R.D., *et al*. Anesthesia for pediatric lithotripsy. Paediatr Anaesth, 2006. 16: 236.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16490086/
1016. McLorie, G.A., *et al*. Safety and efficacy of extracorporeal shock wave lithotripsy in infants. Can J Urol, 2003. 10: 2051.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14704109/
1017. Reisiger, K., *et al*. Pediatric nephrolithiasis: does treatment affect renal growth? Urology, 2007. 69: 1190.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17572213/
1018. Villanyi, K.K., *et al*. Short-term changes in renal function after extracorporeal shock wave lithotripsy in children. J Urol, 2001. 166: 222.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11435873/
1019. Vlajkovic, M., *et al*. Long-term functional outcome of kidneys in children with urolithiasis after ESWL treatment. Eur J Pediatr Surg, 2002. 12: 118.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12015657/
1020. Willis, L.R., *et al*. Relationship between kidney size, renal injury, and renal impairment induced by shock wave lithotripsy. J Am Soc Nephrol, 1999. 10: 1753.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10446943/
1021. Ather, M.H., *et al*. Does size and site matter for renal stones up to 30-mm in size in children treated by extracorporeal lithotripsy? Urology, 2003. 61: 212.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12559298/
1022. Muslumanoglu, A.Y., *et al*. Extracorporeal shock wave lithotripsy as first line treatment alternative for urinary tract stones in children: a large scale retrospective analysis. J Urol, 2003. 170: 2405.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14634438/
1023. Ugur, G., *et al*. Anaesthetic/analgesic management of extracorporeal shock wave lithotripsy in paediatric patients. Paediatr Anaesth, 2003. 13: 85.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12535048/
1024. Afshar, K., *et al*. Outcome of small residual stone fragments following shock wave lithotripsy in children. J Urol, 2004. 172: 1600.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15371769/
1025. Al-Busaidy, S.S., *et al*. Pediatric staghorn calculi: the role of extracorporeal shock wave lithotripsy monotherapy with special reference to ureteral stenting. J Urol, 2003. 169: 629.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12544330/
1026. Lottmann, H.B., *et al*. Monotherapy extracorporeal shock wave lithotripsy for the treatment of staghorn calculi in children. J Urol, 2001. 165: 2324.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11371942/
1027. Rodrigues Netto, N., Jr., *et al*. Extracorporeal shock wave lithotripsy in children. J Urol, 2002. 167: 2164.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11956471/
1028. Tan, A.H., *et al*. Results of shockwave lithotripsy for pediatric urolithiasis. J Endourol, 2004. 18: 527.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15333214/

1029. Demirkesen, O., *et al*. Efficacy of extracorporeal shock wave lithotripsy for isolated lower caliceal stones in children compared with stones in other renal locations. Urology, 2006. 67: 170.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16413356/
1030. Onal, B., *et al*. The impact of caliceal pelvic anatomy on stone clearance after shock wave lithotripsy for pediatric lower pole stones. J Urol, 2004. 172: 1082.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15311043/
1031. Ozgur Tan, M., *et al*. The impact of radiological anatomy in clearance of lower calyceal stones after shock wave lithotripsy in paediatric patients. Eur Urol, 2003. 43: 188.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12565778/
1032. Hochreiter, W.W., *et al*. Extracorporeal shock wave lithotripsy for distal ureteral calculi: what a powerful machine can achieve. J Urol, 2003. 169: 878.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12576804/
1033. Landau, E.H., *et al*. Extracorporeal shock wave lithotripsy is highly effective for ureteral calculi in children. J Urol, 2001. 165: 2316.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11371970/
1034. McAdams, S., *et al*. Preoperative Stone Attenuation Value Predicts Success After Shock Wave Lithotripsy in Children. The J Urol, 2010. 184: 1804.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20728112/
1035. Dogan, H.S., *et al*. A new nomogram for prediction of outcome of pediatric shock-wave lithotripsy. J Pediatr Urol, 2015. 11: 84 e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25812469/
1036. Onal, B., *et al*. Nomogram and scoring system for predicting stone-free status after extracorporeal shock wave lithotripsy in children with urolithiasis. BJU Int, 2013. 111: 344.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22672514/
1037. Yanaral, F., *et al*. Shock-wave Lithotripsy for Pediatric Patients: Which Nomogram Can Better Predict Postoperative Outcomes? Urology, 2018. 117: 126.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29630952/
1038. Ergin, G., *et al*. Shock wave lithotripsy or retrograde intrarenal surgery: which one is more effective for 10-20-mm renal stones in children. Ir J Med Sci, 2018. 187: 1121.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29502272/
1039. Marchetti, K.A., *et al*. Extracorporeal shock wave lithotripsy versus ureteroscopy for management of pediatric nephrolithiasis in upper urinary tract stones: multi-institutional outcomes of efficacy and morbidity. J Pediatr Urol, 2019.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31326329/
1040. Wu, H.Y., *et al*. Surgical management of children with urolithiasis. Urol Clin North Am, 2004. 31: 589.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15313067/
1041. Bassiri, A., *et al*. Transureteral lithotripsy in pediatric practice. J Endourol, 2002. 16: 257.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12042111/
1042. Caione, P., *et al*. Endoscopic manipulation of ureteral calculi in children by rigid operativureterorenoscopy. J Urol, 1990. 144: 484.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2374225/
1043. De Dominicis, M., *et al*. Retrograde ureteroscopy for distal ureteric stone removal in children. BJU Int, 2005. 95: 1049.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15839930/
1044. Desai, M.R., *et al*. Percutaneous nephrolithotomy for complex pediatric renal calculus disease. J Endourol, 2004. 18: 23.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15006048/
1045. Dogan, H.S., *et al*. Use of the holmium:YAG laser for ureterolithotripsy in children. BJU Int, 2004. 94: 131.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15217447/
1046. Raza, A., *et al*. Ureteroscopy in the management of pediatric urinary tract calculi. J Endourol, 2005. 19: 151.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15798409/
1047. Satar, N., *et al*. Rigid ureteroscopy for the treatment of ureteral calculi in children. J Urol, 2004. 172: 298.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15201799/
1048. Soygur, T., *et al*. Hydrodilation of the ureteral orifice in children renders ureteroscopic access possible without any further active dilation. J Urol, 2006. 176: 285.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16753421/

1049. Thomas, J.C., *et al*. Pediatric ureteroscopic stone management. J Urol, 2005. 174: 1072.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16094060/
1050. Van Savage, J.G., *et al*. Treatment of distal ureteral stones in children: similarities to the american urological association guidelines in adults. J Urol, 2000. 164: 1089.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10958749/
1051. ElSheemy, M.S., *et al*. Lower calyceal and renal pelvic stones in preschool children: A comparative study of mini-percutaneous nephrolithotomy versus extracorporeal shockwave lithotripsy. Int J Urol, 2016. 23: 564.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27173126/
1052. Jackman, S.V., *et al*. Percutaneous nephrolithotomy in infants and preschool age children: experience with a new technique. Urology, 1998. 52: 697.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9763096/
1053. Badawy, H., *et al*. Percutaneous management of renal calculi: experience with percutaneous nephrolithotomy in 60 children. J Urol, 1999. 162: 1710.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10524919/
1054. Boormans, J.L., *et al*. Percutaneous nephrolithotomy for treating renal calculi in children. BJU Int, 2005. 95: 631.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15705093/
1055. Dawaba, M.S., *et al*. Percutaneous nephrolithotomy in children: early and late anatomical and functional results. J Urol, 2004. 172: 1078.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15311042/
1056. Sahin, A., *et al*. Percutaneous nephrolithotomy in older children. J Pediatr Surg, 2000. 35: 1336.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10999692/
1057. Shokeir, A.A., *et al*. Percutaneous nephrolithotomy in treatment of large stones within horseshoe kidneys. Urology, 2004. 64: 426.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15351557/
1058. Dogan, H.S., *et al*. Percutaneous nephrolithotomy in children: does age matter? World J Urol, 2011. 29: 725.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21590468/
1059. Guven, S., *et al*. Successful percutaneous nephrolithotomy in children: multicenter study on current status of its use, efficacy and complications using Clavien classification. J Urol, 2011. 185: 1419.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21334653/
1060. Khairy Salem, H., *et al*. Tubeless percutaneous nephrolithotomy in children. J Pediatr Urol, 2007. 3: 235.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18947742/
1061. Nouralizadeh, A., *et al*. Experience of percutaneous nephrolithotomy using adult-size instruments in children less than 5 years old. J Pediatr Urol, 2009. 5: 351.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19230776/
1062. Ozden, E., *et al*. Modified Clavien classification in percutaneous nephrolithotomy: assessment of complications in children. J Urol, 2011. 185: 264.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21074805/
1063. Unsal, A., *et al*. Safety and efficacy of percutaneous nephrolithotomy in infants, preschool age, and older children with different sizes of instruments. Urology, 2010. 76: 247.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20022089/
1064. Onal, B., *et al*. Factors affecting complication rates of percutaneous nephrolithotomy in children: results of a multi-institutional retrospective analysis by the Turkish pediatric urology society. J Urol, 2014. 191: 777.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24095906/
1065. Ozden, E., *et al*. Percutaneous renal surgery in children with complex stones. J Pediatr Urol, 2008. 4: 295.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18644533/
1066. Bilen, C.Y., *et al*. Percutaneous nephrolithotomy in children: lessons learned in 5 years at a single institution. J Urol, 2007. 177: 1867.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17437838/
1067. Jackman, S.V., *et al*. The “mini-perc” technique: a less invasive alternative to percutaneous nephrolithotomy. World J Urol, 1998. 16: 371.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9870281/
1068. Dede, O., *et al*. Ultra-mini-percutaneous nephrolithotomy in pediatric nephrolithiasis: Both low pressure and high efficiency. J Pediatr Urol, 2015. 11: 253 e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25964199/

1069. Farouk, A., *et al*. Is mini-percutaneous nephrolithotomy a safe alternative to extracorporeal shockwave lithotripsy in pediatric age group in borderline stones? a randomized prospective study. World J Urol, 2018. 36: 1139.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29450731/
1070. Sarica, K., *et al*. Super-mini percutaneous nephrolithotomy for renal stone less than 25mm in pediatric patients: Could it be an alternative to shockwave lithotripsy? Actas Urol Esp, 2017.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29273258/
1071. Yuan, D., *et al*. Super-Mini Percutaneous Nephrolithotomy Reduces the Incidence of Postoperative Adverse Events in Pediatric Patients: A Retrospective Cohort Study. Urol Int, 2019. 103: 81.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31039558/
1072. Liu, Y., *et al*. Comparison of super-mini PCNL (SMP) versus Miniperc for stones larger than 2 cm: a propensity score-matching study. World J Urol, 2018. 36: 955.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29387932/
1073. Desai, M.R., *et al*. Single-step percutaneous nephrolithotomy (microperc): the initial clinical report. J Urol, 2011. 186: 140.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21575966/
1074. Hatipoglu, N.K., *et al*. Comparison of shockwave lithotripsy and microperc for treatment of kidney stones in children. J Endourol, 2013. 27: 1141.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23713511/
1075. Karatag, T., *et al*. A Comparison of 2 Percutaneous Nephrolithotomy Techniques for the Treatment of Pediatric Kidney Stones of Sizes 10-20 mm: Microperc vs Miniperc. Urology, 2015. 85: 1015.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25917724/
1076. Wang, W., *et al*. Comparing micropercutaneous nephrolithotomy and retrograde intrarenal surgery in treating 1-2 cm solitary renal stones in pediatric patients younger than 3 years. J Pediatr Urol, 2019.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31301976/
1077. Bilen, C.Y., *et al*. Tubeless mini percutaneous nephrolithotomy in infants and preschool children: a preliminary report. J Urol, 2010. 184: 2498.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20961572/
1078. Aghamir, S.M., *et al*. Feasibility of totally tubeless percutaneous nephrolithotomy under the age of 14 years: a randomized clinical trial. J Endourol, 2012. 26: 621.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22192104/
1079. Nouralizadeh, A., *et al*. Fluoroscopy-free ultrasonography-guided percutaneous nephrolithotomy in pediatric patients: a single-center experience. World J Urol, 2018. 36: 667.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29349571/
1080. Simayi, A., *et al*. Clinical application of super-mini PCNL (SMP) in the treatment of upper urinary tract stones under ultrasound guidance. World J Urol, 2019. 37: 943.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30167833/
1081. Gamal, W., *et al*. Supine pediatric percutaneous nephrolithotomy (PCNL). J Pediatr Urol, 2015. 11: 78 e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25819602/
1082. Bodakci, M.N., *et al*. Ultrasound-guided micropercutaneous nephrolithotomy in pediatric patients with kidney stones. Int J Urol, 2015. 22: 773.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25975519/
1083. al Busaidy, S.S., *et al*. Paediatric ureteroscopy for ureteric calculi: a 4-year experience. Br J Urol, 1997. 80: 797.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9393306/
1084. Hill, D.E., *et al*. Ureteroscopy in children. J Urol, 1990. 144: 481.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2374224/
1085. Richter, S., *et al*. Early postureteroscopy vesicoureteral reflux--a temporary and infrequent complication: prospective study. J Endourol, 1999. 13: 365.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10446797/
1086. Schuster, T.G., *et al*. Ureteroscopy for the treatment of urolithiasis in children. J Urol, 2002. 167: 1813.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11912438/
1087. Gokce, M.I., *et al*. Evaluation of Postoperative Hydronephrosis Following Ureteroscopy in Pediatric Population: Incidence and Predictors. Urology, 2016. 93: 164.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26972147/
1088. Dogan, H.S., *et al*. Factors affecting complication rates of ureteroscopic lithotripsy in children: results of multi-institutional retrospective analysis by Pediatric Stone Disease Study Group of Turkish Pediatric Urology Society. J Urol, 2011. 186: 1035.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21784482/

1089. Citamak, B., *et al*. Semi-Rigid Ureteroscopy Should Not Be the First Option for Proximal Ureteral Stones in Children. J Endourol, 2018. 32: 1028.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30226405/
1090. Abu Ghazaleh, L.A., *et al*. Retrograde intrarenal lithotripsy for small renal stones in prepubertal children. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2011. 22: 492.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21566306/
1091. Corcoran, A.T., *et al*. When is prior ureteral stent placement necessary to access the upper urinary tract in prepubertal children? J Urol, 2008. 180: 1861.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18721946/
1092. Dave, S., *et al*. Single-institutional study on role of ureteroscopy and retrograde intrarenal surgery in treatment of pediatric renal calculi. Urology, 2008. 72: 1018.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18585764/
1093. Kim, S.S., *et al*. Pediatric flexible ureteroscopic lithotripsy: the children's hospital of Philadelphia experience. J Urol, 2008. 180: 2616.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18950810/
1094. Tanaka, S.T., *et al*. Pediatric ureteroscopic management of intrarenal calculi. J Urol, 2008. 180: 2150.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18804225/
1095. Li, J., *et al*. Application of flexible ureteroscopy combined with holmium laser lithotripsy and their therapeutic efficacy in the treatment of upper urinary stones in children and infants. Urol J, 2019. 16: 343.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30784036/
1096. Erkurt, B., *et al*. Treatment of renal stones with flexible ureteroscopy in preschool age children. Urolithiasis, 2014. 42: 241.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24374900/
1097. Mokhless, I.A., *et al*. Retrograde intrarenal surgery monotherapy versus shock wave lithotripsy for stones 10 to 20 mm in preschool children: a prospective, randomized study. J Urol, 2014. 191: 1496.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24679882/
1098. Saad, K.S., *et al*. Percutaneous Nephrolithotomy vs Retrograde Intrarenal Surgery for Large Renal Stones in Pediatric Patients: A Randomized Controlled Trial. J Urol, 2015. 194: 1716.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26165587/
1099. Bas, O., *et al*. Comparison of Retrograde Intrarenal Surgery and Micro-Percutaneous Nephrolithotomy in Moderately Sized Pediatric Kidney Stones. J Endourol, 2016. 30: 765.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26983791/
1100. He, Q., *et al*. Which is the best treatment of pediatric upper urinary tract stones among extracorporeal shockwave lithotripsy, percutaneous nephrolithotomy and retrograde intrarenal surgery: a systematic review. BMC Urol, 2019. 19: 98.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31640693/
1101. Casale, P., *et al*. Transperitoneal laparoscopic pyelolithotomy after failed percutaneous access in the pediatric patient. J Urol, 2004. 172: 680.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15247760/
1102. Ghani, K.R., *et al*. Robotic nephrolithotomy and pyelolithotomy with utilization of the robotic ultrasound probe. Int Braz J Urol, 2014. 40: 125.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24642160/
1103. Lee, R.S., *et al*. Early results of robot assisted laparoscopic lithotomy in adolescents. J Urol, 2007. 177: 2306.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17509345/
1104. Srivastava, A., *et al*. Laparoscopic Ureterolithotomy in Children: With and Without Stent - Initial Tertiary Care Center Experience with More Than 1-Year Follow-Up. Eur J Pediatr Surg, 2016.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26878339/
1105. Uson, A.C., *et al*. Ureteroceles in infants and children: a report based on 44 cases. Pediatrics, 1961. 27: 971.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13779382/
1106. Prewitt, L.H., Jr., *et al*. The single ectopic ureter. AJR Am J Roentgenol, 1976. 127: 941.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/998831/
1107. Ahmed, S., *et al*. Single-system ectopic ureters: a review of 12 cases. J Pediatr Surg, 1992. 27: 491.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1522464/
1108. Hecht, S., *et al*. Ectopic ureters in anorectal malformations. Pediatr Surg Int, 2019. 35: 1005.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31278478/
1109. Chwalla, R. The process of formation of cystic dilatation of the vesical end of the ureter and of diverticula at the ureteral ostium. Urol Cutan Ren 1927. 31: 499. [No abstract available].

1110. Stephens, D. Caecoureterocele and concepts on the embryology and aetiology of ureteroceles. Aust N Z J Surg, 1971. 40: 239.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5279434/
1111. Tokunaka, S., *et al*. Muscle dysplasia in megaureters. J Urol, 1984. 131: 383.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6699978/
1112. Zerin, J.M., *et al*. Single-system ureteroceles in infants and children: imaging features. Pediatr Radiol, 2000. 30: 139.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10755749/
1113. Monfort, G., *et al*. Surgical management of duplex ureteroceles. J Pediatr Surg, 1992. 27: 634.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1625138/
1114. Upadhyay, J., *et al*. Impact of prenatal diagnosis on the morbidity associated with ureterocele management. J Urol, 2002. 167: 2560.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11992089/
1115. Ellerker, A.G. The extravesical ectopic ureter. Br J Surg, 1958. 45: 344.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13536326/
1116. Pfister, C., *et al*. The value of endoscopic treatment for ureteroceles during the neonatal period. J Urol, 1998. 159: 1006.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9474217/
1117. Kwatra, N., *et al*. Scintigraphic features of duplex kidneys on DMSA renal cortical scans. Pediatr Radiol, 2013. 43: 1204.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23385361/
1118. Meneghesso, D., *et al*. Clinico-pathological correlation in duplex system ectopic ureters and ureteroceles: can preoperative work-up predict renal histology? Pediatr Surg Int, 2012. 28: 309.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22127487/
1119. Kocyigit, A., *et al*. Efficacy of magnetic resonance urography in detecting renal scars in children with vesicoureteral reflux. Pediatr Nephrol, 2014. 29: 1215.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24500707/
1120. Khrichenko, D., *et al*., Intra- and inter-observer variability of functional MR urography (fMRU) assessment in children. Pediatr Radiol. 2016. 46: 666.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26795619/
1121. Bellah, R.D., *et al*. Ureterocele eversion with vesicoureteral reflux in duplex kidneys: findings at voiding cystourethrography. AJR Am J Roentgenol, 1995. 165: 409.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7618568/
1122. Carrico, C., *et al*. Incontinence due to an infrasphincteric ectopic ureter: why the delay in diagnosis and what the radiologist can do about it. Pediatr Radiol, 1998. 28: 942.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9880638/
1123. Ehammer, T., *et al*. High resolution MR for evaluation of lower urogenital tract malformations in infants and children: feasibility and preliminary experiences. Eur J Radiol, 2011. 78: 388.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20138451/
1124. Sumfest, J.M., *et al*. Pseudoureterocele: potential for misdiagnosis of an ectopic ureter as a ureterocele. Br J Urol, 1995. 75: 401.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7735809/
1125. Figueroa, V.H., *et al*. Utility of MR urography in children suspected of having ectopic ureter. Pediatr Radiol, 2014. 44: 956.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24535117/
1126. Beganovic, A., *et al*. Ectopic ureterocele: long-term results of open surgical therapy in 54 patients. J Urol, 2007. 178: 251.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17499769/
1127. Byun, E., *et al*. A meta-analysis of surgical practice patterns in the endoscopic management of ureteroceles. J Urol, 2006. 176: 1871.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16945677/
1128. Chertin, B., *et al*. Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux associated with ureterocele. J Urol, 2007. 178: 1594.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17707044/
1129. Decter, R.M., *et al*. Individualized treatment of ureteroceles. J Urol, 1989. 142: 535.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2746775/
1130. Husmann, D., *et al*. Management of ectopic ureterocele associated with renal duplication: a comparison of partial nephrectomy and endoscopic decompression. J Urol, 1999. 162: 1406.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10492225/

1131. Castagnetti, M., *et al*. Management of duplex system ureteroceles in neonates and infants. Nat Rev Urol, 2009. 6: 307.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19498409/
1132. Monfort, G., *et al*. [Simplified treatment of ureteroceles]. Chir Pediatr, 1985. 26: 26.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3995671/
1133. Sander, J.C., *et al*. Outcomes of endoscopic incision for the treatment of ureterocele in children at a single institution. J Urol, 2015. 193: 662.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25167992/
1134. Andrioli, V., *et al*. Active surveillance for antenatally detected ureteroceles: Predictors of success. J Pediatr Urol, 2018. 14: 243.e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29580731/
1135. Han, M.Y., *et al*. Indications for nonoperative management of ureteroceles. J Urol, 2005. 174: 1652.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16148674/
1136. Mariyappa, B., *et al*. Management of duplex-system ureterocele. J Paediatr Child Health, 2014. 50: 96.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24372828/
1137. Adorisio, O., *et al*. Effectiveness of primary endoscopic incision in treatment of ectopic ureterocele associated with duplex system. Urology, 2011. 77: 191.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21168903/
1138. DeFoor, W., *et al*. Ectopic ureterocele: clinical application of classification based on renal unit jeopardy. J Urol, 2003. 169: 1092.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12576859/
1139. Jesus, L.E., *et al*. Clinical evolution of vesicoureteral reflux following endoscopic puncture in children with duplex system ureteroceles. J Urol, 2011. 186: 1455.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21862045/
1140. Husmann, D.A., *et al*. Ureterocele associated with ureteral duplication and a nonfunctioning upper pole segment: management by partial nephroureterectomy alone. J Urol, 1995. 154: 723.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7609163/
1141. Gran, C.D., *et al*. Primary lower urinary tract reconstruction for nonfunctioning renal moieties associated with obstructing ureteroceles. J Urol, 2005. 173: 198.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15592074/
1142. Gander, R., *et al*. Evaluation of the Initial Treatment of Ureteroceles. Urology, 2016. 89: 113.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26674749/
1143. Pohl, H.G. Recent advances in the management of ureteroceles in infants and children: Why less may be more. Curr Opin Urol, 2011. 21: 322.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/51386473/
1144. Villanueva, C.A. Open vs robotic infant ureteroureterostomy. J Pediatr Urol, 2019. 15: 390.e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31151858/
1145. Herz, D., *et al*. Robot-assisted laparoscopic management of duplex renal anomaly: Comparison of surgical outcomes to traditional pure laparoscopic and open surgery. J Pediatr Urol, 2016. 12: 44.e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26443241/
1146. Biles, M.J., *et al*. Innovation in Robotics and Pediatric Urology: Robotic Ureteroureterostomy for Duplex Systems with Ureteral Ectopia. J Endourol, 2016. 30: 1041.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27542552/
1147. Castagnetti, M., *et al*. Dismembered extravesical reimplantation of dilated upper pole ectopic ureters in duplex systems. J Pediatr Surg, 2013. 48: 459.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23414887/
1148. Esposito, C., *et al*. A comparison between laparoscopic and retroperitoneoscopic approach for partial nephrectomy in children with duplex kidney: a multicentric survey. World J Urol, 2016. 34: 939.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26577623/
1149. Cohen, S.A., *et al*. Examining trends in the treatment of ureterocele yields no definitive solution. J Pediatr Urol,2015. 11: 29.e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25459387/
1150. Roy Choudhury, S., *et al*. Spectrum of ectopic ureters in children. Pediatr Surg Int, 2008. 24: 819.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18463883/
1151. Lee, P.A., *et al*. Consensus statement on management of intersex disorders. International Consensus Conference on Intersex. Pediatrics, 2006. 118: e488.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16882788/

1152. Parliamentary Assembly, Council of Europe. Promoting the human rights of and eliminating discrimination against intersex people. 2017.
http://assembly.coe.int/nw/xml/XRef/Xref-XML2HTML-en.asp?fileid=24232
1153. Wolffenbuttel, K.P., *et al*. Gonadal dysgenesis in disorders of sex development: Diagnosis and surgical management. J Pediatr Urol, 2016. 12: 411.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27769830/
1154. Maggi, M., *et al*. Standard operating procedures: pubertas tarda/delayed puberty--male. J Sex Med, 2013. 10: 285.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22376050/
1155. Wales, J.K. Disordered pubertal development. Arch Dis Child Educ Pract Ed, 2012. 97: 9.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21278425/
1156. Lee, P.A., *et al*. Global Disorders of Sex Development Update since 2006: Perceptions, Approach and Care. Horm Res Paediatr, 2016. 85: 158.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26820577/
1157. Feldman, K.W., *et al*. Fetal phallic growth and penile standards for newborn male infants. J Pediatr, 1975. 86: 395.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1113226/
1158. Creighton, S., *et al*. Medical photography: ethics, consent and the intersex patient. BJU Int, 2002. 89: 67.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11849163/
1159. Biswas, K., *et al*. Imaging in intersex disorders. J Pediatr Endocrinol Metab, 2004. 17: 841.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15270401/
1160. Wright, N.B., *et al*. Imaging children with ambiguous genitalia and intersex states. Clin Radiol, 1995. 50: 823.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8536391/
1161. Chertin, B., *et al*. The use of laparoscopy in intersex patients. Pediatr Surg Int, 2006. 22: 405.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16521001/
1162. Denes, F.T., *et al*. Laparoscopic management of intersexual states. Urol Clin North Am, 2001. 28: 31.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11277066/
1163. Timing of elective surgery on the genitalia of male children with particular reference to the risks, benefits, and psychological effects of surgery and anesthesia. American Academy of Pediatrics. Pediatrics, 1996. 97: 590.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8632952/
1164. Mouriquand, P., *et al*. The ESPU/SPU standpoint on the surgical management of Disorders of Sex Development (DSD). J Pediatr Urol, 2014. 10: 8.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24528671/
1165. Wolffenbuttel K.P. *et al*. Open letter to the Council of Europe. J Pediatr Urol, 2018. 14: 4.
https://www.jpurol.com/article/S1477-5131(18)30060-3/fulltext
1166. van der Zwan, Y.G., *et al*. Gonadal maldevelopment as risk factor for germ cell cancer: towards a clinical decision model. Eur Urol, 2015. 67: 692.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25240975/
1167. Cools, M., *et al*. Germ cell tumors in the intersex gonad: old paths, new directions, moving frontiers. Endocr Rev, 2006. 27: 468.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16735607/
1168. Berte, N., *et al*. Long-term renal outcome in infants with congenital lower urinary tract obstruction. Prog Urol, 2018. 28: 596.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29980359/
1169. Malin, G., *et al*. Congenital lower urinary tract obstruction: a population-based epidemiological study. BJOG, 2012. 119: 1455.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22925164/
1170. Ruano, R., *et al*. Lower urinary tract obstruction: fetal intervention based on prenatal staging. Pediatr Nephrol, 2017. 32: 1871.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28730376/
1171. Johnson, M.P., *et al*. Natural History of Fetal Lower Urinary Tract Obstruction with Normal Amniotic Fluid Volume at Initial Diagnosis. Fetal Diagn Ther, 2017. 63: 821.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/224239/
1172. Fontanella, F., *et al*. Fetal megacystis: a lot more than LUTO. Ultrasound Obstet Gynecol, 2019. 53: 779.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30043466/
1173. Taghavi, K., *et al*. Fetal megacystis: A systematic review. J Pediatr Urol, 2017. 13: 7.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27889224/

1174. Fontanella, F., *et al*. Antenatal staging of congenital lower urinary tract obstruction. Ultrasound Obstet Gynecol, 2019. 53: 520.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29978555/
1175. Chen, L., *et al*. Outcomes in fetuses diagnosed with megacystis: Systematic review and meta-analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2019. 233: 120.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30594021/
1176. Hennus, P.M., *et al*. A systematic review on the accuracy of diagnostic procedures for infravesical obstruction in boys. PLoS One, 2014. 9: e85474.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24586242/
1177. Hodges, S.J., *et al*. Posterior urethral valves. SciWorldJ, 2009. 9: 1119.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19838598/
1178. Thakkar, D., *et al*. Epidemiology and demography of recently diagnosed cases of posterior urethral valves. Pediatr Res, 2014. 76: 560.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25198372/
1179. Young, H.H., *et al*. Congenital obstruction of the posterior urethra. J Urol, 3: 289-365, 1919. J Urol, 2002. 167: 265.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11743334/
1180. Rosenfeld, B., *et al*. Type III posterior urethral valves: presentation and management. J Pediatr Surg, 1994. 29: 81.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8120770/
1181. Stephens, F.D., *et al*. Pathogenesis of the prune belly syndrome. J Urol, 1994. 152: 2328.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7966734/
1182. Roy, S., *et al*. [Contribution of ultrasound signs for the prenatal diagnosis of posterior urethral valves: Experience of 3years at the maternity of the Bicetre Hospital]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 2016. 45: 478.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25980903/
1183. Cheung, K.W., *et al*. Congenital urinary tract obstruction. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2019. 58: 78.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30819578/
1184. Kajbafzadeh, A.M., *et al*. Comparison of magnetic resonance urography with ultrasound studies in detection of fetal urogenital anomalies. J Pediatr Urol, 2008. 4: 32.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18631889/
1185. Pico, H., *et al*. Contribution of the foetal uro-MRI in the prenatal diagnosis of uronephropathies. Diagn Interv Imaging, 2014. 95: 573.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24637205/
1186. Calvo-Garcia, M.A. Imaging Evaluation of Fetal Megacystis: How Can Magnetic Resonance Imaging Help? Semin Ultrasound CT MR, 2015. 36: 537.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26614135/
1187. Churchill, B.M., *et al*. Emergency treatment and long-term follow-up of posterior urethral valves. Urol Clin North Am, 1990. 17: 343.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2186540/
1188. Hoover, D.L., *et al*. Posterior urethral valves, unilateral reflux and renal dysplasia: a syndrome. J Urol, 1982. 128: 994.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7176067/
1189. Rittenberg, M.H., *et al*. Protective factors in posterior urethral valves. J Urol, 1988. 140: 993.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3139895/
1190. Cuckow, P.M., *et al*. Long-term renal function in the posterior urethral valves, unilateral reflux and renal dysplasia syndrome. J Urol, 1997. 158: 1004.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9258130/
1191. Kleppe, S., *et al*. Impact of prenatal urinomas in patients with posterior urethral valves and postnatal renal function. J Perinat Med, 2006. 34: 425.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16965232/
1192. Heikkila, J., *et al*. Posterior Urethral Valves are Often Associated With Cryptorchidism and Inguinal Hernias. J Urol, 2008. 180: 715.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18554641/
1193. Wong, J., *et al*. Why do undescended testes and posterior urethral valve occur together? Pediatric Surgery International, 2016. 32: 509.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27072813/

1194. Fontanella, F., *et al*. Fetal megacystis: prediction of spontaneous resolution and outcome. Ultrasound Obstet Gynecol, 2017. 50: 458.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28133847/
1195. Kagan, K.O., *et al*. The 11-13-week scan: diagnosis and outcome of holoprosencephaly, exomphalos and megacystis. Ultrasound Obstet Gynecol, 2010. 36: 10.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20564304/
1196. Brennan, S., *et al*. Evaluation of fetal kidney growth using ultrasound: A systematic review. Eur J Radiol, 2017. 96: 55.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29103476/
1197. Freedman, A.L., *et al*. Fetal therapy for obstructive uropathy: past, present.future? Pediatr Nephrol, 2000. 14: 167.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10684370/
1198. Abdennadher, W., *et al*. Fetal urine biochemistry at 13-23 weeks of gestation in lower urinary tract obstruction: criteria for in-utero treatment. Ultrasound Obstet Gynecol, 2015. 46: 306.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25412852/
1199. Ibirogba, E.R., *et al*. Fetal lower urinary tract obstruction: What should we tell the prospective parents? Prenat Diagn, 2020. 40: 661.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32065667/
1200. Dębska, M., *et al*. Early vesico-amniotic shunting - does it change the prognosis in fetal lower urinary tract obstruction diagnosed in the first trimester? Ginekol Pol, 2017. 88: 486.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29057434/
1201. Morris, R.K., *et al*. Percutaneous vesicoamniotic shunting versus conservative management for fetal lower urinary tract obstruction (PLUTO): a randomised trial. Lancet, 2013. 382: 1496.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23953766/
1202. Nassr, A.A., *et al*. Effectiveness of vesicoamniotic shunt in fetuses with congenital lower urinary tract obstruction: an updated systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol, 2017. 49: 696.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27270578/
1203. Sananes, N., *et al*. Urological fistulas after fetal cystoscopic laser ablation of posterior urethral valves: surgical technical aspects. Ultrasound Obstet Gynecol, 2015. 45: 183.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24817027/
1204. Dębska, M., *et al*. Balloon catheterization in fetal lower urinary tract obstruction: an observational study of 10 fetuses. Ultrasound Obstet Gynecol, 2019.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31763721/
1205. Babu, R., *et al*. Early outcome following diathermy versus cold knife ablation of posterior urethral valves. J Pediatr Urol,2013. 9: 7.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22417679/
1206. Sarhan, O., *et al*. Surgical complications of posterior urethral valve ablation: 20 years experience. J Pediatr Surg, 2010. 45: 2222.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21034948/
1207. Shirazi, M., *et al*. Which patients are at higher risk for residual valves after posterior urethral valve ablation? Korean J Urol, 2014. 55: 64.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24466400/
1208. Nawaz, G., *et al*. Justification For Re-Look Cystoscopy After Posterior Urethral Valve Fulguration. JAMC, 2017. 29: 30.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28712168/
1209. Smeulders, N., *et al*. The predictive value of a repeat micturating cystourethrogram for remnant leaflets after primary endoscopic ablation of posterior urethral valves. J Pediatr Urol, 2011. 7: 203.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20537589/
1210. Krahn, C.G., *et al*. Cutaneous vesicostomy in the young child: indications and results. Urology, 1993. 41: 558.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8516992/
1211. Sharifiaghdas, F., *et al*. Can transient resting of the bladder with vesicostomy reduce the need for a major surgery in some patients? J Pediatr Urol, 2019. 15: 379.e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31060966/
1212. Kim, Y.H., *et al*. Comparative urodynamic findings after primary valve ablation, vesicostomy or proximal diversion. J Urol, 1996. 156: 673.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8683757/

1213. Podesta, M., *et al*. Bladder function associated with posterior urethral valves after primary valve ablation or proximal urinary diversion in children and adolescents. J Urol, 2002. 168: 1830.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12352370/
1214. Chua, M.E., *et al*. Impact of Adjuvant Urinary Diversion versus Valve Ablation Alone on Progression from Chronic to End Stage Renal Disease in Posterior Urethral Valves: A Single Institution 15-Year Time-to-Event Analysis. J Urol, 2018.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29061539/
1215. Novak, M.E., *et al*. Single-stage reconstruction of urinary tract after loop cutaneous ureterostomy. Urology, 1978. 11: 134.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/628990/
1216. Sober, I. Pelvioureterostomy-en-Y. J Urol, 1972. 107: 473.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5010719/
1217. Williams, D.I., *et al*. Ring ureterostomy. Br J Urol, 1975. 47: 789.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1222345/
1218. Ghanem, M.A., *et al*. Long-term followup of bilateral high (sober) urinary diversion in patients with posterior urethral valves and its effect on bladder function. J Urol, 2005. 173: 1721.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15821568/
1219. Scott, J.E. Management of congenital posterior urethral valves. Br J Urol, 1985. 57: 71.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3971107/
1220. Mukherjee, S., *et al*. What is the effect of circumcision on risk of urinary tract infection in boys with posterior urethral valves? J Pediatr Surg, 2009. 44: 417.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19231547/
1221. Casey, J.T., *et al*. Early administration of oxybutynin improves bladder function and clinical outcomes in newborns with posterior urethral valves. J Urol, 2012. 188: 1516.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22910256/
1222. Cozzi, D.A., *et al*. Posterior urethral valves: relationship between vesicoureteral reflux and renal function. Urology, 2011. 77: 1209.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21109298/
1223. Heikkila, J., *et al*. Long-term risk of end stage renal disease in patients with posterior urethral valves. J Urol, 2011. 186: 2392.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22014822/
1224. Bellinger, M.F. Ureterocystoplasty: a unique method for vesical augmentation in children. J Urol, 1993. 149: 811.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8455246/
1225. Koff, S.A., *et al*. The valve bladder syndrome: pathophysiology and treatment with nocturnal bladder emptying. J Urol, 2002. 167: 291.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11743343/
1226. Nguyen, M.T., *et al*. Overnight catheter drainage in children with poorly compliant bladders improves post-obstructive diuresis and urinary incontinence. J Urol, 2005. 174: 1633.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16148670/
1227. Holmdahl, G. Bladder dysfunction in boys with posterior urethral valves. Scand J Urol Nephrol Suppl, 1997. 188: 1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9458522/
1228. Neel, K.F. Feasibility and outcome of clean intermittent catheterization for children with sensate urethra. Can Urol Assoc J, 2010. 4: 403.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21191500/
1229. King, T., *et al*. Mitrofanoff for valve bladder syndrome: Effect on urinary tract and renal function. J Urol, 2014. 191: 1517.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24679888
1230. Coleman, R., *et al*. Nadir creatinine in posterior urethral valves: How high is low enough? J Pediatr Urol,2015. 11: 356.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26292912
1231. Sarhan, O., *et al*. Prognostic value of serum creatinine levels in children with posterior urethral valves treated by primary valve ablation. Urology, 2009. 74: S267.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19581129
1232. Akdogan, B., *et al*. Significance of age-specific creatinine levels at presentation in posterior urethral valve patients. J Pediatr Urol, 2006. 2: 446.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18947654/

1233. Lemmens, A.S., *et al*. Population-specific serum creatinine centiles in neonates with posterior urethral valves already predict long-term renal outcome. J Mater-Fetal Neonatal Med, 2015. 28: 1026.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25000449/
1234. Odeh, R., *et al*. Predicting Risk of Chronic Kidney Disease in Infants and Young Children at Diagnosis of Posterior Urethral Valves: Initial Ultrasound Kidney Characteristics and Validation of Parenchymal Area as Forecasters of Renal Reserve. J Urol, 2016. 196: 862.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27017936
1235. Jalkanen, J., *et al*. Controlled Outcomes for Achievement of Urinary Continence among Boys Treated for Posterior Urethral Valves. J Urol, 2016. 196: 213.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26964916/
1236. Smith, G.H., *et al*. The long-term outcome of posterior urethral valves treated with primary valve ablation and observation. J Urol, 1996. 155: 1730.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8627873/
1237. Concodora, C.W., *et al*. The Role of Video Urodynamics in the Management of the Valve Bladder. Current Urology Reports, 2017. 18: 24.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28233231/
1238. Capitanucci, M.L., *et al*. Long-term bladder function followup in boys with posterior urethral valves: Comparison of noninvasive vs invasive urodynamic studies. J Urol, 2012. 188: 953.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22819111/
1239. Kim, Y.H., *et al*. Management of posterior urethral valves on the basis of urodynamic findings. J Urol, 1997. 158: 1011.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9258132/
1240. Misseri, R., *et al*. Myogenic failure in posterior urethral valve disease: real or imagined? J Urol, 2002. 168: 1844.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12352373/
1241. Abraham, M.K., *et al*. Role of alpha adrenergic blocker in the management of posterior urethral valves. Pediatr Surg Int, 2009. 25: 1113.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19727771/
1242. Skenazy, J., *et al*. 1618 Alpha adrenergic blockade in neonates with posterior urethral valves. The J Urol, 2012. 187: e654.
https://www.auajournals.org/doi/10.1016/j.juro.2012.02.1413
1243. DeFoor, W., *et al*. Risk Factors for End Stage Renal Disease in Children With Posterior Urethral Valves. J Urol, 2008. 180: 1705.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18708224/
1244. Ansari, M.S., *et al*. Risk factors for progression to end-stage renal disease in children with posterior urethral valves. J Pediatr Urol,2010. 6: 261.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19833558/
1245. Fine, M.S., *et al*. Posterior urethral valve treatments and outcomes in children receiving kidney transplants. J Urol, 2011. 185: 2507.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21527196/
1246. Kamal, M.M., *et al*. Impact of posterior urethral valves on pediatric renal transplantation: a single-center comparative study of 297 cases. Pediatr Transplant, 2011. 15: 482.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21599816/
1247. Lopez Pereira, P., *et al*. Long-term bladder function, fertility and sexual function in patients with posterior urethral valves treated in infancy. J Pediatr Urol,2013. 9: 38.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22154080/
1248. Woodhouse, C.R., *et al*. Sexual function and fertility in patients treated for posterior urethral valves. J Urol, 1989. 142: 586.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2746783/
1249. Taskinen, S., *et al*. Effects of posterior urethral valves on long-term bladder and sexual function. Nar Rev Urol, 2012. 9: 699.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23147930/
1250. Arena, S., *et al*. Anterior urethral valves in children: an uncommon multipathogenic cause of obstructive uropathy. Pediatr Surg Int, 2009. 25: 613.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19517125/
1251. Firlit, R.S., *et al*. Obstructing anterior urethral valves in children. J Urol, 1978. 119: 819.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/566334/
1252. Zia-ul-Miraj, M. Anterior urethral valves: a rare cause of infravesical obstruction in children. J Pediatr Surg, 2000. 35: 556.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10770380/

1253. Routh, J.C., *et al*. Predicting renal outcomes in children with anterior urethral valves: a systematic review. J Urol, 2010. 184: 1615.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20728183/
1254. Adam, A., *et al*. Congenital anterior urethral diverticulum: antenatal diagnosis with subsequent neonatal endoscopic management. Urology, 2015. 85: 914.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25704997/
1255. Gupta, D.K., *et al*. Congenital anterior urethral diverticulum in children. Pediatr Surg Int, 2000. 16: 565.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11149395/
1256. Rawat, J., *et al*. Congenital anterior urethral valves and diverticula: diagnosis and management in six cases. Afr J Paediatr Surg, 2009. 6: 102.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19661640/
1257. Cruz-Diaz, O., *et al*. Anterior urethral valves: not such a benign condition. Front Pediatr, 2013. 1: 35.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24400281/
1258. Quoraishi, S.H., *et al*. Congenital anterior urethral diverticulum in a male teenager: a case report and review of the literature. Case Rep Urol, 2011. 2011: 738638.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22606624/
1259. Maizels, M., *et al*. Cowper's syringocele: a classification of dilatations of Cowper's gland duct based upon clinical characteristics of 8 boys. J Urol, 1983. 129: 111.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6827661/
1260. Melquist, J., *et al*. Current diagnosis and management of syringocele: a review. Int Braz J Urol, 2010. 36: 3.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20202229/
1261. Campobasso, P., *et al*. Cowper's syringocele: an analysis of 15 consecutive cases. Arch Dis Child, 1996. 75: 71.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8813875/
1262. Bevers, R.F., *et al*. Cowper's syringocele: symptoms, classification and treatment of an unappreciated problem. J Urol, 2000. 163: 782.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10687976/
1263. Dewan, P.A., *et al*. Congenital urethral obstruction: Cobb's collar or prolapsed congenital obstructive posterior urethral membrane (COPUM). Br J Urol, 1994. 73: 91.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8298906/
1264. Nonomura, K., *et al*. Impact of congenital narrowing of the bulbar urethra (Cobb's collar) and its transurethral incision in children. Eur Urol, 1999. 36: 144.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10420036/
1265. Gonzalez, R., *et al*. Urethral atresia: long-term outcome in 6 children who survived the neonatal period. J Urol, 2001. 165: 2241.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11371953/
1266. Passerini-Glazel, G., *et al*. The P.A.D.U.A. (progressive augmentation by dilating the urethra anterior) procedure for the treatment of severe urethral hypoplasia. J Urol, 1988. 140: 1247.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2972844/
1267. Freedman, A.L., *et al*. Long-term outcome in children after antenatal intervention for obstructive uropathies. Lancet, 1999. 354: 374.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10437866/
1268. Downs, R.A. Congenital polyps of the prostatic urethra. A review of the literature and report of two cases. Br J Urol, 1970. 42: 76.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5435705/
1269. Natsheh, A., *et al*. Fibroepithelial polyp of the bladder neck in children. Pediatr Surg Int, 2008. 24: 613.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18097674/
1270. Akbarzadeh, A., *et al*. Congenital urethral polyps in children: report of 18 patients and review of literature. J Pediatr Surg, 2014. 49: 835.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24851781/
1271. Parrott, T.S., *et al*., The bladder and urethra, In: Embryology for surgeons : the embryological basis for the treatment of congenital anomalies 2nd ed., J.E. Skandalakis & S.W. Gray, Editors. 1994, Williams & Wilkins: Baltimore.
1272. Atala, A., *et al*. Patent urachus and urachal cysts. Gellis & Kagan's current pediatric therapy. Philadelphia: WB Saunders, 1993: 386.
1273. Gearhart JP, J.R., Urachal abnormalities, In: Campbell's urology 7th edn., P.C. Walsh., A.B. Retik & E.D. Vaughan, Editors. 1998, WB Saunders: Philadelphia.

1274. Moore, K.L., The urogenital system, In: The Developing Human 3rd edn., K.L. Moore, Editor. 1982, Elsevier Health Sciences: Philadelphia.
1275. Berman, S.M., *et al*. Urachal remnants in adults. Urology, 1988. 31: 17.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3122397/
1276. Metwalli, Z.A., *et al*. Imaging features of intravesical urachal cysts in children. Pediatr Radiol, 2013. 43: 978.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23370693/
1277. Yohannes, P., *et al*. Laparoscopic radical excision of urachal sinus. J Endourol, 2003. 17: 475.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14565877/
1278. Robert, Y., *et al*. Urachal remnants: sonographic assessment. J Clin Ultrasound, 1996. 24: 339.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8873855/
1279. Stopak, J.K., *et al*. Trends in surgical management of urachal anomalies. J Pediatr Surg, 2015. 50: 1334.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26227313/
1280. Rubin., A.A., Handbook of Congenital Malformations. 1967, Philadelphia. PA.
1281. Nix, J.T., *et al*. Congenital patent urachus. J Urol, 1958. 79: 264.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13514877/
1282. Blichert-Toft, M., *et al*. Congenital patient urachus and acquired variants. Diagnosis and treatment. Review of the literature and report of five cases. Acta Chir Scand, 1971. 137: 807.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5148862/
1283. Holten, I., *et al*. The ultrasonic diagnosis of urachal anomalies. Australas Radiol, 1996. 40: 2.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8838878/
1284. Copp, H.L., *et al*. Clinical presentation and urachal remnant pathology: implications for treatment. J Urol, 2009. 182: 1921.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19695622/
1285. Galati, V., *et al*. Management of urachal remnants in early childhood. J Urol, 2008. 180: 1824.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18721938/
1286. Lipskar, A.M., *et al*. Nonoperative management of symptomatic urachal anomalies. J Pediatr Surg, 2010. 45: 1016.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20438945/
1287. Dethlefs, C.R., *et al*. Conservative management of urachal anomalies. J Pediatr Surg, 2019. 54: 1054.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30867097/
1288. McCollum, M.O., *et al*. Surgical implications of urachal remnants: Presentation and management. J Pediatr Surg, 2003. 38: 798.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12720197/
1289. Yiee, J.H., *et al*. A diagnostic algorithm for urachal anomalies. J Pediatr Urol, 2007. 3: 500.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18947803/
1290. Naiditch, J.A., *et al*. Current diagnosis and management of urachal remnants. J Pediatr Surg, 2013. 48: 2148.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24094971/
1291. Ward, T.T., *et al*. Infected urachal remnants in the adult: case report and review. Clin Infect Dis, 1993. 16: 26.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8448315/
1292. al-Hindawi, M.K., *et al*. Benign non-infected urachal cyst in an adult: review of the literature and a case report. Br J Radiol, 1992. 65: 313.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1581788/
1293. Choi, Y.J., *et al*. Urachal anomalies in children: a single center experience. Yonsei Med J, 2006. 47: 782.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17191305/
1294. Ashley, R.A., *et al*. Urachal anomalies: a longitudinal study of urachal remnants in children and adults. J Urol, 2007. 178: 1615.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17707039/
1295. Lane, V. Congenital patent urachus associated with complete (hypospadiac(duplication of the urethra and solitary crossed renal ectopia. J Urol, 1982. 127: 990.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7087008/
1296. Suita, S., *et al*. Urachal remnants. Semin Pediatr Surg, 1996. 5: 107.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9138709/

1297. Newman, B.M., *et al*. Advances in the management of infected urachal cysts. J Pediatr Surg, 1986. 21: 1051.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3794969/
1298. Little, D.C., *et al*. Urachal anomalies in children: the vanishing relevance of the preoperative voiding cystourethrogram. J Pediatr Surg, 2005. 40: 1874.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16338309/
1299. Herr, H.W., *et al*. Urachal carcinoma: contemporary surgical outcomes. J Urol, 2007. 178: 74.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17499279/
1300. Nogueras-Ocaña, M., *et al*. Urachal anomalies in children: surgical or conservative treatment? J Pediatr Urol, 2014. 10: 522.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24321777/
1301. Zieger, B., *et al*. Sonomorphology and involution of the normal urachus in asymptomatic newborns. Pediatr Radiol, 1998. 28: 156.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9561533/
1302. Sato, H., *et al*. The current strategy for urachal remnants. Pediatr Surg Int, 2015. 31: 581.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25896294/
1303. Gregory, G.C., *et al*. Laparoscopic management of urachal cyst associated with umbilical hernia. Hernia, 2011. 15: 93.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20069440/
1304. Block, R.I., *et al*. Are anesthesia and surgery during infancy associated with altered academic performance during childhood? Anesthesiology, 2012. 117: 494.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22801049/
1305. DiMaggio, C., *et al*. Early childhood exposure to anesthesia and risk of developmental and behavioral disorders in a sibling birth cohort. Anesth Analg, 2011. 113: 1143.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21415431/
1306. Gleason, J.M., *et al*. A comprehensive review of pediatric urachal anomalies and predictive analysis for adult urachal adenocarcinoma. J Urol, 2015. 193: 632.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25219697/
1307. Sheldon, C.A., *et al*. Malignant urachal lesions. J Urol, 1984. 131: 1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6361280/
1308. Ueno, T., *et al*. Urachal anomalies: ultrasonography and management. J Pediatr Surg, 2003. 38: 1203.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12891493/
1309. Molina, J.R., *et al*. Predictors of survival from urachal cancer: a Mayo Clinic study of 49 cases. Cancer, 2007. 110: 2434.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17932892/
1310. Ashley, R.A., *et al*. Urachal carcinoma: clinicopathologic features and long-term outcomes of an aggressive malignancy. Cancer, 2006. 107: 712.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16826585/
1311. Arora, H., *et al*. Diagnosis and Management of Urachal Anomalies in Children. Curr Bladder Dysf Rep, 2015. 10: 256.
https://www.researchgate.net/publication/282953559
1312. Heuga, B., *et al*. [Management of urachal remnants in children: Is surgical excision mandatory?]. Prog Urol, 2015. 25: 603.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26094100/
1313. Saltsman, J.A., *et al*. Urothelial neoplasms in pediatric and young adult patients: A large single-center series. J Pediatr Surg, 2018. 53: 306.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29221636/
1314. Chu, S., *et al*. Transitional Cell Carcinoma in the Pediatric Patient: A Review of the Literature. Urology, 2016. 91: 175.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26802795/
1315. Caione, P., *et al*. Nonmuscular Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder in Pediatric and Young Adult Patients: Age-related Outcomes. Urology, 2017. 99: 215.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27450943/
1316. Hoenig, D.M., *et al*. Transitional cell carcinoma of the bladder in the pediatric patient. J Urol, 1996. 156: 203.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8648805/
1317. Kutarski, P.W., *et al*. Transitional cell carcinoma of the bladder in young adults. Br J Urol, 1993. 72: 749.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8281408/

1318. Jaworski, D., *et al*. Diagnostic difficulties in cases of papillary urothelial neoplasm of low malignant potential, urothelial proliferation of uncertain malignant potential, urothelial dysplasia and urothelial papilloma: A review of current literature. Ann Diagn Pathol, 2019. 40: 182.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29395466/
1319. Song, D., *et al*. Inflammatory myofibroblastic tumor of urinary bladder with severe hematuria: A Case report and literature review. Medicine (Baltimore), 2019. 98: e13987.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30608442/
1320. Teoh, J.Y., *et al*. Inflammatory myofibroblastic tumors of the urinary bladder: a systematic review. Urology, 2014. 84: 503.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25168523/
1321. Collin, M., *et al*. Inflammatory myofibroblastic tumour of the bladder in children: a review. J Pediatr Urol, 2015. 11: 239.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25982020/
1322. Wang, X., *et al*. Malignant Inflammatory Myofibroblastic Tumor of the Urinary Bladder in a 14-Year-Old Boy. J Pediatr Hematol Oncol, 2015. 37: e402.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26207771/
1323. Houben, C.H., *et al*. Inflammatory myofibroblastic tumor of the bladder in children: what can be expected? Pediatr Surg Int, 2007. 23: 815.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17443333/
1324. Alezra, E., *et al*. [Complete resolution of inflammatory myofibroblastic tumor of the bladder after antibiotic therapy]. Arch Pediatr, 2016. 23: 612.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27102996/
1325. Sparks, S., *et al*. Eosinophilic cystitis in the pediatric population: a case series and review of the literature. J Pediatr Urol, 2013. 9: 738.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23391564/
1326. Kopf, A., *et al*. [Eosinophilic cystitis of allergic origin]. Presse Med, 1984. 13: 83.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6229734/
1327. Tsakiri, A., *et al*. Eosinophilic cystitis induced by penicillin. Int Urol Nephrol, 2004. 36: 159.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15368685/
1328. Zhou, A.G., *et al*. Mass Forming Eosinophilic Cystitis in Pediatric Patients. Urology, 2017. 101: 139.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27840250/
1329. Thompson, R.H., *et al*. Clinical manifestations and functional outcomes in children with eosinophilic cystitis. J Urol, 2005. 174: 2347.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16280840/
1330. Claps, A., *et al*. How should eosinophilic cystitis be treated in patients with chronic granulomatous disease? Pediatr Nephrol, 2014. 29: 2229.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25037864/
1331. Heidenreich, A., *et al*. Nephrogenic adenoma: A rare bladder tumor in children. Eur Urol, 1999. 36: 348.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10473997/
1332. Kao, C.S., *et al*. Nephrogenic adenomas in pediatric patients: a morphologic and immunohistochemical study of 21 cases. Pediatr Dev Pathol, 2013. 16: 80.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23597251/
1333. Franke, E.I., *et al*. Nephrogenic adenoma in the augmented bladder. J Urol, 2011. 186: 1586.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21862049/
1334. Papali, A.C., *et al*. A review of pediatric glans malformations: a handy clinical reference. J Urol, 2008. 180: 1737.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18721953/
1335. Eisner, B.H., *et al*. Pediatric penile tumors of mesenchymal origin. Urology, 2006. 68: 1327.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17169655/
1336. Ealai, P.A., *et al*. Penile epidermal inclusion cyst: a rare location. BMJ Case Rep, 2015. 2015.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26290567/
1337. De Mendonça, R.R., *et al*. Mucoid cyst of the penis: Case report and literature review. Can Urol Assoc J, 2010. 4: E155.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21749810/
1338. Syed, M.M.A., *et al*. Median raphe cyst of the penis: a case report and review of the literature. J Med Case Rep, 2019. 13: 214.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31301740/
1339. Shao, I.H., *et al*. Male median raphe cysts: serial retrospective analysis and histopathological classification. Diagn Pathol, 2012. 7: 121.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22978603/

1340. Sonthalia, S., *et al*. Smegma Pearls in Young Uncircumcised Boys. Pediatr Dermatol, 2016. 33: e186.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27071486/
1341. Ramos, L.M., *et al*. Venous malformation of the glans penis: efficacy of treatment with neodymium:yttruim-aluminum-garnet laser. Urology, 1999. 53: 779.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10197856/
1342. Shah, S.D., *et al*. Rebound Growth of Infantile Hemangiomas After Propranolol Therapy. Pediatrics, 2016. 137.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26952504/
1343. Dagur, G., *et al*. Unusual Glomus Tumor of the Penis. Curr Urol, 2016. 9: 113.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27867327/
1344. Saito, T. Glomus tumor of the penis. Int J Urol, 2000. 7: 115.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10750892/
1345. Dwosh, J., *et al*. Neurofibroma involving the penis in a child. J Urol, 1984. 132: 988.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6436512/
1346. Taib, F., *et al*. Infantile fibrosarcoma of the penis in a 2-year-old boy. Urology, 2012. 80: 931.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22854139/
1347. Hu, J., *et al*. Congenital primary penile teratoma in a child. Urology, 2014. 83: 1404.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24767514/
1348. Smeltzer, D.M., *et al*. Primary lymphedema in children and adolescents: a follow-up study and review. Pediatrics, 1985. 76: 206.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4022694/
1349. Brorson, H. Adipose tissue in lymphedema: the ignorance of adipose tissue in lymphedema. Lymphology, 2004. 37: 175.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15693531/
1350. Schook, C.C., *et al*. Male genital lymphedema: clinical features and management in 25 pediatric patients. J Pediatr Surg, 2014. 49: 1647.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25475811/
1351. Vricella, G.J., *et al*. Granulomatous lymphangitis. J Urol, 2013. 190: 1052.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23773564/
1352. Sackett, D.D., *et al*. Isolated penile lymphedema in an adolescent male: a case of metastatic Crohn's disease. J Pediatr Urol, 2012. 8: e55.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22507210/
1353. Bolt, R.J., *et al*. Congenital lymphoedema of the genitalia. Eur J Pediatr, 1998. 157: 943.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9835443/
1354. Dandapat, M.C., *et al*. Elephantiasis of the penis and scrotum. A review of 350 cases. Am J Surg, 1985. 149: 686.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3993854/
1355. McAninch, J.W., *et al*. Renal reconstruction after injury. J Urol, 1991. 145: 932.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2016804/
1356. McAleer, I.M., *et al*. Genitourinary trauma in the pediatric patient. Urology, 1993. 42: 563.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8236601/
1357. Miller, R.C., *et al*. The incidental discovery of occult abdominal tumors in children following blunt abdominal trauma. J Trauma, 1966. 6: 99.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5901856/
1358. Moore, E.E., *et al*. Organ injury scaling: spleen, liver, and kidney. J Trauma, 1989. 29: 1664.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2593197/
1359. Stalker, H.P., *et al*. The significance of hematuria in children after blunt abdominal trauma. AJR Am J Roentgenol, 1990. 154: 569.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2106223/
1360. Mee, S.L., *et al*. Radiographic assessment of renal trauma: a 10-year prospective study of patient selection. J Urol, 1989. 141: 1095.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2709493/
1361. Stein, J.P., *et al*. Blunt renal trauma in the pediatric population: indications for radiographic evaluation. Urology, 1994. 44: 406.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8073555/
1362. Gaither, T.W., *et al*. Missed Opportunities to Decrease Radiation Exposure in Children with Renal Trauma. J Urol, 2018. 199: 552.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28899768/

1363. LeeVan, E., *et al*. Management of pediatric blunt renal trauma: A systematic review. J Trauma Acute Care Surg, 2016. 80: 519.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26713980/
1364. Radmayr, C., *et al*. Blunt renal trauma in children: 26 years clinical experience in an alpine region. Eur Urol, 2002. 42: 297.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12234516/
1365. Hagedorn, J.C., *et al*. Pediatric blunt renal trauma practice management guidelines: Collaboration between the Eastern Association for the Surgery of Trauma and the Pediatric Trauma Society. J Trauma Acute Care Surg, 2019. 86: 916.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30741880/
1366. Presti, J.C., Jr., *et al*. Ureteral and renal pelvic injuries from external trauma: diagnosis and management. J Trauma, 1989. 29: 370.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2926851/
1367. Mulligan, J.M., *et al*. Ureteropelvic junction disruption secondary to blunt trauma: excretory phase imaging (delayed films) should help prevent a missed diagnosis. J Urol, 1998. 159: 67.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9400439/
1368. al-Ali, M., *et al*. The late treatment of 63 overlooked or complicated ureteral missile injuries: the promise of nephrostomy and role of autotransplantation. J Urol, 1996. 156: 1918.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8911355/
1369. Fernandez Fernandez, A., *et al*. Blunt traumatic rupture of the high right ureter, repaired with appendix interposition. Urol Int, 1994. 53: 97.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7801425/
1370. Sivit, C.J., *et al*. CT diagnosis and localization of rupture of the bladder in children with blunt abdominal trauma: significance of contrast material extravasation in the pelvis. AJR Am J Roentgenol, 1995. 164: 1243.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7717239/
1371. Hochberg, E., *et al*. Bladder rupture associated with pelvic fracture due to blunt trauma. Urology, 1993. 41: 531.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8516988/
1372. Haas, C.A., *et al*. Limitations of routine spiral computerized tomography in the evaluation of bladder trauma. J Urol, 1999. 162: 51.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10379738/
1373. Volpe, M.A., *et al*. Is there a difference in outcome when treating traumatic intraperitoneal bladder rupture with or without a suprapubic tube? J Urol, 1999. 161: 1103.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10081847/
1374. Richardson, J.R., Jr., *et al*. Non-operative treatment of the ruptured bladder. J Urol, 1975. 114: 213.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1159910/
1375. Cass, A.S., *et al*. Urethral injury due to external trauma. Urology, 1978. 11: 607.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/675928/
1376. Pokorny, M., *et al*. Urological injuries associated with pelvic trauma. J Urol, 1979. 121: 455.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/439217/
1377. Elliott, D.S., *et al*. Long-term followup and evaluation of primary realignment of posterior urethral disruptions. J Urol, 1997. 157: 814.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9072573/
1378. Boone, T.B., *et al*. Postpubertal genitourinary function following posterior urethral disruptions in children. J Urol, 1992. 148: 1232.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1404642/
1379. Koraitim, M.M. Posttraumatic posterior urethral strictures in children: a 20-year experience. J Urol, 1997. 157: 641.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8996388/
1380. Baradaran, N., *et al*. Long-term follow-up of urethral reconstruction for blunt urethral injury at a young age: urinary and sexual quality of life outcomes. J Pediatr Urol, 2019. 15: 224.e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30967356/
1381. Avanoglu, A., *et al*. Posterior urethral injuries in children. Br J Urol, 1996. 77: 597.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8777627/
1382. Nair, S.G., *et al*. Perioperative fluid and electrolyte management in pediatric patients. Indian J Anaesth, 2004. 48: 355.
https://www.researchgate.net/publication/228596506

1383. Imura, K., *et al*. Perioperative nutrition and metabolism in pediatric patients. World J Surg, 2000. 24: 1498.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11193714/
1384. Ward Platt, M.P., *et al*. The effects of anesthesia and surgery on metabolic homeostasis in infancy and childhood. J Pediatr Surg, 1990. 25: 472.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2191106/
1385. Andersson, H., *et al*. Introducing the 6-4-0 fasting regimen and the incidence of prolonged preoperative fasting in children. Paediatr Anaesth, 2018. 28: 46.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29168341/
1386. Frykholm, P., *et al*. Preoperative fasting in children: review of existing guidelines and recent developments. Br J Anaesth, 2018. 120: 469.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29452803/
1387. Andersson, H., *et al*. Low incidence of pulmonary aspiration in children allowed intake of clear fluids until called to the operating suite. Paediatr Anaesth, 2015. 25: 770.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25940831/
1388. Fawcett, W.J., *et al*. Pre-operative fasting in adults and children: clinical practice and guidelines. Anaesthesia, 2019. 74: 83.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30500064/
1389. Rove, K.O., *et al*. Enhanced recovery after surgery in children: Promising, evidence-based multidisciplinary care. Paediatr Anaesth, 2018. 28: 482.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29752858/
1390. Feld, L.G., *et al*. Clinical Practice Guideline: Maintenance Intravenous Fluids in Children. Pediatrics, 2018. 142.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30478247/
1391. Sumpelmann, R., *et al*. Perioperative intravenous fluid therapy in children: guidelines from the Association of the Scientific Medical Societies in Germany. Paediatr Anaesth, 2017. 27: 10.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27747968/
1392. Pedraza Bermeo, A.M., *et al*. Risk factors for postobstructive diuresis in pediatric patients with ureteropelvic junction obstruction, following open pyeloplasty in three high complexity institutions. J Pediatr Urol, 2018. 14: 260.e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29501380/
1393. Cheng, W., *et al*. Electrogastrographic changes in children who undergo day-surgery anesthesia. J Pediatr Surg, 1999. 34: 1336.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10507424/
1394. Chauvin, C., *et al*. Early postoperative oral fluid intake in paediatric day case surgery influences the need for opioids and postoperative vomiting: a controlled randomized trialdagger. Br J Anaesth, 2017. 118: 407.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28203729/
1395. Haid, B., *et al*. Enhanced Recovery after Surgery Protocol for Pediatric Urological Augmentation and Diversion Surgery Using Small Bowel. J Urol, 2018. 200: 1100.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29886091/
1396. Shinnick, J.K., *et al*. Enhancing recovery in pediatric surgery: a review of the literature. J Surg Res, 2016. 202: 165.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27083963/
1397. Ivani, G., *et al*. Postoperative analgesia in infants and children: new developments. Minerva Anestesiol, 2004. 70: 399.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15181422/
1398. Prevention and management of pain and stress in the neonate. American Academy of Pediatrics. Committee on Fetus and Newborn. Committee on Drugs. Section on Anesthesiology. Section on Surgery. Canadian Paediatric Society. Fetus and Newborn Committee. Pediatrics, 2000. 105: 454.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10654977/
1399. Anand, K.J. Consensus statement for the prevention and management of pain in the newborn. Arch Pediatr Adolesc Med, 2001. 155: 173.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11177093/
1400. Kain, Z.N., *et al*. Preoperative anxiety, postoperative pain, and behavioral recovery in young children undergoing surgery. Pediatrics, 2006. 118: 651.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16882820/
1401. Taddio, A., *et al*. Effect of neonatal circumcision on pain response during subsequent routine vaccination. Lancet, 1997. 349: 599.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9057731/

1402. Stapelkamp, C., *et al*. Assessment of acute pain in children: development of evidence-based guidelines. Int J Evid Based Healthc, 2011. 9: 39.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21332662/
1403. Cravero, J.P., *et al*. The Society for Pediatric Anesthesia recommendations for the use of opioids in children during the perioperative period. Paediatr Anaesth, 2019. 29: 547.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30929307/
1404. Jonas, D.A. Parent's management of their child's pain in the home following day surgery. J Child Health Care, 2003. 7: 150.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14516009/
1405. Woolf, C.J., *et al*. Preemptive analgesia--treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. Anesth Analg, 1993. 77: 362.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8346839/
1406. Kendall, M.C., *et al*. Regional anesthesia to ameliorate postoperative analgesia outcomes in pediatric surgical patients: an updated systematic review of randomized controlled trials. Local Reg Anesth, 2018. 11: 91.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30532585/
1407. WHO. Cancer Pain Relief and Palliative Care in Children. 1998, World Health Organization: Geneva.
https://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42001/1/9241545127.pdf
1408. Harbaugh, C.M., *et al*. Pediatric postoperative opioid prescribing and the opioid crisis. Curr Opin Pediatr, 2019. 31: 378.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31090580/
1409. Wong, I., *et al*. Opioid-sparing effects of perioperative paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in children. Paediatr Anaesth, 2013. 23: 475.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23570544/
1410. Martin, L.D., *et al*. A review of perioperative anesthesia and analgesia for infants: updates and trends to watch. F1000Res, 2017. 6: 120.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28232869/
1411. Cardona-Grau, D., *et al*. Reducing Opioid Prescriptions in Outpatient Pediatric Urological Surgery. J Urol, 2019. 201: 1012.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30688774/
1412. Vittinghoff, M., *et al*. Postoperative pain management in children: Guidance from the pain committee of the European Society for Paediatric Anaesthesiology (ESPA Pain Management Ladder Initiative). Paediatr Anaesth, 2018. 28: 493.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29635764/
1413. Paix, B.R., *et al*. Circumcision of neonates and children without appropriate anaesthesia is unacceptable practice. Anaesth Intensive Care, 2012. 40: 511.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22577918/
1414. Grunau, R.E., *et al*. Demographic and therapeutic determinants of pain reactivity in very low birth weight neonates at 32 Weeks' postconceptional Age. Pediatrics, 2001. 107: 105.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11134442/
1415. Zhu, C., *et al*. Analgesic efficacy and impact of caudal block on surgical complications of hypospadias repair: a systematic review and meta-analysis. Reg Anesth Pain Med, 2019. 44: 259.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30700621/
1416. Chan, K.H., *et al*. Comparison of Intraoperative and Early Postoperative Outcomes of Caudal vs Dorsal Penile Nerve Blocks for Outpatient Penile Surgeries. Urology, 2018. 118: 164.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29122625/
1417. Hermansson, O., *et al*. Local delivery of bupivacaine in the wound reduces opioid requirements after intraabdominal surgery in children. Pediatr Surg Int, 2013. 29: 451.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23483343/
1418. Hidas, G., *et al*. Application of continuous incisional infusion of local anesthetic after major pediatric urological surgery: prospective randomized controlled trial. J Pediatr Surg, 2015. 50: 481.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25746712/
1419. Chalmers, D.J., *et al*. Continuous local anesthetic infusion for children with spina bifida undergoing major reconstruction of the lower urinary tract. J Pediatr Urol, 2015. 11: 72.e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25819374/
1420. Hong, J.Y., *et al*. Fentanyl-sparing effect of acetaminophen as a mixture of fentanyl in intravenous parent-/nurse-controlled analgesia after pediatric ureteroneocystostomy. Anesthesiology, 2010. 113: 672.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20693884/

1421. Routh, J.C., *et al*. Ketorolac is underutilized after ureteral reimplantation despite reduced hospital cost and reduced length of stay. Urology, 2010. 76: 9.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20138342/
1422. Jo, Y.Y., *et al*. Ketorolac or fentanyl continuous infusion for post-operative analgesia in children undergoing ureteroneocystostomy. Acta Anaesthesiol Scand, 2011. 55: 54.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21083540/
1423. Kumar, R., *et al*. Dorsal lumbotomy incision for pediatric pyeloplasty--a good alternative. Pediatr Surg Int, 1999. 15: 562.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10631734/
1424. Hamill, J.K., *et al*. Rectus sheath and transversus abdominis plane blocks in children: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Paediatr Anaesth, 2016. 26: 363.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26846889/
1425. Narasimhan, P., *et al*. Comparison of caudal epidural block with paravertebral block for renal surgeries in pediatric patients: A prospective randomised, blinded clinical trial. J Clin Anesth, 2019. 52: 105.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30243061/
1426. Martin, L.D., *et al*. Comparison between epidural and opioid analgesia for infants undergoing major abdominal surgery. Paediatr Anaesth, 2019. 29: 835.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31140664/
1427. Freilich, D.A., *et al*. The effectiveness of aerosolized intraperitoneal bupivacaine in reducing postoperative pain in children undergoing robotic-assisted laparoscopic pyeloplasty. J Pediatr Urol, 2008. 4: 337.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18790415/
1428. Spinelli, G., *et al*. Pediatric anesthesia for minimally invasive surgery in pediatric urology. Transl Pediatr, 2016. 5: 214.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27867842/
1429. Menes, T., *et al*. Laparoscopy: searching for the proper insufflation gas. Surg Endosc, 2000. 14: 1050.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11116418/
1430. McHoney, M., *et al*. Carbon dioxide elimination during laparoscopy in children is age dependent. J Pediatr Surg, 2003. 38: 105.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12592630/
1431. Peters, C.A. Complications in pediatric urological laparoscopy: results of a survey. J Urol, 1996. 155: 1070.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8583567/
1432. Passerotti, C.C., *et al*. Patterns and predictors of laparoscopic complications in pediatric urology: the role of ongoing surgical volume and access techniques. J Urol, 2008. 180: 681.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18554647/
1433. Zhou, R., *et al*. Abdominal Wall Elasticity of Children during Pneumoperitoneum. J Pediatr Surg, 2019.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31307782/
1434. Sureka, S.K., *et al*. Safe and optimal pneumoperitoneal pressure for transperitoneal laparoscopic renal surgery in infant less than 10 kg, looked beyond intraoperative period: A prospective randomized study. J Pediatr Urol, 2016. 12: 281.e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27751832/
1435. Streich, B., *et al*. Increased carbon dioxide absorption during retroperitoneal laparoscopy. Br J Anaesth, 2003. 91: 793.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14633746/
1436. Kalfa, N., *et al*. Tolerance of laparoscopy and thoracoscopy in neonates. Pediatrics, 2005. 116: e785.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16322135/
1437. Meininger, D., *et al*. Effects of posture and prolonged pneumoperitoneum on hemodynamic parameters during laparoscopy. World J Surg, 2008. 32: 1400.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18224479/
1438. Gueugniaud, P.Y., *et al*. The hemodynamic effects of pneumoperitoneum during laparoscopic surgery in healthy infants: assessment by continuous esophageal aortic blood flow echo-Doppler. Anesth Analg, 1998. 86: 290.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9459234/
1439. Sakka, S.G., *et al*. Transoesophageal echocardiographic assessment of haemodynamic changes during laparoscopic herniorrhaphy in small children. Br J Anaesth, 2000. 84: 330.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10793591/

1440. De Waal, E.E., *et al*. Haemodynamic changes during low-pressure carbon dioxide pneumoperitoneum in young children. Paediatr Anaesth, 2003. 13: 18.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12535034/
1441. Demyttenaere, S., *et al*. Effect of pneumoperitoneum on renal perfusion and function: a systematic review. Surg Endosc, 2007. 21: 152.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17160650/
1442. Gomez Dammeier, B.H., *et al*. Anuria during pneumoperitoneum in infants and children: a prospective study. J Pediatr Surg, 2005. 40: 1454.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16150348/
1443. Halverson, A., *et al*. Evaluation of mechanism of increased intracranial pressure with insufflation. Surg Endosc, 1998. 12: 266.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9502709/
1444. Mobbs, R.J., *et al*. The dangers of diagnostic laparoscopy in the head injured patient. J Clin Neurosci, 2002. 9: 592.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12383425/
1445. Al-Mufarrej, F., *et al*. Laparoscopic procedures in adults with ventriculoperitoneal shunts. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech, 2005. 15: 28.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15714153/

5. ÇIKAR ÇATIŞMASI

Pediatrik Üroloji Kılavuz İlkeleri Panelinin tüm üyeleri, potansiyel bir çıkar çatışması kaynağı olarak algılanabilecek tüm ilişkileri hakkında açıklama beyanları sunmuştur. Bu bilgilere Avrupa Üroloji Derneği web sitesi aracılığıyla herkese açık olarak erişilebilir: http://www.uroweb.org/guidelines/. Bu Kılavuz, EAU'nun mali desteğiyle geliştirilmiştir. Hiçbir dış finansman ve destek kaynağı dahil edilmemiştir. EAU, kar amacı gütmeyen bir kuruluştur ve finansman, idari yardım ve seyahat ve toplantı masrafları ile sınırlıdır. Herhangi bir ücret veya başka bir geri ödeme yapılmamıştır.

6. ATIF BİLGİLERİ

EAU Yönergelerine atıf yapılacak format, atıfın yer aldığı derginin stil rehberine bağlı olarak değişecektir. Buna göre yazar sayısı veya örneğin yayıncının, yerin veya bir ISBN numarasının dahil edilip edilmeyeceği değişebilir.

Tüm Kılavuz İlkelerin derlenmesine şu şekilde atıfta bulunulmalıdır: EAU Kılavuzları. Ed. EAU Yıllık Kongresi Amsterdam 2022'de sunulmuştur. ISBN 978-94-92671-16-5.

Bir yayıncı ve/veya yer gerekliyse şunları ekleyin: EAU Kılavuz Ofisi, Arnhem, Hollanda. http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all yönergeleri/ Bireysel yönergelere yapılan atıflar aşağıdaki şekilde yapılandırılmalıdır: Katkıda bulunanların adları. Kaynağın başlığı. Yayın türü. ISBN. Yayıncı ve yayıncı konumu, yıl.

Avrupa Üroloji Derneği (EAU)

Renal Transplantasyon Kılavuzu

A. Breda (Chair), K. Budde, A. Figueiredo, E. Lledó García,
J. Olsburgh (Vice-chair), H. Regele
Guidelines Associates: R. Boissier, V. Hevia,
O. Rodríguez Faba, R.H. Zakri
Guidelines Office: E.J. Smith

Çeviri: Dr. Muhammed Emin POLAT
Dr. Koray TATLICI

© European Association of Urology 2022

European Association of Urology

İÇİNDEKİLER SAYFA

1. GİRİŞ 4
1.1 Amaç ve hedef 4
1.2 Panel Yapısı 4
1.3 Erişilebilir yayınlar 4
1.4 Yayın tarihçesi

2. METOTLAR 4
2.1 Giriş 4
2.2 Gözden geçirme ve gelecek hedefleri 5

3. KILAVUZ 5
3.1 Organ çıkarımı ve transplantasyon cerrahisi 5
3.1.1 Canlı-donör nefrektomi 5
3.1.2 Organ prezervasyonu 6
3.1.2.1 Böbrek saklama solüsyonu ve soğuk saklama 6
3.1.2.2 Organ prezervasyon süresi 7
3.1.2.3 Böbrek prezervasyon yöntemleri: statik ve dinamik prezervasyon 7
3.1.3 Donör böbrek biyopsileri 9
3.1.3.1 Organ alım biyopsisi 9
3.1.3.1.1 Arka plan ve prognostik değer 9
3.1.3.2 Biyopsi tipi ve boyutu 10
3.1.3.3 Kanıt özeti ve öneriler 10
3.1.3.4 İmplantasyon biyopsileri 10
3.1.4 Canlı ve kadavra donör implantasyon cerrahisi 11
3.1.4.1 Anestezik ve perioperatif yönler 11
3.1.4.2 Ameliyat öncesinde hemodiyaliz 11
3.1.4.3 Anti-platelet ve anti-koagülan tedavi alan hastalarda ameliyat 11
3.1.4.4 Böbrek nakli sırasında ve sonrasında derin ven trombozu dahil venöz trombozu önlemek için ne gibi önlemler alınmalıdır? 11
3.1.4.5 Böbrek naklinde perioperatif antibiyotiklerin yeri var mı? 12
3.1.4.6 Böbrek nakli alıcılarında böbrek nakli ve santral venöz basınç ölçümü sırasında spesifik sıvı rejimlerinin rolü var mı? 12
3.1.4.7 Böbrek naklinde dopaminerjik ilaçlar, furosemid veya mannitolün rolü var mı? 13
3.1.5 Birinci, ikinci, üçüncü ve sonraki nakiller için cerrahi yaklaşımlar 13
3.1.5.1 Tek böbrek nakli-yaşayan ve ölen donörler 14
3.1.5.2 Robot yardımlı böbrek nakli cerrahisi 16
3.1.5.3 İkili böbrek nakli 16
3.1.5.4 Normal üriner sisteme üreter implantasyonu 16
3.1.5.5 Anormal ürogenital sistemlerde transplantasyon/üreter implantasyonu 18
3.1.6 Donör Komplikasyonları 18
3.1.6.1 Uzun dönem komplikasyonlar 18
3.1.7 Alıcı komplikasyonları 19
3.1.7.1 Genel komplikasyonlar 19
3.1.7.2 Kanama 19
3.1.7.3 Arteriyal tromboz 19
3.1.7.4 Venöz tromboz 20
3.1.7.5 Transplant renal arter stenozu 20
3.1.7.6 Böbrek biyopsisi sonrası arteriyovenöz fistül ve psödoanevrizma 21
3.1.7.7 Lenfosel 21
3.1.7.8 İdrar kaçağı 21
3.1.7.9 Üreter stenozu 22
3.1.7.10 Hematüri 22
3.1.7.11 Reflü ve akut piyelonefrit 22
3.1.7.12 Böbrek taşları 23
3.1.7.13 Yara yeri enfeksiyonu 23

3.1.7.14 İnsizyonel herni 23
3.1.8 Ürolojik maligniteler ve renal transplantasyon 23
3.1.8.1 Renal transplantasyon öncesi malignensi 23
3.1.8.1.1 Alıcıda 23
3.1.8.1.2 Potansiyel donörde 24
3.1.8.2 Renal transplantasyon sonrası malignensi 25
3.1.9 Alıcı ve donör eşleştirmesi 25
3.1.10 Böbrek nakli sonrası immünsupresyon 26
3.1.10.1 Kalsinörin inhibitörleri 27
3.1.10.2 Mikofenolatlar 28
3.1.10.3 Azatioprin 29
3.1.10.4 Steroidler 29
3.1.10.5 Mammalian target of rapamycin (m-TOR) inhibitörleri 29
3.1.10.6 İnterlökin 2 reseptör antikorları ile indüksiyon 30
3.1.10.7 T hücre tüketen indüksiyon tedavisi 31
3.1.10.8 Belatasept 31
3.1.11 İmmünolojik komplikasyonlar 31
3.1.11.1 Hiperakut rejeksiyon 32
3.1.11.2 T-hücre aracılı akut rejeksiyon tedavisi 33
3.1.11.3 Antikor aracılı rejeksiyon tedavisi (ABMR) 33
3.1.12 Transplantasyon sonrası takip 34
3.1.12.1 Kronik allogreft disfonksiyonu/ interstisyel fibrozis ve tübüler atrofi 34

4. REFERANSLAR 35

5. ÇIKAR ÇATIŞMASI 55

6. ATIF BİLGİLERİ 55

1. GİRİŞ

1.1 Amaç ve hedefler

Avrupa Üroloji Derneği (EAU) Böbrek Nakli Kılavuzları, böbrek nakli ile ilgili tıbbi ve teknik yönlere kapsamlı bir genel bakış sağlamayı amaçlamaktadır. Klinik kılavuzların uzmanlar için mevcut en iyi kanıtları sunduğu, ancak kılavuz tavsiyelerini takip etmenin mutlaka en iyi sonucu vermeyeceği vurgulanmalıdır. Kılavuzlar, hasta bazında tedavi kararları verirken asla klinik uzmanlığın yerini alamaz, bunun yerine kararlara odaklanmaya yardımcı olur ayrıca kişisel değerleri ve tercihleri/hastaların bireysel koşullarını da hesaba katar. Yönergeler zorunlu değildir ve yasal bir tedavi standardı olma iddiasını taşımaz.

1.2 Panel yapısı

EAU Renal Transplantation Guidelines paneli, uluslararası multidisipliner bir grup ürolojik cerrah, bir nefrolog ve bir patologdan oluşur. Bu belgenin hazırlanmasında yer alan tüm uzmanlar, EAU web sitesinde görüntülenebilecek olası çıkar çatışması beyanlarını şu adreste sunmuştur: http://www.uroweb.org/guideline/renal-transplantation/.

1.3 Erişilebilir yayınlar

Hızlı bir başvuru belgesi olan Cep kılavuzları, basılı olarak ve iOS ve Android cihazlar için bir uygulama olarak mevcuttur. Bunlar, tam metin versiyonu ile birlikte danışma gerektirebilecek kısaltılmış versiyonlardır. Hepsine EAU web sitesinden ulaşılabilir: http://www.uroweb.org/guideline/renal-transplantation/.

1.4 Yayın tarihçesi

EAU, 2003 yılında ilk Böbrek Nakli Rehberini 2004 ve 2009'daki güncellemelerle birlikte yayınladı. 2009 belgesinin kapsamlı bir güncellemesi 2017'de yayınlandı. Bu 2021 belgesi, 2017 Böbrek Nakli Rehberinin tam bir güncellemesidir. Böbrek Nakli Kılavuzunun bir sonraki güncellemesi 2023 yılında yayınlanacaktır.

2. METOTLAR

2.1 Giriş

2021 Böbrek Nakli Yönergeleri için, literatürün yapılandırılmış bir değerlendirmesi yoluyla yeni ve ilgili kanıtlar belirlendi, derlendi ve değerlendirildi. 31 Mayıs 2018 ile 1 Nisan 2020 arasındaki bir zaman diliminde Böbrek Nakli Kılavuzlarını kapsayan geniş ve kapsamlı bir literatür taraması yapıldı. Toplam 1.202 benzersiz yayın belirlendi, incelemeye alındı ve uygunluk açısından tarandı. Aranan veritabanları Medline, EMBASE ve Cochrane Kütüphanelerini içeriyordu. Ayrıntılı arama stratejileri çevrimiçi olarak şu adreste mevcuttur: http://www.uroweb.org/guideline/renal-transplantation/.

Kılavuzlardaki her bir öneri için bir çevrimiçi güç derecelendirme formu bulunup bu modifiye edilmiş bir GRADE metodolojisidir [1, 2]. Her bir güç derecelendirme formu, bir dizi temel unsuru ele alır, yani:

1. Tavsiye için var olan kanıtların genel kalitesi, bu metinde kullanılan referanslar, Oxford Kanıta Dayalı Tıp Kanıt Düzeyleri Merkezi'nden değiştirilen bir sınıflandırma sistemine göre derecelendirilir [3]
2. Etkinin büyüklüğü (bireysel veya birleşik etkiler);
3. Sonuçların kesinliği (kesinlik, tutarlılık, heterojenlik ve diğer istatistiksel veya çalışmayla ilgili faktörler);
4. Beklenen ve beklenmeyen sonuçlar arasındaki denge;
5. Hasta değerlerinin ve tercihlerinin müdahale üzerindeki etkisi;
6. Bu hasta değerlerinin ve tercihlerinin kesinliği.

Bu temel unsurlar, panellerin her bir tavsiyenin güç derecesini tanımlamak için kullandığı temeldir. Her bir tavsiyenin gücü, "güçlü" veya "zayıf" sözcükleri ile temsil edilir [4]. Her önerinin gücü, alternatif yönetim stratejilerinin arzu edilen ve istenmeyen sonuçları, kanıtların kalitesi (tahminlerin kesinliği dahil) ve hasta değerleri ve tercihlerinin doğası ve değişkenliği arasındaki denge ile belirlenir.

Ek bilgiler bu baskının genel Metodoloji bölümünde ve EAU web sitesinde çevrimiçi olarak bulunabilir; http://www.uroweb.org/guideline/. EAU Yönergelerini destekleyen derneklerin bir listesi de yukarıdaki adresten çevrimiçi olarak görüntülenebilir.

2.2 Gözden geçirme ve gelecek hedefleri

Bu belge, 2017'de yayınlanmadan önce bağımsız emsal incelemesine tabiydi. Sistematik incelemelerden çıkan yayınların tümü hakemli incelemeye tabi tutulmuştur.

Devam eden sistematik incelemelerin sonuçları, Böbrek Nakli Kılavuzunun 2022 güncellemesine dahil edilecektir. Devam eden sistematik incelemeler şunları içerir:

1. Renal transplantasyon hastalarında semptomatik obstrüktif benign prostat büyümesi için en iyi tedavi nedir [5].
2. Böbrek greft taşı olan hastalar için cerrahi tedavi, eksternal şok dalga litotripsisinden daha iyi taşsızlık oranları sağlar mı [6].

3. KILAVUZ

3.1 ORGAN ÇIKARIMI VE TRANSPLANTASYON CERRAHİSİ

3.1.1 CANLI-DONÖR NEFREKTOMİ

Endoskopik (laparoskopik) yaklaşım mevcut böbrek nakil programlarında canlı-donör nefrektomi için tercih edilen tekniktir [7]. Bununla birlikte, post-operatif dönemde daha fazla ağrı görülmesine rağmen mini-insizyon ile yapılacak açık cerrahi yaklaşım hala geçerli bir operasyon seçeneği olarak yerini korumaktadır [8].

Endoskopik canlı-donör nefrektomi (ELDN) yöntemleri:

- Tam veya el-yardımlı transperitoneal laparoskopi;
- Tam veya el-yardımlı retroperitoneal yaklaşım;
- Laparo-endoskopik tek bölge cerrahisi (LESS)
- Doğal Orifis Translüminal Endoskopik Cerrahi-yardımlı (NOTES);
- Laparo-Endoskopik Tek Bölge Cerrahisi ve robot yardımlı transperitoneal veya retroperitoneal yaklaşım.

Açık donör nefrektomiye karşı güvenlik ve etkinlik karşılaştırmasının yapıldığı birçok sistematik derleme ve meta-analize göre laparoskopik canlı-donör nefrektomi (LLDN)'yi destekleyen güçlü kanıtlar mevcuttur. Laparoskopik canlı-donör nefrektomi benzer oranda greft fonksiyonu ve rejeksiyonu, ürolojik komplikasyonlar, hasta ve greft sağkalımı sonuçlarına sahiptir. Bunun yanında, analjezik ihtiyacı, ağrı şiddeti, hastane yatış süresi ve işe dönüş süresi açısından laparoskopik prosedürler anlamlı olarak daha iyi sonuçlara sahiptir [9-12].

Standart LLDN genellikle 5 ve 12 mm portlarla yapılmakla birlikte, 3 veya 3.5 mm portlarla da gerçekleştirilmiştir [13]. Son dönemde yapılan bir meta-analiz sonucuna göre, el-yardımlı LLDN daha kısa operasyon süresi ve sıcak iskemi süresine sahip olmakla birlikte, diğer tüm sonuçlar ve güvenlik açısından eşdeğer sonuçlara sahiptir [14]. LLDN bir sistematik derlemeye göre benzer sonuçlarla birlikte robot yardımlı olarak da gerçekleştirilebilir [15]. Ancak yapılan çalışma sayısı hala az olmakla birlikte, bir meta-analizin de içinde bulunduğu son çalışmaların raporlarına göre bu yaklaşımın daha fazla komplikasyon oranına sahip olduğu bildirilmiştir [16, 17].

Laparo-endoskopik tek bölge cerrahisi (LESS) ile yapılan nefrektomilerde cerrah tek insizyon aracılığı ile (genellikle umblikustan) çoklu-girişi olan portla işlemi gerçekleştirilebilir. Böbreğin çıkarılması, açılan bu insizyondan yahut farklı bir bölgeden yapılan insizyondan gerçekleştirilebilir. Birçok retrospektif ve en az üç prospektif randomize çalışmada bu yöntem güvenlik ve sonuçlar yönünden benzer nitelikte olup daha az ağrı ve daha iyi kozmetik sonuçlar için umut vaad etmektedir [18, 19]. Ancak, LESS teknik olarak klasik LLDN'ye göre daha zor bir prosedür olarak görünmekte olup tedavideki konumu tam olarak netleştirilememiştir.

NOTES-yardımlı transvajinal nefrektomi yardımıyla böbrek çıkarılması sırasında abdominal kesiden kaçınmak mümkün olup, skar dokusunu minimize etmek ve ağrıyı azaltmak amaçlanmaktadır. İlk raporlara göre bu yaklaşım güvenilir olmakla beraber teknik olarak yeterince deneyim bulunmamaktadır [20].

Sağ LLDN daha zor ve sonuçlar itibariyle daha düşük başarıya sahip olarak görülürken, büyük çaplı retrospektif çalışmalar, sistematik derlemeler ve meta-analizlere göre sağ ve sol LLDN eşit güvenlik ve etkinlikte uygulanabilir [21,22].

LLDN renal hilumun güvenliği için önemli olan endoskopik stapler, kilitlenebilen ve kilit sistemi olmayan klipsler gibi farklı cihazlardan kaynaklanan hatalar üzerinde durulmasına sebep olmuştur [21]. Renal arter güvenliğini sağlamada herhangi bir cihazın diğerine üstün olduğuna dair bilimsel kanıt mevcut değildir [23-25]. Bununla birlikte, ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ve kilitlenebilen-klips üreticileri, LLDN sırasında arter güvenliğini sağlamada kullanılmalarının kontrendike olduğunu bildirmişlerdir.

Kanıt özeti	**KD**
LLDN, açık nefrektomi ile kıyaslandığında greft fonksiyonu ve rejeksiyon, ürolojik komplikasyonlar, hasta ve greft sağkalımı açısından benzer sonuçlara sahiptir.	1a
Laparoskopik prosedürler; analjezik ihtiyacı, ağrı, hastane yatış süresi ve işe dönüş süresi ölçütleri bakımından daha üstün bulunmuştur.	1a

Öneriler	**ÖG**
El yardımlı veya saf lapraskopik/retroperitoneoskopik cerrahiyi canlı donör nefrektomi için tercih edilen teknik olarak önerin	Güçlü
Endoskopik tekniklerin uygulanmadığı merkezlerde açık canlı donör nefrektomi uygulayın.	Güçlü
LESS, robotik ve NOTES-yardımlı canlı donör nefrektomiyi yalnızca özelleşmiş üst merkezlerde uygulayın	Güçlü

*3.1.2 **Organ Prezervasyonu***

Kardiyak ölüm sonrası bağışlanan (DCD) böbreklerde mevcut kanıtlar sıcak iskeminin greft sonuçları üzerinde olumsuz etkisi olduğunu bildirmektedir. Gecikmiş greft fonksiyonunu (DGF) ve greft kaybını öngörmede donör hemodinamik parametreleri (sistolik kan basıncı, oksijen saturasyonu ve şok indeksi: kalp hızının sistolik kan basıncına oranı) yol gösterici olabilir ancak kesin kanıt düzeyine erişmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır [26]. DCD donörlerde asistolik sıcak iskemi süresi artmış greft kaybı riski ile ilişkilidir. 5 yıllık süreçte greft kaybı (primer non-fonksiyone gretler de dahil) uzamış asistolik sıcak iskemi süresi ile ilişkilidir [27]. Gecikmiş greft fonksiyonu (DGF) için organın çıkarılma süresi (aortik kros-klemp konulmasından böbreklerin buz üzerine alınmasına kadar geçen süre) önemli bir faktördür. DGF oranları % 27,8 ve % 60 olup sırasıyla 60 dakikaya kadar ve 120 dakikaya kadar olan organ çıkarım sürelerinde bu oranlar gerçekleşmiştir [28].

64 024 canlı donör böbrek naklinin bulunduğu retrospektif bir çalışmaya göre soğuk iskemi süresi, insan lökosit antijen (HLA) uyuşmazlığı, donör yaşı, panel reaktif antikor (PRA), alıcıda diyabet öyküsü, donör ve alıcının vücut kitle indeksi (BMI), alıcının ırkı ve cinsiyeti, sağ nefrektomi, açık nefrektomi, diyaliz öyküsü, ABO uyuşmazlığı ve daha önce transplant öyküsü gibi birçok faktörün canlı donör böbrek nakillerinde DGF öngörmede bağımsız prediktörler olduğu saptanmıştır [29]. 5 yıllık greft sağkalımı canlı donör böbrek nakilleri arasında DGF gelişenlerde gelişmeyenlere göre anlamlı derecede daha az saptanmıştır. DGF greft kaybı gelişme riskini 2 kattan daha fazla artırmaktadır [29].

3.1.2.1 Böbrek saklama solüsyonu ve soğuk saklama

Greft hasarının iki temel sebebi bulunmaktadır: iskemi (sıcak ve soğuk) ve reperfüzyon hasarı. Modern böbrek saklama solüsyonlarının amaçları; hipotermik iskemi sırasında hücre şişmesini kontrol etmek, intra ve ekstraselüler elektrolit gradiyentini devam ettirmek, asidozu tamponize etmek, enerji rezervi sağlamak ve oksidatif reperfüzyon hasarını önlemek şeklinde sıralanabilir. Post-iskemik renal greft fonksiyonu üzerinde hangi mekanizmanın en önemli olduğu konusunda kesin bir uzlaşma yoktur [30]. Tüm mekanizmalara etki ederek çalışan bir solüsyon mevcut olmayıp, daha önce Euro-Collins solüsyonu yaygın olarak kullanılmıştır ancak artık o da önerilmemektedir.

Halihazırda, University of Wisconsin (UW) ve histidin-triptofan-ketoglutarat (HTK) çoklu organ veya tek böbrek harvesting prosedürlerinde eşit miktarda etkisi olduğu düşünülen ve standart olarak kullanılan solüsyonlardır. HTK solüsyonu düşük vizkozitede, düşük potasyum konsantrasyonlarında düşük maliyete sahip olma özelliklerini taşımaktadır. UW solüsyonu, karaciğer, böbrek, pankreas ve ince barsakların çıkarılmasında kullanılan standart statik soğuk prezervasyon çözeltisi olmuştur [31]. Her ne kadar çoğu klinik araştırmada UW, HTK ve Celsior solüsyonlarının benzer allogreft sonuçlarına sahip olduğu ifade edilse de son zamanlarda yapılan çalışmalar ve kayıt raporlarında bazı farklılıkların ortaya çıktığı görülmüştür [32,33]. Marshall'ın hipertonik sitrat solüsyonu (MHCS) da böbrek prezervasyonu için nakil öncesinde kullanılabilecek uygun solüsyonlardan biridir [34]. Böbrek prezervasyonu için yapılan deneysel çalışmalarda, HTK ve UW solüsyonlarının endotel yapısını korumak ve sıcak iskemi sırasında pH tampon fonksiyonunu sağlamak bakımından özellikle kontrolsüz DCD donörlerde MHCS ve Celsior çözeltilerine nazaran daha yüksek kapasiteye sahip olduğu saptandı [35]. Maliyet-fayda analizlerinin yokluğunda, randomize kontrollü çalışmaları içeren meta-analizlere göre UW solüsyonu ile Celsior ve MHSC solüsyonları standart kadavra donörlerde karşılaştırıldığında bu soğuk saklama solüsyonlarının eşdeğer olduğu görülmektedir [36].

Hemen böbrek nakli planlanan canlı donörlerde kristaloid solüsyon ile perfüzyon yeterlidir. DCD donörlerden gelen böbrekler, özellikle kontrolsüz olanlardan, uzamış sıcak iskemi periyotları sebebiyle yüksek riskli marjinal organlar olup, non-fonksiyone greft veya DGF oranını azaltmak için spesifik ölçütler gerektirmektedir. Şu anda %60'dan fazla böbrek Genişletilmiş Donör Kriterlerine (ECD) göre seçilmektedir (>65 yaş üzerindeki tüm donörler ve/veya >55 yaş olup beraberinde akut böbrek disfonksiyonu, inme veya arteriyel hipertansiyon mevcut olanlar) [37].

Kanıt Özeti	**KD**
University of Wisconsin ve HTK solüsyonları çoklu organ veya tek böbrek harvesting prosedürlerinde standart olup eşit oranda koruyucu etkiye sahiptir.	1b
RCT'lerin değerlendirildiği bir meta-analize göre UW ve Celsior solüsyonları standart kadavra donörlerde benzer etkiye sahiptir.	1a

Öneriler	**ÖG**
Ya UW ya da HTK koruyucu solüsyonlarını soğuk saklama amacıyla kullanın.	Güçlü
Celsior veya Marschall's solüsyonunu UW veya HTK solüsyonlarına erişim imkânı yoksa soğuk saklama için kullanın.	Güçlü

3.1.2.2 Organ Prezervasyon Süresi

Soğuk iskemi süresi mümkün olduğu kadar kısa tutulmalıdır. ECD'ye uygun olan, beyin ölümü sonrası donör (DBD) ve DCD donörlerden alınan böbrekler iskemiye karşı standart kriterlere sahip donörlerden daha hassastır. DBD donörlerden alınan böbrekler 18 ila 21 saat içinde transplante edilmelidir. 18 saatlik soğuk iskemi süresinin greft sağkalımı üzerine anlamlı bir etkisi bulunmamaktadır [36, 38, 39]. DCD donörlerden alınan böbrekler 12 saat içinde [40], bununla beraber ECD'ler ideal olarak 12 ila 15 saat içinde transplante edilmelidir [41, 42].

3.1.2.3 Böbrek prezervasyon yöntemleri: statik ve dinamik prezervasyon

Hangi yöntem kullanılırsa kullanılsın, soğuk saklama kritik bir öneme sahiptir. Araştırma amacı ile bakıldığında, soğuk prezervasyonun farmakolojik veya gen terapi tedavilerinin ulaştırılmasında terapötik bir araç olarak kullanılması kısa ve uzun dönem greft sonuçlarını iyileştirebilir [43]. Dokuyu soğutmak metabolik hızı yavaşlatıp ATP tüketimine ve metabolik atık birikimine sebep olan devamlı hücresel faaliyetleri minimize eder. Oksijenden zengin kan ile dokunun tekrar perfüze olması iskemi-reperfüzyon hasarını başlatır. Hipotermik perfüzyon normal hücresel fonksiyona izin vermez veya enerji tükenmesini engeller [44]; bununla birlikte, özellikle kontrolsüz DCD donörlerinde uzun süreli sıcak-iskemik süre varlığında, basit soğutmanın zararlı etkilerini önler. İki meta-analiz hipotermik makine perfüzyonunun (HMP) statik soğuk saklamayla karşılaştırıldığında DGF gelişimini azalttığına işaret etmektedir [45, 46]. Primer non-fonksiyone (PNF) böbrek sonuçları net değildir ancak yüksek kaliteli çalışmaların az olduğu bir meta-analiz PNF oranlarının HMP ile azaldığını desteklemektedir [46]. Bir Cochrane sistematik derlemesi ve meta-analizi HMP'nin statik soğuk saklama ile karşılaştırıldığında hem DCD hem DBD donör böbrekleri için DGF riskini azalttığını göstermiştir [47].

Artan organ ihtiyacı "yüksek riskli" böbrek greftlerinin kullanımının artmasına sebep olmuştur. DCD donörlerden gelen böbrekler veya ECD'lerden gelen greftler prezervasyon hasarına daha duyarlıdır ve olumsuz sonuç riski daha yüksektir [48, 49].

Statik yerine dinamik prezervasyon uygulaması organ optimizasyonuna izin verebilir, canlılık değerlendirmesi, aktif organ onarımı ve resüsitasyonu için bir platform sunar. Ex situ makine perfüzyonu ve donörde in situ rejyonel perfüzyon hassas greftleri korumak için potansiyel araçlar olarak ortaya çıkmaktadır. Preklinik bulgular farklı mod (sürekli, pre-implantasyon) ve sıcaklıklarda (hipo-, sub-, veya normotermik) dinamik prezervasyonları araştıran klinik çalışmaları artırmıştır [44].

Birçok böbrek prezervasyon metodu mevcuttur. Bunlar:

- Başlangıçta soğuk prezervasyon solüsyonu ile flushing ardından buzda saklama. Ancak statik soğuk saklamanın ECD böbrekler gibi marjinal organları saklamadaki kısıtlılıkları dinamik metotların kullanımının artışına yol açmıştır.
- Dinamik prezervasyon stratejileri klinik pratiğe girmekte olup bunların farklı kullanım biçimleri "HMP, hipotermik bölgesel perfüzyon, normotermik makine perfüzyonu, normotermik bölgesel perfüzyon, sub-normotermik makine perfüzyonu ve sub-normotermik bölgesel perfüzyon" şeklinde sıralanabilir [44].
- Devamlı pulsatil HMP, marjinal organlar için ya başlangıçta ya da bir süre basit soğuk saklamanın ardından -suboptimal böbreklerin taşınması- uygulanabilecek iyi bir prezervasyon metodu olarak gözükmektedir [50].

- Bazı kanıtlar hipotermik dinamik prezervasyon yönteminin akım ile değil basınç ile kontrol edilmesinin gerektiğini göstermiş olup, düşük basınç kullanılarak basınç ilişkili hasardan kaçınılabileceğini söylemektedir. Perfüzyon solüsyonları spesifik olup kalite bakımından da CS solüsyonlarından farklılardır [33].
- Oksijensiz HMP solüsyonları ile düşük basınçta perfüze edilen böbrekte -20-30mmHg- DGF oranları daha düşüktür [45]. Kadavralarda yapılan basit CS ile HMP sonuçlarını karşılaştıran en büyük RCT, daha çok ECD böbreklerde olmakla birlikte DGF oranının düştüğünü ve sağkalım avantajının arttığını bildirmiştir [51]. Tip 3 DCD donörlerden alınan böbreklerde yapılan HMP'nin DGF oranlarını düşürmekle beraber greft sağkalımı üzerine etkisi bildirilmemiştir [48].
- Hipotermik makine perfüzyonu DGF riskini standart kriterlere sahip DBD donör böbreklerinde soğuk iskemi süresinden bağımsız olarak azaltmaktadır [52].
- Artmış vasküler direnç ve yüksek perfüzat hasar belirteç konsantrasyonları DGF için risk faktörleridir; ancak bu etkenler greftlerin atılması gerekliliğini oluşturmaz. Akım perfüzyon değeri greft canlılığının kontrolsüz DCD donörlerde, özellikle kreatinin değerleri yüksek olanlarda, bir indikatörü olarak görülmektedir [53]. Buna rağmen, makine perfüzyonundan böbrek canlılığının tahmini amacıyla güçlü ve güvenilir bir ölçek tanımlanması için araştırma gereklidir [36]. Perfüzyon parametreleri (böbrek akımı ve renal vasküler direnç) düşük prediktif değerlere sahiptir ve böbrek greftlerinin canlılığını değerlendirmek için tek kriter olarak kullanılmamalıdır [54].
- Oksijenli HMP'nin etkisi, Avrupa'da Organ Koruma Konsorsiyumu tarafından tip III DCD böbrekleri ve ECD böbrekleri üzerinde başlatılan bir RCT'de araştırıldı [44]. Greft kaybı oksijenli HMP'de HMP'ye göre anlamlı derecede daha az saptandı [55]. İki grup arasında DGF, PNF ve hasta ölümü açısından anlamlı bir fark bulunmadı. HMPO ve HMP arasında eGFR düzeyleri açısından da 1 yıllık takipte anlamlı fark bulunmamış ancak; tüm greft kayıp sebeplerinin hesaplandığı sensitivite analizlerinde oksijenli HMP'de daha yüksek eGFR düzeyleri olduğu gösterilmiştir [55].
- İmplantasyondan hemen önce kısa bir süre normotermik makine perfüzyonunun (NMP) greft böbrek fonksiyonlarını iyileştirdiği, ATP depolanmasını sağladığı ve hasarı azalttığı deneysel modellerde gösterilmiştir [56,57].
- Kontrolsüz DCD donörlerinde normotermik bölgesel perfüzyonun (NRP) retrospektif bir çalışması, NRP'nin bu donörlerde HMP koruması ile bir ön hazırlık tekniği olarak kullanıldığında greft yetmezliğini azalttığı sonucuna varmıştır [58].
- Uzun süreli sıcak-iskemik olarak hasar görmüş insan böbreklerinin (tip I ve II DCD) organ tedariği öncesinde in situ oksijenli ve lökositten arındırılmış normotermik ekstrakorporal hemoperfüzyon ile korunması üzerine aktif araştırmalar geliştirilmektedir [59]. Oksijen taşınması, lökositlerden arınmış kan kullanılarak başarılır. Bu prezervasyon tekniğinin potansiyel avantajları, iskemi-reperfüzyon hasarındaki azalmanın yanı sıra organ canlılığını değerlendirme olasılığıdır.
- Şu anda, oksijenli, kanlı bir normotermik perfüzyon solüsyonu kullanan implantasyon öncesi NMP üzerinde devam eden kayıtlı bir RCT bulunmaktadır (http://www.isrctn.com/ISRCTN15821205). Bununla birlikte, NMP sırasında, kan perfüzyonunun, renal kan akışının ve idrar çıkışının makroskopik görünümü incelenerek böbrek fonksiyonu değerlendirilebilir [60].
- Devamlı sub-normotermik makine perfüzyonu ve kontrollü oksijenli yeniden ısıtma bir araştırma ortamında kreatinin klirensin iyileşmesi ve yapısal bütünlüğün korunması açısından devamlı oksijenli HMP ile karşılaştırıldığında daha iyi sonuçlar vermiştir [61].

Kanıt Özeti	**KD**
Kadavra donör böbreklerinde CS ile HMP'nin karşılatırıldığı RCT'lerin değerlendirildiği bir meta-analizde HMP'de DGF riskinin düştüğü gösterilmiştir.	1a
Hipotermik dinamik prezervasyon akımla değil basınçla kontrol edilmeli, basınç ilişkili hasarı önlemek için ise düşük basınçlar kullanılmalıdır.	2a
Perfüzyon parametreleri (böbrek akımı ve renal vasküler direnç) düşük prediktif değere sahip olup böbrek greft canlılığını değerlendirmede tek başına kullanılmamalıdır.	2b

Öneriler	**ÖG**
İskemi süresini minimize edin.	Güçlü
Gecikmiş greft fonksiyonunu azaltmak için hipotermik makine perfüzyonunu kadavra böbrek donörlerinde kullanın.	Güçlü
Hipotermik makine perfüzyon prezervasyonu standart kriterlere sahip kadavra donör böbreklerinde kullanılabilir.	Güçlü
Hipotermik makine perfüzyon prezervasyonunda düşük basınç değerlerini kullanın.	Güçlü
Hipotermik makine perfüzyonu sürekli olmalı ve akım ile değil basınç ile kontrol edilmelidir.	Güçlü
Greftleri yalnızca hipotermik makine perfüzyon prezervasyonu sırasında artmış vasküler direnç ve yüksek perfüzat hasar belirteç konsantrasyonlarını baz alarak kullanmaktan vazgeçmeyin.	Zayıf

3.1.3 ***Donör Böbrek biyopsileri***

Donör böbrek biyopsileri, aşağıdakiler dahil olmak üzere farklı amaçlar için kullanılabilir:

- Transplantasyon öncesi organ kalitesinin histolojik değerlendirmesi (genellikle organ alımı veya harvesting biyopsileri olarak anılır);
- Özellikle neoplazi şüphesi varsa, fokal lezyonların histolojik analizi;
- Sonraki nakil sonrası biyopsiler için referans olarak donör kaynaklı lezyonların tespiti (genellikle başlangıç, sıfır zamanlı veya implantasyon biyopsileri olarak adlandırılır).

3.1.3.1 Organ Alım Biyopsisi

3.1.3.1.1 Arka plan ve prognostik değer

Organ alım biyopsileri, doku hasarını tespit etmek, ölmüş donör böbreğinin transplantasyon için uygun olup olmadığına karar verilmesine yardımcı olmak için kullanılır. Bu biyopsiler en yaygın klinik olarak kronik böbrek hasarı şüphesi olan donörlerde (ECD'ler) gerçekleştirilir [62].

Avrupa'da böbrek kullanımından vazgeçilmesi, Eurotransplant bölgesinde greft nakli için düzenli olarak alım biyopsileri yapılmadığından, nadiren histolojik bulgulara dayanmaktadır [62]. Bununla birlikte, biyopsi bulguları Amerika Birleşik Devletleri'nde donör organların kullanılmamasının en sık nedeni olduğundan [63-65], bunların prognostik değeri çok sayıda çalışmada araştırılmıştır. Donör böbrek biyopsileri üzerine yapılan çalışmaların yakın zamanda yayınlanmış bir sistematik incelemesi, prospektif çalışmaların eksikliğini ve değerlendirilen lezyonların tipi, skorlamaları, nakil sonrası sonuçların tanımları ve kullanılan istatistiksel yöntemler ile ilgili belirgin heterojenliği ortaya koymuştur [66]. Bu nedenle, yayınlanmış kanıtlar, donör böbrek transplantasyonuna uygunluğuna karar vermek için böbrek alım biyopsilerinin kullanımının aşağıdakiler dahil bazı önemli kısıtlılıklara sahip olabileceğini düşündürmektedir [62, 66, 67]:

- *Donör böbrek biyopsilerinde gözlemlenen histolojik lezyonlar ile nakil sonrası sonuçlar arasında tutarlı bir ilişki yoktur.*

Yaşlı donörlerde organ alım biyopsisi kavramı, 1995 yılında Gaber ve ark. tarafından yapılan bir çalışma ile ortaya atılmıştır. Bu çalışma, toplamda %20'den fazla sklerotik glomerül olan böbreklerin alıcılarında önemli ölçüde daha kötü sonuçlar gözlemlenmiştir [68]. Ancak sonraki çalışmalar oldukça değişken sonuçlar vermiş olup glomerülosklerozun greft sonuçlarıyla bağımsız olarak ilişkili olduğu sonucuna varılamadı [66]. Benzer bir değişkenlik, arteriyel yaralanma, interstisyel fibrozis ve tübüler atrofi gibi potansiyel olarak ilgili diğer lezyonlar için de gözlendi ve her biri bazı çalışmalarda prediktif değer gösterirken diğerlerinde göstermedi [66].

- *Prognostik olarak ilgili lezyonlar ve nasıl puanlanmaları gerektiği konusunda bir uzlaşma yoktur.*

Donör böbrek biyopsileri için özel derecelendirme sistemleri henüz geliştirilmemiştir. Nakil öncesi biyopsilerde lezyon skorlaması, çoğunlukla, 2007 Banff Konferansı raporu tarafından desteklenen, nakil sonrası renal allogreft patolojisi için Banff konsensusuna dayanmaktadır [69].

Bileşik yarı nicel skorlama sistemlerini donör böbrek biyopsilerinde doku hasarının toplam boyutunu ifade etmek amacıyla kullanmak için birçok girişimde bulunulmuştur. Bu skorlama sistemleri çoğunlukla bireysel lezyonlar için Banff skorlarının basit bir şekilde eklenmesine dayanır, en yaygın olarak glomerülosklerozu, arteriolar hiyalinoz, arteriyel intimal fibroz, interstisyel fibrozis ve tübüler atrofi ve nadiren donör yaşı [70], serum kreatinin değerleri ve donör hipertansiyonu gibi klinik parametreleri içerir [71].

Sınırlı sayıda histolojik skorlama sistemi modelleme analizine dayanmaktadır [70-74]. Yalnızca Maryland Agrega Patoloji İndeksi (MAPI) [74] skorlama sistemi ve Leuven donör risk skoru [70], son nokta olarak greft başarısızlığını kullanmakta olup ikinci bir kohortta bağımsız olarak doğrulanmıştır. Diğer çalışmalar, histolojik modelleri hesaplamak için DGF [72] ve üç aylık tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) [73] gibi temsili klinik son noktaları kullanmış olup, bu modeller bağımsız kohortlarda doğrulanmamıştır. Bileşik puanı elde etmek için bileşenlerin nasıl ağırlıklandırıldığı ve kullanılan farklı son noktalardaki çeşitlilik, literatürdeki çelişkili sonuçları açıklayabilir [62, 66, 67].

- *Organ alımındaki zaman kısıtlamaları nedeniyle, biyopsiler çoğunlukla frozen kesitlerde nöbetçi patologlar tarafından okunur ve bu da rapor edilen bulguların tanısal güvenilirliğini etkileyebilir.*

Frozen kesitler, arteriolar hyalinosis ve interstisyel fibrozis gibi potansiyel olarak önemli lezyonların saptanmasını ve skorlanmasını bozabilecek morfolojik artefaktlar içerebileceğinden, bu durum prosedürün tanısal güvenilirliği üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilir [75, 76]. Özel böbrek patologlarının formalinle fikse edilmiş parafine gömülü kor-iğne biyopsilerini değerlendirmeleri gerektiğine dair güçlü kanıtlar vardır. Özel boyalar kullanan parafin histolojisi, teknik olarak frozen kesitlere göre daha üstündür, çünkü morfolojik detaylar parafin kesitlerde donmuş kesitlere göre daha iyi korunur ve potansiyel olarak kafa karıştırıcı artefaktlardan kaçınılabilir. Parafin histolojisi için dokunun hızlı işlenmesi teknik olarak mümkündür, ancak ilgili protokoller tüm dünyada ortak olarak uygulanmaz ve çoğu departmanda 7/24 esasına göre bu yönteme ulaşım mümkün değildir. Bir başka değişkenlik kaynağı, sorumlu patoloğun mesleki deneyimidir. Organ alım biyopsileri genellikle renal patoloji konusunda özel bir eğitimi olmayan nöbetçi genel patolog tarafından okunur. Bu

konuyu özel olarak ele alan yeni bir çalışma, nöbetçi patologların biyopsilerdeki kronik hasarı olduğundan fazla tahmin etme eğiliminde olduklarını saptamıştır [77].

3.1.3.2 Biyopsi tipi ve boyutu

Birçok nakil merkezi, donör böbreklerinden iğne biyopsileri yerine wedge biyopsileri alır, çünkü iğne biyopsi ile ilgili daha fazla kanama komplikasyonu riski vardır. Wedge biyopsileri korteksi yüzeysel olarak alırken, iğne biyopsileri korteksin daha derin yönlerine ulaşır. İğne biyopsileri ayrıca böbreğin farklı bölgelerinden örnek alınmasına da izin verir. İğne biyopsisi alınacağı zaman 14 veya 16 G iğne biyopsileri gönderin, çünkü 18 G iğnelerle yeterli biyopsi elde etmek için birden fazla kor gerekmektedir [78]. Wedge biyopsisini iğne biyopsisi ile karşılaştıran birkaç çalışma, interlobüler arterleri de içerdiği için iğne biyopsilerinin vasküler lezyonların değerlendirilmesinde çok daha iyi performans gösterdiği sonucuna varmıştır. Bu arterler wedge biyopsilerinde nadiren örneklenir. Her iki yöntem de glomerüler veya tübülointerstisyel lezyonlar için karşılaştırılabilir sonuçlara sahiptir [79-82]. Ayrıca glomerülosklerozun, korteksin daha derin bölgelerine kıyasla subkapsüler zonda önemli ölçüde daha belirgin olduğu gösterilmiştir [83]. Wedge biyopsilerde arterlerin yetersiz örneklenmesi ve (subkapsüler) glomerüler skarların aşırı örneklenmesi sorunu, ancak biyopsinin minimum 5 mm derinlikle doğru uygulanmasına özel dikkat gösterilirse önlenebilir [84]. Glomerülosklerozun prediktif değeri, wedge biyopside daha yüksek sayıda glomerül ile önemli ölçüde artar ve ideal olarak değerlendirme için en az 25 glomerül gerekir [81]. Preimplantasyon biyopsilerinde komplikasyon oranlarına ilişkin kanıtlar sınırlıdır.

Deri punch biyopsi cihazının kullanılması iyi bir alternatif olabilir. Deri punch biyopsileri 3 mm çapındadır. İğne biyopsilerinden daha kısa uzunlukları vardır, bu nedenle korteksin daha derin bölgelerinden doku örneği alırken kortikomedüller bileşkedeki büyük kalibreli arterlerin yaralanmasını önler [85].

3.1.3.3 Kanıt özeti ve öneriler

Kanıt Özeti	**KD**
Uzun dönem allograft ömrü için donör böbrek biyopsilerinde görülen glomerüloskleroz, arteryal lüminal darlık veya tübülointerstisyal hasar gibi münferit histolojik lezyonlar sınırlı prognostik değere sahiptir.	3
Bileşik histolojik skorlama sistemleri toplam organ hasarı için daha kapsamlı bir ölçüm sağlar. Ancak, yayınlanmış skorlama sistemleri hala bağımsız bir doğrulama ve sağlam bir eşik değere sahip olmaktan uzaktır.	3
Tanısal değer için biyopsinin boyutu kritik öneme sahiptir. Yeterli bir biyopsi subkapsüler alanın hemen ötesine ulaşır (≥5mm) ve ≥25 glomerül ve ≥1 arter içerir. Örnekleme doğru yapıldığı taktirde cilt punch biyopsi cihazıyla alınan spesmenler, wedge ve iğne biyopsileri ile eş yeterlilikte biyopsi sonucu elde edilebilir. 18 G iğneler ile yeterli biyopsi alınması zordur ve çok kordan örnekleme gerektirir.	3

Öneriler	**ÖG**
Donör organın kabulünü, gereksiz yüksek oranda organdan vazgeçilmesine sebep olabileceği için, yalnızca histolojik bulguları baz alarak yapmayın. Histolojiyi donör ve alıcının klinik parameteleri ulaşılabiliyorsa perfüzyon parametreleri dahil, çerçevesinde yorumlayın.	Güçlü
Parafin histolojiyi frozen kesitlere histolojik açıdan üstün olduğu için kullanın; ancak tanısal değeri transplantasyondaki potansiyel gecikme göz önüne alınarak dengelenmelidir.	Güçlü
Organ alım biyopsileri renal patolog veya böbrek alanında özel eğitim almış bir genel patolog tarafından değerlendirilmelidir.	Güçlü

3.1.3.4 İmplantasyon biyopsileri

İmplantasyon biyopsileri, transplantasyon sonrası yapılabilecek böbrek biyopsileriyle karşılaştırmak ve donör böbrek hasarı hakkında temel bilgi sağlamak için kullanılır. Başlangıç biyopsileri, önceden var olan hasar ile edinilmiş lezyonlar arasında net bir ayrım için gerekli olabilir. Trombotik mikroanjiyopati, arteriolar hiyalinoz veya akut tübüler yaralanma durumlarında özellikle değerlidirler. Harveting esnasında yapılan organ alım biyopsilerinin aksine, CIT'nin potansiyel etkilerini de içermesi için implantasyon biyopsileri genellikle implantasyondan önce alınır. Bu biyopsi yönteminin tanıya katkısı literatürde kesin olarak ölçülememiş olup bunun nedeni implantasyon biyopsilerinin değerini ölçmenin zorluklarından kaynaklanmaktadır. Değerlerini araştıran resmi çalışmaların olmamasına rağmen, kadavra donör böbreklerinde implantasyon biyopsilerinin yapılması makul görünmektedir.

3.1.4 ***Canlı ve kadavra donör implantasyon cerrahisi***

3.1.4.1 Anestezik ve perioperatif yönler

Renal transplant hastasının optimal anestezik ve perioperatif bakımı için nefrologlar, anestezistler ve cerrahlar arasında iyi bir iletişim gereklidir. Canlı böbrek vericisinin [86] ve böbrek nakli alıcısının [87] anestezik bakımı gözden geçirilmiş ve Avrupa Böbrek Birliği- Avrupa Diyaliz ve Transplantasyon Birliği'nin (ERA-EDTA) [88] son kılavuzları çapraz referans alınmıştır.

3.1.4.2 Ameliyat öncesinde hemodiyaliz

Renal transplantasyondan hemen önce rutin hemodiyaliz kullanımı endike değildir [88]. Hiperkalemi, ameliyat öncesi hemodiyaliz için en yaygın endikasyondur. Medikal tedaviye kıyasla hemodiyaliz riskleri, özellikle önemli bir DGF riski ile ölen bir donör böbreğinin nakledildiği durumlarda, intraoperatif aşırı sıvı yüklenmesi, elektrolit ve asit baz bozuklukları riskleri ile birlikte düşünülmelidir. Preoperatif hemodiyaliz, proinflamatuar bir durum başlatabilir, ameliyatı geciktirebilir, CIT'yi artırabilir ve DGF riskini artırabilir [89].

Kanıt Özeti	**KD**
Pre-operatif hemodiyaliz nakli geciktirme, CIT'yi ve DGF riskini artıma potansiyeline sahiptir.	2

Öneriler	**ÖG**
Hızlı greft fonksiyon olasılığını göz önüne alarak transplant cerrahisinden önce diyaliz veya konservatif ölçütleri sıvı ve elektrolit imbalansını yönetmek için kullanın.	Zayıf

3.1.4.3 Anti-platelet ve anti-koagülan tedavi alan hastalarda ameliyat

Nakil bekleme listesinde aktif olan birçok hastada vasküler hastalık ve/veya nakilden önce risk değerlendirmesi yapılması gereken trombotik bir durum vardır. Koroner arter stentli hastalara genellikle altı ila on iki ay süreyle ikili anti-trombosit tedavisi verilir; bu hastalar için perioperatif yönetim planları bir kardiyolog ile tartışılmasıyla anti-platelet ajanın kesilmesinin riskleri tam olarak ele alınmış olur. Antikoagülasyonun geri çevrilmesi ve postoperatif anti-koagülasyon seçenekleri, hasta listeye alınmadan önce bir hematolog ile tartışılmalıdır.

Bazı hastalar, anti-platelet ve/veya anti-koagülan tedavilerini almaya devam ederken bir nakil bekleme listesinde aktif olarak bulunacaktır. Anti-platelet veya anti-koagülan ajanlarının endikasyonu her birey için açıkça belgelenmelidir. Arteriyel veya venöz trombozdan kaynaklanan potansiyel zarara karşı artan potansiyel perioperatif kanama riski hesaplanmalıdır. American College of Chest Physicians ve European Society of Cardiology kılavuzlarına [90, 91] göre literatürdeki yayınlar aspirin, tiklopidin veya klopidogrel ile devam eden anti-platelet tedavinin peri/post-operatif lomplikasyonlar açısından önemli bir risk oluşturmadığını öne sürmektedir, ancak bu serilerde çalışılan hasta sayısı düşüktü. Gerekirse intraoperatif trombosit infüzyonları ile anti-trombosit ajanların etkisi azaltılabilir.

Kanıt Özeti	**KD**
Böbrek nakli yapılmış hastaları içeren bir retrospektif tek merkezli vaka kontrol çalışmasına göre, aspirin, tiklodipin veya klopidogrel ile anti-platelet tedavisine devam edilen hastalar peri/post operatif komplikasyonlar açısından anlamlı düzeyde artmış risk taşımamaktadır.	3

Öneriler	**Öneri Gücü**
Transplant bekleme listesindeki anti-platelet tedavi alan hastaların tedavisine devam etmeyi düşünün.	Zayıf
Anti-platelet ve antikoagülan tedavi alan hastaları transplant cerrahisi öncesinde ilgili kardiyoloji/hematoloji uzmanı ile tartışın.	Zayıf

3.1.4.4 Böbrek nakli sırasında ve sonrasında derin ven trombozu dahil venöz trombozu önlemek için ne gibi önlemler alınmalıdır?

Kısa etkili antikoagülan ajanların perioperatif olarak uygulanması, perioperatif venöz tromboz riskini azaltmakta olup (ileo-femoral ve renal venler dahil); bununla birlikte, ilişkili artan kan kaybı yönetimi, hasta bazlı risk faktörleri hakkında bilgi gerektirir. Mevcut majör tromboz profilaksi kılavuzlarının hiçbiri, renal transplant hastalarının perioperatif döneminde tromboprofilaksi'yi doğrudan önermemektedir. Küçük bir RCT [93], pro-

filaktik antikoagülasyon olan veya olmayan hastalar arasında erken postoperatif greft kaybı veya tromboembolik komplikasyonlar açısından fark göstermemiştir. Profilaktik antikoagülan uygulananlarda önemli ölçüde hemoglobin düşüşü olurken, profilaktik non-fraksiyone heparin uygulananlarda uzamış lenf drenajı vardı. Bu çalışmaya dayanarak, düşük riskli canlı donör alıcılarında rutin farmakolojik profilaksi önerilmemektedir. İleo-femoral derin ven trombozunu (DVT) azaltmak için mekanik önlemler periferik vasküler hastalığa bağlı herhangi bir kontrendikasyonun olmadığı ve özellikle farmakolojik profilaksi ile kanama riski öngörüldüğü durumlarda kullanılabilir.

Kanıt Özeti	**KD**
Küçük bir RCT'ye göre (n=75) erken postoperatif dönemde antikoagülan profilaksisi yapılan veya yapılmayan hastalarda greft kaybı veya tromboembolik komplikasyonlar açısından fark saptanmamıştır.	1b

Öneriler	**ÖG**
Canlı donör alıcısı olan düşük riskli hastalara postoperatif dönemde rutin unfraksiyone veya düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi vermeyin.	Zayıf

3.1.4.5 Böbrek naklinde perioperatif antibiyotiklerin yeri var mı?

Profilaktik perioperatif antibiyotikler böbrek nakli cerrahisinde genellikle kullanılır, ancak optimal antibiyotik rejimi bilinmemekte olup artan antibiyotik direnci bu ortamda antibiyotik etkinliğine engel olabilir. Çok merkezli, prospektif bir RCT'de, anestezi indüksiyonunda tek doz geniş spektrumlu antibiyotik alanlar ile 3-5 gün boyunca 12 saatte bir antibiyotik alanlar arasında cerrahi alan, bakteriyel, fungal veya viral enfeksiyon açısından bir aylık süre içinde fark saptanmamıştır [94]. Peri-operatif intravenöz sefazolin profilaksisinin antibiyotik kullanılmamasıyla kıyaslandığı retrospektif bir çalışmada, renal transplantasyondan sonraki ilk ayda enfeksiyöz komplikasyonlarda (cerrahi alan, idrar yolu, bakteremi veya santral kateterle ilişkili enfeksiyon) hiçbir fark gözlenmemiştir [95].

Kanıt Özeti	**KD**
Çok merkezli, porspektif bir RCT'ye göre cerrahi alan enfeksityonu ve idrar yolu enfeksiyonu rastlanma sıklığı anestezi indüksiyonu sırasında tek doz geniş spektrumlu antibiyotik alanlarla 12 saatte bir 3-5 gün boyunca antibiyotik alanlar arasında benzerdir.	1b

Öneriler	**Öneri Gücü**
Böbrek naklinde alıcı hastada rutin olarak çoklu dozda antibiyotik yerine tek doz perioperatif profilaktik antibiyotikleri kullanın.	Güçlü

3.1.4.6 Böbrek nakli alıcılarında böbrek nakli ve santral venöz basınç ölçümü sırasında spesifik sıvı rejimlerinin rolü var mı?

Optimum renal greft fonksiyonu için dikkatli peri- ve post-operatif sıvı dengesi esastır. Renal transplant cerrahisi sırasında intravenöz sıvı yönetimi için kristaloidlerin mi yoksa kolloidlerin mi daha iyi olduğuna dair kanıt yoktur, ancak kolloidler immünojenik olabilmektedir. Normal salin (%0,9) kullanıldığında, perioperatif dönemde metabolik asidozun izlenmesi önerilir. Prospektif çift kör bir RCT'da, intraoperatif intravenöz sıvı tedavisi olarak normal salin ile laktatlı Ringer solüsyonu karşılaştırıldı. Ameliyat sonrası üçüncü günde serum kreatinin iki grup arasında farklılık göstermedi. Ancak Ringer laktatı, normal saline göre daha az hiperkalemiye ve metabolik asidoza neden oldu. Dengeli solüsyonlar, intraoperatif intravenöz sıvı tedavisi için optimal ve daha güvenli seçenek olabilir [96].

Santral venöz basınç (CVP) ölçümü, anestezistlerin sıvı yönetimine yardımcı olur. Küçük bir prospektif kör olmayan RCT, iki normal (%0.9) salin rejimini karşılaştırdı: sabit infüzyon (cerrahinin başlangıcından reperfüzyona kadar 10-12 mL/kg^{-1}/saat^{-1}) ve CVP bazlı infüzyon (operasyonun evresine uygun hedef CVP) [97]. Santral venöz basınca yönelik infüzyon, daha stabil bir hemodinamik profil, daha iyi diürez ve erken greft fonksiyonu sağladı. Yönlendirilmiş hidrasyon, DGF oranlarını azaltabilir ve CVP ölçümü erken greft fonksiyonunu optimize etmeye yardımcı olabilir.

Kanıt Özeti	KD
Küçük prospektif bir RCT (n=51) böbrek nakli hastalarında, Ringer'in laktat solüsyonunun normal saline göre daha az hiperkalemi ve asidoz ile ilişkili olduğunu göstermiştir.	1b
Küçük prospektif bir RCT (n=40), sabit infüzyon ve CVP' yi karşılatırmış, CVP bazlı infüzyonun daha stabil hemodinamik profil oluşturduğu, daha iyi diürez ve erken greft fonksiyonu sağladığı sonucuna ulaşmıştır.	1b

Öneriler	Öneri Gücü
Pre-, peri- ve post-operatif hidrasyonun optimize edilmesi böbrek greft fonksiyonunu iyileştirir.	Güçlü
Dengeli kristalodi solüsyonlarını intra-operatif intravenöz sıvı tedavisi için kullanın.	Zayıf
Gecikmiş greft fonksiyon oranlarını azaltmak ve erken greft fonksiyonunu optimize etmek için hedefli intra-operatif hidrasyonu kullanın.	Güçlü

3.1.4.7 Böbrek naklinde dopaminerjik ilaçlar, furosemid veya mannitolün rolü var mı?

Düşük doz dopamin (LDD), idrar çıkışında ve erken greft fonksiyonunda algılanan bir iyileşme nedeniyle böbrek transplantasyonunda kullanılmıştır. LDD'nin böbrek donörlerinde kullanımı bu bölümün kapsamı dışındadır. Çelişkili sonuçlar, transplant alıcılarında LDD'nin rutin kullanımı hakkında bir fikir birliği ifadesini engellemektedir. Kadaverik donörden böbrek transplantasyonunda yapılan küçük (n=20) bir prospektif randomize çapraz çalışma, yan etkiler olmaksızın ameliyattan sonraki ilk dokuz saatte idrar çıkışında ve kreatinin klirensinde önemli iyileşmeler olduğunu ifade etmiştir [98]. Buna karşılık, kadaverik donör böbrek naklinden sonraki ilk on iki saatte LDD'nin geriye dönük bir karşılaştırması, diürez veya böbrek fonksiyonu açısından bir fark göstermedi, ancak LDD uygulananlarda (n=57), LDD uygulanmayanlara göre (n=48) artmış kalp hızı, daha uzun yoğun bakım ünitesinde kalış süresi ve daha yüksek altı aylık mortalite saptanmıştır [99].

Böbrek nakli alıcı cerrahisi sırasında diüretiklerin kullanımında önemli farklılıklar vardır ve kullanımlarından herhangi bir faydayı öngören çok az kanıt vardır [100]. Literatür taraması sırasında böbrek nakli alıcısı ameliyatı sırasında mannitol kullanımına dair hiçbir kanıt bulunamadı. Mannitolün böbrek donörlerinde kullanımı bu bölümün kapsamı dışındadır.

Kanıt Özeti	KD
Retrospektif bir LDD ile tedavi edilmiş ve edilmemiş böbrek nakli hastalarını karşılaştırma çalışmasında operasyon sonrası ilk 12 saatte LDD uygulanmasının böbrek fonksiyonunu iyileştirmediği, LDD tedavisi almış olanlarda; artmış kalp hızı, daha uzun yoğun bakım kalış süresi ve daha yüksek altı aylık mortalite saptanmıştır.	2b

Öneriler	Öneri Gücü
Post-operatif dönemde düşük doz dopaminerjik ajanları rutin olarak kullanmayın.	Zayıf

3.1.5 ***Birinci, ikinci, üçüncü ve sonraki nakiller için cerrahi yaklaşımlar***

Nakil (bench/arka-masa) hazırlığı, nakil sürecinde çok önemli bir adımdır. Böbrek, steril bir buzlu su çözeltisi üzerindeyken, organ kalitesinin incelenmesine izin vermek ve ekzofitik böbrek tümörlerini dışlamak için mümkün olduğunca peri-nefrik yağı uzaklaştırarak inspeksiyon yapılmalıdır. Arka masada böbrek biyopsisi hem tekli hem de/veya ikili transplantasyon için böbreğin kalitesi ve kullanımına ilişkin çok faktörlü karar verme sürecine yardımcı olmak için yapılabilir. Şüpheli parankimal lezyonlar da biyopsi gerektirir. İntraoperatif böbrek biyopsisi teknikleri bölüm 3.1.3'te tartışılmıştır.

Böbrek damarlarının ve üreter(ler)in sayısı, kalitesi ve bütünlüğü belirlenmeli ve renal hilustaki lenfatikler bağlanmalıdır. Donör renal arterin intima kalitesi değerlendirilmelidir. Renal arterin böbreğe veya üreter(ler)e gitmeyen dalları bağlanmalıdır.

Kadaverik böbrek naklinde aort yamasının kalitesi belirlenmelidir. Yamada, ostium veya distal renal arterde şiddetli aterom görülürse, implantasyon için daha kaliteli bir donör renal arteri sağlamak üzere aortik yama ve/veya distal renal arter çıkarılabilir. Çoklu donör arterlerin arka masa rekonstrüksiyonu bölüm 3.1.5.1'de tartışılmıştır. Renal venin uzunluğu değerlendirilmelidir. Renal ven dalları emniyete alınmalı/bağlanmalıdır.

Kadavra donörün sağ böbreği için, gerekirse inferior vena kava (IVC) ile arka masada renal ven uzatılabilir [101]. Yaşayan donörün kısa sağ renal venini uzatma tekniklerinde donör gonadal veninden veya alıcı safen veninden yararlanılır ve ameliyat öncesi planlama ve özel onam gerektirir (bölüm 3.1.5.1'de tartışılmıştır).

Üreter(ler)in uzunluğu, kalitesi ve sayısı belirlenmelidir. 'Altın üçgen' içindeki peri-pelvik ve proksimal peri-üreteral doku korunmalıdır.

Öneriler	Öneri Gücü
Kadavra donör böbrek naklinde, immünsupresyon başlamadan ve anestezi indüksiyonu yapılmadan önce böbreklerin nakle uygunluğunu (inspeksiyon dahil) değerlendirin.	Güçlü

3.1.5.1 Tek böbrek nakli-yaşayan ve ölen donörler

Birinci veya ikinci tek böbrek nakli (SKT) operasyonları için standart cerrahi yaklaşım, açık böbrek nakli (OKT) olmaya devam etmektedir. Minimal invaziv cerrahi yaklaşımları kullanan yeni cerrahi teknolojiler geliştirilmiş ve farklı cerrahi yaklaşımlar (minimal invaziv açık, laparoskopik ve robot yardımlı) sistematik bir derlemede karşılaştırılmıştır [102].

Birinci veya ikinci SKT operasyonlarının çoğunda yaklaşım olarak her iki iliak fossaya ekstra-peritoneal yaklaşım kullanılmalıdır. Her iki iliak fossadan herhangi birine sol veya sağ böbreğin yerleştirileceğini tercih edecek bir kanıt yoktur [103]. Ameliyat sonrası lenfosel oluşumunu önlemek için peri-iliyak damarların lenfatikleri bağlanmalıdır. Uygun gerilimsiz vasküler anastomozları ve nakil böbreğin son pozisyonunu rahatlatmak için iliak arter ve venin uygun segmentleri mobilize edilmelidir. İmplantasyon sırasında böbrek yüzeyinin soğutulmasının yararlarını destekleyen kanıtlar mevcuttur [104].

Öneriler	Öneri Gücü
İlk veya ikinci tek böbrek nakli için herhangi bir iliak fossayı seçin.	Zayıf
Post-operatif lenfosel oluşumunu azaltmak için peri-iliyak lenfatikleri bağlayın (lenfostaz).	Zayıf

Kısa bir renal venin anastomozuna yardımcı olmak için çeşitli teknikler tarif edilmiştir. Bu, özellikle canlı bir donörden alınan sağ böbrekte en sık karşılaşılan durumdur. Sağ böbreklerde eşdeğer sonuçlar elde etmek amacıyla sağ böbrek implantasyonunu optimize etmek için uygun cerrahi teknik manevralar gerekebilir.

Bir dizi çalışmaya göre, sol böbreğe kıyasla sağın kullanımıyla marjinal olarak daha kötü sonuçlar ortaya koymaktadır. İki büyük kayıt raporu, canlı donörlerden alınan sol böbreklere kıyasla sağ kullanımda erken greft yetmezliği riskinin biraz daha yüksek olduğunu göstermektedir [105-107]. Sağ böbreklerde gözlemlenen, DCD olan 2.450 çift böbreği içeren bir kayıt çalışması: daha erken cerrahi komplikasyonlar; DGF'de risk artışı (Odds Ratio [OD] 1.46); ve daha düşük bir yıllık greft sağkalımı (OD 1.62) saptanmış ancak sonraki zaman noktalarında aynı sonuçlara rastlanmamıştır [105]. Ancak bu çalışmada sağ böbreği kompanse etmek için kullanılan cerrahi teknikler, anastomoz süresi ve cerrah deneyimi kaydedilmedi. 87.112 kadavra donör böbreği alıcı çiftinin yakın tarihli bir kayıt çalışması, ilk altı ay içinde, sağ böbrek kullanımıyla ilişkili olarak DGF'de (düzeltilmiş OD 1.15) ve tüm nedenlere bağlı greft yetmezliğinde (düzeltilmiş tehlike oranı 1.07) orta düzeyde bir artış bildirdi. Ancak alıcı mortalitesi ile bir ilişki saptanmadı [108]. Ayrıca, kohort çalışmalarından [101, 103] ve bir kayıt çalışmasından [104] elde edilen veriler, sol veya sağ kadavra donör böbrekleri ile eşdeğer sonuçlar öngörmektedir. Bir RCT ve on dört kohort çalışmasından elde edilen verilerin meta-analizi, eşdeğer greft sonuçları öngörmüştür [109]. Genel olarak, bu bulgular, alınacak böbreğin tarafına bakılarak nakli için bir böbreğin reddedilmesini desteklememektedir.

Kısa bir renal veni yönetme teknikleri, donör ve/veya alıcıda ele alınabilir. İliyak veni yükseltmek ve renal ven anastomozu üzerindeki gerilimi önlemek için internal iliyak ven(ler)in ligasyonu gerekli olabilir [103]. İlyak arter ve venin transpozisyonu venöz anastomozun pozisyonunu iyileştirebilir [110]. Sağ renal ven uzatılabilir. Kadavra donör böbreklerinde bu genellikle donör IVC ile yapılır [111]. Canlı donörlerde, renal venin uzatılması, donör nefrektomisinde alınan donör gonadal ven [112] veya alıcı safen ven [113] ile sağlanabilir, ancak her ikisi de özel onam gerektirir ve genel olarak yukarıda belirtilen diğer teknikler bunlara tercih edilir.

Kanıt Özeti	KD
Prospektif kohort çalışmalarına göre: • Sağ böbrek LDN'de kısa sağ renal venin kompansasyonu için alıcının iliyak veninin transpozisyonu teknik olarak uygun bir çözümdür (n=43). • Canlı donörden alınan sağ böbreğin sağ renal veni donörün gonadal veni (n=17) veya alıcının safen veni (n=19) kullanılarak başarılı bir şekilde uzatılabilir.	3

Öneriler	ÖG
Donör renal veninin uzunluğunu değerlendirin ve eğer kısaysa venöz anastomozu optimize etmek için farklı cerrahi tekniklerden birini uygulamayı düşünün.	Zayıf

Önceki iliak veya femoral ven trombozunu düşündüren bir öykü, bir iliyak venin ve IVC'nin açıklığını belirlemek için ameliyat öncesi görüntülemeyi gerektirmektedir. Beklenmeyen bir iliak ven ve/veya vena kava trombozunun intraoperatif bulgusunun olması implantasyondan vazgeçilmesine yol açabilir. Ameliyat öncesi planlama ile nativ renal (ortotopik) ven veya superior mezenterik ven veya gonadal ven kollateralleri kullanılabilir.

Eksternal veya common iliyak arterler arteriyel anastomoz için eşit derecede iyidir. İnternal iliyak arter, aterosklerozdan eksternal veya common iliyak arterlere göre daha sık etkilenir. Donör renal arterin alıcı eksternal ve/veya common iliak artere uç-yan anastomozu, genel olarak internal iliak artere uç-uca bir anastomoz yerine önerilir. Bu teknikleri karşılaştıran tek RCT'da hiçbir fark gösterilmemiştir [114]; ancak, çalışma düşük sayılar ve toplamda yüksek (%8) renal arter trombozu oranları sebebiyle kısıtlılıklara sahipti.

Vasküler anastomoz bölgeleri renal arter ve venin uzunluğuna göre böbrek nihai konumuna, genellikle iliak fossaya yerleştirildiğinde, damarların bükülmesini önlemek için dikkatlice seçilmelidir. İliyak arter diseksiyonu riskini azaltmak için arteriyel anastomoz bölgesindeki iliak arterde ateromatöz plaklardan kaçınmalıdır. Donör ve alıcı arterlerin intiması, arteriyel anastomoz başlamadan önce, intimal rüptür/flep olmadığından emin olmak için kontrol edilmelidir. Eğer rüptür veya flep bulunursa, arteriyel anastomozdan önce veya anastomoz sırasında onarılmalıdır.

Carrel yaması genellikle ölen donörün renal arterinde tutulur, ancak ciddi ostial aterom/stenoz (iyi kalitede proksimal renal arter ile) varsa veya renal arterin uzunluğu iliyak arterin uygun implantasyon bölgesi için çok uzunsa çıkarılabilir (sağ renal arterde daha sık görülür).

Ölen bir donör böbreğini besleyen multipl renal arterler, bir Carrel yaması (uygun uzunlukta) üzerinde tutulabilir ve tek bir anastomoz olarak implante edilebilir. Canlı donör transplantasyonunda, çoklu renal arterler, optimum reperfüzyon sağlamak için çeşitli stratejiler gerektirir [100]. İki arter ayrı ayrı veya tek bir anastomoz elde etmek için implante edilebilir: çok küçük bir ikinci arter (özellikle üst kutbu besliyorsa) iptal edilebilir; iki arter birleştirilebilir (pantolon grefti olarak); veya daha küçük arter ana arterin yanına anastomoz edilebilir (uç-yan anastomozlar). Bir alt polar arter, alt epigastrik arterle anastomoz edilerek yeniden vaskülarizasyonu sağlanabilir [115]. Üç veya daha fazla arterin bulunduğu canlı donör böbrek transplantasyonunda, alternatif böbrek donörleri üzerine yoğunlaşmak gerekir. Üç veya daha fazla arteri olan canlı bir donör böbreğinin kullanıldığı durumlarda, stratejiler yukarıdaki tekniklerin bir kombinasyonunu içerir veya uygun onam alındıktan sonra eksplante edilmiş (alıcının kendi) internal iliak arter grefti [116] veya safen ven grefti [117] kullanılır.

Şiddetli semptomatik iliyak aterom nedeniyle daha önce iliak arter protez replasmanı yapıldığı durumlarda, renal arter proteze implante edilmelidir. Bir vasküler protezin klemplenmesinden önce sistemik heparin uygulaması düşünülmelidir [118].

Vasküler anastomoz için çeşitli sütürler ve dikiş teknikleri tanımlanmıştır, ancak genel uygulamada renal ven ve renal arter anastomozu için 5/0 ve 6/0 emilemeyen mono-filaman polipropilen sütür(ler) kullanılır. Buna rağmen, örneğin transplant arter stenozunu önlemek için bir dikiş tekniğini diğerine üstün olduğunu kanıtlayacak hiçbir veri yoktur. Standart polipropilen sütüre kıyasla genişletilmiş politetrafloroetilen sütür kullanımı, daha iyi iğne/iplik oranı nedeniyle kan kaybını azaltabilir [119].

Üçüncü veya sonraki transplantlarda cerrahi yaklaşım, yeni böbreği implante etmek için yeterli boşlukla uygun arteriyel giriş ve venöz çıkışın mevcut olması için ameliyat öncesinde planlanmalıdır [120, 121]. Eski bir transplant böbreğin nefrektomisi, transplantasyon öncesinde veya transplantasyon sırasında gerekli olabilir [120]. Common veya internal iliak arter, internal iliak ven veya IVC'nin mobilizasyonu gerekebilir. Periton içi yaklaşım (ilyak fossa veya orta hat yoluyla) gerekebilir [122]. Nadiren ortotopik transplantasyon gerekir [120, 123].

Kanıtlar, anastomoz süresinin ve/veya yeniden kanlanma süresinin en aza indirilmesinin DGF'nin azalmasıyla sonuçlandığını göstermektedir [124]. Uzun süreli greft işlevi üzerindeki etkisi belirsiz olmakla birlikte kısa anastomoz süresinden de etkilenebilir [125].

Kanıt Özeti	KD
Küçük bir RCT (n=38) internal iliyak artere uç-uca anastomozu eksternal iliyak artere uç-yan anastomoz ile karşılaştırmış olup, iki tekiniğin de post-operatif periyot ve üç yıllık takipte benzer sonuçlar gösterdiğini bildirmiştir.	1b
Kohort çalışmaları üçüncü veya daha sonraki trasplantasyonların makul kısa ve uzun dönem hasta ve greft sağkalım sonuçları ile geçerli bir terapötik seçenek olduğunu göstermiştir.	3

Öneriler	ÖG
Donör renal artere uç-yan anastomoz için eksternal veya common iliyak arterleri kullanın.	Zayıf
Eksternal veya common iliyak arterlere alternatif olarak internal iliyak artere uç-uca anastomozu kullanın.	Zayıf
Donör ve alıcının arterlerinin intimalarını anastomoz öncesinde intimal rüptür/flep varlığı açısından kontrol edin. Eğer böyle bir durum varsa anastomoz öncesinde veya anastomoz sırasında onarılmalıdır.	Güçlü
Üçüncü veya daha sonraki nakillerde, yeni böbreği implante edecek yeterli boşluğun olacağı, uygun arteryal giriş ve venöz çıkışı sağlamak için pre-operatif dönemde cerrahi yaklaşımı planlayın.	Güçlü

3.1.5.2 Robot yardımlı böbrek nakli cerrahisi

Canlı donör böbreklerini kullanan robot yardımlı böbrek nakli (RAKT) cerrahisi, çok merkezli prospektif randomize olmayan çalışmalarda (IDEAL konsorsiyum ilkeleri kullanılarak) değerlendirilmiştir [126]. Kadavra böbreklerinin kullanımı ile RAKT'yi ele alan tek merkezli prospektif randomize olmayan çalışmalar devam etmektedir. RAKT için hem trans- hem de ekstra-peritoneal yaklaşımlar tanımlanmıştır. RAKT'nin potansiyel avantajları olabileceği düşünülmektedir (ameliyat sonrası ağrı, kesi uzunluğu ve lenfosel hızında azalma). RAKT ile ilgili olası sorunlar ise, ciddi ateroskleroz veya üçüncü (veya daha fazla) böbrek nakli olan alıcıların dışlanması, beklenenden daha yüksek DGF oranı ve dikkatle seçilmiş vakalara rağmen az sayıda bildirilen erken arteriyel trombozdur [127]. RAKT uygulanan 187 hastadan oluşan retrospektif çok merkezli bir seride deneyimli cerrahlar için RAKT için öğrenme eğrisinin 35 vaka olduğu bildirilmiştir [128]. İlk 20 vakadan sonra komplikasyon ve DGF oranları önemli ölçüde azalarak ve platoya dönmüştür. Clavien-Dindo evre III/IV komplikasyon oranı ilk on RAKT sırasında %14 iken, bundan sonra sadece %3 idi [128]. Arteriyel greft trombozu oranı (%1.6), açık böbrek nakli (%0.5 - 3.5) ile karşılaştırılabilir düzeydeydi [128]. 239 obez RAKT hastasının on yıllık tek merkezli retrospektif analizi, RAKT'nin obez hastalarda cerrahi alan enfeksiyonu geliştirme riski minimum olarak güvenli bir şekilde uygulanabileceği sonucuna varmıştır [129]. Takip sırasında çoğunlukla akut rejeksiyon nedeniyle %7,1'lik bir greft başarısızlık oranı rapor edildi. Hasta ve greft sağkalımı üç yılda sırasıyla %95 ve %93 idi [129]. Kanıtlar, RAKT'yi uygun şekilde yönlendirilen ileriye dönük çalışmalar dışında kullanımında önermek için çok yetersizdir.

3.1.5.3 İkili böbrek nakli

İkili böbrek nakli (DKT), kadavradan tek bir donör böbreğinin kalitesinin uygun uzun vadeli greft işlevi için yetersiz olduğu ve her iki böbrek ile sonucun daha iyi olacağı düşünüldüğünde gerçekleştirilir. Bir çift donör böbreği implante etmek için çeşitli cerrahi teknikler tarif edilmiştir [130]. Bunlar, bir orta hat [131] veya iki lateral insizyon yoluyla olabilen tek taraflı ekstraperitoneal (UEP) veya intraperitoneal (UIP) ve bilateral ekstraperitoneal (BEP) veya intra-peritoneal (BIP) yöntemlerini içerir.

Tek taraflı bir yaklaşımın amacı, greft kaybı durumunda gelecekteki transplantasyon gereksinimi için kontralateral iliyak fossayı sağlam bırakmak ve ikinci böbreğin transplantasyonu için soğuk iskemi süresini (CIT) azaltmaktır [132]. Tek taraflı yaklaşım, iki renal venin iliyak ven anastomozlarını kolaylaştırmak için internal iliyak venin mobilizasyonunu ve bölünmesini gerektirebilir. Tek taraflı tekniğin modifikasyonları, ikinci böbrek için CIT'yi daha da azaltmak için tek renal arter ve ven anastomozlarını (bench rekonstrüksiyonu ile) içerir [133-135]. Çift böbrek nakli, kullanılan teknikten bağımsız olarak SKT'den daha uzun sürer ve daha yüksek kan kaybına sahiptir. Veriler, BEP'e kıyasla UEP ile daha kısa ameliyat süresi ve hastanede kalış süresi öngörmektedir [136], ancak diğer veriler tüm DKT tekniklerinden benzer sonuçlar olduğunu göstermektedir. Tüm hastalar veya durumlar için tek bir teknik önerecek herhangi bir Randomize kontrollü çalışma (RCT) mevcut değildir.

En-blok organ alımı, <15 kg ağırlığındaki çocuklardan böbrekler alındığında gerçekleştirilir. Donör böbreğin boyutuna ve yetişkin alıcının/alıcıların boyutuna ve ağırlığına bağlı olarak, iki böbreğin en-blok transplantasyonu gerçekleştirilebilir veya uygunsa, aort ve IVC yaması SKT için bölünebilir [137].

3.1.5.4 Normal üriner sisteme üreter implantasyonu

Altta yatan ürolojik anormalliği olmayan böbrek nakli alıcıları için üreter anastomoz teknikleri: ekstra (Lich-Gregoir) veya intra (Leadbetter-Politano) vezikal üretero-neo-sistostomi ve nativ üreter kullanılarak üretero-üreterostomi olarak tanımlanmıştır. İki RCT'nin ve 24 gözlemsel çalışmanın meta-analizi [138], ekstra-vezikal

Lich-Gregoir tekniğini intravezikal bir yaklaşıma tercih edilmesine neden oldu ve bu da genel komplikasyonların (özellikle idrar kaçağı, darlık ve ameliyat sonrası hematüri) azalmasını sağladı. Bir RCT'de intravezikal tekniğe kıyasla ekstravezikal yaklaşımla daha az idrar yolu enfeksiyonu (İYE) gözlendi [139]. İpsilateral doğal üretere pyelo- veya üretero-üreterostomi, reflü olmayan doğal üreteri olan alıcılarda primer teknik olarak tanımlanmıştır [140]. Bir meta-analiz, üreteroüreterostomi'den sonra üreter darlığı, obstrüksiyon ve taş oluşumunun daha yaygın olduğunu, buna karşın üretero-neo-sistostomiden sonra da vezikoüreteral reflü ve İYE'lerin daha yaygın olduğunu öne sürmüştür [141].

Verici üreter, yeterli üreter kan beslenmesini sağlamak için periüreterik yağı korunarak mümkün olduğunca kısa tutulmalıdır. Küçük bir RCT'de ekstravezikal bir anastomozun yerleşiminde mesane üzerindeki konumun, gerekirse gelecekteki endoskopik manipülasyonu kolaylaştırmak için anterior pozisyondan ziyade posterior mesanede bulunmasının avantajlı olduğu gösterilmiş ve stent çıkarıldıktan sonra daha az hidronefroz rapor edilmiştir [142]. Organ çıkarımı sırasında donör üreterinin hasar gördüğü durumlarda pyelo-native-üreterostomi veya pyelo-neo-sistotomi yapılabilir. Sütür materyali çevresinde taş oluşumunu önlemek için üriner anastomoz için mono-filament emilebilir sütürler kullanılmalıdır [143].

Kanıt Özeti	**KD**
İki RCT'nin ve 24 gözlemsel çalışmanın meta-analizi ekstra-vezikal Lich-Gregoir tekniğinin tüm komplikasyonları azalttığını desteklemektedir.	1a
Çok merkezli bir prospektif karşılaştırma çalışmasında, piyelo- ve üretero- üreteral anastomozun tüm komplikasyon insidanslarının benzer olduğu ve iki prosedürün sonucunda herhangi bir ürolojik komplikasyon sebebiyle greft kaybı olmadığı saptanmıştır.	2b

Öneriler	**ÖG**
Normal ürolojik anatomiye sahip böbrek alıcılarında üriner sistem komplikasyonlarını minimize etmek için Lich-Gregoir benzeri ekstravezikal üreterik anastomoz tekniğini uygulayın.	Güçlü
Piyelo/üretero-üreteral anastomozu özellikle çok kısa veya vaskülarizasyonu kötü transplant üreterleri için alternatiftir.	Güçlü

Transplant üreter anastomozu üreter stentiyle veya üreter stentsiz yapılabilir. Bir stent yerleştirilirse, çıkarmak için genellikle ikinci bir prosedür gerekir. Bir Cochrane derlemesi [144] stentlerin majör ürolojik komplikasyonları, özellikle idrar kaçağını azaltmak için önerildiği sonucuna varmıştır. Stent çıkarılması için en uygun zamanlama henüz tanımlanmamıştır [145]. 568 böbrek transplantasyonu hastasını içeren beş RCT'nin bir meta-analizi, erken (≤ 7 gün) vs. geç çıkarma (≥ 14 gün) için İYE'lerde önemli bir azalma göstermiştir [146]. Üreteral darlık, üreteral obstrüksiyon ve üreter kaçağı gibi post-operatif komplikasyonlarla ilgili olarak iki grup arasında gözlenen hiçbir anlamlı farklılık yoktur [146]. 3.612 hastayı içeren ikinci bir meta-analiz de erken stent çıkarılmasıyla (<3 hafta) geç çıkarılmasına (> 3 hafta) karşı İYE'lerde önemli bir azalma olduğunu bildirmiştir [147]. Üreter stenozu ve üreter kaçağı vakaları açısından iki grup arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir [147].

Stentler genellikle genel anestezi altında çekim ile kombine olarak yapılacak farklı bir işlem yoksa lokal anestezi altında fleksible sistoskop ile çekilir. İkinci prosedürün morbiditesini azaltmak için stentin katetere bağlanması veya perkütan stentlerin kullanılması gibi çeşitli teknikler bulunmaktadır [148].

Öneriler	**Öneri Gücü**
Majör üriner komplikasyonları engellemek için transplant üreterik stentleri profilaktik olarak kullanın.	Güçlü

Dubleks üreterlere, organ çıkarımı/böbrek back-table masasında incelemesi sırasında veya LDN için hazırlık esnasında az rastlanmaz [149, 150]. Dubleks üreterler birbirine anastomoz edilebilir ve daha sonra mesaneye tek ünite (double pant) olarak birleştirilebilir veya iki ayrı anastomoz ile tutulabilir. Bu aynı zamanda yetişkinlerde DKT'de veya pediatrik donörlerden en-blok transplantasyonda iki ayrı üreter için de geçerlidir. Mesaneye iki ayrı üreter anastomozu için ileri sürülen argümanlar, zaten zayıf olan kan beslemesinin ilave dikiş ve dokunma ile daha da tehlikeye girebileceği ve bir üreterde sorun varsa diğerinin etkilenmemesi gerektiğidir. Mesanede tek (iki üreter) anastomoz oluşturmanın avantajları ise sadece bir sistotomiye ihtiyaç duyulmasıdır. Böylece işlem daha hızlı olabilir ve komplikasyonlar azaltılabilir. Dubleks üreterlerle ilgili yüksek kaliteli kanıt eksikliği mevcuttur.

Öneriler	**Öneri Gücü**
Dubleks üreterler için tek üreterlerde kullanılan cerrahi prensiplerin aynılarını kullanın ve ayrı ayrı ya da birlikte anastomoz edin.	Güçlü

3.1.5.5 Anormal ürogenital sistemlerde transplantasyon/üreter implantasyonu

Anormal ürogenital sistemi olan hastalarda böbrek nakli yapılırken aşağıdaki hususlara dikkat edilmelidir:

- İleal kanalı olan hastalarda, üreteri kanalla hizalamak ve gereksiz üreterden kaçınmak için nakil böbrek ters yerleştirilebilir [151].
- Üreter(ler)i ileal kanala nakletmek için kullanılan teknik, doğal üreter(ler)de kullanılan yöntemle aynıdır (Bricker; Wallace).
- Mesane büyütme veya kontinan keselerde üreterler tünel tekniği ile veya ekstravezikal (Lich-Gregoir) olarak implante edilmelidir. Çoğu hastada ikincisi tercih edilir.
- Mitrofanoff kateterize edilebilir stoma veya kateterize edilebilir stomalı kontinent ileo-çekal poşu olan hastalarda, kateterize edilebilir stomanın (göbek veya iliak fossa- genellikle sağ taraf) transplant cerrahlarını engellemeyecek şekilde konumlandırılmasına dikkat edilmelidir. Böylece gelecekteki herhangi bir böbrek nakline engel oluşmamış olur. Gelecekteki bir böbrek naklinin periton içine yerleştirilmesi olasıysa, göbekte iliak fossadan çıkan bir Mitrofanoff'un yerleştirilmesi tercih edilir. Gelecekte sağ iliak fossada böbrek nakli olması muhtemel ise, göbekten veya sol iliak fossadan çıkan bir Mitrofanoff'un yerleştirilmesi tercih edilebilir.

3.1.6 ***Donör komplikasyonları***

Diğer müdahaleler gibi canlı donör nefrektomisi de potansiyel olarak komplikasyonlar ve mortalite ile ilişkilidir. Bununla birlikte, operasyonun sağlıklı bir birey üzerinde yapılması, herhangi bir komplikasyonun önemini arttırmaktadır. Bilgilendirilmiş onam sürecine olası komplikasyonlar dahil edilmelidir.

Bildirilen cerrahi mortalite, son yıllarda cerrahi tekniklerdeki veya donör seçimindeki değişikliklere bağlı olarak belirgin bir değişiklik olmaksızın %0.01 ila %0.03'tür [152, 153]. Minimal invaziv LDN'deki komplikasyonlar hakkında yakın zamanda yapılan bir sistematik derleme (190 çalışma) ve meta analize (41 çalışma) göre, toplam 32.308 LDN raporlanmış, intraoperatif komplikasyonlar %2.2 oranında görülür (en yaygın olanı kanama %1.5'tir ve %0.8'inde diğer organlarda yaralanma) ve %7'sinde postoperatif komplikasyonlar (%2,6'sında enfeksiyöz komplikasyonlar ve %1'inde kanama) meydana gelmektedir [152]. Yüzde 1.1'inde açık cerrahiye geçiş bildirilmiş, yarısı kanamaya, yarısı da diğer organların yaralanmasına bağlı olarak rapor edilmiştir. %0,6'da cerrahi yeniden müdahaleler gerekmiş olup; çoğunluğu kanamaya veya hematomu boşaltmaya yöneliktir [152]. Ciddi komplikasyon riskini en aza indirmek amacıyla açık operasyona dönüş veya yeniden ameliyat için düşük bir risk ihtimali bile göz önüne alınmalıdır.

Yakın zamanda yapılan bir derlemede, 2008-2012 yılları arasında ABD'de gerçekleştirilen 14.964 LDN'de komplikasyonları araştırıldı ve genel perioperatif komplikasyon oranı %16.8, gastrointestinal (%4.4), kanama (%3.0), solunum (%2.5), cerrahi/ anesteziye bağlı yaralanmalar (%2,4) ve "diğer" komplikasyonlar (%6,6). Örneklem içinde %2,4'ü yoğun bakıma ihtiyaç duyarken hastane içi ölüm oranı %0,007 idi [16].

Cerrahi Komplikasyonlardan Majör Clavien Sınıflandırması derece IV veya üzeri, donörlerin %2,5'ini etkilemiştir. Clavien derece IV veya daha yüksek komplikasyonlar için risk faktörleri arasında obezite (düzeltilmiş odds oranı [aOR] 1.55, p = 0.0005), bağış öncesi hematolojik (aOR 2.78, p = 0.0002), psikiyatrik durumlar (aOR 1.45, p = 0.04) ve robotik nefrektomi (aOR 2.07, p = 0.002) sayılabilir. Yıllık merkez hacmi >50 olması (aOR 0,55, p <0,0001) daha düşük risk ile ilişkilendirilmiştir [16].

3.1.6.1 Uzun dönem komplikasyonlar

Uzun dönem komplikasyonlar çoğunlukla tek böbrekli kalma durumuyla ilgilidir. Canlı vericilerde böbrek fonksiyonu, bağıştan hemen sonra uzun yıllar düzelmeden önce, azalır; ancak uzun vadede hafif bozulma belirtileri gösterir [154-156]. Proteinüri insidansında sabit bir artış vardır; transplantasyon sonrası hipertansiyon, artmış albümin atılımının ana nedeni olarak gösterilmiştir [157].

Son dönem böbrek hastalığının (SDBY) toplam insidansı (%0,4-1,1) genel popülasyondan farklı değildir [154, 155, 158, 159]. Yakın tarihli büyük bir retrospektif çalışmaya göre, canlı böbrek bağışından sonra gelişen SDBY'nin çoğunluğu, her iki böbreği de etkilemiş olabilecek yeni başlangıçlı hastalıktan kaynaklanmaktadır [160]. Bununla birlikte, bağıştan sonra böbrek fonksiyonunun bozulması için tanımlanmış bazı risk faktörleri vardır. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki 119.769 canlı böbrek donörünü değerlendiren yakın tarihli bir araştırmaya göre, obez (BMI >30) canlı böbrek donörleri, obez olmayanlara kıyasla SDBY için 1.9 kat daha yüksek riske sahiptir [161]. Uzun dönemde ölüm riski, yaş ve komorbidite açısından benzer bir popülasyondan daha yüksek değildir [153, 158].

Ruhsal durum da dahil olmak üzere sağlıkla ilgili yaşam kalitesi (HRQoL), bağıştan sonra ortalama olarak genel popülasyondan daha iyi kalır [158, 159, 162]. Bununla birlikte, bazı donörler algılanan yaşam kalitelerinde önemli bir bozulma yaşarlar [162]. Küresel HRQoL, nüfus normatif verileriyle karşılaştırılabilir veya daha üstün olsa da daha uzun iyileşme, finansal stresörler, daha genç yaş, daha yüksek BMI, daha düşük eğitim, sigara ve bağıştan önce daha yüksek beklentiler dahil olmak üzere bağış zamanı civarında tanımlanabilen bazı faktörler, daha kötü HRQoL geliştirmeye eğilimli donörleri tanımlar, müdahalede bulunmak için bir fırsat sunar [158,

159, 162]. Dikkatli bir risk-fayda değerlendirmesinin yapılması ve olası bağışçıya uygun bilgilerin verilmesi çok önemlidir, bu aynı zamanda bağış sonrası sağlığı geliştirici davranışlarla ilgili tavsiyeleri de içermelidir [163].

Kanıt Özeti	**KD**
Minimal invaziv LDN komplikasyonları üzerine bir sistematik derleme ve meta-analizde minimal invaziv LDN'nin güvenli ve düşük komplikasyon oranları ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır.	1a
Sağkalım oranları ve son dönem böbrek yetmezliği riski genel popülasyon ile benzer olmakla beraber donörlerin HRQoL seviyeleri ortalama olarak genel popülasyondan daha iyi kalır.	2b

Öneriler	**ÖG**
Canlı donör nefrektomiyi özelleşmiş merkezlerle sınırlayın.	Güçlü
Tüm canlı böbrek donörlerine uzun dönem takip önerin.	Güçlü

*3.1.7 **Alıcı komplikasyonları***

3.1.7.1 Genel komplikasyonlar

Böbrek nakli sırasında ve sonrasında cerrahi komplikasyonlar, alıcıyı yüksek morbidite ve mortalite riskine maruz bırakabilir. Bu nedenle bu tür komplikasyonların insidansı ve yönetimi öncelikli öneme sahiptir [138, 145, 164-176]. Burada böbrek transplantasyonunda en sık görülen cerrahi komplikasyonları ayrıntılı olarak açıklayacağı

3.1.7.2 Kanama

Hematomlar böbrek transplantasyonunda genellikle minör bir komplikasyondur. İnsidanslarının %0.2-25 arasında olduğu bildirilmektedir [177, 178]. Küçük ve asemptomatik hematomlar genellikle herhangi bir müdahale gerektirmez. Daha büyük hematomlarda, greft disfonksiyonu ve/veya trombotik greft damar komplikasyonları ile birlikte dış basınca bağlı klinik belirti ve semptomlar mevcut olabilir. Bu vakalar bilgisayarlı tomografi (BT) veya ultrason (US) rehberliğinde perkütan drenaj ile tedavi edilebilir veya cerrahi tedavi gerektirebilir [177].

3.1.7.3 Arteriyel tromboz

Transplant renal arter trombozu, prevalansı %0.5-3.5 arasında değişen nadir bir komplikasyondur [179]. Genellikle, anastomoz sırasındaki teknik bir hata sonucu oluşur, ancak hem donörün hem de alıcının arter durumu (yani ateroskleroz), böbrek çıkarımı sırasında intimal yırtılma, akut rejeksiyon epizodları, hematom veya lenfosel sebebiyle dış bası, hiperkoagülasyon durumu, şiddetli hipotansiyon ve immünosupresif ajanların (siklosporin veya sirolimus) toksisitesi diğer sebepler olarak sayılabilir [180]. Klinik belirtiler, idrar çıkışında akut azalma ve böbrek fonksiyon testlerinde yükselme olup, sıklıkla greft kaybına neden olur [177]. Tanı eko-renkli Doppler [177] ile elde edilir. Greftin durumunu değerlendirmek için genellikle cerrahi eksplorasyon önerilir. Nadiren de olsa greft kurtarılabilir görünüyorsa trombektomi yapılmalıdır. Bu durumda, iliak arter klemplenir ve pıhtıyı çıkarmak için arteriotomiye karşı vasküler anastomozun diseksiyonu yapılmalıdır. Greft yerinde temizlenerek yeniden vaskülarize edilebilir [177]. Ne yazık ki, böyle durumların çoğunda greft perfüze edilemez ve bu nedenle allogreft nefrektomi yapılması gerekir [177, 181]. Alternatif olarak, bir kateter yoluyla doğrudan transplant renal artere trombolitik ajan uygulaması, transplantasyon sonrası ilk on ila on dört günden sonra etkili bir tedavi olabilir [177].

Kanıt Özeti	**KD**
Renal arter tromboz tanısı renkli eko-dopplere bağlı olup ardından greft durumunu değerlendirmek için cerrahi eksplorasyon tarafından takip edilir.	2b
Renal arter trombozu tedavisinde kurtarılabilir greftlerde trombektomi ve kurtarılması mümkün olmayan greftlerde ise nefrektomi tedavi seçenekleridir.	2b

Öneriler	**ÖG**
Greft trombozundan şüphelenildiğinde renkli doppler ultrason yapın.	Güçlü
Greft perfüzyonu ultrason ile kötü saptanırsa cerrahi eksplorasyon yapın.	Güçlü
Kurtarılabilir bir greft varlığında eğer intraoperatif olarak arteryal tromboz doğrulanırsa cerrahi trombektomi uygulayın.	Zayıf
Kurtarılamayacak bir greft için allogreft nefrektomi uygulayın.	Güçlü

3.1.7.4 Venöz tromboz

Transplant renal ven trombozu erken dönem bir komplikasyondur (prevalans %0.5-4) ve postoperatif ilk ayda greft kaybının en önemli nedenlerinden biridir [182]. Etiyoloji, cerrahi sırasındaki teknik hataları ve/veya zorlukları [177] ve alıcının hiperkoagülasyon durumunu [183, 184] içerir. Renkli-Doppler-akım- ultrasonografisi venöz akımın yokluğu ile birlikte anormal arter sinyali (genellikle plato benzeri ters diyastolik akış) gösterir. Ayrıca, venöz konjesyona bağlı olarak greftte büyüme görülmesi sık görülen bir durumdur [185]. Vakaların çoğu greft kaybıyla sonuçlanacak olmasına rağmen, genellikle cerrahi eksplorasyon önerilir. Cerrahi eksplorasyonda venöz trombozun böbrek kaybına neden olmadığı durumlarda, iliak veni klemplendikten sonra venotomi ile birlikte cerrahi trombektomi yapılabilir. Alternatif olarak, bir eksplantasyon ve hemen ardından yeniden implantasyon düşünülebilir [177]. Trombolitik ajanlar da kullanılabilir ancak sonuçları yüz güldürücü değildir [177, 186, 187].

Kanıt Özeti	**KD**
Renal ven tromboz tanısı renkli doppler akım ultrasonografisi ile konur, ardından greft durumunu değerlendirmek için cerrahi eksplorasyon yapılmalıdır.	2b
Renal ven trombozu tedavisinde kurtarılabilir greftlerde trombektomi ve kurtarılması mümkün olmayan greftlerde ise nefrektomi tedavi seçenekleridir.	2b

Öneriler	**Öneri Gücü**
Greft trombozundan şüphelenildiğinde renkli doppler ultrason yapın.	Güçlü
Greft perfüzyonu ultrason ile kötü saptanırsa cerrahi eksploorasyon yapın.	Zayıf
Eğer venöz tromboz intraoperatif olarak doğrulanırsa, kurtarılabilir organlarda cerrahi trombektomi, kurtarılamayacak organlarda ise allogreft nefrektomi uygulayın.	Zayıf
Rutin olarak nakil renal ven trombozunu önlemek için farmakolojik profilaksi kullanmayın.	Güçlü

3.1.7.5 Transplant renal arter stenozu

Transplant renal arter stenozu insidansı %1-25'tir [188, 189]. Risk faktörleri arasında donör arterin küçük kalibreli ve aterosklerotik olması, organ çıkarılması sırasında donör arterinde travma, arteriyel yamanın yokluğu, sütür tekniği (aralıklı vs kontiniu) ve transplantasyon sırasında iliak arterde hasar varlığı yer almaktadır [190, 191]. Anastomoz yerinde daha sık görülür [190, 191]. Medikal tedaviye dirençli arteriyel hipertansiyon ve/veya hidronefroz veya üriner enfeksiyon olmaksızın serum kreatininde yükselme olması durumunda şüphelenilebilir. Tanı, greft renal arterde >200 cm/s'lik bir tepe sistolik hız (PSV) gösteren US-renkli Doppler ile yapılır [190]. Şüphe durumunda manyetik rezonans anjiyogramı veya BT anjiyogramı yapılabilir [192]. Stenozun hemodinamik olarak anlamlı olup olmadığının belirlenmesi önem arz etmektedir. Genellikle %50'nin üzerinde bir stenoz böbrek yetmezliği için bir risk olarak kabul edilir [193]. Hafif stenoz (<%50) ve allogreftte bozulma olmaksızın semptomların olmaması durumunda, yönetim normalde konservatiftir; bununla birlikte, olası greft başarısızlığı riskinden dolayı renkli-Doppler-US ve klinik parametrelerle sıkı bir takip uygulanmalıdır [190]. Klinik olarak anlamlı stenoz ve/veya renkli doppler USG'de >%50 olması durumunda, konfirmasyon amacıyla bir anjiyogram yapılmalıdır. Stenoz kesinleştirilir ve tedavi kararı alınırsa, tedaviler perkütan transluminal anjiyoplasti/stent veya cerrahi müdahale şeklinde uygulanır. Girişimsel radyoloji tipik olarak ilk tercih olup, yakın zamanda yapılan transplantasyon, çoklu, uzun ve dar stenoz nedeniyle radyolojik anjiyoplasti için uygun olmadığı düşünülen veya anjiyoplasti başarısız olduktan sonra, cerrahi tedaviden fayda görebilir [190, 191]

Kanıt Özeti	**KD**
Transplant renal arter stenozundan, refraktör arteryal hipertansiyon ve/veya hidronefroz / enfeksiyon olmaksızın artan serum kreatinin seviyeleri varlığında şüphelenin.	3
Transplant renal arter stenozu tanısı renkli doppler USG'da greft renal arterinde pik sistolik hız >200 cm/s olduğunda konur.	2a
Transplant renal arter stenozu tedavisinde ilk aşama tedavi seçeneği girişimsel radyoloji olup; radyolojik anjioplastiye uygun olmadığı düşünülen hastalarda cerrahi tedavi düşünülebilir.	3

Öneriler	**ÖG**
Arteryal stenoz tanısı için renkli doppler ultrason uygulayın, ultrason sonucunda tanısı netleştirilemeyen hastalarda ise manyetik rezonans veya bilgisayarlı tomografi anjiogramlarını uygulamayı düşünün.	Güçlü

Eğer uygulanabilirse, arteryal stenoz tedavisinde ilk basamak olarak perkütan translüminal ajioplasti/stent uygulayın.	Güçlü
Yeni transplant, çoklu, uzun ve dar stenoz ve anjioplastinin işe yaramaması durumunda cerrahi tedaviyi önerin.	Güçlü

3.1.7.6 Renal biyopsi sonrası arteriyovenöz fistül ve psödoanevrizmalar

Perkütan biyopsi, vakaların %1-18'inde arteriovenöz (AV) fistül ve/veya intrarenal psödoanevrizmalarla sonuçlanabilir [194]. AV fistül komşu arteriyel ve venöz dalların eşzamanlı yaralanması ile ilgilidir. Yalnızca arteriyel dal hasar gördüğünde psödoanevrizma oluşur. Her iki duruma da renkli Doppler-US ile [177] teşhis konur. AV fistüllerin çoğu asemptomatik olup, bir ila iki yıl içinde kendiliğinden düzelirken, yaklaşık %30'u kalıcıdır ve semptomatik hale gelir. Semptomlar tipik olarak, arteriyel ve venöz damarlar arasındaki şant nedeniyle hipertansiyon, hematüri ve greft disfonksiyonudur. Büyüyen psödoanevrizmalarda spontan rüptür riski artar. Hem AV fistül hem de psödoanevrizma için anjiyografik seçici veya süper seçici embolizasyon tercih edilen tedaviyi oluşturur [195]. Kısmi veya radikal allogreft nefrektomi şu anda son seçenek olarak kabul edilmektedir [177].

Öneriler	**Öneri Gücü**
Eğer bir arteriovenöz fistül veya psödoanevrizmadan şüpheleniliyorsa renkli doppler-ultrason uygulayın.	Güçlü
Semptomatik arteriovenöz fistül veya psödoanevrizma vakalarında ilk basamak tedavi olarak anjiografik embolizasyon uygulayın.	Güçlü

3.1.7.7 Lenfosel

Lenfosel rölatif olarak yaygın (%1-26) bir komplikasyondur [196]. Diyabet, rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi (mTOR) inhibitörleri (yani sirolimus) tedavisi ve akut rejeksiyon ile önemli bir etiyolojik ilişkisi vardır [197]. Büyük ve semptomatik lenfosel için, laparoskopik fenestrasyonun, açık cerrahi ve aspirasyon tedavisine kıyasla en düşük toplam nüks (%8) ve komplikasyon (%14) oranı ile ilişkisi mevcuttur [198]. Perkütan dren yerleştirilmesi (yani Pig-Tail) %50'ye varan başarı oranı olan bir seçenektir [163]. Perkütan aspirasyon, lokal enfeksiyon riskini beraberinde getirmesine (%6-17) [198] ve nüks oranı %95'e kadar çıkabilmesine rağmen [198] uygulanabilir. Ayrıca etanol, fibrin dolgu, gentamisin veya oktreotid gibi sklerozan ajanlar, basit aspirasyona kıyasla nüks oranını azaltırlar [198, 199].

Öneriler	**Öneri Gücü**
Büyük ve semptomatik lenfoselde ilk seçenek tedavi olarak perkütan dren yerleştirin.	Güçlü
Perkütan tedavi işe yaramadığında fenestrasyon uygulayın.	Güçlü

3.1.7.8 İdrar kaçağı

Vakaların %0-9.3'ünde idrar kaçağı meydana gelir [200]. Anastomotik idrar sızıntıları üreteral veya vezikal olabilir [201]. Üreteral nekroz ve/veya sütür başarısızlığı en önemli nedenleridir [202, 203]. Teknik olmayan risk faktörleri arasında alıcının yaşı, renal arterlerin sayısı, arteriyel anastomoz bölgesi, akut rejeksiyon epizodlarının ortaya çıkması, mesane sorunları ve immünosupresif rejim yer alır [204]. İdrar çıkışı ve dren sıvısındaki kreatinin seviyesi idrar kaçağından şüphelenilebilir [202]. Üreteral nekroz riskini azaltmak için distal üreterin vaskülarizasyonunu korumak önemlidir [202]. Ayrıca, bir JJ stentinin rutin kullanımı önerilir [203, 205]. İdrar kaçağının yönetimi, yerleşim yerine (böbrek pelvisi, proksimal veya distal üreter ve mesane), ortaya çıkma zamanına ve sızıntının hacmine bağlıdır. Erken ve düşük hacimli idrar kaçakları için tedavi konservatif olabilir (yani üretral kateter, perkütan nefrostomi ve JJ-stent) [206]. Konservatif tedavinin başarısız olması veya büyük sızıntı olması durumunda cerrahi onarım yapılmalıdır. Üreterin doğrudan mesaneye veya doğal üretere yeniden implantasyonu benzer sonuçlara sahiptir [141, 206].

Kanıt Özeti	**KD**
İdrar çıkış miktarı ve dren sıvısının kreatinin seviyelerine bakarak idrar kaçağından şüphelenin.	3
Erken dönem ve düşük volümdeki idrar kaçakları için konservatif tedavi düşünülebilir.	3
Konservatif tedavi başarısız olduğunda veya masif idrar kaçağı oluştuğunda cerrahi onarım yapılmalıdır.	2b

Öneriler	Öneri Gücü
İdrar kaçağını JJ-stent ve mesane kateteri ve/veya perkütan nefrostomi ile yönetin.	Güçlü
Konservatif tedavi başarısız olduğunda cerrahi onarım yapın.	Güçlü

3.1.7.9 Üreteral Darlık

Üreter darlığı alıcılarda %0.6-10.5 insidans ile yaygın görülen bir komplikasyondur [207]. Erken stenoz (cerrahi sonrasındaki 3 ay içinde) genellikle cerrahi teknikten veya cerrahi sırasında üreteral kan akışının kısıtlı olmasından kaynaklanır. Geç stenoz (>6 ay) enfeksiyon, fibrozis, progresif vasküler bozukluk ve/veya rejeksiyon ile tetiklenir [202, 208]. Bozulmuş böbrek fonksiyonu ile ilişkili olarak USG'de kalıcı hidronefroz oluştuğunda klinik olarak anlamlı üreter darlığı düşünülmelidir. Darlık tedavisinde ilk yaklaşım bir antegrad pyelogramla perkütan nefrostomi kataterinin yerleştirilmesidir [207]. Aşağıdaki tedavi seçenekleri temel olarak zamanlamaya, geri kazanılabilir böbrek fonksiyonuna, darlığın anatomisine, hastanın vücut alışkanlığına/komorbiditelerine ve cerrahın tercihine bağlıdır. Darlıklar <3 cm olduğunda ya perkütan balon dilatasyonla ya da antegrad fleksible üreteroskopi ve holmium lazer insizyonu ile endoskopik olarak tedavi edilebilir. Bu senaryoda başarı oranı %50'ye yaklaşır; ancak <1 cm darlıklarda maksimum başarı elde edilir [209-211]. Primer endoürolojik yaklaşımdan sonra nüks ve/veya >3 cm darlık olması durumunda [208] direk üreteral reimplantasyon, pyelovezikal reimplantasyon (psoas hitch ve/veya Boari Flapli olsun ya da olmasın) veya normal nativ üreter olması durumunda üretero-üreterostomiyi içeren cerrahi rekonstrüksiyon yapılmalıdır [212, 213]. Uzun süreli greft ve hasta sağkalımı önemli ölçüde etkilenmez [214].

Kanıt Özeti	KD
Bozulmuş böbrek fonksiyonu ile ilişkili olarak USG'de kalıcı hidronefroz oluştuğunda klinik olarak anlamlı üreter darlığı düşünülmelidir.	3
Darlık tedavisinde ilk yaklaşım bir antegrad pyelogramla perkütan nefrostomi kataterinin yerleştirilmesidir.	2b
Darlıklar <3 cm olduğunda endoskopik olarak tedavi edilebilir.	3
>3 cm darlıklar veya primer endoürolojik yaklaşımın ardından tekrar ortaya çıkan darlıklar için cerrahi rekonstrüksiyon yapılmalıdır.	2b

Öneriler	ÖG
Üreter darlığı durumunda, antegrad pyelogram yoluyla hem böbrek dekompresyonu hem de darlık teşhisi için bir nefrostomi tüpü yerleştirin.	Güçlü
Uzunluğu <3 cm olan darlıkları cerrahi rekonstrüksiyonla veya endoskopik olarak (perkütan balon dilatasyonu veya antegrad fleksible üreteroskopi ve holmium lazer insizyonu) yönetin.	Güçlü
Geç darlık nüksünü ve/veya uzunluğu> 3 cm olan darlığı uygun alıcılarda cerrahi rekonstrüksiyonla tedavi edin.	Güçlü

3.1.7.10 Hematüri

Hematüri insidansı %1-34 arasındadır [200]. Literatüre göre, Lich-Gregoir tekniği en düşük hematüri insidansını sağlar. Ayrıca, re-implantasyon sırasındaki dikkatli hemostaz minimal kanama ile sonuçlanır [138, 200, 201]. Mesane irrigasyonu ilk basamak tedavidir. Bazı vakalar, pıhtıların boşaltılması ve/veya kanama bölgelerinin fulgurasyonu için sistoskopi gerektirir [200].

3.1.7.11 Reflü ve akut pyelonefrit

Vezikoüreteral reflü sıklığı %1-86 arasındadır [200, 215]. Akut greft pyelonefriti greft alıcılarının %13 ünde oluşur. Alt üriner sistem enfeksiyonu ve sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu olan hastalar akut greft pyelonefriti için daha yüksek bir riske sahiptir [216]. Akut piyelonefritle ilişkili vezikoüreteral reflü tedavisinde endoskopik dekstranomer/hyaluronik asit kopolimer enjeksiyonu, ilk enjeksiyondan sonra %57.9'dan ikinci enjeksiyondan sonra %78.9'a kadar değişen bir başarı oranıyla ilk yaklaşım olabilir [217]. Üreteral re-implantasyon veya nativ üreter ile pyelo-üreterostomi geçerli bir ikinci tedavi seçeneğidir [212].

Öneri	Öneri Gücü
Semptomatik reflü için ilk basamak tedavi olarak endoskopik bir yaklaşım kullanın.	Zayıf

3.1.7.12 Böbrek taşları

Ürolitiyazis alıcıların %0.2-1.7 'sinde oluşur [218, 219]. En sık nedenler, hiperfiltrasyon, renal tübüler asidoz, rekürren üriner sistem enfeksiyonları, hipositratüri, hiperürisemi, aşırı alkali idrar, persistant tersiye hiperparatiroidizm ve üreteral darlıklardır [220, 221]. Diğer bir risk faktörü, Lich-Gregoir tekniği kullanılarak en düşük taş oranı ile üriner anastomoz olabilir [219]. En sık klinik semptomlar, ateş, serum kreatinin düzeyinde artma, idrar çıkışında azalma ve hematüridir. Ağrı genellikle bozulmuş innervasyon nedeniyle hissedilmez. Bir USG muayenesi genellikle tanıyı sağlar, ancak taşın yerini ve boyutunu doğrulamak için böbreklerin, üreterlerin ve mesanenin BT'sine ihtiyaç duyulabilir [220]. Tedavi, taşın yeri ve boyutuna ve obstrüksiyon varlığına bağlıdır. Obstrükte taşlar varlığında ilk basamak tedavi bir nefrostomi tüpünün yerleştirilmesi veya bazı durumlarda DJ stent takılmasıdır [222]. Ekstrakorporeal şok dalga tedavisi (ESWL) genellikle taşın yerine bağlı olarak taşsızlk oranları %40 ile %80 arasında değişmesiyle <15 mm taşlar için ilk yaklaşım olarak düşünülür [222]. Antegrad ve retrograd yaklaşımı içeren üreteroskopi %67'den fazla başarı oranıyla <20 mm olan taşlar için düşünülebilir [140, 219, 223]. Daha büyük taşlar için (>20 mm), perkütan nefrolitotomi (PCNL) yüksek genel etkili taşsızlık oranları ile sunulabilir. Büyük gömülü taş vakalarında üretero-üreteral anastomoz, pyelo-üreteral anastomoz veya üretero-vezikal reimplantasyon hem taş hem de üreteral obstrüksiyon için mükemmel sonuçlar sağlayabilir [219].

Kanıt özeti	**KD**
Ekstrakorporeal şok dalga taş tedavisi (ESWL) <15 mm taşlar için ilk basamak tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir.	2b
Antegrad ve retrograd üreteroskopi ve PNL yüksek taşsızlık oranları sağladıkları için tedavi seçenekleri olarak düşünülebilir.	2b
Daha büyük taşlar için (>20 mm), PNL yüksek genel etkili taşsızlık oranı ile tercih edilebilir.	2b

Öneriler	**ÖG**
Alıcılarda ürolitiyazis nedenlerini değerlendir.	Güçlü
Taş nedeniyle oluşan üreteral obstrüksiyonu perkütan nefrostomi tüpü veya JJ stent ile tedavi et.	Güçlü
<15 mm taşlar için şok dalga litotripsi veya antegrad/retrograd üreteroskopi uygula.	Güçlü
>20 mm taşlar için peruktan nefrolitotomi uygula.	Zayıf

3.1.7.13 Yara yeri enfeksiyonu

Yara yeri enfeksiyonu vakaların yaklaşık %4'ünde meydana gelir. Risk faktörleri olarak alıcının >60 yaş olması, yüksek VKİ, anemi, hipoalbuminemi, uzun cerrahi süresi (>200 dakika) sayılabilir [224]. Yaygın olarak sebep olan bakteriler Enterobacteriaceae, Staphylococcus aureus ve Pseudomonas'tır [212]. Subkutan sütürler, diyaliz öncesi transplantasyon, lenfatik kanalların kapatılması veya bağlanması, profilaktik fenestrasyon, kortikosteroid yükünün azaltılması ve sirolimus/everolimus tedavisinden kaçınılması yara komplikasyon oranlarını azaltabilir [224].

3.1.7.14 İnsizyonel herni

İnsizyonel herni açık böbrek transplantasyonlarının yaklaşık %4'ünde meydana gelir. Risk faktörleri olarak yaş, obezite, diyabet, hematom, rejeksiyon, aynı transplant insizyonu içerisinden reoperasyon ve m-TOR inhibitörlerinin kullanımı sayılabilir. Mesh enfeksiyonu, insizyonel herni tekrarlaması için bir risk faktörüdür [225]. Açık ve laparoskopik onarım yaklaşımı güvenli ve etkilidir [225].

*3.1.8 **Ürolojik maligniteler ve renal transplantasyon***

Aşağıdaki bölüm, EAU Renal Transplantasyon heyeti tarafından yürütülen üç sistematik derlemenin özeti ile sınırlıdır.

3.1.8.1 Renal transplantasyon öncesi malignite

3.1.8.1.1 Alıcıda

Transpant adayları için standart prosedür herhangi bir aktif/latent kanserin varlığı veya geçmiş bir kanser öyküsü için sistematik taramayı içerir. Daha önce ürolojik kanser öyküsü olan adaylarda, hastaların nakil için uygun olup olmadığına ve uygunsa nakil öncesi bekleme süresinin ne kadar olması gerektiğine karar vermek zor olabilir. Bugüne kadar, bekleme süresi esas olarak, tümör tipini ve tedavisi ile böbrek nakli arasındaki süreyi dikkate alan Cincinnati Registry' e dayanıyordu. Ancak, Cincinnati Registry'nin, tümörlerin epidemiyolojisini veya tanısal ve terapötik prosedürlerin/testlerin zaman içinde değiştiğini ve prognostik araçların

geliştiğini dikkate almadığı için potansiyel dezavantajları vardır. Ek olarak, hastalığın tedavisi ve evrelemesi tanımlanmamıştır.

Yakın tarihli bir sistematik incelemeye göre, böbrek hücreli karsinom (RCC) ve prostat kanseri (PCa) için transplantasyon (n=786) ve diyaliz (n=1,733) popülasyonları arasında tümör nüksü riski benzerdi. Bu, özellikle nüks riskinin düşük ve nomogramlarla tutarlı olduğu düşük dereceli/evreli PCa için doğruydu [226]. Düşük evre/dereceli RCC için nüks oranı hem diyaliz hem de böbrek transplantasyonu için önemliydi; ancak, nüksler aslında hasta veya greft sağkalımı üzerinde hiçbir etkisi olmayan kontralateral RCC idi [226].

Testis kanserinin nüks etme riski düşüktü, ancak vaka raporları evre I tümörler için bile geç nüks olasılığının altını çizdi [226].

Ürotelyal karsinom için, senkron bilateral tümör oranı %10-16 ve kontralateral nüks oranı %31-39 olan aristoloşik asit nefropatisi bağlamındaki çalışmalar esas olarak üst üriner sistem karsinomları ile ilgilidir [226].

Bu bulgular, uygun şekilde tedavi edilmiş düşük evre/dereceli PCa (PSA ≤ 10, Gleason skoru ≤ 6 ve T1/T2a) veya düşük dereceli T1 RCC öyküsü olan bir böbrek nakli adayının, kansersiz bir hasta ile karşılaştırıldığında böbrek nakli için herhangi bir ek gecikme olmaksızın listelenebileceğini göstermektedir. Ancak kanıt düzeyi düşük olduğundan böbrek nakli öncesi bekleme sürelerini standardize etmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kanıt özeti	**KD**
Renal Hücreli Kanser	
<1, 1–5 ve >5 yıldaki transplantasyon ve diyaliz hastaları için nüks oranları sırasıyla %0–8'e karşı %0, %0–27'ye karşı %0–9 ve %0–41'e karşı %0-48 dir.	2b
Transplantasyon ve diyaliz hastaları için genel beş yıllık sağkalım oranları sırasıyla %80-100 ve %76-100 idi.	
Prostat Kanser	
<1 ve >5 yıldaki transplantasyon hastaları için nüks oranları sırasıyla %0-9 ve %4-20 idi.	2b
Genel olarak, transplantasyon hastaları için 1-5 yıllık sağkalım oranları %62 ile %100 arasında değişmektedir.	

Öneri	**ÖG**
Uygun şekilde tedavi edilmiş düşük evreli/dereceli böbrek hücreli karsinom veya prostat kanseri öyküsü olan böbrek nakli hastalarını ek gecikme olmaksızın listele.	Zayıf

3.1.8.1.2 Potansiyel donör böbrekte

Genel popülasyonda, RCC tüm malignitelerin %3'ünü oluşturur ve insidansı >60 yaş hastalarda en yüksektir. Donörlerin mevcut artan yaşı, donör böbreklerde daha fazla bir sayıda insidental RCC bulunmasına neden olabilir ve teorik olarak transplantasyon için uygun böbrek sayısını azaltabilir. Bu böbreklere ana cerrahi yaklaşım, arka masada onkolojik sınır ile ex vivo tümör eksizyonu, frozen kesit biyopsisi, bench cerrahi renorrafisi ve son olarak geleneksel tarzda transplantasyondur [227].

Yakın tarihli bir sistematik inceleme, ölen veya canlı donörlerden alınan küçük böbrek tümörlü böbreklerin böbrek nakli için bir kaynak olarak kullanılmasının etkinliğini ve zararlarını değerlendirdi ve beş yıllık genel ve greft sağkalım oranlarının sırasıyla %92 ve %95,6 olduğunu bildirdi [227].Tümör eksizyonu, iki hasta (107/109 hasta) dışında tüm vakalarda ex vivo gerçekleştirildi ve eksize edilen tümörlerin büyük çoğunluğu en yaygın olanı berrak hücreli alt tipiyle RCC'lerdi (88/109 hasta) [227]. Bu sistematik derleme, düşük kanıt düzeyli olmasına rağmen, küçük böbrek kitleli böbreklerin böbrek nakli için kabul edilebilir bir kaynak olduğunu ve diğer donör böbreklerine benzer fonksiyonel sonuçlarla onkolojik sonuçlardan ödün vermediğini öne sürdü.

Kanıt özeti	**KD**
Tümör eksizyonu 2 hasta hariç (107/109 hasta) tüm vakalarda ex-vivo gerçekleştirildi.	
Bir, üç ve beş yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %97.7, %95.4 ve %92 idi.	2b
Bir, üç ve beş yıllık ortalama greft sağkalım oranları sırasıyla %99.2, %95 ve %95.6 idi.	

Öneri	**ÖG**
Tek başına küçük bir böbrek kitlesi temelinde potansiyel transplantasyon için bir böbreği atmayın.	Zayıf

3.1.8.2 Renal transplantasyon sonrası malignite

Böbrek nakli sonrası kanser gelişimi, bu popülasyondaki ana ölüm nedenlerinden biri olduğu için büyük bir sorun haline geldi. Ürolojik kanserler, kısmen alıcıların yaşının artması ve transplantasyon sonrası yaşam sürelerinin uzaması nedeniyle böbrek transplantasyonu sonrası artan bir insidansa sahiptir.

Böbrek nakli sonrası lokalize PCa tedavisi, prostata yakın pelvik boşlukta böbrek greftinin varlığı nedeniyle zordur. İki sistematik inceleme, böbrek nakli alıcılarında PCa tedavisini takiben onkolojik sonuçların transplant yapılmayan popülasyonla karşılaştırılabilir olduğunu [228, 229] ve üçüncü basamak yüksek hacimli sevk merkezlerinde gerçekleştirilen cerrahinin (radikal prostatektomi) hastaların %75 ile 85'inde tedavi seçeneği olduğunu bildirdi [228, 229]. Marra ve arkadaşları ortalama 24 aylık takipte kansere özgü sağkalım oranlarını cerrahi için %96.8, androjen deprivasyon tedavisi ile radyoterapi için %88,2 ve brakiterapi için %100 olarak bildirmiştir [229]. Hevia ve arkadaşları beş yıllık kansere özgü sağkalımı cerrahi için %97.5, external beam radyasyon için %87.5 ve brakiterapi için %94.4 olarak bildirmiştir [228].

Kanıt özeti	**KD**
Böbrek nakli sonrası lokalize PCa için en sık uygulanan tedavi cerrahi (radikal prostatektomi) idi.	2b
Böbrek nakli alıcılarında PCa tedavisini takiben genel onkolojik sonuçlar, nakil olmamış popülasyonla karşılaştırılabilirdi.	2b

Öneriler	**ÖG**
Prostat kanseri tedavisini planlarken pelviste böbrek naklinin varlığının ve sonraki nakillerin olasılığının farkında olun.	Güçlü
Prostat kanserli böbrek nakli hastalarını entegre bir nakil üroloji merkezine sevk edin.	Güçlü

3.1.9 ***Donörlerin ve alıcıların eşleşmesi***

Histokompatibilite antijenleri dikkate değer bir polimorfizm gösterir ve insan lökosit antijeni (HLA) eşleşmesi, transplant sonucu HLA uyumsuzluklarının sayısı ile ilişkili olduğu için böbrek transplantasyonunda hala çok önemlidir [230-233]. İnsan lökosit antijen uyumsuzluğu, alıcının CD4+ ve CD8+ T-hücrelerinin çoğalması ve aktivasyonu ile birlikte B-hücresi allo-antikor üretiminin aktivasyonu ile sonuçlanabilir. Bu, hücresel ve humoral greft reddine yol açabilir. Eşleştirme, sonucu etkileyen HLA antijenlerine odaklanmalıdır. İnsan lökosit antijenleri A, B, C ve ayrıca DR, mevcut kılavuzlara ve ulusal tahsis kurallarına göre tüm potansiyel alıcılarda ve donörlerde belirlenmelidir [230-235]. Bununla birlikte donör ve alıcının HLA-DQ antijenlerinin belirlenmesi önerilir. Ayrıca, özellikle duyarlı alıcılar için HLA-DP antijen karakterizasyonu gerçekleştirilebilir [230-235].

Böbrek nakli için kayıt yaptıran tüm hastaların serumları, özellikle hamilelik, önceki nakil, nakil reddi ve kan nakli sonrasında yaygın olan anti-HLA antikorları için taranmalıdır [230-235]. HLA antikorları için kapsamlı nakil öncesi testler, mevcut önerilere göre yapılmalıdır [230-235]. Potansiyel organ alıcılarından alınan serumlar, her üç ayda bir veya ulusal ve/veya uluslararası organ değişim kuruluşlarının öngördüğü şekilde HLA'ya özgü antikorlar açısından taranmalıdır [230-235]. Ek olarak, HLA'ya özgü antikorlar için tarama, her bağışıklama olayından, örn. kan nakli, transplantasyon, gebelik ve greft eksplantasyonu, iki ve dört hafta sonra yapılmalıdır [230-235]. Yüksek düzeyde duyarlı hastalar, Eurotransplant'ın kabul edilebilir uyumsuzluk (AM) programı gibi [236] özel tahsis programlarına öncelikli erişime sahip olmalıdır [232, 233, 235]. Kabul edilemez HLA antijenlerinden kaçınmak ve negatif bir cross match sonucu vermesi beklenen potansiyel donörlerde kabul edilebilir HLA antijenlerini belirlemek için HLA antikor spesifikliklerinin dikkatli bir analizi yapılmalıdır [230-234, 237]. Kabul edilemez HLA antijenlerinin tanımı, ulusal tahsis kurallarına ve uluslararası önerilere göre uygulanmalıdır. Kabul edilemez HLA antijenleri hakkındaki bilgiler, ulusal böbrek paylaşım programı veri tabanında hastanın ayrıntılarıyla birlikte vurgulanarak, böbreklerin yüksek antikor duyarlılığı olan alıcılara gereksiz yere taşınması önlenmelidir.

Hiperakut rejeksiyondan (HAR) kaçınmak için, ulusal ve uluslararası önerilere uygun olarak her böbrek ve kombine böbrek/pankreas transplantasyonundan önce yeterli (örn. CDC, sanal) cross-match testleri yapılmalıdır [230-233, 235].

HLA testi, HLA antikor testi ve nakil merkezleri için cross-match sağlayan laboratuvarlar, doğruluk ve güvenilirliği sağlamak adına geçerli akreditasyona sahip olmalıdır [224, 225, 230-232]. Avrupa İmmünogenetik Federasyonu gibi ulusal ve uluslararası kuruluşların standartlarını takip etmelidirler [235].

Daha önceleri, böbrek naklinde ABO kan grubu antijenleri ve HLA antijenleri için uyumluluk kritik öneme sahipti. Bu gelecekte değişebilir, örn. yeni ABD tahsis sisteminde A2 ve A2B donörleri B alıcılarına nakledilir [233]. O alıcılarında kadavradan böbrek naklinde arz ve talep arasındaki artan dengesizliği önlemek için, ABO kimliği birkaç istisna dışında birkaç organ tahsis kuruluşu tarafından talep edilmektedir, örn. 0 HLA-A+B+D-R-uyumsuz böbreklerde olduğu gibi [233, 234]. Antikor eliminasyon yöntemlerinin, etkili immünosupresyonun ve yeni ajanların (örneğin anti B-hücre ilaçları) tanıtılmasıyla, uzun vadeli iyi sonuçları olan başarılı ABO-uyumsuz canlı donör transplantasyonları mümkündür [238, 239]. Ancak, daha yüksek maliyetler ve enfeksiyon oranları tanımlanmıştır.

Önceden oluşturulmuş HLA antikorlarına bağlı pozitif bir çapraz eşleşmenin bariyeri bile, mevcut canlı donörleri olan vakalarda mevcut olan daha yeni "duyarsızlaştırma" teknikleriyle tartışılmaktadır [240, 241]. Başarı oranları daha düşüktür, antikor aracılı rejeksiyonlar sık görülür, ancak diyalizde bekleme listesindeki sağkalıma kıyasla sağkalım daha iyi olabilir. Bu hızla gelişen bir alan olsa da standart protokolleri tanımlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. O zamana kadar bu tür "duyarsızlaştırma" protokolleri deneyseldir ve "duyarsızlaştırma" uygulanan hastalar sonuçların belgelendiği uzmanlaşmış merkezlerde tedavi edilmelidir. Hastalar riskler ve sınırlamalar hakkında yeterince bilgilendirilmeli ve alternatif stratejiler (örneğin, kabul edilebilir uyumsuzluk programları, çapraz nakil ve donör zincirleri) tartışılmalıdır.

Kanıt Özeti	**KD**
İnsan lökosit antijen eşleşmesi, böbrek naklinde çok önemlidir, çünkü nakil sonucu HLA uyumsuzluklarının sayısı ile ilişkilidir. Eşleştirme, sonucu etkileyen HLA antijenlerine odaklanmalıdır.	3
Ulusal ve uluslararası tavsiyelere uygun olarak, hiperakut reddi önlemek için her böbrek ve kombine böbrek/pankreas transplantasyonundan önce yeterli (örn. CDC, sanal) cross-match testleri yapılmalıdır.	3

Öneriler	**ÖG**
Böbrek nakli bekleyen tüm adaylar için ABO kan grubunu ve insan lökosit antijeni A, B, C ve DR fenotiplerini belirleyin.	Güçlü
İnsan lökosit antijeni DQ için hem vericiyi hem de alıcıyı test edin. Duyarlı hastalar için insan lökosit antijeni DP testi yapılabilir.	Güçlü
Transplantasyondan önce HLA antikorları için kapsamlı testler yapın.	Güçlü
Her böbrek ve kombine böbrek/pankreas transplantasyonundan önce hiper-akut reddi önlemek için yeterli cross-match testleri yapın.	Güçlü

*3.1.10 **Böbrek nakli sonrası immünosupresyon***

Başarılı immünosupresyonun altında yatan ilke "hayatta kalma dengesidir. Uygulayıcılar, alıcının sağlığını tehlikeye atmadan reddetmeyi bastırmak için yeterince yüksek bir ilaç dozu reçete etmelidir. Bağışıklık reddine ilişkin artan anlayış, bir transplanta karşı duyarlı lenfosit aktivitesini baskılayan güvenli modern immunsupresif ajanların geliştirilmesine yol açmıştır [242, 243]. İmmünosupresyon, transplantasyon sonrası erken rejeksiyon insidansının yüksek olduğu transplantasyon sonrası ilk dönemde özellikle önemlidir.

Postoperatif sonraki aşamalarda, takip hastalarında görülen çok düşük rejeksiyon oranlarıyla sonuçlanan 'greft adaptasyonu' meydana gelir. Bu nedenle rejeksiyon profilaksisi, steroid azaltılarak ve kalsinörin inhibitörünün (CNI) kademeli olarak düşürülmesiyle zamanla azaltılmalıdır [242-244].

İmmünsupresyonun spesifik olmayan yan etkileri, özellikle fırsatçı enfeksiyonlar olmak üzere daha yüksek malignite ve enfeksiyon riskini içerir [242-244]. Tüm immünosupresanların ayrıca doza bağlı spesifik yan etkileri vardır. Mevcut immünosupresif protokoller, sinerjik bir rejim kullanarak ilaca özgü yan etkileri azaltmayı amaçlar. Gerçek anlamda sinerjik bir rejim, immünosupresif ilaçların dozunun önemli ölçüde azaltılmasına izin verir; bu nedenle, immünosupresanların sinerjistik etkilerinden dolayı etkinliği korurken yan etkileri azaltır.

Halihazırda önerilen standart başlangıç immünosupresyon rejimi, iyi tolere edilebilirlik ile birlikte mükemmel etkinlik sağlar [242-245]. Çoğu hastaya verilir ve şunlardan oluşur;

- Kalsinörin inhibitörleri (Tercihen takrolimus, alternatif olarak siklosporin);
- Mikofenolat (MMF veya enterik kaplı mikofenolat sodyum [EC-MPS]);
- Steroidler (Prednisolon veya metilprednisolon);
- İndüksiyon terapi (tercihen düşük ve standart riskli hastalarda basiliximab ve yüksek riskli hastalarda anti-timosit globülin [ATG]);

Bu çoklu ilaç rejimi, dünya çapındaki transplant alıcılarının çoğu için mevcut bakım standardını yansıtır [242-244]ve yerel ihtiyaçlara immünolojik riske göre değiştirilebilir. Bu standart rejim, yeni immünosupresif ilaçlar ve yeni tedavi rejimleri geliştirildikçe muhtemelen değişecektir [242-244]. Ek olarak, herhangi bir başlangıç ilaç rejiminin, yan etkilerin ortaya çıkması, etkinlik eksikliği veya protokole dayalı gereksinimler tarafından önerildiği gibi bir hastanın bireysel ihtiyaçlarına göre uyarlanması gerekecektir.

Öneri	**ÖG**
Bir kalsinörin inhibitörü (tercihen takrolimus), mikofenolat, steroidler ve bir indüksiyon ajanının (basiliximab veya anti-timosit globulin) kombinasyon tedavisi ile ilk rejeksiyon profilaksisini gerçekleştirin.	Güçlü

3.1.10.1 Kalsinörin inhibitörleri

Hem siklosporin hem de takrolimus, greft ve hasta için tehlikeli olan önemli yan etkilere sahiptir [242- 249]. En önemlisi, her ikisi de nefrotoksiktir [250, 251] ve uzun süreli kullanım, kronik allogreft disfonksiyonunun önemli bir nedenidir [252] ve sonuçta böbrek dışı organ alıcılarında greft kaybına veya ciddi kronik böbrek hastalığına yol açar. Her iki kalsinörin inhibitörü de "kritik dozlu" ilaçlar olarak kabul edilir, bu nedenle maruziyetten herhangi bir sapma ciddi toksisiteye veya etkinlik başarısızlığına yol açabilir. Dar terapötik pencereleri ve ilaç-ilaç etkileşimi potansiyeli nedeniyle, CNI'ler maruziyet için makul bir tahmin sağlayan dip seviyeler kullanılarak izlenmelidir [249].

Takrolimus ve siklosporinin meta-analizi, genel hasta ve greft sağkalımı açısından benzer sonuçlar göstermiştir [242-248, 253, 254]. Takrolimus, bazı analizlerde ölüm için sansürlendiğinde daha iyi rejeksiyon profilaksisi sağladı ve daha iyi greft sağkalımıyla ilişkilendirildi. Bir dizi çalışmada, takrolimus ile tedavi edilen hastalarda böbrek fonksiyonu olumluydu [254-259]. Bu nedenle, her iki CNI de akut rejeksiyonun etkili bir şekilde önlenmesi için kullanılabilir, ancak daha yüksek etkinlik nedeniyle takrolimus, güncel kılavuzlar tarafından birinci basamak CNI olarak önerilmektedir [243].

Her iki CNI için de birkaç farklı formülasyon mevcuttur [249, 260-268]. Günde bir kez takrolimus dozu hastalar tarafından tercih ediliyor gibi görünmektedir ve daha iyi uyum, daha düşük farmakokinetik değişkenlik ile ilişkilidir [249, 269, 270]. Önlemler (örn. yakın gözetim ve ilaç düzeylerinin belirlenmesi) bir formülasyondan diğerine geçişten sonra uygulanmalıdır [268, 271-275]. Bir CNI'nin spesifik yan etkileri (örneğin, hirsutizm, alopesi, dişeti hiperplazisi, diyabet, polioma nefropatisi) durumunda, başka bir CNI'ye dönüşüm, yan etkileri azaltmak için başarılı bir strateji olabilir [242-244, 276]. Etkinlik ve güvenlik profilindeki farklılıklar nedeniyle, CNI seçimi her hasta için bireysel riskleri ve faydaları içermelidir.

Yan etkilerine rağmen, CNI'ler, böbrek greft sağkalımında örnek bir iyileşme sağladıklarından, otuz yılı aşkın bir süredir modern immünosupresif rejimlerin temel taşı olmuştur [242, 243]. Gelecekteki protokoller, CNI'leri en aza indirmeyi veya hatta ortadan kaldırmayı amaçlar [244, 247, 249, 277-280]. Bununla birlikte, bu tür stratejiler üstün sonuçlar sağlayana kadar, CNI'ler standart tedavi olarak kalacaktır [242, 243, 281]. CNI ile ilgili ciddi yan etkiler için CNI'nin geri çekilmesi, değiştirilmesi veya etkili bir şekilde azaltılması gerekebilir [242, 244, 247, 277, 278]. Önceden düşünülenden daha az CNI'ye ihtiyaç duyabilecek takip hastalarına özel dikkat gösterilmelidir [242, 244, 249, 278, 279, 282].

Kanıt özeti	**KD**
Takrolimus ve siklosporinin meta-analizi, genel hasta ve greft sağkalımı açısından benzer sonuçlar göstermiştir; bununla birlikte, takrolimus daha iyi rejeksiyon profilaksisi sağlamıştır.	1a
Etkinlik ve güvenlik profilindeki farklılıklar nedeniyle, CNI seçiminde alıcının immünolojik riski, özellikleri, eşlik eden immünosupresyonu ve sosyo-ekonomik faktörleri dikkate alınmalıdır.	1

Öneriler	ÖG
Yeni ajanlar kullanılarak uzun vadeli sonuçların yayınlanmasını bekleyen mevcut en iyi uygulamayı temsil ettikleri için rejeksiyon profilaksisinde kalsinörin inhibitörleri kullanın.	Güçlü
Daha yüksek etkinliği nedeniyle birinci basamak kalsinörin inhibitor olarak takrolimus kullanın.	Güçlü
Kalsinörin inhibitörlerinin uygun doz ayarlamasına izin vermek için hem siklosporin hem de takrolimusun kan seviyelerini izleyin.	Güçlü

3.1.10.2 Mikofenolatlar (MPA)

Mikofenolatlar, MMF ve EC-MPS, inozin monofosfat dehidrojenazı (IMPDH) inhibe eden mikofenolik asit bazlıdır [283-287]. Bu, de novo purin yolağında guanozin monofosfat sentezi için hız sınırlayıcı basamaktır Lenfositlerin fonksiyonu ve proliferasyonu, diğer hücre tiplerine kıyasla de novo purin nükleotid sentezine daha fazla bağımlı olduğundan, IMPDH inhibitörleri daha spesifik lenfosit hedefli immünosupresyon sağlayabilir. MPA'nın prednizolon ve CNI ile birlikte uygulanması, biyopsi ile kanıtlanmış rejeksiyonların önemli ölçüde azalmasına neden olmuştur [242, 245, 283-287]. Mikofenolik asit nefrotoksik değildir; ancak, kemik iliği fonksiyonunu inhibe eder ve CMV enfeksiyonlarına ve özellikle ishal olmak üzere gastrointestinal yan etkilere neden olabilir [242, 245, 283-287]. Aynı zamanda, özellikle mikofenolat takrolimus ile kombine edildiğinde, daha yüksek bir polioma nefropatisi insidansı vardır [288].

Her ne kadar bazı prospektif çalışmalar, MMF ile ilişkili gastrointestinal şikayetleri olan hastalarda EC-MPS için daha iyi bir gastrointestinal yan etki profili önerse de her iki MPA formülasyonu da hemen hemen aynı güvenlik profili ile eşit derecede etkilidir [240, 278, 281, 283-286], ancak prospektif randomize çalışmalardan elde edilen kesin kanıtlar eksiktir [283-287, 289].

Mikofenolik asit kılavuzlar tarafından önerilmektedir [243]. Siklosporin ile kombinasyon halinde standart dozlar, daha yüksek başlangıç dozları önerilmiş olmasına rağmen, günde iki kez MMF 1 g veya EC-MPS 720 mg'dır [242, 243, 283-287]. Takrolimus ile sık kullanımına rağmen, bu kombinasyon için optimal dozu destekleyecek yeterli kanıt yoktur [242, 283, 285, 286, 290]. Takrolimusun MPA maruziyeti üzerinde hiçbir etkisi yoktur ve siklosporine kıyasla yaklaşık %30 daha yüksek MPA maruziyetine yol açar. Çoğu nakil merkezi, siklosporin ile tedavi edilen hastalardaki ile aynı başlangıç dozunu kullanır, ancak özellikle gastrointestinal yan etkiler nedeniyle doz azaltmaları sıktır. Zayıf kanıtlar, MPA dozunun azaltılmasının, özellikle siklosporin ile tedavi edilen hastalarda daha düşük sonuçlarla ilişkili olduğunu düşündürmektedir [284-286, 291, 292]. Yan etki insidansının yüksek olması nedeniyle, bazı merkezler takrolimus ile tedavi edilen hastalarda protokole dayalı MPA doz azaltımı gerçekleştirir [283, 285]. Takrolimus ile birlikte MPA verilen hastalarda polioma (BK virüsü) için düzenli izleme önerilir [242, 288].

MPA ile CMV hastalığının daha yüksek insidansı nedeniyle [287], ya CMV profilaksisi ya da CMV viremisi için düzenli tarama ile önleyici bir strateji başlatılmalıdır [242, 293]. Antiviral ilaçlarla (örneğin valgansiklovir) sitomegalovirüs profilaksisi, CMV pozitif alıcılarda ve CMV pozitif organ transplantlarının CMV negatif alıcılarında rutin olarak kullanılmalıdır, çünkü profilaksinin yakın zamanda CMV hastalığını, solid organ transplant alıcılarında CMV ile ilişkili mortaliteyi azalttığı ve böbrek allogreft alıcılarında daha iyi uzun süreli greft sağkalımına yol açtığı gösterilmiştir.

MPA ilaç izlemesinin yararı belirsizdir ve şu anda hastaların çoğu için önerilmemektedir [283, 285, 286, 294].

Takip hastalarında, MPA'nın gücü, çoğu hastada başarılı steroid kesilmesi için [295] veya daha iyi böbrek fonksiyonuna yol açabilecek nefrotoksik CNI'lerin önemli doz azaltımları için kullanılabilir [242-245, 247, 278, 296]. MPA ve steroidler ile CNI'siz protokoller için potansiyele dair birkaç çalışma olmasına rağmen, ilk üç yıl boyunca CNI'den tamamen kaçınma veya yoksunluk, önemli ölçüde artan rejeksiyon riski ve prospektif randomize çalışmalarda daha da kötü sonuçlar ile ilişkilendirilmiştir [242, 244, 278]. Buna karşılık, MPA ve steroidler altında CNI'nin kesilmesi, nakilden sonraki beş yıldan uzun süreli takip hastalarında güvenli görünmüştür ve böbrek fonksiyonunda iyileşme ile sonuçlanmıştır [242, 244, 247, 278, 296, 297].

Kanıt özeti	KD
MPA'nın prednizolon ve CNI ile birlikte uygulanması, biyopsi ile kanıtlanmış rejeksiyonlarda önemli bir azalma ile sonuçlanmıştır.	1
Her iki MPA formülasyonu, MMF ve EC-MPS, hemen hemen aynı güvenlik profili ile eşit derecede etkilidir.	1
MPA ile CMV hastalığı insidansının daha yüksek olması nedeniyle ya CMV profilaksisi ya da CMV viremisi için düzenli tarama ile önleyici bir strateji başlatılmalıdır.	1

Öneri	ÖG
Başlangıç immünosupresif rejimin bir parçası olarak mikofenolat uygulayın.	Güçlü

3.1.10.3 Azatioprin

Mikofenolat şu anda dünya çapında çoğu ünitede azatioprin yerine birincil tedavi olarak rutin olarak kullanılmaktadır. Azatioprine kıyasla MPA, prospektif randomize çalışmalarda rejeksiyon oranlarını önemli ölçüde azaltmıştır [242, 243, 245, 283-287]. Geniş, prospektif bir çalışma, azatioprinin düşük riskli bir popülasyonda kabul edilebilir sonuçlar verebileceğini bulsa da [298], azatioprin genellikle MPA'yı tolere edemeyen hastalar için ayrılmıştır [242, 243, 283, 284, 286]. Siklosporin ve steroidler ile ikili tedaviye eklendiğinde, bir meta-analiz, majör sonuç parametreleri açısından azatioprin için anlamlı bir fayda bulamamıştır [299].

Öneri	ÖG
Azatioprin, özellikle mikofenolat formülasyonlarına karşı toleransı olmayanlar için, düşük riskli bir popülasyonda immünosupresif bir ilaç olarak kullanılabilir.	Zayıf

3.1.10.4 Steroidler

Steroidlerin özellikle uzun süreli kullanımda çok sayıda yan etkisi vardır [242-244, 295]. Birçok prospektif, randomize çalışmada hastaların büyük çoğunluğunda başarılı steroid kesilmesine ulaşılmış olmasına rağmen, çoğu uygulayıcı hala steroidleri (prednizolon veya metilprednizolon) birincil immünosupresyona temel bir yardımcı olarak görmektedir [242, 244, 245, 295, 300, 301]. Steroid bırakma riski, eşzamanlı immünosupresif ilaçların kullanımına, immünolojik riske, etnik kökene ve transplantasyondan sonraki zamana bağlıdır. Rejeksiyon riski zamanla azalsa da uzun bir steroid tedavisi periyodundan sonra potansiyel faydalar daha az öne çıkabilir [242-245, 295]. Yakın tarihli çalışmalar, takrolimus, MPA ve indüksiyon (basiliximab veya ATG) ile tedavi edilen düşük riskli hastalarda erken steroid kesilmesi veya steroid azaltımından sonra diyabetin benzer etkili ancak daha az olduğunu düşündürmektedir [302, 303].

Öneriler	ÖG
Başlangıç steroid tedavisi, perioperatif ve transplantasyon sonrası erken dönemde immünosupresyonun bir parçası olmalıdır.	Güçlü
Kalsinörin inhibitörleri ve mikofenolik asit ile kombinasyon tedavisi gören standart immünolojik risk hastalarında, transplantasyon sonrası erken dönemden sonra steroid kesilmesini düşünün.	Zayıf

3.1.10.5 Mammalian target of rapamycin (m-TOR) İnhibitörleri

İmmünosupresanlar, sirolimus ve everolimus, rapamisinin memeli hedefini inhibe eder ve lenfosit proliferasyonunu farklılaşmasını baskılar [242, 277, 304-306]. Çoklu hücre içi yolları inhibe ederler ve T hücre proliferasyonu için sitokin sinyallerini bloke ederler. Benzer etkiler B hücreleri, endotelyal hücreler, fibroblastlar ve tümör hücreleri üzerinde de görülür. m-TOR inhibitörleri, rejeksiyonu önlemede CNI'ler ile kombine edildiğinde MPA kadar etkilidir [242, 245, 277, 304-307]. Bununla birlikte, m-TOR inhibitörleri doza bağlı kemik iliği toksisitesi sergilerler [242, 277, 304-306]. Diğer potansiyel yan etkileri; hiperlipidemi, ödem, lenfosel gelişimi, yara iyileşme problemleri, pnömoni, proteinüri ve bozulmuş fertiliteyi içerir. Kapsamlı yan etki profili, MPA'ya kıyasla daha az tolere edilebilirlikten ve daha yüksek dozların kullanıldığı ilk yıllarda sonuçtaki potansiyel farklılıklardan sorumludur [308-313].

Bugüne kadar, m-TOR inhibitörleri sirolimus ve everolimus üzerinde prospektif karşılaştırmalı çalışmalar yapılmamıştır [314]. Her iki m-TOR inhibitörü de hemen hemen aynı yan etki profiline sahiptir ve esas olarak farmakokinetik özelliklerinde farklılık gösterir [242, 277, 304-306, 315]. Sirolimus yaklaşık 60 saatlik bir yarı ömre sahiptir, günde bir kez verilir ve sadece böbrek alıcılarında profilaksi için ruhsatlandırılmıştır. Everolimus yaklaşık 24 saatlik bir yarı ömre sahiptir, böbrek, karaciğer ve kalp alıcıları için ruhsatlıdır ve günde iki kez verilir. Everolimus, siklosporin ile kullanım için lisanslıdır ve siklosporin ile aynı anda verilebilir, sirolimus ise siklosporinden dört saat sonra verilmelidir. Siklosporin ile farmakolojik ilaç-ilaç etkileşimi takrolimus için çok daha az önemlidir ve takrolimus ile kombinasyon halinde daha yüksek bir m-TOR inhibitörleri başlangıç dozuna ihtiyaç duyulmasına neden olur [258, 316, 317]. Sirolimus ayrıca siklosporin ile kombinasyon tedavisinden siklosporinin kesilmesi için steroidlerle kombinasyon tedavisinde de lisanslıdır.

Dar terapötik pencere ve ilaç-ilaç etkileşimi riski nedeniyle dip seviyelerinin terapötik olarak izlenmesi önerilir [242, 277, 304-306, 315].

CNI'ler ile kombine edildiğinde, Pneumocystis jirovecii pnömonisi için antimikrobiyal profilaksi, transplantasyonu takiben bir yıl boyunca uygulanmalıdır, örn. düşük doz kotrimoksazol [242, 304-306]. En önemlisi, CNI'lerle kombinasyon tedavisi, m-TOR inhibitörlerinin kendileri nefrotoksik olmamasına rağmen, CNI'nin neden olduğu nefrotoksisiteyi şiddetlendirebilir [242]. Birkaç çalışma, özellikle CNI'ler standart dozlarda tutulursa, bu kombinasyon için istenmeyen olaylar nedeniyle daha az olumlu sonuçlar ve artan ilaç kesintileri öne sürmektedir [242, 245, 247, 258, 307, 309, 310, 318-323]. Bu nedenle, bu kombinasyon tedavisinin yüksek sinerjistik potansiyeli nedeniyle etkinlik üzerinde hiçbir etkisi yok gibi görünen m-TOR inhibitörleri ile kombinasyon terapisinde kalsinörin inhibitör dozu önemli ölçüde azaltılmalıdır [277, 304-306, 312, 315].

Birkaç çalışma, m-TOR inhibitörlerinin, daha düşük etkinlik ve daha az olumlu bir yan etki profili, özellikle yara iyileşme sorunları ve lenfoseller nedeniyle transplantasyondan sonraki ilk aşamada CNI'lerin yerini alamadığını göstermektedir [240, 242, 243, 274, 298, 299, 304, 306, 314]. Diğer yayınlar, m-TOR inhibitörlerinin daha sonraki aşamalarda CNI'nin yerini alabileceğini göstermektedir, örn. transplantasyondan üç ay sonra, ağırlıklı olarak siklosporin ile tedavi edilen hastalarda böbrek fonksiyonunda iyileşmeler ile birlikte [242, 244, 245, 247, 256, 277, 304-306, 309, 310, 312, 324-326]. Takrolimus ve MPA ile tedavi edilen hastalara kıyasla gerçek bir yararın olup olmadığı belirsizdir [256, 325]. Bununla birlikte, nefrotoksik olmayan immünosupresyonun yararı ile dengelenebilen HLA antikorlarının gelişmesinin [242, 244, 256, 277, 327] ve rejeksiyonun riski yüksektir. m-TOR inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda MPA'ya kıyasla daha az lökopeni ve fırsatçı viral enfeksiyonlar, özellikle daha az CMV enfeksiyonu gelişir [258, 309, 312, 322-324, 328].

Geçişte proteinüri ve zayıf böbrek fonksiyonu daha düşük sonuçlarla ilişkilidir [242, 244, 277, 304- 306]. Proteinüri >800 mg/gün olan hastalarda CNI'den geçiş önerilmez ve GFR <30 mL/dk olan hastalarda dikkatli ve bireysel bir yaklaşım izlenmelidir.

m-TOR inhibitörü ile tedavi edilen hastalarda anti-proliferatif etki ve daha düşük malignite insidansı nedeniyle, CNI'lerden m-TOR inhibitörlerine geçiş, transplantasyon sonrası malignite gelişen veya nakil sonrası malignite veya cilt kanseri gelişimi için yüksek risk altındaki hastalar için faydalı olabilir [242, 244, 277, 304-306, 311-313, 329-332]. Birkaç çalışma ve vaka raporu, CNI tedavisi altındaki Kaposi sarkomlu hastaların bir m-TOR inhibitörüne geçişten fayda sağladığını ileri sürmüştür [330].

Özetle, m-TOR inhibitörleri, yan etki profilleri ve daha yüksek bırakılma oranları nedeniyle başlangıç immünosupresif tedavi olarak önerilmez [243]. Ancak, m-TOR inhibitörleri iyi çalışılmış bir alternatif tedavi seçeneğidir.

Kanıt Özeti	**KD**
CNI'lerle kombinasyon tedavisi, CNI'nin neden olduğu nefrotoksisiteyi şiddetlendirir. Bu nedenle, bu kombinasyon tedavisinin yüksek sinerjistik potansiyeli nedeniyle, etkinlik üzerinde hiçbir etkisi yok gibi görünen m-TOR inhibitörleri ile kombinasyon tedavisinde CNI dozu önemli ölçüde azaltılmalıdır.	1
İlk immünosupresif rejimin bir parçası olarak m-TOR inhibitörleri kullanıldığında veya m-TOR inhibitörleri ile tedavi edilen hastalar majör cerrahiye tabi tutulduğunda, bozulmuş yara iyileşmesini ve profilaktik cerrahi önlemleri dikkate alın.	1
CNI'ler ile kombine edildiğinde, transplantasyondan sonraki bir yıl boyunca P. jirovecii pnömonisi için antimikrobiyal profilaksi uygulanmalıdır.	1
Proteinüri >800 mg/gün olan hastalarda CNI'den geçiş önerilmez ve GFR <30 mL/dk olan hastalarda dikkatli ve bireysel bir yaklaşım izlenmelidir.	1

Öneriler	**ÖG**
m-TOR inhibitörleri, standart tedaviyi tolere edemeyen hastalarda rejeksiyonu önlemek için kullanılabilir.	Zayıf
Ağırlaştırılmış nefrotoksisiteyi önlemek için m-TOR inhibitörleri ile kombinasyon rejiminde kalsinörin inhibitörü dozunu önemli ölçüde azaltın.	Güçlü
Proteinürisi ve böbrek fonksiyonu zayıf olan hastalarda m-TOR inhibitörlerine geçmeyin.	Güçlü
Uygun doz ayarlamasına izin vermek için hem sirolimus hem de everolimusun kan düzeylerini izleyin.	Güçlü

3.1.10.6 İnterlökin 2 reseptör antikorları ile indüksiyon

Yüksek afiniteli bir anti-interlökin-2 (IL-2) reseptör monoklonal antikoru olan basiliximab, organ transplantasyonunu takiben rejeksiyon profilaksisi için onaylanmıştır [242, 243, 245, 333-337]. Basiliximab, transplantasyondan

önce ve transplantasyondan sonraki dördüncü günde verilir. İlaç güvenlidir ve IL-2 reseptör antikorlarının akut hücresel rejeksiyon prevalansını yaklaşık %40 oranında azalttığı RKÇ'lerde gösterilmiştir [242, 243, 245, 333-335]. Meta-analizler [245, 333-335], hasta veya greft sağkalımı üzerinde herhangi bir olumlu etki gösterilememesine rağmen, etkinliğini doğrulamıştır, geniş retrospektif kohort çalışmaları ve son zamanlardaki geniş prospektif çalışmalar böyle bir fayda öne sürmektedir [242, 243, 338, 339]. Birkaç büyük kontrollü çalışma, takrolimus, mikofenolat ve steroidlerle dörtlü tedavinin etkinliğini ve güvenliğini desteklemektedir. IL-2, bazı çalışmalarda daha yüksek rejeksiyon oranları tanımlanmış olmasına rağmen [295], steroidin erken kesilmesine [295] izin verebilir. En önemlisi, IL-2 reseptör antikorları, mükemmel etkinlikle böbrek fonksiyonunu korurken, CNI'lerde veya steroidlerde önemli bir azalmaya izin verir [242-245, 302, 333-335]. Bu nedenle, bu rejim, düşük ile normal immünolojik riski olan hastalarda birinci basamak immünosupresyon olarak önerilmektedir [243, 339].

Öneri	**ÖG**
Akut rejeksiyon insidansını azaltmak için normal immünolojik riski olan hastalarda indüksiyon için interlökin-2 reseptör antikorları kullanın.	Zayıf

3.1.10.7 T hücre tüketen indüksiyon tedavisi

Birçok ülkede, özellikle ABD'deki profilaktik immünosupresyon rejimleri, güçlü T hücre tüketen "indüksiyon" tedavilerini kullanır [242, 243, 245, 333, 338, 340-343]. En sık olarak ATG, meta-analiz tarafından desteklendiği [339] ve kılavuzlar tarafından önerildiği gibi [243, 344] immünolojik yüksek riskli hastalarda rejeksiyonun önlenmesi için kullanılmaktadır. Ek olarak, bu güçlü biyolojik ajanlar, şiddetli, steroide dirençli rejeksiyon epizodlarının tedavisi için kullanılırlar [340, 343].

İmmünolojik düşük riskli hastalarda T hücresi tüketen antikorların kullanımı, özellikle transplantasyon sonrası lenfoproliferatif hastalık olmak üzere ciddi fırsatçı enfeksiyonlar ve malignite riskinde artış olması dışında gelişmiş uzun dönem sonuçlarla ilişkilendirilmemiştir [242, 243, 245, 333, 339-341]. Bazı merkezler, steroid kesilmesini kolaylaştırmak amacıyla etkili rejeksiyon profilaksisi sağlamak için bu ajanları kullanır [302, 338, 342].

Öneri	**ÖG**
T hücresi tüketen antikorlar, immünolojik olarak yüksek riskli hastalarda indüksiyon tedavisi için kullanılabilir.	Zayıf

3.1.10.8 Belatasept

Belatacept, CD28 ortak uyarıcı yolunu etkili bir şekilde bloke eden ve böylece T hücre aktivasyonunu önleyen bir füzyon proteinidir [277, 345, 346]. Belatacept intravenöz olarak uygulanır ve basiliximab indüksiyonu, MPA ve kortikosteroidler ile birlikte CNI içermeyen bir rejimin parçası olarak kullanım için endikedir. De novo böbrek nakli alıcılarıyla ilgili üç randomize çalışmadan elde edilen uzun vadeli veriler, siklosporin bazlı immünosupresyona karşı böbrek fonksiyonunun daha iyi olduğunu göstermiştir, ancak nakil sonrası ilk yılda belatasept için akut rejeksiyon oranları ve dereceleri daha yüksek bulunmuştur [242, 245, 257, 277, 345-351]. Standart bir kadavradan veya canlı donörden böbrek alan hastalarda daha iyi greft sağkalımı gözlenirken, ECD'lerde benzer greft sağkalım oranları bulundu. İlginç bir şekilde, belatasept ile tedavi edilen hastalar, siklosporine kıyasla daha iyi korunmuş histolojiye sahiptir ve daha az donör spesifik antikor (DSA) geliştirmiştir [352]. Belatasept ile tedavi edilen hastaların uzun vadeli güvenlik profili, siklosporin kontrollerine benzerdir, belatasept ile tedavi edilen hastalarda daha az metabolik komplikasyonlar gelişmiştir veya advers olaylar nedeniyle tedaviyi bırakma daha azdır [350, 351, 353, 354]. Ek olarak, hastaları dönüştürme seçeneği (stabil hastalar veya CNI veya m-TOR ile ilişkili toksisite nedeniyle) umut verici ilk sonuçlarla araştırılmıştır [348, 355-357]. Endemik bölgelerden gelen hastalarda daha yüksek oranda nakil sonrası lenfoproliferatif bozukluk (özellikle Epstein-Barr virüsü (EBV) negatif hastalarda), daha fazla herpes enfeksiyonu ve tüberküloz içermektedir [277, 345, 346]. Belatacept, ABD'de ve Avrupa'da EBV pozitif hastalar için onaylanmıştır, ancak henüz birçok ülkede mevcut değildir. Bu bileşiğin değerini tam olarak keşfetmek için ek çalışmalar devam etmektedir.

Öneri	**ÖG**
Belatacept, pozitif Epstein-Barr virüs serolojisine sahip immünolojik olarak düşük riskli zayıf hastalarda immünosupresif tedavi için kullanılabilir.	Zayıf

3.1.11 ***İmmunolojik komplikasyonlar***

İmmünolojik rejeksiyon, erken ve geç transplant disfonksiyonunun yaygın bir nedenidir [243, 358-362]. Rejeksiyon epizodlarının zamanlaması ve ciddiyeti ile tedaviye nasıl yanıt verdikleri konusunda büyük farklılıklar

vardır. Günümüzde iki ana tip immünolojik reaksiyon bilinmektedir, T-hücresi aracılı rejeksiyonlar (TCMR) ve antikor aracılı rejeksiyonlar (ABMR) [243, 358-360]. Antikor aracılı rejeksiyon ve TCMR, miks akut rejeksiyon olarak birlikte teşhis edilebilir. Antikor aracılı rejeksiyon, hiperakut rejeksiyon (HAR), aktif rejeksiyon veya kronik rejeksiyon olarak ortaya çıkabilir. Kronik ABMR, geç greft kaybının önde gelen nedenlerinden biri olarak kabul edilir.

Rejeksiyon tanısı için standart transplant biyopsisidir [243], çünkü akut rejeksiyonu yalnızca klinik göstergeler üzerinden renal disfonksiyonun diğer nedenlerinden (örn. akut tübüler nekroz, enfeksiyon, hastalık nüksü veya CNI nefrotoksisitesi) ayırt etmek imkansızdır. Bu nedenle tüm rejeksiyonlar renal biyopsi ile doğrulanmalı ve biyopsiler prognoz ve tedavinin temeli olan en güncel Banff kriterlerine göre [363] sınıflandırılmalıdır [241, 358, 361]. Renal transplant biyopsisi, numune yeterliliğini sağlamak için 16 G iğneli otomatik bir iğne biyopsi sistemi (örn. Tru-Cut biyopsi tabancası) [243, 358] kullanılarak tercihen USG kontrolü altında yapılmalıdır. Biyopsi prosedürü güvenli kabul edilir ancak kanama ve AV fistül gibi komplikasyonlar ortaya çıkabilir [243, 364, 365]. Bildirilen majör komplikasyon riski (önemli kanama, üreter obstrüksiyonu ile birlikte makroskopik hematüri, peritonit veya greft kaybı dahil) yaklaşık %1'dir. En önemli kontrendikasyonlar anti-platelet ajanları içeren anti-koagülan tedavi ve kontrolsüz hipertansiyondur.

Kanıt Özeti	**KD**
USG kılavuzluğunda transplant biyopsisine rutin erişim olmalı ve hastane patoloji bölümünde rejeksiyon veya allogreft disfonksiyonunun diğer tiplerinin hızlı ve net bir şekilde teşhis edilmesini sağlamak için yeterli uzmanlık olmalıdır.	2
Rejeksiyon için steroid tedavisi böbrek biyopsisi yapılmadan önce başlanabilir.	2

Öneriler	**ÖG**
Nakil alıcılarını, özellikle nakilden sonraki ilk altı ayda, akut rejeksiyon belirtileri açısından izleyin.	Güçlü
Hastanede yatış sırasında greft fonksiyon bozukluğunu saptamak için düzenli idrar çıkışı izleme ve ultrason muayenelerine ek olarak düzenli kan örnekleri alın.	Güçlü
Akut rejeksiyon şüphesi durumunda, greft disfonksiyonunun diğer olası nedenlerini derhal dışlayın. Transplante böbreğin ultrasonu yapılmalıdır.	Güçlü
Akut rejeksiyon epizodlarından şüphelenilen hastalarda en güncel Banff kriterlerine göre derecelendirilmiş böbrek biyopsisi yapın.	Güçlü
Sadece böbrek biyopsisi için kontrendikasyonlar mevcutsa, "kör" steroid bolus tedavisi verilebilir.	Güçlü
Akut rejeksiyon yaşayan hastaları mümkün olan en kısa sürede grefte karşı anti-HLA antikorları için test edin.	Güçlü
Geç rejeksiyonlarda özellikle önemli olan ilaca hastanın uyumu da dahil olmak üzere, rejeksiyonu olan tüm hastaların immünosupresif tedavisini yeniden değerlendirin.	Güçlü

3.1.11.1 Hiper-akut rejeksiyon (HAR)

Hiper-akut rejeksiyon, greft üzerindeki en dramatik ve yıkıcı immunolojik saldırıdır [230, 243, 358, 359]. Damarlanmadan sonra dakikalar veya saatler içinde vasküler endotelyuma bağlanan ve onu yok eden, uyumsuz donör antijenine karşı spesifik olarak reaktif olan dolaşımdaki kompleman sabitleyici IgG antikorlarından kaynaklanır. Kan grubu antijenlerine karşı önceden var olan izoantikorların yüksek titrelerinin varlığından dolayı ABO-uyumsuz greftlerde oluşur. ABO-uyumlu greftlerde, HAR'a anti-donör HLA IgG antikorları aracılık eder. Transplantasyon öncesi cross-match testinin geliştirilmesiyle HAR, son derece nadir görülen bir komplikasyon haline geldi [230]. Görüntüleme ve histoloji, greft nefrektomi ile tedavi edilmesi gereken greftin genel enfarktüsünü ortaya çıkarır. Bu nedenle, ABO uyumsuz böbrek transplantasyonu durumunda uyumsuz kan grubu antijenlerine karşı yüksek izoantikorlardan kaçınarak ve/veya transplantasyondan önce düzenli bir cross-match yaparak önleme çok önemlidir (bkz. Bölüm 3.1.9).

Öneri	**ÖG**
Donör ve alıcıların uygun ABO kan grup ve HLA eşleşmesi ile hiper-akut rejeksiyonu önleyin	Güçlü

3.1.11.2 T-hücre aracılı akut rejeksiyonun tedavisi

Sadece birkaç randomize çalışma bu klinik problem için farklı tedavi seçeneklerini araştırdığından, tedavi esas olarak klinik kanıtlardan ziyade ampirik deneyime dayanmaktadır [243, 343, 358, 366]. Parenteral metilprednizolon (500 mg ila 1 g), üç gün boyunca günde bir pulse olarak intravenöz verilmelidir. Anüri veya serum kreatininde keskin bir artış, steroid refrakter rejeksiyonu ve farklı üç günlük bir pulse metilprednizolon tedavisine daha ihtiyaç olduğunu gösterebilir [243, 358]. Ek olarak, uygun ilaca maruz kalmayı sağlamak için immünosupresyonun temeli optimize edilmelidir [243, 358, 366]. Şiddetli rejeksiyonda, siklosporinden takrolimusa ve/veya azatioprin'den MPA'ya geçiş önerilir [243, 358].

ATG gibi T hücresi tüketen biyolojik ajanlar, ciddi steroid refrakter vakalarda verilebilir [243, 340, 343, 358, 366]. Biyolojik ajanlar kullanılıyorsa, diğer immünolojik baskılama adapte edilmeli ve biyolojik ajanın dozunu en aza indirmek için günlük T-hücre izlemesi düşünülmelidir [340]. İmmünosupresyon şiddetlendirilmeden önce, özellikle T hücre tüketen ajanların kullanımından önce, greftin prognozu, ağırlaştırılmış immünosupresyonun risklerine karşı ciddi olarak değerlendirilmelidir. Hastaya uygun danışmanlık verilmelidir.

Öneriler	**ÖG**
Uygun başlangıç immünosupresyonunu sağlamanın yanı sıra, T hücresi aracılı rejeksiyon için birinci basamak tedavi olarak steroid bolus tedavisini kullanın.	Güçlü
Şiddetli veya steroide dirençli rejeksiyonda, şiddetlendirilmiş immünosupresyon, yüksek doz steroid tedavisi ve nihayetinde T hücresini tüketen ajanlar kullanın.	Güçlü

3.1.11.3 Antikor aracılı rejeksiyonun tedavisi (ABMR)

ABMR tedavisi esas olarak retrospektif çalışmalara ve ampirik tedavi kılavuzlarına dayanır [367]. Uygun tedavi kararları verebilmek için rejeksiyonun klinik ve histolojik fenotipini sınıflandırmanın önemli olduğu konusunda fikir birliği vardır [367]. Önemli klinik faktörler rejeksiyon zamanı (erken akut <30 gün nakil sonrası ve geç), önceden oluşturulmuş ve de novo donör spesifik antikorlar (DSA) ve histolojidir (aktif ve kronik rejeksiyon).

Önceden var olan DSA tedavisi nedeniyle aktif ABMR için, intravenöz immünoglobulin (IVIG) [243, 358, 368-373] ve plazmaferez veya immün adsorpsiyon ile kombinasyon halinde steroid bolus (en az üç gün 500 mg/gün) önerilir. İntravenöz immünoglobulin (IVIG), antikor üretimini düzenleyebilir ve/veya baskılayabilir. Etkili tedavi için tek başına intravenöz immünoglobulin yetersiz görünmektedir ve IVIG günümüzde multimodal bir rejimde kullanılmaktadır. Dozajlar 0.2-2.0 g/kg vücut ağırlığı arasında büyük farklılıklar gösterir ve hiçbir karşılaştırmalı çalışma (örn. doz veya optimal eşzamanlı immünosupresyon üstüne) yayınlanmamıştır. Retrospektif ve prospektif vaka serileri, prosedürlerin ayrıntıları büyük ölçüde değişse de [243, 358, 368-373], plazmaferez veya immün adsorpsiyon kolonları kullanılarak antikorların ortadan kaldırılmasının etkinliğini açıkça göstermektedir. Ciddi erken akut vakalarda kompleman inhibitörleri, rituksimab veya splenektomi gibi yardımcı tedaviler düşünülebilir. Anti-CD20 antikorunun kullanımına ilişkin tartışmalı verilere rağmen [243, 343, 358, 368-373], uzman görüş birliğine göre rituksimab, geç aktif ABMR'de yardımcı tedavi olarak da düşünülebilir. ATG gibi T-hücresi tüketen ajanlar sınırlı değere sahip gibi görünse de miks akut rejeksiyon sırasında sıklıkla kullanılırlar [241]. Ancak, retrospektif seriler, rituksimab ATG [374] veya steroidler ile kombine edildiğinde ağırlaştırılmış toksisite olduğunu düşündürmektedir [343]. Ayrıca, birçok merkez MPA ve steroidlerle idame tedavisini optimize edecek ve yeterli takrolimus dip seviyelerine ulaşılmalıdır [243, 358, 368-370, 373].

Önceden var olan DSA'ya bağlı kronik akut miks rejeksiyon, idame tedavisinin optimizasyonu ve nihayetinde düşük kanıt düzeyine sahip yardımcı bir tedavi olarak IVIG dışında spesifik bir tedavi önerisine sahip değildir. De novo DSA idame optimizasyonu ile başvuran hastalarda, immünosupresyon önerilir ve uyumsuzluk ele alınmalı ve buna göre yönetilmelidir. Histoloji aktif ABMR plazmaferezi gösteriyorsa, rituksimab ve IVIG, klinik çalışmalardan elde edilen iyi kanıtlar olmaksızın potansiyel yardımcı ajanlar olarak kabul edilebilir. Biyopsi saf kronik ABMR gösteriyorsa, kesin kanıt olmadan potansiyel tedavi seçeneği olarak IVIG dışında, ikna edici verilerin olmaması nedeniyle spesifik bir tedavi önerilmemektedir. Kronik ABMR tedavisi daha az başarılı görünmektedir [358, 368, 370].

Özetle, birkaç rejimin ABMR'de bir miktar etkinliği kanıtlanmıştır. Bununla birlikte, erken antikor uzaklaştırmasının yararlı etkisi dışında, kesin kanıtların olmaması, tedavi için kanıta dayalı önerilere izin vermemektedir. Sonuç olarak, yeterli nakil öncesi tarama, düzenli DSA izlemesi, yetersiz immünosupresyondan kaçınma ve uyumun güçlendirilmesi ile ABMR'nin önlenmesi çok önemlidir [230, 358, 372, 375].

Öneri	ÖG
Antikor aracılı rejeksiyonun tedavisi, antikor eliminasyonunu içermelidir.	Güçlü

3.1.12 Transplant sonrası takip

Uzun süreli greft fonksiyonu, bir transplantın başarısı için kritik öneme sahiptir [243, 244]. Bu nedenle, komplikasyonları veya greft disfonksiyonunu erken tespit etmek ve immünosupresif rejime uyumu sağlamak için deneyimli transplant hekimleri tarafından düzenli uzun dönem takip esastır. Farklı ilaçların spesifik komplikasyonlarının yanı sıra aşırı immünosupresyon (yani fırsatçı enfeksiyonlar ve malignite) dahil olmak üzere immünosupresyonun komplikasyonları sıklıkla ortaya çıkar [243, 244]. Transplant hastalarında kanser ve kalp hastalığı riski genel popülasyona göre birkaç kat daha fazladır. Kanser, transplantasyon yapılan popülasyonda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir [243, 376, 377]. Kardiyovasküler hastalık, renal allogreft alıcılarında en sık ölüm nedenidir [243, 378, 379]. Diğer önemli uzun vadeli problemler, uyumsuzluk, anti-HLA antikorlarının gelişimi, esas hastalığın tekrarlaması ve CNI ile ilişkili nefrotoksisitedir [243, 244].

3.1.12.1 Kronik allograft disfonksiyonu/interstisyel fibrozis ve tübüler atrofi

Kronik allogreft disfonksiyonu nedeniyle birçok hasta greftlerini kaybeder [243, 244, 380]. Histoloji genellikle kronik bir interstisyel fibrozis ve tübüler atrofi (IF/TA) sürecini ortaya çıkaracaktır [381]. Bazı hastalarda bölüm 3.1.11.3'te tartışıldığı gibi immünolojik kronik ABMR olacaktır. İnterstisyel fibrozis ve tübüler atrofinin gelişmesi aylar veya yıllar alır ve aylar içinde serum kreatinin düzeyinde eş zamanlı veya gecikmeli bir artışla birlikte proteinüri ve hipertansiyon bildirilir. [243, 380, 381]. Erken akut rejeksiyon veya enfeksiyon atakları geçiren hastalarda IF/TA'nın daha yaygın olması muhtemeldir. Esas ayırıcı tanı, CNI alan hastalarda yaygın olan kronik nefrotoksisite [383] ve marjinal donör böbrekten önceden var olan ve/veya ağırlaştırılmış kronik böbrek hasarıdır [243, 380, 381].

Tanı renal biyopsi ile konur [243, 380]. Erken teşhis edilen hastalarda, özellikle CNI toksisitesi için kanıt varsa, CNI içermeyen rejime geçilerek hastalığın ilerlemesi yavaşlatılabilir [201-203, 263, 264]. m-TOR inhibitörlerine geçiş, önemli proteinürisi olmayan (<800 mg/gün), ancak orta derecede böbrek fonksiyonu olan hastalar için bir seçenektir [242-244]. Alternatif olarak, özellikle nakil sonrası ilk üç yılı aşan hastalarda mikofenolat bazlı rejime başarılı bir geçiş tanımlanmıştır [242, 244, 278]. m-TOR inhibitörlerine veya MPA'ya karşı intolerans varsa, belatasepte veya azatioprin bazlı rejime geçiş başarılı olabilir, ancak daha yüksek rejeksiyon riski yakın gözetime sevk eder [357]. Rejeksiyon riski çok yüksek görünüyorsa, başka bir seçenek MPA koruması altında CNI'nin önemli ölçüde azaltılmasıdır [244, 278].

Proteinürisi olan hastalarda, sıkı kan basıncı kontrolü ile birlikte bir anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü veya anjiyotensin II reseptör blokeri [243, 380] ile müdahale böbrek progresyonunu yavaşlatabilir. Diğer destekleyici önlemler arasında hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet, anemi, asidoz ve kemik hastalığının tedavisi yer alır [243]. Ancak, en sonunda, hasta başka bir nakile (eğer nakil bekleme listesine girecek kadar uygunsa) veya diyaliz tedavisine ihtiyaç duyacaktır.

Kanıt özeti	KD
Komplikasyonları veya greft disfonksiyonunu erken tespit etmek ve immünosupresif rejime uyumu sağlamak için deneyimli transplant hekimleri tarafından düzenli uzun dönem takip esastır.	4
Yıllık tarama dermatolojik muayeneyi, kardiyovasküler öykü ve muayeneyi, tümör taramasını (nodal muayene, fekal gizli tarama, göğüs röntgeni, jinekolojik ve ürolojik muayene dahil) ve nativ ve nakledilen böbreğin US'sini içeren bir abdominal US'yi içermelidir. Uygunsa, tanımlanmış herhangi bir komplikasyonun ilerlemesini tedavi etmek veya yavaşlatmak için daha ileri tanı testleri istenmelidir.	4
IF/TA ile erken teşhis edilen hastalarda, özellikle CNI toksisitesi için kanıt varsa, CNI içermeyen rejime geçişle hastalığın ilerlemesi yavaşlatılabilir. Rejeksiyon riski çok yüksek görünüyorsa, başka bir seçenek MPA koruması altında CNI'nin önemli ölçüde azaltılmasıdır.	1
Destekleyici önlemler, kronik böbrek hastalığının sonuçlarını (örn. anemi, asidoz, kemik hastalığı) yeterince tedavi etmeyi amaçlamalıdır.	4

Öneriler	ÖG
En az altı ila on iki ayda bir deneyimli ve eğitimli bir nakil uzmanı tarafından ömür boyu düzenli nakil sonrası takip sağlayın.	Güçlü
Hastalara uygun yaşam tarzı değişiklikleri, potansiyel komplikasyonlar ve immünosupresif rejimlerine uymanın önemi konusunda tavsiyelerde bulunun.	Güçlü

Düzenli olarak (yaklaşık her dört ila sekiz haftada bir) serum kreatininini, tahmini glomerüler filtrasyon hızını, kan basıncını, idrarda protein atılımını, immünosupresyonu ve böbrek nakli sonrası komplikasyonları izleyin. Bu parametrelerde zaman içinde meydana gelen değişiklikler, böbrek biyopsisi, enfeksiyöz nedenlerin araştırılması ve anti-HLA antikorları dahil olmak üzere daha ileri teşhis çalışmalarını tetiklemelidir.	Güçlü
Greft disfonksiyonu durumunda obstrüksiyon ve renal arter stenozunu ekarte etmek için greft ultrasonu yapın.	Güçlü
Kalsinörin inhibitörü (CNI) tedavisi gören interstisyel fibrozis ve tübüler atrofisi olan ve/veya CNI toksisitesini düşündüren histolojik belirtileri olan hastalarda (örn. Arteriolar hiyalinozis, çizgili fibrozis) CNI azaltılmasını veya kesilmesini düşünün.	Güçlü
Uygun tıbbi tedaviyi başlatın, örn. mevcut kılavuzlara göre hipertansiyon, diyabet, proteinüri, kardiyak risk faktörleri, enfeksiyonlar ve diğer komplikasyonların sıkı kontrolü.	Güçlü

4. REFERANSLAR

1. Guyatt, G.H., *et al*. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ, 2008. 336: 924.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18436948
2. Guyatt, G.H., *et al*. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? BMJ, 2008. 336: 995.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18456631
3. Phillips B, *et al*. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick March 2009. 1998.
https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/
4. Guyatt, G.H., *et al*. Going from evidence to recommendations. BMJ, 2008. 336: 1049.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18467413
5. Boissier, R., *et al*. Benefits and harms of benign prostatic obstruction treatments in renal transplanted patients. PROSPERO, 2019. CRD42019136477.
https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42019136477
6. Boissier, R., *et al*. Effectiveness of interventions on nephrolithiasis in transplanted kidney. PROSPERO, 2019. CRD42019136474.
https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42019136474
7. Lennerling, A., *et al*. Living organ donation practices in Europe - results from an online survey. Transpl Int, 2013. 26: 145.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23198985
8. Antcliffe, D., *et al*. A meta-analysis of mini-open versus standard open and laparoscopic living donor nephrectomy. Transpl Int, 2009. 22: 463.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19175543
9. Greco, F., *et al*. Laparoscopic living-donor nephrectomy: analysis of the existing literature. Eur Urol, 2010. 58: 498.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19175543
10. Wilson, C.H., *et al*. Laparoscopic versus open nephrectomy for live kidney donors. Cochrane Database Syst Rev, 2011: CD006124.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22071829
11. Yuan, H., *et al*. The safety and efficacy of laparoscopic donor nephrectomy for renal transplantation: an updated meta-analysis. Transplant Proc, 2013. 45: 65.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23375276
12. Serrano, O.K., *et al*. Evolution of Living Donor Nephrectomy at a Single Center: Long-Term Outcomes with 4 Different Techniques in Greater Than 4000 Donors over 50 Years. Transplantation, 2016. 100: 1299.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27136265
13. Breda, A., *et al*. Mini-laparoscopic live donor nephrectomy with the use of 3-mm instruments and laparoscope. World J Urol, 2015. 33: 707.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25182807

14. Elmaraezy, A., *et al*. Should hand-assisted retroperitoneoscopic nephrectomy replace the standard laparoscopic technique for living donor nephrectomy? A meta-analysis. International Journal of Surgery, 2017. 40: 83.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28216391
15. Creta, M., *et al*. Donor and Recipient Outcomes following Robotic-Assisted Laparoscopic Living Donor Nephrectomy: A Systematic Review. Biomed Res Int, 2019. 2019: 1729138.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31143770/
16. Lentine, K.L., *et al*. Perioperative Complications After Living Kidney Donation: A National Study. Am J Transplant, 2016. 16: 1848.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26700551
17. Wang, H., *et al*. Robot-assisted laparoscopic vs laparoscopic donor nephrectomy in renal transplantation: A meta-analysis. Clin Transplant, 2019. 33: e13451.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30461073/
18. Autorino, R., *et al*. Laparoendoscopic single-site (LESS) vs laparoscopic living-donor nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. BJU Int, 2015. 115: 206.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24588876
19. Gupta, A., *et al*. Laparoendoscopic single-site donor nephrectomy (LESS-DN) versus standard laparoscopic donor nephrectomy [Systematic Review]. Cochrane Database Syst Rev, 2016. 6: 6.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27230690
20. Alcaraz, A., *et al*. Feasibility of transvaginal natural orifice transluminal endoscopic surgery-assisted living donor nephrectomy: is kidney vaginal delivery the approach of the future? Eur Urol, 2011. 59: 1019.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21458151
21. Liu, N., *et al*. Maximizing the donor pool: left versus right laparoscopic live donor nephrectomy--systematic review and meta-analysis. Int Urol Nephrol, 2014. 46: 1511.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27230690/24595603
22. Khalil, A., *et al*. Trends and outcomes in right vs. left living donor nephrectomy: An analysis of the OPTN/UNOS database of donor and recipient outcomes - should we be doing more right-sided nephrectomies? Clinical Transplantation, 2016. 30: 145.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26589133
23. Hsi, R.S., *et al*. Analysis of techniques to secure the renal hilum during laparoscopic donor nephrectomy: review of the FDA database. Urology, 2009. 74: 142.
24. Hsi, R.S., *et al*. Mechanisms of hemostatic failure during laparoscopic nephrectomy: review of Food and Drug Administration database. Urology, 2007. 70: 888.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19406458
25. Ponsky, L., *et al*. The Hem-o-lok clip is safe for laparoscopic nephrectomy: a multi-institutional review. Urology, 2008. 71: 593.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18295866
26. Allen, M.B., *et al*. Donor hemodynamics as a predictor of outcomes after kidney transplantation from donors after cardiac death. Am J Transplant, 2016. 16: 181.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26361242
27. Heylen, L., *et al*. The duration of asystolic ischemia determines the risk of graft failure after circulatory-dead donor kidney transplantation: A Eurotransplant cohort study. Am J Transplant, 2018. 18: 881.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28980391
28. Osband, A.J., *et al*. Extraction Time of Kidneys from Deceased Donors and Impact on Outcomes. Am J of Transplant, 2016. 16: 700.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26414911
29. Redfield, R.R., *et al*. Predictors and outcomes of delayed graft function after living-donor kidney transplantation. Transpl Int, 2016. 29: 81.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26432507
30. Irish, W.D., *et al*. A risk prediction model for delayed graft function in the current era of deceased donor renal transplantation. Am J Transplant, 2010. 10: 2279.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20883559
31. de Boer, J., *et al*. Eurotransplant randomized multicenter kidney graft preservation study comparing HTK with UW and Euro-Collins. Transpl Int, 1999. 12: 447.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10654357
32. Parsons, R.F., *et al*. Preservation solutions for static cold storage of abdominal allografts: which is best? Curr Opin Organ Transplant, 2014. 19: 100.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24553501

33. Tillou, X., *et al*. Comparison of UW and Celsior: long-term results in kidney transplantation. Ann Transplant, 2013. 18: 146.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23792514
34. Barnett, D., Black, D. W., Buckley, B., Campbell, D., Clarke, P.,. Machine perfusion systems and cold static storage of kidneys from deceased donors. NICE Guidelines. Technology appraisal guidance 2009.
https://www.nice.org.uk/guidance/ta165
35. Kay, M.D., *et al*. Comparison of preservation solutions in an experimental model of organ cooling in kidney transplantation. Br J Surg, 2009. 96: 1215.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19787767
36. Bond, M., *et al*. The effectiveness and cost-effectiveness of methods of storing donated kidneys from deceased donors: a systematic review and economic model. Health Technol Assess, 2009. 13: iii.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19674537
37. Lledo-Garcia, E., *et al*. Spanish consensus document for acceptance and rejection of kidneys from expanded criteria donors. Clin Transplant, 2014. 28: 1155.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25109314
38. Johnston, T.D., *et al*. Sensitivity of expanded-criteria donor kidneys to cold ischaemia time. Clin Transplant, 2004. 18 Suppl 12: 28.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15217404
39. Peters-Sengers, H., *et al*. Impact of Cold Ischemia Time on Outcomes of Deceased Donor Kidney Transplantation: An Analysis of a National Registry. Transplant Direct, 2019. 5: e448.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31165083/
40. Summers, D.M., *et al*. Analysis of factors that affect outcome after transplantation of kidneys donated after cardiac death in the UK: a cohort study. Lancet, 2010. 376: 1303.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20727576
41. Aubert, O., *et al*. Long term outcomes of transplantation using kidneys from expanded criteria donors: prospective, population based cohort study. BMJ, 2015. 351: h3557.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26232393
42. Kayler, L.K., *et al*. Impact of cold ischemia time on graft survival among ECD transplant recipients: a paired kidney analysis. Am J Transplant, 2011. 11: 2647.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21906257
43. Chatauret, N., *et al*. Preservation strategies to reduce ischemic injury in kidney transplantation: pharmacological and genetic approaches. Curr Opin Organ Transplant, 2011. 16: 180.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21415820
44. Jochmans, I., *et al*. Past, Present, and Future of Dynamic Kidney and Liver Preservation and Resuscitation. Am J Transplant, 2016. 16: 2545.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26946212
45. O'Callaghan, J.M., *et al*. Systematic review and meta-analysis of hypothermic machine perfusion versus static cold storage of kidney allografts on transplant outcomes. Br J Surg, 2013. 100: 991.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23754643
46. Martinez Arcos, L., *et al*. Functional Results of Renal Preservation in Hypothermic Pulsatile Machine Perfusion Versus Cold Preservation: Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. Transplant Proc, 2018. 50: 24.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29407316/
47. Tingle, S.J., *et al*. Machine perfusion preservation versus static cold storage for deceased donor kidney transplantation. Cochrane Database Syst Rev, 2019. 3: CD011671.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30875082
48. Jochmans, I., *et al*. Machine perfusion versus cold storage for the preservation of kidneys donated after cardiac death: a multicenter, randomized, controlled trial. Ann Surg, 2010. 252: 756.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21037431
49. Reznik, O.N., *et al*. Machine perfusion as a tool to select kidneys recovered from uncontrolled donors after cardiac death. Transplant Proc, 2008. 40: 1023.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18555105
50. Jochmans, I., *et al*. Hypothermic machine perfusion of kidneys retrieved from standard and high-risk donors. Transpl Int, 2015. 28: 665.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25630347
51. Treckmann, J., *et al*. Machine perfusion versus cold storage for preservation of kidneys from expanded criteria donors after brain death. Transpl Int, 2011. 24: 548.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21332580

52. Gill, J., *et al*. Pulsatile perfusion reduces the risk of delayed graft function in deceased donor kidney transplants, irrespective of donor type and cold ischemic time. Transplantation, 2014. 97: 668.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24637865
53. Matsuno, N., *et al*. Machine perfusion preservation for kidney grafts with a high creatinine from uncontrolled donation after cardiac death. Transplant Proc, 2010. 42: 155.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20172304
54. Jochmans, I., *et al*. Graft quality assessment in kidney transplantation: not an exact science yet! Curr Opin Organ Transplant, 2011. 16: 174.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21383549
55. Jochmans, I., *et al*. Oxygenated Hypothermic Machine Perfusion of Kidneys Donated after Circulatory Death: An International Randomised Controlled Trial [abstract]. Am J Transplant, 2019. 19.
https://atcmeetingabstracts.com/abstract/oxygenated-hypothermic-machine-perfusion-of-kidneys-donated-after-circulatory-death-an-international-randomised-controlled-trial/
56. Hosgood, S.A., *et al*. Normothermic machine perfusion of the kidney: better conditioning and repair? Transpl Int, 2015. 28: 657.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24629095
57. Reddy, S.P., *et al*. Normothermic perfusion: a mini-review. Transplantation, 2009. 87: 631.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19295304
58. Antoine, C., *et al*. Kidney Transplant From Uncontrolled Donation After Circulatory Death: Contribution of Normothermic Regional Perfusion. Transplantation, 2020. 104: 130.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30985577
59. Reznik, O., *et al*. Kidney from uncontrolled donors after cardiac death with one hour warm ischemic time: resuscitation by extracorporal normothermic abdominal perfusion “in situ” by leukocytes-free oxygenated blood. Clin Transplant, 2011. 25: 511.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20973824
60. Hosgood, S.A., *et al*. Ex vivo normothermic perfusion for quality assessment of marginal donor kidney transplants. Br J Surg, 2015. 102: 1433.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26313559
61. Hoyer, D.P., *et al*. Subnormothermic machine perfusion for preservation of porcine kidneys in a donation after circulatory death model. Transpl Int, 2014. 27: 1097.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24963744
62. Naesens, M. Zero-Time Renal Transplant Biopsies: A Comprehensive Review. Transplantation, 2016. 100: 1425.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26599490
63. Kasiske, B.L., *et al*. The role of procurement biopsies in acceptance decisions for kidneys retrieved for transplant. Clin J Am Soc Nephrol, 2014. 9: 562.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24558053
64. Marrero, W.J., *et al*. Predictors of Deceased Donor Kidney Discard in the United States. Transplantation, 2016.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27163541
65. Sung, R.S., *et al*. Determinants of discard of expanded criteria donor kidneys: impact of biopsy and machine perfusion. Am J Transplant, 2008. 8: 783.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18294347
66. Wang, C.J., *et al*. The Donor Kidney Biopsy and Its Implications in Predicting Graft Outcomes: A Systematic Review. Am J Transplant, 2015. 15: 1903.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25772854
67. Hopfer, H., *et al*. Assessment of donor biopsies. Curr Opin Organ Transplant, 2013. 18: 306.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23492644
68. Gaber, L.W., *et al*. Glomerulosclerosis as a determinant of posttransplant function of older donor renal allografts. Transplantation, 1995. 60: 334.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7652761
69. Solez, K., *et al*. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. Am J Transplant, 2008. 8: 753.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18294345
70. De Vusser, K., *et al*. The predictive value of kidney allograft baseline biopsies for long-term graft survival. J Am Soc Nephrol, 2013. 24: 1913.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23949799
71. Anglicheau, D., *et al*. A simple clinico-histopathological composite scoring system is highly predictive of graft outcomes in marginal donors. Am J Transplant, 2008. 8: 2325.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18785957

72. Balaz, P., *et al*. Identification of expanded-criteria donor kidney grafts at lower risk of delayed graft function. Transplantation, 2013. 96: 633.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23912171
73. Lopes, J.A., *et al*. Evaluation of pre-implantation kidney biopsies: comparison of Banff criteria to a morphometric approach. Kidney Int, 2005. 67: 1595.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15780116
74. Munivenkatappa, R.B., *et al*. The Maryland aggregate pathology index: a deceased donor kidney biopsy scoring system for predicting graft failure. Am J Transplant, 2008. 8: 2316.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18801024
75. Liapis, H., *et al*. Banff Histopathological Consensus Criteria for Preimplantation Kidney Biopsies. Am J Transplant, 2016.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27333454
76. Haas, M. Donor kidney biopsies: pathology matters, and so does the pathologist. Kidney Int, 2014. 85: 1016.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24786876
77. Azancot, M.A., *et al*. The reproducibility and predictive value on outcome of renal biopsies from expanded criteria donors. Kidney Int, 2014. 85: 1161.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24284518
78. Peters, B., *et al*. Sixteen Gauge biopsy needles are better and safer than 18 Gauge in native and transplant kidney biopsies. Acta Radiol, 2017. 58: 240.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27055922
79. Haas, M., *et al*. Arteriosclerosis in kidneys from healthy live donors: comparison of wedge and needle core perioperative biopsies. Arch Pathol Lab Med, 2008. 132: 37.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18181671
80. Mazzucco, G., *et al*. The reliability of pre-transplant donor renal biopsies (PTDB) in predicting the kidney state. A comparative single-centre study on 154 untransplanted kidneys. Nephrol Dial Transplant, 2010. 25: 3401.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20356979
81. Wang, H.J., *et al*. On the influence of sample size on the prognostic accuracy and reproducibility of renal transplant biopsy. Nephrol Dial Transplant, 1998. 13: 165.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9481734
82. Yushkov, Y., *et al*. Optimized technique in needle biopsy protocol shown to be of greater sensitivity and accuracy compared to wedge biopsy. Transplant Proc, 2010. 42: 2493.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20832530
83. Muruve, N.A., *et al*. Are wedge biopsies of cadaveric kidneys obtained at procurement reliable? Transplantation, 2000. 69: 2384.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10868645
84. Randhawa, P. Role of donor kidney biopsies in renal transplantation. Transplantation, 2001. 71: 1361.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11391219
85. Bago-Horvath, Z., *et al*. The cutting (w)edge--comparative evaluation of renal baseline biopsies obtained by two different methods. Nephrol Dial Transplant, 2012. 27: 3241.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22492825
86. Jankovic, Z. Anaesthesia for living-donor renal transplant. Current Anaesthesia & Critical Care, 2008. 19: 175.
https://www.researchgate.net/publication/270283251_Jankovic_Z_Anaesthesia_for_living-donor_renal_transplant_Curr_Anaesth_Crit_Care_2008_19_3_175-80
87. Karmarkar, S., *et al*. Kidney Transplantation. Anaesthesia And Intensive Care Medicine 2009. 10.5.
https://www.anaesthesiajournal.co.uk/article/S1472-0299(12)00070-7/abstract
88. Abramowicz, D., *et al*. European Renal Best Practice Guideline on kidney donor and recipient evaluation and perioperative care. Nephrol Dial Transplant, 2015. 30: 1790.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25007790
89. Van Loo, A.A., *et al*. Pretransplantation hemodialysis strategy influences early renal graft function. J Am Soc Nephrol, 1998. 9: 473.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9513911
90. Task Force for Preoperative Cardiac Risk, A., *et al*. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. Eur Heart J, 2009. 30: 2769.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24126879

91. Douketis, J.D., *et al*. Perioperative Management of Antithrombotic Therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest, 2012. 141.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22315266
92. Benahmed, A., *et al*. Ticlopidine and clopidogrel, sometimes combined with aspirin, only minimally increase the surgical risk in renal transplantation: A case-control study. Nephrol Dial Transplant, 2014. 29: 463.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24275542
93. Osman, Y., *et al*. Necessity of Routine Postoperative Heparinization in Non-Risky Live-Donor Renal Transplantation: Results of a Prospective Randomized Trial. Urology, 2007. 69: 647.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17445644
94. Orlando, G., *et al*. One-shot versus multidose perioperative antibiotic prophylaxis after kidney transplantation: a randomized, controlled clinical trial. Surgery, 2015. 157: 104.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25304836
95. Choi, S.U., *et al*. Clinical significance of prophylactic antibiotics in renal transplantation. Transplant Proc, 2013. 45: 1392.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23726580
96. O'Malley, C.M., *et al*. A randomized, double-blind comparison of lactated Ringer's solution and 0.9% NaCl during renal transplantation. Anesth Analg, 2005. 100: 1518.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15845718
97. Othman, M.M., *et al*. The impact of timing of maximal crystalloid hydration on early graft function during kidney transplantation. Anesth Analg, 2010. 110: 1440.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20418304
98. Dalton, R.S., *et al*. Physiologic impact of low-dose dopamine on renal function in the early post renal transplant period. Transplantation, 2005. 79: 1561.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15940046
99. Ciapetti, M., *et al*. Low-dose dopamine in kidney transplantation. Transplant Proc, 2009. 41: 4165.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20005360
100. Hanif, F., *et al*. Outcome of renal transplantation with and without intra-operative diuretics. Int J Surg, 2011. 9: 460.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21600319
101. Valeriani, G., *et al*. Bench surgery in right kidney transplantation. Transplant Proc, 2010. 42: 1120.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20534239
102. Wagenaar, S., *et al*. Minimally Invasive, Laparoscopic, and Robotic-assisted Techniques Versus Open Techniques for Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review. Eur Urol, 2017. 72: 205.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28262412
103. Chedid, M.F., *et al*. Living donor kidney transplantation using laparoscopically procured multiple renal artery kidneys and right kidneys. J Am Coll Surg, 2013. 217: 144.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23791283
104. Kaminska, D., *et al*. The influence of warm ischemia elimination on kidney injury during transplantation - clinical and molecular study. Sci Rep, 2016. 6: 36118.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27808277
105. Ozdemir-van Brunschot, D.M., *et al*. Is the Reluctance for the Implantation of Right Donor Kidneys Justified? World J Surg, 2016. 40: 471.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26319261
106. Khalil, A., *et al*. Trends and outcomes in right vs. left living donor nephrectomy: an analysis of the OPTN/UNOS database of donor and recipient outcomes--should we be doing more right-sided nephrectomies? Clin Transplant, 2016. 30: 145.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26589133
107. Hsu, J.W., *et al*. Increased early graft failure in right-sided living donor nephrectomy. Transplantation, 2011. 91: 108.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21441855
108. Kulkarni, S., *et al*. Outcomes From Right Versus Left Deceased-Donor Kidney Transplants: A US National Cohort Study. Am J Kidney Dis, 2020. 75: 725.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31812448/
109. Wang, K., *et al*. Right Versus Left Laparoscopic Living-Donor Nephrectomy: A Meta-Analysis. Exp Clin Transplant, 2015. 13: 214.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26086831

110. Ciudin, A., *et al*. Transposition of iliac vessels in implantation of right living donor kidneys. Transplant Proc, 2012. 44: 2945.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23195003
111. Phelan, P.J., *et al*. Left versus right deceased donor renal allograft outcome. Transpl Int, 2009. 22: 1159.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19891044
112. Feng, J.Y., *et al*. Renal vein lengthening using gonadal vein reduces surgical difficulty in living-donor kidney transplantation. World J Surg, 2012. 36: 468.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21882021
113. Nghiem, D.D. Use of spiral vein graft in living donor renal transplantation. Clin Transplant, 2008. 22: 719.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18673376
114. Matheus, W.E., *et al*. Kidney transplant anastomosis: internal or external iliac artery? Urol J, 2009. 6: 260.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20027554
115. El-Sherbiny, M., *et al*. The use of the inferior epigastric artery for accessory lower polar artery revascularization in live donor renal transplantation. Int Urol Nephrol, 2008. 40: 283.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17721826
116. Firmin, L.C., *et al*. The use of explanted internal iliac artery grafts in renal transplants with multiple arteries. Transplantation, 2010. 89: 766.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20308866
117. Oertl, A.J., *et al*. Saphenous vein interposition as a salvage technique for complex vascular situations during renal transplantation. Transplant Proc, 2007. 39: 140.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17275492
118. Tozzi, M., *et al*. Treatment of aortoiliac occlusive or dilatative disease concomitant with kidney transplantation: how and when? Int J Surg, 2013. 11 Suppl 1: S115.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24380542
119. Franchin, M., *et al*. ePTFE suture is an effective tool for vascular anastomosis in kidney transplantation. Ital J Vasc Endovasc Surg, 2015. 22: 61.
https://www.researchgate.net/publication/285219004_ePTFE_suture_is_an_effective_tool_for_vascular_anastomosis_in_kidney_transplantation
120. Izquierdo, L., *et al*. Third and fourth kidney transplant: still a reasonable option. Transplant Proc, 2010. 42: 2498.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20832531
121. Blanco, M., *et al*. Third kidney transplantation: a permanent medical-surgical challenge. Transplant Proc, 2009. 41: 2366.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19715921
122. Nourbala, M.H., *et al*. Our experience with third renal transplantation: results, surgical techniques and complications. Int J Urol, 2007. 14: 1057.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18036037
123. Musquera, M., *et al*. Orthotopic kidney transplantation: an alternative surgical technique in selected patients. Eur Urol, 2010. 58: 927.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20888120
124. Heylen, L., *et al*. The Impact of Anastomosis Time During Kidney Transplantation on Graft Loss: A Eurotransplant Cohort Study. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons, 2017. 17: 724.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27593738
125. Weissenbacher, A., *et al*. The faster the better: anastomosis time influences patient survival after deceased donor kidney transplantation. Transpl Int, 2015. 28: 535.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25557890
126. McCulloch, P., *et al*. IDEAL framework for surgical innovation 1: the idea and development stages. BMJ, 2013. 346: f3012.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23778427
127. Breda, A., *et al*. Robot-assisted Kidney Transplantation: The European Experience [Figure presented]. Eur Urol, 2018. 73: 273.
https://www.europeanurology.com/article/S0302-2838(17)30721-2/pdf
128. Gallioli, A., *et al*. Learning Curve in Robot-assisted Kidney Transplantation: Results from the European Robotic Urological Society Working Group. Eur Urol, 2020.
https://www.europeanurology.com/article/S0302-2838(19)30947-9/fulltext

129. Tzvetanov, I.G., *et al*. Robotic kidney transplantation in the obese patient: 10-year experience from a single center. Am J Transplant, 2020. 20: 430.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31571369
130. Basu, A., *et al*. Adult dual kidney transplantation. Curr Opin Organ Transplant, 2007. 12: 379.
https://journals.lww.com/co-transplantation/Abstract/2007/08000/Adult_dual_kidney_transplantation.10.aspx
131. Haider, H.H., *et al*. Dual kidney transplantation using midline extraperitoneal approach: description of a technique. Transplant Proc, 2007. 39: 1118.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17524907
132. Ekser, B., *et al*. Technical aspects of unilateral dual kidney transplantation from expanded criteria donors: experience of 100 patients. Am J Transplant, 2010. 10: 2000.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20636454
133. Nghiem, D.D. Simultaneous double adult kidney transplantation using single arterial and venous anastomoses. Urology, 2006. 67: 1076.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16581114
134. Veroux, P., *et al*. Two-as-one monolateral dual kidney transplantation. Urology, 2011. 77: 227.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20399490
135. Salehipour, M., *et al*. En-bloc Transplantation: an Eligible Technique for Unilateral Dual Kidney Transplantation. Int J Organ Transplant Med, 2012. 3: 111.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25013633
136. Rigotti, P., *et al*. A single-center experience with 200 dual kidney transplantations. Clin Transplant, 2014. 28: 1433.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25297945
137. Al-Shraideh, Y., *et al*. Single vs dual (en bloc) kidney transplants from donors </= 5 years of age: A single center experience. World J Transplant, 2016. 6: 239.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27011923
138. Alberts, V.P., *et al*. Ureterovesical anastomotic techniques for kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. Transpl Int, 2014. 27: 593.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24606191
139. Slagt, I.K., *et al*. A randomized controlled trial comparing intravesical to extravesical ureteroneocystostomy in living donor kidney transplantation recipients. Kidney Int, 2014. 85: 471.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24284515
140. Timsit, M.O., *et al*. Should routine pyeloureterostomy be advocated in adult kidney transplantation? A prospective study of 283 recipients. J Urol, 2010. 184: 2043.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20850818
141. Suttle, T., *et al*. Comparison of urologic complications between ureteroneocystostomy and ureteroureterostomy in renal transplant: A meta-analysis. Exp Clin Transplant, 2016. 14: 276.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26925612
142. Dadkhah, F., *et al*. Modified ureteroneocystostomy in kidney transplantation to facilitate endoscopic management of subsequent urological complications. Int Urol Nephrol, 2010. 42: 285.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19760513
143. Kehinde, E.O., *et al*. Complications associated with using nonabsorbable sutures for ureteroneocystostomy in renal transplant operations. Transplant Proc, 2000. 32: 1917.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11119999
144. Wilson, C.H., *et al*. Routine intraoperative ureteric stenting for kidney transplant recipients. Cochrane Database Syst Rev, 2013: CD004925.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23771708
145. Tavakoli, A., *et al*. Impact of stents on urological complications and health care expenditure in renal transplant recipients: results of a prospective, randomized clinical trial. J Urol, 2007. 177: 2260.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17509336
146. Cai, J.F., *et al*. Meta-analysis of Early Versus Late Ureteric Stent Removal After Kidney Transplantation. Transplant Proc, 2018. 50: 3411.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30577214
147. Visser, I.J., *et al*. Timing of Ureteric Stent Removal and Occurrence of Urological Complications after Kidney Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med, 2019. 8.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30577214
148. Patel, P., *et al*. Prophylactic Ureteric Stents in Renal Transplant Recipients: A Multicenter Randomized Controlled Trial of Early Versus Late Removal. Am J Transplant, 2017. 17: 2129.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28188678

149. Heidari, M., *et al*. Transplantation of kidneys with duplicated ureters. Scand J Urol Nephrol, 2010. 44: 337.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20653492
150. Alberts, V.P., *et al*. Duplicated ureters and renal transplantation: a case-control study and review of the literature. Transplant Proc, 2013. 45: 3239.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24182792
151. Surange, R.S., *et al*. Kidney transplantation into an ileal conduit: a single center experience of 59 cases. J Urol, 2003. 170: 1727.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14532763
152. Kortram, K., *et al*. Perioperative Events and Complications in Minimally Invasive Live Donor Nephrectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Transplantation, 2016.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27428715
153. Segev, D.L., *et al*. Perioperative mortality and long-term survival following live kidney donation. JAMA, 2010. 303: 959.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20215610
154. Chu, K.H., *et al*. Long-term outcomes of living kidney donors: a single centre experience of 29 years. Nephrology (Carlton), 2012. 17: 85.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21919999
155. Fehrman-Ekholm, I., *et al*. Post-nephrectomy development of renal function in living kidney donors: a cross-sectional retrospective study. Nephrol Dial Transplant, 2011. 26: 2377.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21459783
156. Li, S.S., *et al*. A meta-analysis of renal outcomes in living kidney donors. [Review]. Medicine, 2016. 95.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27310964
157. Thiel, G.T., *et al*. Investigating kidney donation as a risk factor for hypertension and microalbuminuria: findings from the Swiss prospective follow-up of living kidney donors. BMJ Open, 2016. 6: 22.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27006347
158. Ibrahim, H.N., *et al*. Long-term consequences of kidney donation. N Engl J Med, 2009. 360: 459.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27006347
159. Li, S.S., *et al*. A meta-analysis of renal outcomes in living kidney donors. Medicine (Baltimore), 2016. 95: e3847.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27310964
160. Matas, A.J., *et al*. Causes and timing of end-stage renal disease after living kidney donation. Am J Transplant, 2018. 18: 1140.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29369517
161. Locke, J.E., *et al*. Obesity increases the risk of end-stage renal disease among living kidney donors. Kidney Int, 2017. 91: 699.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28041626
162. Gross, C.R., *et al*. Health-related quality of life in kidney donors from the last five decades: results from the RELIVE study. Am J Transplant, 2013. 13: 2924.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24011252
163. Maggiore, U., *et al*. Long-term risks of kidney living donation: Review and position paper by the ERA-EDTA DESCARTES working group. Nephrol Dial Transplant, 2017. 32: 216.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28186535
164. Lorenz, E.C., *et al*. The impact of urinary tract infections in renal transplant recipients. Kidney Int, 2010. 78: 719.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20877371
165. Ariza-Heredia, E.J., *et al*. Urinary tract infections in kidney transplant recipients: role of gender, urologic abnormalities, and antimicrobial prophylaxis. Ann Transplant, 2013. 18: 195.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23792521
166. Chang, C.Y., *et al*. Urological manifestations of BK polyomavirus in renal transplant recipients. Can J Urol, 2005. 12: 2829.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16274519
167. Hwang, J.K., *et al*. Comparative analysis of ABO-incompatible living donor kidney transplantation with ABO-compatible grafts: a single-center experience in Korea. Transplant Proc, 2013. 45: 2931.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24157006
168. Habicht, A., *et al*. Increase of infectious complications in ABO-incompatible kidney transplant recipients--a single centre experience. Nephrol Dial Transplant, 2011. 26: 4124.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21622990

169. Sorto, R., *et al*. Risk factors for urinary tract infections during the first year after kidney transplantation. Transplant Proc, 2010. 42: 280.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20172330
170. Thrasher, J.B., *et al*. Extravesical versus Leadbetter-Politano ureteroneocystostomy: a comparison of urological complications in 320 renal transplants. J Urol, 1990. 144: 1105.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2231880
171. Mangus, R.S., *et al*. Stented versus nonstented extravesical ureteroneocystostomy in renal transplantation: a metaanalysis. Am J Transplant, 2004. 4: 1889.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15476491
172. Wilson, C.H., *et al*. Routine intraoperative ureteric stenting for kidney transplant recipients. Cochrane Database Syst Rev, 2005: CD004925.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16235385
173. Osman, Y., *et al*. Routine insertion of ureteral stent in live-donor renal transplantation: is it worthwhile? Urology, 2005. 65: 867.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15882713
174. Georgiev, P., *et al*. Routine stenting reduces urologic complications as compared with stenting "on demand" in adult kidney transplantation. Urology, 2007. 70: 893.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17919691
175. Akoh, J.A., *et al*. Effect of ureteric stents on urological infection and graft function following renal transplantation. World J Transplant, 2013. 3: 1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24175202
176. Fayek, S.A., *et al*. Ureteral stents are associated with reduced risk of ureteral complications after kidney transplantation: a large single center experience. Transplantation, 2012. 93: 304.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22179401
177. Dimitroulis, D., *et al*. Vascular complications in renal transplantation: a single-center experience in 1367 renal transplantations and review of the literature. Transplant Proc, 2009. 41: 1609.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19545690
178. Pawlicki, J., *et al*. Risk factors for early hemorrhagic and thrombotic complications after kidney transplantation. Transplant Proc, 2011. 43: 3013.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/
179. Rouviere, O., *et al*. Acute thrombosis of renal transplant artery: graft salvage by means of intra-arterial fibrinolysis. Transplantation, 2002. 73: 403.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11884937
180. Domagala, P., *et al*. Complications of transplantation of kidneys from expanded-criteria donors. Transplant Proc, 2009. 41: 2970.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19857652
181. Ammi, M., *et al*. Evaluation of the Vascular Surgical Complications of Renal Transplantation. Annals of Vascular Surgery, 2016. 33: 23.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26995525
182. Giustacchini, P., *et al*. Renal vein thrombosis after renal transplantation: an important cause of graft loss. Transplant Proc, 2002. 34: 2126.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12270338
183. Wuthrich, R.P. Factor V Leiden mutation: potential thrombogenic role in renal vein, dialysis graft and transplant vascular thrombosis. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2001. 10: 409.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11342806
184. Parajuli, S., *et al*. Hypercoagulability in Kidney Transplant Recipients. Transplantation, 2016. 100: 719.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26413991
185. Granata, A., *et al*. Renal transplant vascular complications: the role of Doppler ultrasound. J Ultrasound, 2015. 18: 101.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26191097
186. Hogan, J.L., *et al*. Late-onset renal vein thrombosis: A case report and review of the literature. Int J Surg Case Rep, 2015. 6C: 73.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25528029
187. Musso, D., *et al*. Symptomatic Venous Thromboembolism and Major Bleeding After Renal Transplantation: Should We Use Pharmacologic Thromboprophylaxis? Transplantation Proceedings, 2016. 48: 2773.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27788816
188. Hurst, F.P., *et al*. Incidence, predictors and outcomes of transplant renal artery stenosis after kidney transplantation: analysis of USRDS. Am J Nephrol, 2009. 30: 459.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19776559

189. Willicombe, M., *et al*. Postanastomotic transplant renal artery stenosis: association with de novo class II donor-specific antibodies. Am J Transplant, 2014. 14: 133.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24354873
190. Ghazanfar, A., *et al*. Management of transplant renal artery stenosis and its impact on long-term allograft survival: a single-centre experience. Nephrol Dial Transplant, 2011. 26: 336.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20601365
191. Seratnahaei, A., *et al*. Management of transplant renal artery stenosis. Angiology, 2011. 62: 219.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20682611
192. Rountas, C., *et al*. Imaging modalities for renal artery stenosis in suspected renovascular hypertension: prospective intraindividual comparison of color Doppler US, CT angiography, GD-enhanced MR angiography, and digital substraction angiography. Ren Fail, 2007. 29: 295.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17497443
193. Fervenza, F.C., *et al*. Renal artery stenosis in kidney transplants. Am J Kidney Dis, 1998. 31: 142.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9428466
194. Bach, D., *et al*. Percutaneous renal biopsy: three years of experience with the biopty gun in 761 cases--a survey of results and complications. Int Urol Nephrol, 1999. 31: 15.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10408297
195. Loffroy, R., *et al*. Management of post-biopsy renal allograft arteriovenous fistulas with selective arterial embolization: immediate and long-term outcomes. Clin Radiol, 2008. 63: 657.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18455557
196. Atray, N.K., *et al*. Post transplant lymphocele: a single centre experience. Clin Transplant, 2004. 18 Suppl 12: 46.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15217407
197. Ulrich, F., *et al*. Symptomatic lymphoceles after kidney transplantation - multivariate analysis of risk factors and outcome after laparoscopic fenestration. Clin Transplant, 2010. 24: 273.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19719727
198. Lucewicz, A., *et al*. Management of primary symptomatic lymphocele after kidney transplantation: a systematic review. Transplantation, 2011. 92: 663.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21849931
199. Capocasale, E., *et al*. Octreotide in the treatment of lymphorrhea after renal transplantation: a preliminary experience. Transplant Proc, 2006. 38: 1047.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16757259
200. Kayler, L., *et al*. Kidney transplant ureteroneocystostomy techniques and complications: review of the literature. Transplant Proc, 2010. 42: 1413.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20620446
201. Secin, F.P., *et al*. Comparing Taguchi and Lich-Gregoir ureterovesical reimplantation techniques for kidney transplants. J Urol, 2002. 168: 926.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12187192
202. Dinckan, A., *et al*. Early and late urological complications corrected surgically following renal transplantation. Transpl Int, 2007. 20: 702.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17511829
203. Kumar, A., *et al*. Evaluation of the urological complications of living related renal transplantation at a single center during the last 10 years: impact of the Double-J* stent. J Urol, 2000. 164: 657.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10953120
204. Mazzucchi, E., *et al*. Primary reconstruction is a good option in the treatment of urinary fistula after kidney transplantation. Int Braz J Urol, 2006. 32: 398.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16953905
205. Davari, H.R., *et al*. Urological complications in 980 consecutive patients with renal transplantation. Int J Urol, 2006. 13: 1271.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17010003
206. Sabnis, R.B., *et al*. The development and current status of minimally invasive surgery to manage urological complications after renal transplantation. Indian J Urol, 2016. 32: 186.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27555675
207. Breda, A., *et al*. Incidence of ureteral strictures after laparoscopic donor nephrectomy. J Urol, 2006. 176: 1065.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16890691
208. Helfand, B.T., *et al*. Reconstruction of late-onset transplant ureteral stricture disease. BJU Int, 2011. 107: 982.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20825404

209. Kaskarelis, I., *et al*. Ureteral complications in renal transplant recipients successfully treated with interventional radiology. Transplant Proc, 2008. 40: 3170.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19010224
210. Gabr, A.H., *et al*. Ureteral complications after hand-assisted laparoscopic living donor nephrectomy. Transplantation, 2014. 97: 788.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24305639
211. Kristo, B., *et al*. Treatment of renal transplant ureterovesical anastomotic strictures using antegrade balloon dilation with or without holmium:YAG laser endoureterotomy. Urology, 2003. 62: 831.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14624903
212. Nie, Z., *et al*. Comparison of urological complications with primary ureteroureterostomy versus conventional ureteroneocystostomy. Clin Transplant, 2010. 24: 615.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19925475
213. Chaykovska, L., *et al*. Kidney transplantation into urinary conduits with ureteroureterostomy between transplant and native ureter: single-center experience. Urology, 2009. 73: 380.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19022489
214. Kumar, S., *et al*. Long-term graft and patient survival after balloon dilation of ureteric stenosis after renal transplant: A 23-year retrospective matched cohort study. Radiology, 2016. 281: 301.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27018575
215. Jung, G.O., *et al*. Clinical significance of posttransplantation vesicoureteral reflux during short-term period after kidney transplantation. Transplant Proc, 2008. 40: 2339.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18790229
216. Giral, M., *et al*. Acute graft pyelonephritis and long-term kidney allograft outcome. Kidney Int, 2002. 61: 1880.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11967040
217. Pichler, R., *et al*. Endoscopic application of dextranomer/hyaluronic acid copolymer in the treatment of vesico-ureteric reflux after renal transplantation. BJU Int, 2011. 107: 1967.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21059169
218. Abbott, K.C., *et al*. Hospitalized nephrolithiasis after renal transplantation in the United States. Am J Transplant, 2003. 3: 465.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12694070
219. Verrier, C., *et al*. Decrease in and management of urolithiasis after kidney transplantation. J Urol, 2012. 187: 1651.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22425102
220. Oliveira, M., *et al*. Percutaneous nephrolithotomy in renal transplants: a safe approach with a high stone-free rate. Int Urol Nephrol, 2011. 43: 329.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20848196
221. Silva, A., *et al*. Risk factors for urinary tract infection after renal transplantation and its impact on graft function in children and young adults. J Urol, 2010. 184: 1462.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20727542
222. Challacombe, B., *et al*. Multimodal management of urolithiasis in renal transplantation. BJU Int, 2005. 96: 385.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16042735
223. Basiri, A., *et al*. Ureteroscopic management of urological complications after renal transplantation. Scand J Urol Nephrol, 2006. 40: 53.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16452057
224. Roine, E., *et al*. Targeting risk factors for impaired wound healing and wound complications after kidney transplantation. Transplant Proc, 2010. 42: 2542.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20832540
225. Yannam, G.R., *et al*. Experience of laparoscopic incisional hernia repair in kidney and/or pancreas transplant recipients. Am J Transplant, 2011. 11: 279.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21272235
226. Boissier, R., *et al*. The Risk of Tumour Recurrence in Patients Undergoing Renal Transplantation for End-stage Renal Disease after Previous Treatment for a Urological Cancer: A Systematic Review. Eur Urol, 2018. 73: 94.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28803033
227. Hevia, V., *et al*. Effectiveness and Harms of Using Kidneys with Small Renal Tumors from Deceased or Living Donors as a Source of Renal Transplantation: A Systematic Review. Eur Urol Focus, 2018.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29433988

228. Hevia, V., *et al*. Management of Localised Prostate Cancer in Kidney Transplant Patients: A Systematic Review from the EAU Guidelines on Renal Transplantation Panel. Eur Urol Focus, 2018. 4: 153.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29921544
229. Marra, G., *et al*. Prostate cancer treatment in renal transplant recipients: a systematic review. BJU Int, 2018. 121: 327.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28921938
230. Tait, B.D., *et al*. Consensus guidelines on the testing and clinical management issues associated with HLA and non-HLA antibodies in transplantation. Transplantation, 2013. 95: 19.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23238534
231. European Renal Best Practice Transplantation Guideline Development Group. ERBP Guideline on the Management and Evaluation of the Kidney Donor and Recipient. Nephrol Dial Transplant, 2013. 28 Suppl 2: ii1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24026881
232. Poulton, K., *et al*. British Transplantation Society. Guidelines for the detection of clinically relevant antibodies in allotransplantation. 2014.
https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2016/09/06_BTS_BSHI_Antibodies-1.pdf
233. UNOS. Unitied Network For Organ Sharing Website:
https://www.unos.org/
234. Heidt, S., Eurotransplant Manual version 3.1 Chapter 10 Histocompatibility. 2015.
https://www.eurotransplant.org/wp-content/uploads/2020/01/H10-Histocompatibility.pdf
235. European Federation for Immunogenetics, EFI Standards for Histocompatibility and Immunogenetics Testing Version 6.3. 2015.
https://efi-web.org/committees/standards-committee
236. De Meester, J., *et al*. Renal transplantation of highly sensitised patients via prioritised renal allocation programs. Shorter waiting time and above-average graft survival. Nephron, 2002. 92: 111.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12187093
237. Susal, C., *et al*. Algorithms for the determination of unacceptable HLA antigen mismatches in kidney transplant recipients. Tissue Antigens, 2013. 82: 83.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23718733
238. Bohmig, G.A., *et al*. Strategies to overcome the ABO barrier in kidney transplantation. Nat Rev Nephrol, 2015. 11: 732.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26324199
239. Zschiedrich, S., *et al*. An update on ABO-incompatible kidney transplantation. Transpl Int, 2015. 28: 387.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25387763
240. Higgins, R.M., *et al*. Antibody-incompatible kidney transplantation in 2015 and beyond. Nephrol Dial Transplant, 2015. 30: 1972.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25500804
241. Wongsaroj, P., *et al*. Modern approaches to incompatible kidney transplantation. World J Nephrol, 2015. 4: 354.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26167458
242. Bamoulid, J., *et al*. Immunosuppression and Results in Renal Transplantation. European Urology Supplements, 2016. 15: 415.
https://www.eu-openscience.europeanurology.com/article/S1569-9056(16)30082-3/fulltext
243. Kidney Disease Improving Global Outcomes Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. Am J Transplant, 2009. 9 Suppl 3: S1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19845597
244. Bamoulid, J., *et al*. The need for minimization strategies: current problems of immunosuppression. Transpl Int, 2015. 28: 891.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25752992
245. Jones-Hughes, T., *et al*. Immunosuppressive therapy for kidney transplantation in adults: a systematic review and economic model. Health Technol Assess, 2016. 20: 1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27578428
246. Leas, B.F., *et al*., Calcineurin Inhibitors for Renal Transplant. 2016: Rockville (MD): AHRQ.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK356377
247. Sawinski, D., *et al*. Calcineurin Inhibitor Minimization, Conversion, Withdrawal, and Avoidance Strategies in Renal Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Transplant, 2016. 16: 2117.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26990455

248. Webster, A.C., *et al*. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. BMJ, 2005. 331: 810.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16157605
249. Brunet, M., *et al*. Therapeutic Drug Monitoring of Tacrolimus-Personalized Therapy: Second Consensus Report. Therapeutic Drug Monitoring, 2019. 41: 261.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31045868/
250. Ekberg, H., *et al*. Relationship of tacrolimus exposure and mycophenolate mofetil dose with renal function after renal transplantation. Transplantation, 2011. 92: 82.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21562449
251. Xia, T., *et al*. Risk factors for calcineurin inhibitor nephrotoxicity after renal transplantation: A systematic review and meta-analysis. Drug Des Devel Ther, 2018. 12: 417.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29535503
252. Gallagher, M., *et al*. Cyclosporine withdrawal improves long-term graft survival in renal transplantation. Transplantation, 2009. 87: 1877.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19543068
253. Liu, J.Y., *et al*. Tacrolimus versus cyclosporine as primary immunosuppressant after renal transplantation: A meta-analysis and economics evaluation. Am J Ther, 2016. 23: e810.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25299636
254. Opelz, G., *et al*. Influence of immunosuppressive regimens on graft survival and secondary outcomes after kidney transplantation. Transplantation, 2009. 87: 795.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19300179
255. Cheung, C.Y., *et al*. Long-term graft function with tacrolimus and cyclosporine in renal transplantation: Paired kidney analysis. Nephrology, 2009. 14: 758.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20025685
256. de Fijter, J.W., *et al*. Early Conversion From Calcineurin Inhibitor- to Everolimus-Based Therapy Following Kidney Transplantation: Results of the Randomized ELEVATE Trial. Am J Transplant, 2017. 17: 1853.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28027625
257. Goring, S.M., *et al*. A network meta-analysis of the efficacy of belatacept, cyclosporine and tacrolimus for immunosuppression therapy in adult renal transplant recipients. Cur Med Res Opin, 2014. 30: 1473.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24628478
258. Pascual, J., *et al*. Everolimus with Reduced Calcineurin Inhibitor Exposure in Renal Transplantation. J Am Soc Nephrol: JASN, 2018. 29: 1979.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29752413
259. Basso, G., *et al*. The effect of anti-thymocyte globulin and everolimus on the kinetics of cytomegalovirus viral load in seropositive kidney transplant recipients without prophylaxis. Transpl Infect Dis, 2018. 20: e12919.
https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/tid.12919
260. Bloom, R.D., *et al*. A randomized, crossover pharmacokinetic study comparing generic tacrolimus vs. the reference formulation in subpopulations of kidney transplant patients. Clin Transplant, 2013. 27: E685.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24118450
261. Glander, P., *et al*. Bioavailability and costs of once-daily and twice-daily tacrolimus formulations in de novo kidney transplantation. Clin Transplant, 2018: e13311.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29888809
262. Guirado, L., *et al*. Medium-Term Renal Function in a Large Cohort of Stable Kidney Transplant Recipients Converted From Twice-Daily to Once-Daily Tacrolimus. Transplant Dir, 2015. 1: e24.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27500226
263. Melilli, E., *et al*. De novo use of a generic formulation of tacrolimus versus reference tacrolimus in kidney transplantation: Evaluation of the clinical results, histology in protocol biopsies, and immunological monitoring. Transplant Int, 2015. 28: 1283.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26088437
264. Robertsen, I., *et al*. Use of generic tacrolimus in elderly renal transplant recipients: Precaution is needed. Transplantation, 2015. 99: 528.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25148382
265. Rostaing, L., *et al*. Novel once-daily extended-release tacrolimus versus twice-daily tacrolimus in de novo kidney transplant recipients: Two-year results of phase 3, double-blind, randomized trial. Am J Kidney Dis, 2016. 67: 648.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26717860

266. Saengram, W., *et al*. Extended release versus immediate release tacrolimus in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. Eur J Clin Pharmacol, 2018: 1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29961086
267. Silva, H.T., *et al*. Long-term follow-up of a phase III clinical trial comparing tacrolimus extended-release/MMF, tacrolimus/MMF, and cyclosporine/MMF in de novo kidney transplant recipients. Transplantation, 2014. 97: 636.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24521771
268. Kahn, J., *et al*. Immunosuppression with generic tacrolimus in liver and kidney transplantation-systematic review and meta-analysis on biopsy-proven acute rejection and bioequivalence. Transplant Int, 2020. 33: 356.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7154701/pdf/TRI-33-356.pdf
269. Lehner, L.J., *et al*. Evaluation of adherence and tolerability of prolonged-release tacrolimus (AdvagrafTM) in kidney transplant patients in Germany: A multicenter, noninterventional study. Clin Transplant, 2018. 32: e13142.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29052906
270. Paterson, T.S.E., *et al*. Impact of Once- Versus Twice-Daily Tacrolimus Dosing on Medication Adherence in Stable Renal Transplant Recipients: A Canadian Single-Center Randomized Controlled Trial. Can J Kidney Health, 2019. 6.
https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/2054358119867993
271. Caillard, S., *et al*. Advagraf((R)) , a once-daily prolonged release tacrolimus formulation, in kidney transplantation: literature review and guidelines from a panel of experts. Transpl Int, 2016. 29: 860.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26373896
272. McCormack, P.L. Extended-release tacrolimus: a review of its use in de novo kidney transplantation. Drugs, 2014. 74: 2053.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25352392
273. Molnar, A.O., *et al*. Generic immunosuppression in solid organ transplantation: systematic review and meta-analysis. BMJ, 2015. 350: h3163.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26101226
274. Staatz, C.E., *et al*. Clinical Pharmacokinetics of Once-Daily Tacrolimus in Solid-Organ Transplant Patients. Clin Pharmacokinet, 2015. 54: 993.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26038096
275. van Gelder, T., *et al*. European Society for Organ Transplantation Advisory Committee recommendations on generic substitution of immunosuppressive drugs. Transpl Int, 2011. 24: 1135.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22032583
276. Wissing, K.M., *et al*. Prospective randomized study of conversion from tacrolimus to cyclosporine A to improve glucose metabolism in patients with posttransplant diabetes mellitus after renal transplantation. Am J Transplant, 2018. 18: 1726.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29337426
277. Diekmann, F. Immunosuppressive minimization with mTOR inhibitors and belatacept. Transpl Int, 2015. 28: 921.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25959589
278. Kamar, N., *et al*. Calcineurin inhibitor-sparing regimens based on mycophenolic acid after kidney transplantation. Transpl Int, 2015. 28: 928.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25557802
279. Park, S., *et al*. Reduced Tacrolimus Trough Level Is Reflected by Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) Changes in Stable Renal Transplantation Recipients: Results of the OPTIMUM Phase 3 Randomized Controlled Study. Ann Transplantn, 2018. 23: 401.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29891834
280. Sharif, A., *et al*. Meta-analysis of calcineurin-inhibitor-sparing regimens in kidney transplantation., J Am Soc Nephrol 2011. 22: 2107.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/
281. Snanoudj, R., *et al*. Immunological risks of minimization strategies. Transpl Int, 2015. 28: 901.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25809144
282. Etienne, I., *et al*. A 50% reduction in cyclosporine exposure in stable renal transplant recipients: Renal function benefits. Nephrol Dial Transplant, 2010. 25: 3096.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20299336
283. Budde, K., *et al*. Enteric-coated mycophenolate sodium. Expert Opin Drug Saf, 2010. 9: 981.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20795786

284. Cooper, M., *et al*. Enteric-coated mycophenolate sodium immunosuppression in renal transplant patients: efficacy and dosing. Transplant Rev (Orlando), 2012. 26: 233.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22863029
285. Staatz, C.E., *et al*. Pharmacology and toxicology of mycophenolate in organ transplant recipients: an update. Arch Toxicol, 2014. 88: 1351.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24792322
286. van Gelder, T., *et al*. Mycophenolate revisited. Transpl Int, 2015. 28: 508.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25758949
287. Wagner, M., *et al*. Mycophenolic acid versus azathioprine as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. Cochrane Database Syst Rev, 2015: CD007746.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26633102
288. Hirsch, H.H., *et al*. European perspective on human polyomavirus infection, replication and disease in solid organ transplantation. Clin Microbiol Infect, 2014. 20 Suppl 7: 74.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24476010
289. Langone, A.J., *et al*. Enteric-coated mycophenolate sodium versus mycophenolate mofetil in renal transplant recipients experiencing gastrointestinal intolerance: A multicenter, double-blind, randomized study. Transplantation, 2011. 91: 470.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21245794
290. Doria, C., *et al*. Association of mycophenolic acid dose with efficacy and safety events in kidney transplant patients receiving tacrolimus: An analysis of the Mycophenolic acid Observational REnal transplant registry. Clin Transplant, 2012. 26: E602.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23121178
291. Langone, A., *et al*. Does reduction in mycophenolic acid dose compromise efficacy regardless of tacrolimus exposure level? An analysis of prospective data from the Mycophenolic Renal Transplant (MORE) Registry. Clin Transplant, 2013. 27: 15.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22861144
292. Su, V.C.H., *et al*. Impact of mycophenolate mofetil dose reduction on allograft outcomes in kidney transplant recipients on tacrolimus-based regimens: A systematic review. Ann Pharmacother, 2011. 45: 248.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21304036
293. Kotton, C.N., *et al*. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. Transplantation, 2013. 96: 333.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23896556
294. Le Meur, Y., *et al*. Therapeutic drug monitoring of mycophenolates in kidney transplantation: report of The Transplantation Society consensus meeting. Transplant Rev (Orlando), 2011. 25: 58.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21454067
295. Haller, M.C., *et al*. Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients. Cochrane Database Syst Rev, 2016: CD005632.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27546100
296. Meier-Kriesche, H.U., *et al*. Mycophenolate mofetil initiation in renal transplant patients at different times posttransplantation: The TranCept switch study. Transplantation, 2011. 91: 984.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21464796
297. Mathis, A.S., *et al*. Calcineurin inhibitor sparing strategies in renal transplantation, part one: Late sparing strategies. World J Transplant, 2014. 4: 57.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25032096
298. Remuzzi, G., *et al*. Mycophenolate mofetil versus azathioprine for prevention of chronic allograft dysfunction in renal transplantation: the MYSS follow-up randomized, controlled clinical trial. J Am Soc Nephrol, 2007. 18: 1973.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17460145
299. Kunz, R., *et al*. Maintenance therapy with triple versus double immunosuppressive regimen in renal transplantation: a meta-analysis. Transplantation, 1997. 63: 386.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9039928
300. Le Meur, Y., *et al*. Early steroid withdrawal and optimization of mycophenolic acid exposure in kidney transplant recipients receiving mycophenolate mofetil. Transplantation, 2011. 92: 1244.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22067312
301. Suszynski, T.M., *et al*. Prospective randomized trial of maintenance immunosuppression with rapid discontinuation of prednisone in adult kidney transplantation. Am J Transplant, 2013. 13: 961.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23432755

302. Thomusch, O., *et al*. Rabbit-ATG or basiliximab induction for rapid steroid withdrawal after renal transplantation (Harmony): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. Lancet, 2016. 388: 3006.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27871759
303. Torres, A., *et al*. Randomized Controlled Trial Assessing the Impact of Tacrolimus Versus Cyclosporine on the Incidence of Posttransplant Diabetes Mellitus. Kidney Int Reports, 2018. 3: 1304.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6224662/pdf/main.pdf
304. Halleck, F., *et al*. An evaluation of sirolimus in renal transplantation. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2012. 8: 1337.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22928953
305. Ventura-Aguiar, P., *et al*. Safety of mTOR inhibitors in adult solid organ transplantation. Expert Opin Drug Saf, 2016. 15: 303.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26667069
306. Witzke, O., *et al*. Everolimus immunosuppression in kidney transplantation: What is the optimal strategy? Transplant Rev (Orlando), 2016. 30: 3.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26603484
307. Montero, N., *et al*. Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors Combined with Calcineurin Inhibitors as Initial Immunosuppression in Renal Transplantation: A Meta-analysis. Transplantation, 2019. 103: 2031.
https://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/2019/10000/Mammalian_Target_of_Rapamycin_Inhibitors_Combined.16.aspx
308. Badve, S.V., *et al*. Mammalian target of rapamycin inhibitors and clinical outcomes in adult kidney transplant recipients. Clin J Am Soc Nephrol, 2016. 11: 1845.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27445164
309. Lim, W.H., *et al*. A systematic review of conversion from calcineurin inhibitor to mammalian target of rapamycin inhibitors for maintenance immunosuppression in kidney transplant recipients. Am J Transplant, 2014. 14: 2106.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25088685
310. Liu, J., *et al*. Efficacy and safety of everolimus for maintenance immunosuppression of kidney transplantation: A meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS ONE, 2017. 12: e0170246.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28107397
311. Knoll, G.A., *et al*. Effect of sirolimus on malignancy and survival after kidney transplantation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. BMJ, 2014. 349: g6679.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25422259
312. Xie, X., *et al*. mTOR inhibitor versus mycophenolic acid as the primary immunosuppression regime combined with calcineurin inhibitor for kidney transplant recipients: a meta-analysis. BMC Nephrol, 2015. 16: 91.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26126806
313. Wolf, S., *et al*. Effects of mTOR-Is on malignancy and survival following renal transplantation: A systematic review and meta-analysis of randomized trials with a minimum follow-up of 24 months. PLoS One, 2018. 13: e0194975.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29659588
314. Hahn, D., *et al*. Target of rapamycin inhibitors (TOR-I; sirolimus and everolimus) for primary immunosuppression in kidney transplant recipients. Cochrane Database Syst Rev, 2019. 2019: CD004290.
https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004290.pub3/full
315. Shipkova, M., *et al*. Therapeutic Drug Monitoring of Everolimus: A Consensus Report. Ther Drug Monit, 2016. 38: 143.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26982492
316. Rostaing, L., *et al*. The pharmacokinetics of everolimus in de novo kidney transplant patients receiving tacrolimus: An analysis from the randomized ASSET study. Ann Transplant, 2014. 19: 337.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25017487
317. Shihab, F., *et al*. Association of Clinical Events With Everolimus Exposure in Kidney Transplant Patients Receiving Low Doses of Tacrolimus. Am J Transplant, 2017. 17: 2363.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28141897
318. Kumar, J., *et al*. Systematic review on role of mammalian target of rapamycin inhibitors as an alternative to calcineurin inhibitors in renal transplant: Challenges and window to excel. Exp Clin Transplant, 2017. 15: 241.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27915965

319. Qazi, Y., *et al*. Efficacy and Safety of Everolimus Plus Low-Dose Tacrolimus Versus Mycophenolate Mofetil Plus Standard-Dose Tacrolimus in De Novo Renal Transplant Recipients: 12-Month Data. Am J Transplant, 2017. 17: 1358.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27775865
320. Rummo, O.O., *et al*. ADHERE: randomized controlled trial comparing renal function in de novo kidney transplant recipients receiving prolonged-release tacrolimus plus mycophenolate mofetil or sirolimus. Transplant Int, 2017. 30: 83.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27754567
321. Berger, S.P., *et al*. Two-year outcomes in de novo renal transplant recipients receiving everolimus-facilitated calcineurin inhibitor reduction regimen from the TRANSFORM study. Am J Transplant, 2019. 19: 3018.
https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ajt.15480
322. Sommerer, C., *et al*. An open-label, randomized trial indicates that everolimus with tacrolimus or cyclosporine is comparable to standard immunosuppression in de novo kidney transplant patients. Kidney Int, 2019. 96: 231.
https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(19)30193-0/pdf
323. Tedesco-Silva, H., *et al*. Safety of Everolimus With Reduced Calcineurin Inhibitor Exposure in De Novo Kidney Transplants: An Analysis From the Randomized TRANSFORM Study. Transplantation, 2019. 103: 1953.
https://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/2019/09000/Safety_of_Everolimus_With_Reduced_Calcineurin.36.aspx
324. He, L., *et al*. Efficacy and safety of everolimus plus lowdose calcineurin inhibitor vs. mycophenolate mofetil plus standard-dose calcineurin inhibitor in renal transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. Clin Nephrol, 2018. 89: 336.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29292693
325. Liu, J.Y., *et al*. Sirolimus versus tacrolimus as primary immunosuppressant after renal transplantation: A meta-analysis and economics evaluation. Am J Ther, 2016. 23: e1720.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25569597
326. Zhao, D.Q., *et al*. Sirolimus-based immunosuppressive regimens in renal transplantation: A systemic review. Transplant Proc, 2016. 48: 3.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26915834
327. Liefeldt, L., *et al*. Donor-specific HLA antibodies in a cohort comparing everolimus with cyclosporine after kidney transplantation. Am J Transplant, 2012. 12: 1192.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22300538
328. Wolf, S., *et al*. Infections after kidney transplantation: A comparison of mTOR-Is and CNIs as basic immunosuppressants. A systematic review and meta-analysis. Transpl Infect Dis, 2020.
https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/tid.13267
329. Halleck, F., *et al*. Transplantation: Sirolimus for secondary SCC prevention in renal transplantation. Nat Rev Nephrol, 2012. 8: 687.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23026948
330. Ponticelli, C., *et al*. Skin cancer in kidney transplant recipients. J Nephrol, 2014. 27: 385.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24809813
331. Cheung, C.Y., *et al*. Conversion to mammalian target of rapamycin inhibitors in kidney transplant recipients with de novo cancers. Oncotarget, 2017. 8: 44833.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28160552
332. Opelz, G., *et al*. Immunosuppression with mammalian target of rapamycin inhibitor and incidence of post-transplant cancer in kidney transplant recipients. Nephrol Dial Transplant, 2016. 31: 1360.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27190384
333. Liu, Y., *et al*. Basiliximab or antithymocyte globulin for induction therapy in kidney transplantation: a meta-analysis. Transplant Proc, 2010. 42: 1667.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20620496
334. Sun, Z.J., *et al*. Efficacy and Safety of Basiliximab Versus Daclizumab in Kidney Transplantation: A Meta-Analysis. Transplant Proc, 2015. 47: 2439.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26518947
335. Webster, A.C., *et al*. Interleukin 2 receptor antagonists for kidney transplant recipients. Cochrane Database Syst Rev, 2010: CD003897.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20091551

336. Lim, W., *et al*. Effect of interleukin-2 receptor antibody therapy on acute rejection risk and severity, long-term renal function, infection and malignancy-related mortality in renal transplant recipients. Transplant Int, 2010. 23: 1207.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20536789
337. McKeage, K., *et al*. Basiliximab: A review of its use as induction therapy in renal transplantation. BioDrugs, 2010. 24: 55.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20055533
338. Hellemans, R., *et al*. Induction Therapy for Kidney Transplant Recipients: Do We Still Need Anti-IL2 Receptor Monoclonal Antibodies? Am J Transplant, 2017. 17: 22.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27223882
339. Ali, H., *et al*. Rabbit anti-thymocyte globulin (rATG) versus IL-2 receptor antagonist induction therapies in tacrolimus-based immunosuppression era: a meta-analysis. Int Urol Nephrol, 2020.
https://link.springer.com/article/10.1007/s11255-020-02418-w
340. Bamoulid, J., *et al*. Anti-thymocyte globulins in kidney transplantation: focus on current indications and long-term immunological side effects. Nephrol Dial Transplant, 2016.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27798202
341. Malvezzi, P., *et al*. Induction by anti-thymocyte globulins in kidney transplantation: a review of the literature and current usage. J Nephropathol, 2015. 4: 110.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26457257
342. Hill, P., *et al*. Polyclonal and monoclonal antibodies for induction therapy in kidney transplant recipients. Cochrane Database of Syst Rev, 2017. 2017: CD004759.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28073178
343. Webster, A.C., *et al*. Polyclonal and monoclonal antibodies for treating acute rejection episodes in kidney transplant recipients. Cochrane Database of Syst Rev, 2017. 2017: CD004756.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28731207
344. Gill, J., *et al*. Induction immunosuppressive therapy in the elderly kidney transplant recipient in the United States. Clinical Journal of the Am Soc Nephrol, 2011. 6: 1168.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21511836
345. Grinyo, J.M., *et al*. Belatacept utilization recommendations: an expert position. Expert Opin Drug Saf, 2013. 12: 111.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23206310
346. Wojciechowski, D., *et al*. Current status of costimulatory blockade in renal transplantation. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2016. 25: 583.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27517137
347. Durrbach, A., *et al*. Long-Term Outcomes in Belatacept- Versus Cyclosporine-Treated Recipients of Extended Criteria Donor Kidneys: Final Results From BENEFIT-EXT, a Phase III Randomized Study. Am J Transplant, 2016. 16: 3192.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27130868
348. Vincenti, F., *et al*. Belatacept and Long-Term Outcomes in Kidney Transplantation. N Engl J Med, 2016. 374: 333.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27355541
349. De Graav, G.N., *et al*. A Randomized Controlled Clinical Trial Comparing Belatacept with Tacrolimus after de Novo Kidney Transplantation. Transplantation, 2017. 101: 2571.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28403127
350. Masson, P., *et al*. Belatacept for kidney transplant recipients. The Cochrane database Syst Rev, 2014. 11: CD010699.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25416857
351. Talawila, N., *et al*. Does belatacept improve outcomes for kidney transplant recipients? A systematic review. Transplant Int, 2015. 28: 1251.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25965549
352. Bray, R.A., *et al*. De novo donor-specific antibodies in belatacept-treated vs cyclosporine-treated kidney-transplant recipients: Post hoc analyses of the randomized phase III BENEFIT and BENEFIT-EXT studies. Am J Transplant, 2018.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29509295
353. Grannas, G., *et al*. Ten years experience with belatacept-based immunosuppression after kidney transplantation. J Clin Med Res, 2014. 6: 98.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24578751
354. Schwarz, C., *et al*. Long-term outcome of belatacept therapy in de novo kidney transplant recipients - A case-match analysis. Transplant Int, 2015. 28: 820.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25703346

355. Elhamahmi, D.A., *et al*. Early Conversion to Belatacept in Kidney Transplant Recipients with Low Glomerular Filtration Rate. Transplantation, 2018. 102: 478.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29077658
356. Grinyo, J.M., *et al*. Safety and Efficacy Outcomes 3 Years After Switching to Belatacept From a Calcineurin Inhibitor in Kidney Transplant Recipients: Results From a Phase 2 Randomized Trial. Am J Kidney Dis, 2017. 69: 587.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27889299
357. Darres, A., *et al*. Conversion to Belatacept in Maintenance Kidney Transplant Patients: A Retrospective Multicenter European Study. Transplantation, 2018. 102: 1545.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29570163
358. Bamoulid, J., *et al*. Advances in pharmacotherapy to treat kidney transplant rejection. Expert Opin Pharmacother, 2015. 16: 1627.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26159444
359. Broecker, V., *et al*. The significance of histological diagnosis in renal allograft biopsies in 2014. Transpl Int, 2015. 28: 136.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25205033
360. Halloran, P.F., *et al*. Molecular assessment of disease states in kidney transplant biopsy samples. Nat Rev Nephrol, 2016. 12: 534.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27345248
361. Lentine, K.L., *et al*. The implications of acute rejection for allograft survival in contemporary U.S. kidney transplantation. Transplantation, 2012. 94: 369.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22836133
362. Clayton, P.A., *et al*. Long-term outcomes after acute rejection in kidney transplant recipients: An Anzdata analysis. J Am Soc Nephrol, 2019. 30: 1697.
https://jasn.asnjournals.org/content/30/9/1697.abstract
363. Loupy, A., *et al*. The Banff 2019 Kidney Meeting Report (I): Updates on and clarification of criteria for T cell- and antibody-mediated rejection. Am J Transplant, 2020. 20: 2318.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32463180
364. Morgan, T.A., *et al*. Complications of Ultrasound-Guided Renal Transplant Biopsies. Am J Transplant, 2016. 16: 1298.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26601796
365. Redfield, R.R., *et al*. Nature, timing, and severity of complications from ultrasound-guided percutaneous renal transplant biopsy. Transpl Int, 2016. 29: 167.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26284692
366. Bouatou, Y., *et al*. Response to treatment and long-term outcomes in kidney transplant recipients with acute T cell-mediated rejection. Am J Transplant, 2019. 19: 1972.
https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ajt.15299
367. Schinstock, C.A., *et al*. Recommended Treatment for Antibody-mediated Rejection After Kidney Transplantation: the 2019 Expert Consensus From the Transplantion Society Working Group. Transplantation, 2020.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31895348
368. Amore, A. Antibody-mediated rejection. Curr Opin Organ Transplant, 2015. 20: 536.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26284692
369. Burton, S.A., *et al*. Treatment of antibody-mediated rejection in renal transplant patients: a clinical practice survey. Clin Transplant, 2015. 29: 118.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25430052
370. Haririan, A. Current status of the evaluation and management of antibody-mediated rejection in kidney transplantation. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2015. 24: 576.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26406806
371. Sautenet, B., *et al*. One-year Results of the Effects of Rituximab on Acute Antibody-Mediated Rejection in Renal Transplantation: RITUX ERAH, a Multicenter Double-blind Randomized Placebo-controlled Trial. Transplantation, 2016. 100: 391.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26555944
372. Loupy, A., *et al*. Antibody-Mediated Rejection of Solid-Organ Allografts. N Engl J Med, 2018. 379: 1150.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30231232
373. Wan, S.S., *et al*. The Treatment of Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplantation: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. Transplantation, 2018. 102: 557.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29315141

374. Kamar, N., *et al*. Incidence and predictive factors for infectious disease after rituximab therapy in kidney-transplant patients. Am J Transplant, 2010. 10: 89.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19656128
375. Velidedeoglu, E., *et al*. Summary of 2017 FDA Public Workshop: Antibody-mediated Rejection in Kidney Transplantation. Transplantation, 2018. 102: e257.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29470345
376. Farrugia, D., *et al*. Malignancy-related mortality following kidney transplantation is common. Kidney Int, 2014. 85: 1395.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24257690
377. Piselli, P., *et al*. Risk of de novo cancers after transplantation: results from a cohort of 7217 kidney transplant recipients, Italy 1997-2009. Eur J Cancer, 2013. 49: 336.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23062667
378. Jardine, A.G., *et al*. Prevention of cardiovascular disease in adult recipients of kidney transplants. Lancet, 2011. 378: 1419.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22000138
379. Liefeldt, L., *et al*. Risk factors for cardiovascular disease in renal transplant recipients and strategies to minimize risk. Transpl Int, 2010. 23: 1191.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21059108
380. Nankivell, B.J., *et al*. Diagnosis and prevention of chronic kidney allograft loss. Lancet, 2011. 378: 1428.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22000139
381. Boor, P., *et al*. Renal allograft fibrosis: biology and therapeutic targets. Am J Transplant, 2015. 15: 863.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25691290
382. Westall, G.P., *et al*. Antibody-mediated rejection. Curr Opin Organ Transplant, 2015. 20: 492.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26262460
383. Chapman, J.R. Chronic calcineurin inhibitor nephrotoxicity-lest we forget. Am J Transplant, 2011. 11: 693.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21446974

5. ÇIKAR ÇATIŞMASI

EAU Böbrek Nakli Yönergeleri Panelinin tüm üyeleri, potansiyel bir çıkar çatışması kaynağı olarak algılanabilecek tüm ilişkileri hakkında açıklama beyanları sunmuştur. Bu bilgilere EAU web sitesi aracılığıyla genel olarak erişilebilir: http://www.uroweb.org/guidelines/. Bu Kılavuz İlkeler, EAU'nun mali desteğiyle geliştirilmiştir. Hiçbir dış finansman ve destek kaynağı dahil edilmemiştir. EAU, kâr amacı gütmeyen bir kuruluştur ve finansman, idari yardım, seyahat ve toplantı masrafları ile sınırlıdır. Herhangi bir ücret veya başka bir geri ödeme yapılmamıştır.

6. ATIF BİLGİLERİ

EAU Yönergelerine atıf yapılacak format, atıfın göründüğü derginin stil rehberine bağlı olarak değişecektir. Buna göre, yazar sayısı veya örneğin yayıncının, yerin veya bir ISBN numarasının dahil edilip edilmeyeceği değişebilir.

Tüm Kılavuz İlkelerin derlenmesine şu şekilde atıfta bulunulmalıdır:

EAU Yönergeleri. Ed. EAU Yıllık Kongresi Amsterdam'da Mart 2022'de sunuldu. ISBN 978-94-92671-16-5.

Bir yayıncı ve/veya konum gerekliyse şunları ekleyin:

EAU Kılavuz Ofisi, Arnhem, Hollanda. http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/

Bireysel kılavuzlara yapılan referanslar aşağıdaki şekilde yapılandırılmalıdır:

Katkıda bulunanların adları. Kaynağın başlığı. Yayın türü. ISBN'si. Yayıncı ve yayıncı konumu, yıl.

Avrupa Üroloji Derneği (EAU)

Cinsel Sağlık ve Üreme Sağlığı Kılavuzu

A. Salonia (Chair), C. Bettocchi, J. Carvalho, G. Corona, T.H. Jones, A. Kadioğlu, J.I. Martinez-Salamanca, S. Minhas (Vice-chair), E.C. Serefoğlu, P. Verze
Guidelines Associates: L. Boeri, P. Capogrosso, A. Cocci, K. Dimitropoulos, M. Gül, G. Hatzichristodoulou, A. Kalkanli, L.A. Morgado, V. Modgil, U. Milenkovic, G. Russo, T. Tharakan
Guidelines Office: J.A. Darraugh

Çeviri: Dr. Selman ÜNAL
Dr. Lütfi İhsan BOYACI
Dr. Rıfat Burak ERGÜL
Dr. Sabri AYDEMİR
Dr. Kadir ERYILMAZ

© European Association of Urology 2022

European Association of Urology

İÇİNDEKİLER SAYFA

1. GİRİŞ 10
   1.1 Amaç ve Hedefler 10
   1.2 Panel Kompozisyonu 10
   1.3 Mevcut Yayınlar 10
   1.4 Yayın Tarihi 10
   1.5 2022 Kılavuzundaki Değişiklikler 10

2. METODOLOJİ 10
   2.1 Metod 10
   2.2 Gözden geçirmek 11
   2.3 Gelecekteki hedefler 11

3. ERKEK HİPOGONADİZMİ 11
   3.1 Erkek hipogonadizminin epidemiyolojisi ve prevalansı 11
      3.1.1 Vücut Kompozisyonu ve Metabolik Profil 12
      3.1.2 Metabolik Sendrom / Tip 2 Diyabet 12
   3.2 Testosteron üretiminin fizyolojisi 12
      3.2.1 Testosteronun sirkülasyonu ve taşınması 13
      3.2.2 Androjen reseptörü 14
   3.3 Testosteronun erkek cinsel ve üreme sağlığında rolü 14
      3.3.1 Cinsel gelişim ve olgunlaşma 14
      3.3.2 Cinsel işlev 14
   3.4 Erkek hipogonadizminin sınıflandırılması ve nedenleri 15
   3.5 Geç başlayan hipogonadizm (GBH) 18
      3.5.1 Tanısal değerlendirme 18
      3.5.2 Anamnez alma 21
      3.5.3 Fizik muayene 21
      3.5.4 GBH'in tanısal değerlendirilmesi için kanıt ve önerilerin özeti 21
      3.5.5 GBH'i olan erkeklerin taranması için öneriler 22
   3.6 GBH Tedavisi 22
      3.6.1 GBH tedavisi için endikasyonlar ve kontrendikasyonlar 22
      3.6.2 Testosteron tedavisinin sonuçları 23
         3.6.2.1 Cinsel işlev bozukluğu 23
         3.6.2.2 Vücut kompozisyonu ve metabolik profil 23
         3.6.2.3 Duygudurum ve bilişsel durum 24
         3.6.2.4 Kemik 24
         3.6.2.5 Canlılık ve fiziksel güç 24
         3.6.2.6 Testosteron replasman tedavisi sonuçları için kanıt ve önerilerin özeti 25
      3.6.3 Tedavi seçimi 25
         3.6.3.1 Yaşam tarzı faktörleri 25
         3.6.3.2 Medikal preparatlar 25
            3.6.3.2.1 Oral formlar 25
            3.6.3.2.2 Parenteral formlar 26
            3.6.3.2.3 Transdermal testosteron preparatları 26
            3.6.3.2.4 Transmukozal formlar 26
               3.6.3.2.4.1 Transbukkal testosteron preparatları 26
               3.6.3.2.4.2 Transnazal testosteron preparatları 27
            3.6.3.2.5 Cilt altı depo form 27
            3.6.3.2.6 Anti-östrojenler 27
            3.6.3.2.7 Gonadotropinler 27
         3.6.3.3 GBH'de tedavi seçimi için kanıt ve önerilerin özeti 29
   3.7 Hipogonadizm yönetiminde güvenlik ve takip 29
      3.7.1 Hipogonadizm ve fertilite sorunları 29
      3.7.2 Erkek meme kanseri 30
      3.7.3 Alt üriner sistem semptomları / benign prostat hiperplazisi 30

3.7.4 Prostat kanseri (PCa) 30
3.7.5 Kardiyovasküler Hastalık 31
3.7.5.1 Kalp Yetmezliği 32
3.7.6 Eritrositoz 32
3.7.7 Obstrüktif Uyku Apnesi 32
3.7.8 Takip 32
3.7.9 Testosteron tedavisinde risk faktörleri ile ilgili kanıt ve önerilerin özeti 34

4. ERKEKLERDE CİNSEL FONKSİYON BOZUKLUKLARI VE ÜREME İLE İLGİLİ BOZUKLUKLARIN EPİDEMİYOLOJİSİ VE PREVALANSI 34
4.1 Erektil disfonksiyon (ED) 34
4.2 Prematür ejakülasyon 35
4.3 Diğer ejakülasyon bozuklukları 35
4.3.1 Geç ejakülasyon 35
4.3.2 Anejakülasyon ve Anorgazmi 35
4.3.3 Retrograd ejakülasyon 36
4.3.4 Ağrılı ejakülasyon 36
4.3.5 Hemospermi 36
4.4 Libido kaybı 36

5. EREKTİL DİSFONKSİYON YÖNETİMİ 46
5.1 Tanım ve sınıflandırma 46
5.2 Risk faktörleri 46
5.3 Patofizyoloji 47
5.3.1 Pelvik cerrahi ve prostat kanseri tedavisi 49
5.3.2 ED epidemiyolojisi / etiyolojisi / patofizyolojisi ile ilgili kanıtların özeti 50
5.4 Tanısal değerlendirme (temel çalışma) 50
5.4.1 Medikal ve cinsel anamnez 50
5.4.2 Fizik muayene 51
5.4.3 Laboratuvar testleri 51
5.4.4 Kardiyovasküler sistem ve cinsel aktivite: risk sınıflaması 52
5.4.4.1 Düşük riskli kategori 54
5.4.4.2 Orta veya belirsiz risk kategorisi 54
5.4.4.3 Yüksek riskli kategori 54
5.5 Tanısal Değerlendirme (ileri çalışmalar) 54
5.5.1 Nokturnal penil tümesans ve rijidite testi 54
5.5.2 İntrakavernözal enjeksiyon testi 54
5.5.3 Penisin dinamik ultrason ile değerlendirilmesi 54
5.5.4 Arteriyografi ve dinamik infüzyon kavernozometri veya kavernozografi 54
5.5.5 Psikopatolojik ve psikososyal değerlendirme 55
5.5.6 ED'nin tanısal değerlendirmesi için öneriler 56
5.6 Erektil disfonksiyon tedavisi 56
5.6.1 Hasta eğitimi - konsültasyon ve yönlendirmeler 56
5.6.2 Tedavi seçenekleri 56
5.6.2.1 Oral farmakoterapi 58
5.6.2.2 Topikal/ İntraüretral alprostadil 63
5.6.2.3 Şok dalga terapisi 63
5.6.2.4 Psikososyal müdahale ve terapi 64
5.6.2.5 Hormonal tedavi 64
5.6.2.6 Vakum ereksiyon cihazları 64
5.6.2.7 İntrakavernöz enjeksiyon tedavisi 64
5.6.2.7.1 Alprostadil 65
5.6.2.7.2 Kombinasyon tedavisi 65
5.6.2.8 Diğer tedaviler 66
5.6.2.8.1 Trombositten Zengin Plazma 66
5.6.2.8.2 Bitkisel ilaç ve doğal takviyeler 67
5.6.2.9 Radikal prostatektomi sonrası erektil disfonksiyon 67
5.6.2.10 Cerrahi yönetim 68
5.6.2.10.1 Travma sonrası arteriyojenik ED cerrahisi 68

5.6.2.10.2 Venöz ligasyon cerrahisi 68
5.6.2.10.3 Penis protezleri 68
5.6.2.10.4 Penis protezi implantasyonu: komplikasyonlar 69
5.6.2.10.5 Penis protezi implantasyonu ile ilgili sonuçlar 70
5.6.3 ED tedavisi için öneriler 70
5.6.4 Takip 71

6. EJAKÜLASYON BOZUKLUKLARI 71
6.1 Giriş 71
6.2 Prematür ejakülasyon 71
6.2.1 Epidemiyoloji 71
6.2.2 Patofizyoloji ve risk faktörleri 71
6.2.3 PE'nin yaşam kalitesine etkisi 72
6.2.4 Sınıflandırma 72
6.2.5 Tanısal değerlendirme 73
6.2.5.1 İntravajinal ejakülasyon gecikme süresi (IELT) 73
6.2.5.2 Prematür ejakülasyon değerlendirme anketleri 73
6.2.5.3 Fizik muayene ve incelemeler 73
6.2.5.4 PE'nin tanısal değerlendirmesi için öneriler 74
6.2.6 Hastalık yönetimi 74
6.2.6.1 Psikolojik yönü ve müdahale 75
6.2.6.1.1 PE Değerlendirme ve tedavi önerileri (psikoseksüel yaklaşım) 76
6.2.6.2 Farmakoterapi 76
6.2.6.2.1 Dapoksetin 76
6.2.6.2.2 Antidepresanların endikasyon dışı kullanımı: selektif serotonin geri alım inhibitörleri ve klomipramin 77
6.2.6.2.3 Topikal anestezik ajanlar 78
6.2.6.2.3.1 Lidokain / prilokain kremi 78
6.2.6.2.3.2 Lidokain / prilokain spreyi 78
6.2.6.2.4 Tramadol 78
6.2.6.2.5 Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri 79
6.2.6.2.6 Diğer ilaçlar 79
6.2.7 PE'nin epidemiyolojisi / etiyolojisi / patofizyolojisi ile ilgili kanıtların özeti 80
6.2.8 PE tedavisi için öneriler 80
6.3 Gecikmiş Ejakülasyon 80
6.3.1 Tanım ve sınıflandırma 80
6.3.2 Patofizyoloji ve risk faktörleri 80
6.3.3 Araştırma ve tedavi 81
6.3.3.1 Psikolojik bakış açısı ve müdahale 82
6.3.3.2 Farmakoterapi 82
6.4 Anejakülasyon 82
6.4.1 Tanım ve sınıflandırma 82
6.4.2 Patofizyoloji ve risk faktörleri 82
6.4.3 Araştırma ve tedavi 82
6.5 Ağrılı ejakülasyon 82
6.5.1 Tanım ve sınıflandırma 82
6.5.2 Patofizyoloji ve risk faktörleri 83
6.5.3 Araştırma ve tedavi 83
6.5.3.1 Cerrahi müdahale 83
6.6 Retrograd ejakülasyon 83
6.6.1 Tanım ve sınıflandırma 83
6.6.2 Patofizyoloji ve risk faktörleri 83
6.6.3 Hastalık yönetimi 84
6.6.3.1 Farmakolojik 84
6.6.3.2 İnfertilite yönetimi 84
6.7 Anorgazmi 85
6.7.1 Tanım ve sınıflandırma 85
6.7.2 Patofizyoloji ve risk faktörleri 85
6.7.3 Hastalık yönetimi 85

6.7.3.1 Psikolojik / davranış stratejileri 85
6.7.3.2 Farmakoterapi 85
6.7.3.3 İnfertilite yönetimi 85
6.8 Hemospermi 85
6.8.1 Tanım ve sınıflandırma 85
6.8.2 Patofizyoloji ve risk faktörleri 85
6.8.3 Araştırmalar 86
6.8.4 Hastalık yönetimi 87
6.9 Tekrarlayan hemosperminin yönetimi için öneriler 88

7. CİNSEL İSTEKTE AZALMA VE ERKEK HİPOAKTİF CİNSEL İSTEK BOZUKLUĞU 89
7.1 Tanım, sınıflandırma ve epidemiyoloji 89
7.2 Patofizyoloji ve risk faktörleri 89
7.2.1 Psikolojik bakış açısı 89
7.2.2 Biyolojik bakış açısı 89
7.2.3 Risk faktörleri 90
7.3 Tanısal çalışmalar 90
7.3.1 Değerlendirme anketleri 90
7.4 Hastalık yönetimi 90
7.4.1 Psikolojik müdahale 90
7.4.2 Farmakoterapi 91
7.5 Azalmış cinsel arzunun tedavisi için öneriler 91

8. PENİS EĞRİLİKLERİ 92
8.1 Konjenital penis eğriliği 92
8.1.1 Epidemiyoloji / etiyoloji / patofizyoloji 92
8.1.2 Tanısal değerlendirme 92
8.1.3 Hastalık yönetimi 92
8.1.4 Konjenital penis eğriliğine ilişkin kanıt özeti 92
8.1.5 Konjenital penis eğriliğinin tedavisi için öneri 92
8.2 Peyronie Hastalığı 92
8.2.1 Epidemiyoloji / etiyoloji / patofizyoloji 92
8.2.1.1 Epidemiyoloji 92
8.2.1.2 Etiyoloji 92
8.2.1.3 Risk faktörleri 94
8.2.1.4 Patofizyoloji 94
8.2.1.5 Peyronie hastalığında Epidemiyoloji / etiyoloji / patofizyoloji üzerine kanıt özeti 95
8.2.2 Tanısal değerlendirme 95
8.2.2.1 Peyronie hastalığı tanısı için kanıt özeti 96
8.2.2.2 Peyronie hastalığının teşhisi için öneriler 96
8.2.3 Hastalık yönetimi 96
8.2.3.1 Konservatif tedavi 96
8.2.3.1.1 Oral tedavi 97
8.2.3.1.2 İntralezyonel tedavi 97
8.2.3.1.3 Topikal tedaviler 100
8.2.3.1.4 Multimodal tedavi 102
8.2.3.1.5 Peyronie hastalığında konservatif tedavi için kanıtların özeti 103
8.2.3.1.6 Peyronie hastalığında ameliyatsız tedavi önerileri 103
8.2.3.2 Cerrahi tedavi 104
8.2.3.2.1 Tunika kısaltma prosedürleri 104
8.2.3.2.2 Tunika uzatma prosedürleri 105
8.2.3.2.3 Penil protez 107
8.2.3.2.4 Peyronie hastalığı cerrahi tedavi için kanıtların özeti 108
8.2.3.2.5 Penis eğriliğinin cerrahi tedavisi için öneriler 108
8.2.3.3 Tedavi algoritması 109

9. PRİAPİZM 111
9.1 İskemik (Düşük Akımlı veya Veno-oklüsif) Priapizm 111
9.1.1 Epidemiyoloji, etiyoloji, patofizyoloji ve Tanı 111
9.1.1.1 Epidemiyoloji, etiyoloji ve patofizyoloji ile ilgili kanıtların özeti ve iskemik priapizmin patofizyolojisi 113
9.1.2 Tanısal değerlendirme 114
9.1.2.1 Anamnez 114
9.1.2.2 Fizik muayene 114
9.1.2.3 Laboratuvar testleri 114
9.1.2.4 Penil görüntüleme 115
9.1.2.5 İskemik priapizm tanısı için öneriler 115
9.1.3 Hastalık yönetimi 116
9.1.3.1 Tıbbi Yönetim 116
9.1.3.1.1 Birinci basamak tedaviler 117
9.1.3.1.2 Penil anestezi/analjezi 117
9.1.3.1.3 Aspirasyon ± serum fizyolojik ile irrigasyon 117
9.1.3.1.4 Aspirasyon ± serum fizyolojik ile irrigasyon'un farmakolojik ajanların intrakavernözal enjeksiyonu ile kombinasyonu 118
9.1.3.2 Cerrahi yönetim 120
9.1.3.2.1 İkinci basamak tedaviler 120
9.1.3.2.1.1 Penil şant ameliyatı 120
9.1.4 İskemik priapizmin tedavisi için kanıtların özeti 124
9.1.5 İskemik priapizmin tedavisi için öneriler 124
9.2 Priapizm İçin Özel Durumlar 125
9.2.1 Kronik (tekrarlayan veya aralıklı) priapizm 125
9.2.1.1 Epidemiyoloji / etiyoloji /patofizyoloji 125
9.2.1.1.1 Tekrarlayan priapizmin epidemiyoloji, etiyoloji ve patofizyolojisine ilişkin kanıtların özeti 126
9.2.1.2 Sınıflandırma 126
9.2.1.3 Tanısal değerlendirme 126
9.2.1.3.1 Anamnez 126
9.2.1.3.2 Fizik muayene 126
9.2.1.3.3 Laboratuvar testleri 126
9.2.1.3.4 Penil görüntüleme 126
9.2.1.3.5 Tekrarlayan priapizminin teşhisi için öneriler 126
9.2.1.4 Hastalık yönetimi 126
9.2.1.4.1 α-Adrenerjik agonistler 126
9.2.1.4.2 Dolaşımdaki testosteronun hormonal manipülasyonları 127
9.2.1.4.3 Digoksin 127
9.2.1.4.4 Terbutalin 127
9.2.1.4.5 Gabapentin 127
9.2.1.4.6 Baklofen 127
9.2.1.4.7 Hidroksiüre 127
9.2.1.4.8 Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri 128
9.2.1.4.9 İntrakavernozal enjeksiyonlar 128
9.2.1.4.10 Penil protez 128
9.2.1.5 Tekrarlayan priapizmin tedavisi için kanıt özeti 128
9.2.1.6 Tekrarlayan priapizmin tedavisi için öneriler 128
9.2.1.7 Takip 128
9.2.2 Çocuklarda priapizm 129
9.3 İskemik olmayan (yüksek akımlı veya arteriyel) priapizm 129
9.3.1 Epidemiyoloji / etiyoloji / patofizyoloji 129
9.3.1.1 Arteriyel priapizmin epidemiyoloji, etiyoloji ve patofizyoloji ile ilgili kanıtların özeti 129
9.3.2 Sınıflandırma 130
9.3.3 Tanısal değerlendirme 130
9.3.3.1 Anamnez 130
9.3.3.2 Fizik muayene 130
9.3.3.3 Laboratuvar testleri 130

9.3.3.4 Penil görüntüleme 130
9.3.3.5 İskemik olmayan priapizm tanısı için öneriler 130
9.3.4 Hastalık yönetimi 131
9.3.4.1 Konservatif tedavi 131
9.3.4.2 Selektif arteriyel embolizasyon 131
9.3.4.3 Cerrahi yönetim 131
9.3.4.4 Arteriyel priapizmin tedavisi için kanıtların özeti 131
9.3.4.5 Arteriyel priapizm tedavisi için öneriler 132
9.3.4.6 Çocuklarda yüksek akımlı priapizm 132
9.3.4.7 Takip 132
9.4 Priapizm yönetiminde tartışmalar ve gelecekteki odak alanları 132

10. ERKEK İNFERTİLİTESİ 133
10.1 Tanım ve sınıflandırma 133
10.2 Epidemiyoloji / etiyoloji / patofizyoloji / risk faktörleri 133
10.2.1 Giriş 133
10.2.2 Epidemiyoloji ve etiyoloji önerileri 134
10.3 Tanısal Çalışmalar 134
10.3.1 Tıbbi / üreme sağlığı anamnezi ve fizik muayene 134
10.3.1.1 Tıbbi / üreme sağlığı anamnezi 134
10.3.1.2 Fizik muayene 135
10.3.2 Semen analizi 135
10.3.3 Sperm DNA Fragmentasyon İndeksi Ölçümü 137
10.3.4 Hormonal değerlendirme 138
10.3.5 Genetik testler 138
10.3.5.1 Kromozomal anomaliler 138
10.3.5.1.1 Cinsiyet kromozom anomalileri (Klinefelter sendrom ve varyantları [47,XXY; 46,XY/47,XX mozaizm]) 139
10.3.5.1.2 Otozomal anomaliler 139
10.3.5.2 Kistik fibroz gen mutasyonları 140
10.3.5.2.1 Vas deferensin tek veya çift taraflı yokluğu/anormalliği ve böbrek anomalileri 140
10.3.5.3 Y mikrodelesyonları - Parsiyel ve komplet 140
10.3.5.3.1 Y mikrodelesyonlarının klinik etkileri 140
10.3.5.3.1.1 Y mikrodelesyonları için test 141
10.3.5.3.1.2 AZF delesyonları için genetik danışmanlık 141
10.3.5.3.1.3 Y kromozomu: 'gr / gr' delesyonları 141
10.3.5.3.1.4 Şiddetli fenotipik anormallikler ve infertilite le kendini gösteren otozomal defektler 142
10.3.5.4 Sperm kromozomal anormallikleri 142
10.3.5.5 Oksidatif Stres Ölçümü 142
10.3.5.6 Yardımcı üreme teknolojisinden elde edilen sonuçlar erkek partner ile doğacak çocuklarının uzun dönem sağlıkları üzerine olan etkileri 142
10.3.6 İnfertil erkeklerde görüntüleme 142
10.3.6.1 Skrotal US 143
10.3.6.1.1 Testiküler neoplazmalar 143
10.3.6.1.2 Varikosel 144
10.3.6.1.3 Diğer 144
10.3.6.2 Transrektal US 144
10.3.7 Erkek infertilitesinde tanısal çalışmalar için öneriler 144
10.4 Özel Durumlar ve İlgili Klinik Antiteler 145
10.4.1 Kriptorşidizm 145
10.4.1.1 Sınıflandırma 145
10.4.1.1.1 Etiyoloji ve patofizyoloji 145
10.4.1.1.2 İnmiş testislerde patofizyolojik etkiler 146
10.4.1.1.2.1 Germ hücrelerinin dejenerasyonu 146
10.4.1.1.2.2 Doğurganlıkla ilişki 146
10.4.1.1.2.3 Germ hücreli tümörler 146
10.4.1.2 Hastalık yönetimi 146

10.4.1.2.1 Hormonal tedavi 146
10.4.1.2.2 Cerrahi tedavi 146
10.4.1.3 Kriptorşidizm için önerilerin kanıt özeti 147
10.4.2 Germ hücreli malignite ve erkek infertilitesi 147
10.4.2.1 Testisin germ hücreli kanseri ve üreme fonksiyonu 147
10.4.2.2 Testisküler mikrokalsifikasyon (TM) 148
10.4.2.3 Germ hücreli malignite ve testis mikrokalsifikasyonu için öneriler 149
10.4.3 Varikosel 150
10.4.3.1 Sınıflandırma 150
10.4.3.2 Tanısal değerlendirme 150
10.4.3.3 Temel hususlar 150
10.4.3.3.1 Varikosel ve doğurganlık 150
10.4.3.3.2 Varikoselektomi 150
10.4.3.3.3 Profilaktik varikoselektomi 151
10.4.3.3.4 Yardımcı üreme teknolojisi ve artmış DNA fragmantasyonu için varikoselektomi 151
10.4.3.4 Hastalık yönetimi 152
10.4.3.5 Varikosel için kanıt ve önerilerin özeti 153
10.4.4 Erkek aksesuar bez enfeksiyonları ve kısırlık 153
10.4.4.1 Giriş 153
10.4.4.2 Tanısal değerlendirme 154
10.4.4.2.1 Semen analizi 154
10.4.4.2.2 Mikrobiyolojik bulgular 154
10.4.4.2.3 Beyaz kan hücreleri 154
10.4.4.2.4 Sperm kalitesi 154
10.4.4.2.5 Seminal plazma değişiklikleri 154
10.4.4.2.6 Glandüler sekretuar disfonksiyon 155
10.4.4.2.7 Hastalık yönetimi 155
10.4.4.3 Epididimit 155
10.4.4.3.1 Tanısal değerlendirme 155
10.4.4.3.1.1 Ejakülat analizi 155
10.4.4.3.1.2 Hastalık yönetimi 155
10.4.4.4 Erkek aksesuar bez enfeksiyonlarına ilişkin kanıt ve önerilerin özeti 156
10.5 Non-İnvaziv Erkek İnfertilite Yönetimi 156
10.5.1 İdiyopatik erkek infertilitesi ve oligo-asteno-terato-zoospermi 156
10.5.2 Ampirik tedaviler 156
10.5.2.1 Yaşam tarzı 156
10.5.2.1.1 Kilo kaybı 156
10.5.2.1.2 Fiziksel aktivite 156
10.5.2.1.3 Sigara 156
10.5.2.1.4 Alkol tüketimi 156
10.5.2.2 Antioksidan tedavi 157
10.5.2.3 Selektif östrojen reseptör modülatörleri 157
10.5.2.4 Aromataz inhibitörleri 157
10.5.3 Hormon tedavisi 158
10.5.3.1 Gonadotropinler 158
10.5.3.2 Sekonder hipogonadizm 158
10.5.3.2.1 Prepubertal Başlangıçlı 158
10.5.3.2.2 Post-pubertal Başlangıçlı- Sekonder 158
10.5.3.3 Primer Hipogonadizm 159
10.5.3.4 İdiyopatik Erkek İnfertilitesi 159
10.5.3.5 Anabolik Steroid Kötüye Kullanımı 159
10.5.3.6 Erkek infertilitesinde hormon tedavisi için öneriler 159
10.6 İnvaziv Erkek İnfertilite Yönetimi 160
10.6.1 Obstrüktif azoospermi 160
10.6.1.1 Obstrüktif azoosperminin sınıflandırılması 160
10.6.1.1.1 İntratestiküler obstrüksiyon 160

10.6.1.1.2 Epididimal obstrüksiyon 160
10.6.1.1.3 Vas deferens obstrüksiyonu 160
10.6.1.1.4 Ejakülatör kanal obstrüksiyonu 160
10.6.1.1.4.1 Distal seminal kanalların fonksiyonel obstrüksiyonu 160
10.6.1.2 Tanısal değerlendirme 161
10.6.1.2.1 Klinik öykü 161
10.6.1.2.2 Klinik muayene 161
10.6.1.2.3 Semen analizi 161
10.6.1.2.4 Hormon seviyeleri 161
10.6.1.2.5 Genetik testler 161
10.6.1.2.6 Testis biyopsisi 161
10.6.1.3 Hastalık yönetimi 162
10.6.1.3.1 İntratestiküler obstrüksiyon 162
10.6.1.3.2 Epididimal obstrüksiyon 162
10.6.1.3.3 Vazektomi sonrası Vas deferens obstrüksiyonu 162
10.6.1.3.4 İnguinal seviyede Vas deferens obstrüksiyonu 162
10.6.1.3.5 Ejakülatör kanal obstrüksiyonu 162
10.6.1.4 Obstrüktif azoospermi için kanıt ve önerilerin özeti 163
10.6.2 Non-Obstrüktif azoospermi 163
10.6.2.1 Non-Obstrüktif azoosperminin araştırılması 163
10.6.2.2 Non-Obstrüktif azoospermi cerrahisi 164
10.6.2.3 Sperm elde etme endikasyonları ve teknikleri 164
10.6.2.4 Non-Obstrüktif Azoospermi için Öneriler 167
10.7 Yardımcı Üreme Teknolojileri 167
10.7.1 Yardımcı üreme teknolojisi türleri 167
10.7.1.1 İntra Uterin İnseminasyon (IUI) 167
10.7.1.2 İn Vitro Fertilizasyon (IVF) 168
10.7.1.3 İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu 168
10.7.1.4 Morfolojik olarak seçilmiş spermin intrasitoplazmik enjeksiyonu 170
10.7.1.5 Fizyolojik ICSI (PICSI) tekniği: spermin membran olgunluğuna dayalı seçim 170
10.7.1.6 Manyetik aktifleştirilmiş hücre sıralama 170
10.7.2 Güvenilirlik 171
10.8 Erkek infertilitesinde psikososyal yönler 172

11. GEÇ ETKİLER, SAĞ KALIM VE ERKEK SAĞLIĞI 172

12. KAYNAKLAR 173

13. ÇIKAR ÇATIŞMASI 239

14. KAYNAK BİLGİLERİ 240

1. GİRİŞ

1.1 Amaç ve hedefler

Avrupa Üroloji Derneği (EAU) Cinsel ve Üreme Sağlığı Kılavuzları, yetişkin erkeklerde cinsel ve üreme sağlığı ile ilgili tıbbi yönlere kapsamlı bir genel bakış sağlamayı amaçlamaktadır. Bu Kılavuzlar, Erkek Cinsel İşlev Bozukluğu, Erkek İnfertilitesi ve Erkek Hipogonadizmi ile ilgili eski EAU Kılavuzlarını kapsar.

Kılavuzların uzmanlara sunulan en iyi kanıtı sunduğu vurgulanmalıdır. Bununla birlikte, kılavuz tavsiyelerine uymak mutlaka en iyi sonuca yol açmayacaktır. Kılavuzlar, bireysel hastalar için tedavi kararları verirken klinik uzmanlığın yerini asla alamaz, aksine hastaların kişisel değerlerini ve tercihlerini / bireysel koşullarını dikkate alırken kararların odaklanmasına yardımcı olur. Kurallar zorunlu değildir ve yasal bir bakım standardı olduğu iddia edilmez.

1.2 Panel Kompozisyonu

EAU Cinsel ve Üreme Sağlığı Rehberleri Paneli, uluslararası multi-disipliner ürolog, endokrinolog ve psikolog grubundan oluşmaktadır. Bu belgenin üretiminde yer alan tüm uzmanlar, EAU web sitesinde görülebilecek potansiyel çıkar çatışması beyanları sunmuşlardır: http://www.uroweb.org/guideline/sexualandreproductivehealth /.

1.3 Mevcut Yayınlar

Tam metin sürümünün yanı sıra, hızlı bir başvuru belgesi (Pocket Guidelines) basılı olarak ve iOS ve android cihazlar için bir uygulama olarak mevcuttur. Bunlar, tam metin sürümüyle birlikte danışılması gerekebilecek kısaltılmış sürümlerdir. Tüm belgeler EAU web sitesi üzerinden görüntülenebilir. http://www.uroweb.org/guideline/sexualandreproductivehealth /.

1.4 Yayın Tarihçesi

Bu belge, zaten kapsamlı bir güncelleme içeren 2021 Kılavuzlarının bir başka güncellemesidir. Erkek Cinsel İşlev Bozukluğu, Erkek Kısırlığı ve Erkek Hipogonadizmi kılavuzlarının 2018 versiyonlarının yanı sıra birkaç yeni konu içermektedir. Erkek kontrasepsiyonunu ele almak için önümüzdeki yıllarda ek bölümler eklenecektir, vazektomi ve daha önce ele alınmamış olan penis kozmetik cerrahisi.

1.5 2022 Kılavuzundaki Değişiklikler

Belgenin tamamı için literatür, ilgili olan her yerde değerlendirilmiş ve güncellenmiştir. 2022 yayınındaki önemli değişiklikler:

- Bölüm 3.4 - Erkek hipogonadizminin sınıflandırılması ve nedenleri: Koronavirüsün etkileri hakkında güncelleme 2 (SARS-CoV-2) enfeksiyonu (COVID-19);
- Bölüm 5.6.2.8.1 – Erektil Disfonksiyonun Tedavisi – Trombositten Zengin Plazma: metne ekleme ve yeni öneri;
- Bölüm 6.2.6.2.4 - Prematür Ejakülasyon Tedavisi - Tramadol: metinde değişiklik ve öneri;
- Bölüm 8.2.3.1 - Penis Eğriliğinin Konservatif Tedavisi - Trombositten Zengin Plazma (PRP): metne ekleme ve yeni öneri;
- Bölüm 10.3 – Erkek İnfertilitesinin Tanısal Değerlendirmesi: Metin, DSÖ İnsan Semeninin İncelenmesi ve İşlenmesi El Kitabı'nın 6. baskısı ışığında değiştirilmiştir;
- Bölüm 10.6.2 Erkek İnfertilitesi - Non-obstrüktif azospermi: TESE endikasyonları ve teknikleri için değiştirilmiş metin ve öneri.

2. METODOLOJİ

2.1 Yöntemler

2022 Cinsel Sağlık ve Üreme Sağlığı Kılavuzları için, literatürün yapılandırılmış bir değerlendirmesi yoluyla yeni kanıtlar tanımlanmış, harmanlanmış ve değerlendirilmiştir.

Kılavuzdaki her öneri için beraberindeki bir çevrimiçi güç derecelendirme formu vardır; temeli değiştirilmiş bir Önerilerin Derecelendirilmesi Ölçme, Geliştirme ve Değerlendirme (GRADE) metodolojisidir [1, 2]. Her güç derecelendirme formu, birkaç temel unsuru ele alır:

1. Öneri için mevcut olan kanıtların genel kalitesi, bu metinde kullanılan referanslar, Oxford Kanıta Dayalı Tıp Kanıt Düzeyleri Merkezi'nden değiştirilen bir sınıflandırma sistemine göre derecelendirilmiştir [3];

2. Etkinin büyüklüğü (bireysel veya birleşik etkiler);
3. Sonuçların kesinliği (hassasiyet, tutarlılık, heterojenlik ve diğer istatistiksel veya çalışmayla ilgili faktörler);
4. Arzu edilen ve istenmeyen sonuçlar arasındaki denge;
5. Hasta değerlerinin etkisi ve tercih
6. Hasta değerlerinin ve tercihlerinin kesinliği

Bu unsurlar, panellerin her bir tavsiyesinin mukavemet derecesini tanımlamak için kullandıkları temeldir. Her tavsiyenin gücü 'güçlü' veya 'zayıf' terimiyle temsil edilir [4]. Her tavsiyenin gücü, alternatif yönetim stratejilerinin arzu edilen ve istenmeyen sonuçları, kanıtların kalitesi (tahminlerin kesinliği dahil) ile hasta değerlerinin ve tercihlerinin niteliği ve değişkenliği arasındaki denge ile belirlenir. Ek bilgiler bu baskının genel Metodoloji bölümünde ve Avrupa Üroloji Birliği (EAU) web sitesinde çevrimiçi olarak bulunabilir: http://www.uroweb.org/guideline /. EAU Yönergelerini onaylayan derneklerin listesi de bu adresten çevrimiçi olarak görüntülenebilir

2.2 İnceleme

2020 yılında Cinsel Sağlık ve Üreme Sağlığı Kılavuzlarının mevcut bölümleri yayınlanmadan önce hakem denetiminden geçirilmiştir. Priapizm için yeni bölüm, 2021'de yayınlanmadan önce gözden geçirildi.

2.3 Gelecek hedefleri

Devam eden ve yeni sistematik derlemelerin sonuçları, Cinsel Sağlık ve Üreme Sağlığı Kılavuzlarının 2023 güncellemesine dahil edilecektir. 2022 yılı için planlanan sistematik derlemeler şunlardır:

- Penis büyütme ameliyatı;
- Vazektomi ve erkek kontrasepsiyonu;
- Penis protezi implantasyonu peri-operatif komplikasyonlar;
- Üroloji alanında psikoloji/psikoseksolojinin önemi;
- Prostat kanseri için girişim geçiren erkeklerde cinsel işlev

3. ERKEK HİPOGONADİZMİ

3.1 Erkek hipogonadizmininin epidemiyoloji ve prevalansı

Erkek hipogonadizmi, testis fonksiyonunun azalması, androjen üretiminin azalması ve/veya sperm üretiminin bozulması ile ilişkilidir [5]. Hipotalamo hipofizer aksın zayıf çalışması testiküler fonksiyonların azalmasına sebep olur. Androjenlerin etkisinin bozulmasına neden olan çeşitli konjenital ve edinsel bozukluklar tanımlanmıştır [5]. Hipogonadizm organ fonksiyonlarını ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilir [6]. Geç başlayan hipogonadizm (GBH); yaşlanan erkeklerde, kalıcı spesifik semptomların olması ve testosteron eksikliğinin biyokimyasal tespiti ile tanı koyulan klinik bir durumdur [5, 7]. Geç başlayan hipogonadizm, yaşla birlikte daha yaygın hale gelen, genellikle > 40 yaşlarındaki erkeklerde ortaya çıkan, tanımlanabilir bir klasik hipogonadizm nedeninin yokluğunda teşhis edilir.

Erkek hipogonadizmine testosteron eksikliği de denir. Ancak Panel, altta yatan patofizyolojiyi daha iyi açıkladığı için erkek hipogonadizmi terimini kullanmayı uygun bulmuştur. Bu Kılavuzlar özellikle GBH olarak da adlandırılan yetişkin erkek hipogonadizminin yönetimini ele almaktadır. Konjenital veya prepubertal hipogonadizm ile ilgili bilgiler de anlatılmış ve özetlenmiştir.

Hipogonadizm prevalansı yaşla birlikte artar ve başlıca nedenler obezite ve diğer komorbiditelerdir (örneğin diyabet) [8]. Sağlıklı yaşlanan erkeklerde, 80 yaşına kadar testosteronda minimal bir azalma beklenir. [8]. 40-79 yaş arası erkeklerde semptomatik hipogonadizm insidansı % 2.1-5.7 arasında değişmektedir [9-11]. Hipogonadizm insidansı bir yılda 1000 kişide 12.3-11.7 hasta olarak bildirilmiştir [9, 12].

Tip 2 diyabet(T2DM), metabolik sendrom, obezite, kardiyovasküler hastalık, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, böbrek hastalığı ve kanserli hastalar gibi spesifik popülasyonlarda yüksek oranda hipogonadizm prevalansı vardır [11] T2DM'li erkeklerde düşük testosteron düzeyleri yaygındır ve yüksek hipogonadizm prevalansı (% 42) bildirilmiştir [13,14].

47, XXY karyotipi ile ilişkili bir trizomi olan Klinefelter sendromu, primer hipogonadizmin (hipergonadotropik hipogonadizm) en yaygın genetik nedenidir ve küresel prevalansı 1/500-1.000 canlı erkek doğumdur [15-17]. Bununla birlikte, Klinefelter sendromlu bireylerin <% 50'si yaşamları boyunca teşhis edilebilmektedir [18].

3.1.1 ***Vücut Kompozisyonu ve Metabolik Profil***

Obezitesi olan erkeklerde düşük testosteron seviyeleri yaygındır. Erkek hipogonadizmi, yüksek yağ oranları ile ilişkilidir [19]. Düşük testosteron seviyelerinin artmış viseral yağlanma ile güçlü ilişkisi olduğuna dair birçok kanıt vardır, aynı zamanda karaciğerde ve kasta lipid birikimine yol açar ve ateroskleroz ile ilişkilidir [19]. İn vitro çalışmalar, hipogonadizmin subkutan yağ depolarına glikoz ve trigliserit alımını bozduğunu ileri sürmüştür [19]. Bu, glikoz ve trigliseritlerin ektopik yağ depolarına alımını arttırır.

Testosteron tedavisi, vücut yağ yüzdesinin azalması ve yağsız vücut kütlesinin artması ile ilişkilendirilmiştir [20]. 11 yıl süren bir çalışmadan elde edilen veriler, uzun etkili intramüsküler testosteron uygulanan hastalarda bel çevresi ve kiloda anlamlı oranda azalma olduğunu göstermiştir [21]. Ayrıca testosteron karaciğer ve kaslarda yağ depolamasını azaltır [19].

3.1.2 ***Metabolik Sendrom/Tip 2 Diyabet***

Metabolik Sendrom (MetS), artan bel çevresi, dislipidemi, hipertansiyon ve bozulmuş glukoz toleransı dahil olmak üzere birkaç spesifik bileşenle karakterizedir. Hipogonadizm de metabolik senderomun komponentleri olan obezite, hiperglisemi, insülin direnci, hiperlipidemi (düşük HDL ve yüksek LDL seviyeleri), hipertansiyon ve T2DM ile yakından ilişkilidir.[22].

Birkaç randomize kontrollü çalışma (RKÇ), testosteron tedavisinin insülin direncini ve hiperglisemiyi iyileştirebileceğini; kolesterol ve LDL-kolesterol seviyerlini düşürebileceğini göstermiştir [23-27]. Bazı RÇT'lerde ve meta analizlerde hipogonadal T2DM'de testosteron tedavisi, glisemik kontrolü iyileştirdi ancak, kesin olarak bir kanıt yoktur [24, 28, 29]. Bozulmuş glukoz toleransı veya yeni tanı konmuş T2DM ve toplam testosteron <14 nmol / L olan 1007 hastada yakın zamanda yapılmış büyük bir plasebo kontrollü RCT'de, 2 yıl boyunca testosteron tedavisinin, herhangi bir yaşam tarzı programından bağımsız olarak T2DM'li hastaların oranını azalttığını göstermiştir [30]. Benzer şekilde, daha önce yayınlanmış bir kayıt çalışması, testosteron tedavisinin zaman içinde T2DM'in remisyonu ile ilişkili olduğunu bildirmiştir [28]. HDL-kolesterol testosteron tedavisi ile azalabilir, değişmeden kalabilir veya artabilir. MetS'li ve düşük testosteronlu erkeklerde testosteron tedavisinin, kesin bir kanıt bulunmamasına rağmen, tedavi edilmemiş erkeklere kıyasla mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir [31, 32].

Erektil disfonksiyon (ED), MetS ve T2DM'Lİ erkeklerde yaygındır (hastaların % 70'ine kadar). ED'nin birçok sebebi bulunmaktadır. ED'li erkeklerin % 30'unda testosteron eksikliği görülmektedir. Bazı kanıtlar, ED'ye eşlik eden T2DM'si olan hastalarda testosteron düzeylerinin düşük olduğunu (< 8 nmol/L veya 2.31 ng/mL) ileri sürmüştür [33]. Patofizyolojik açıdan bakıldığında, ED'nin ağırlıklı olarak vasküler ve nöropatik hastalıktan kaynaklandığı ve bu nedenle vasküler hastalığı olmayan erkeklerde yüksek olasılıkla olmadığı görülmüştür. Bu nedenle, ED ile başvuran erkekler MetS için taranmalıdır. Benzer şekilde, ED ve diyabetli hastalara testosteron ölçümü önerilebilir.

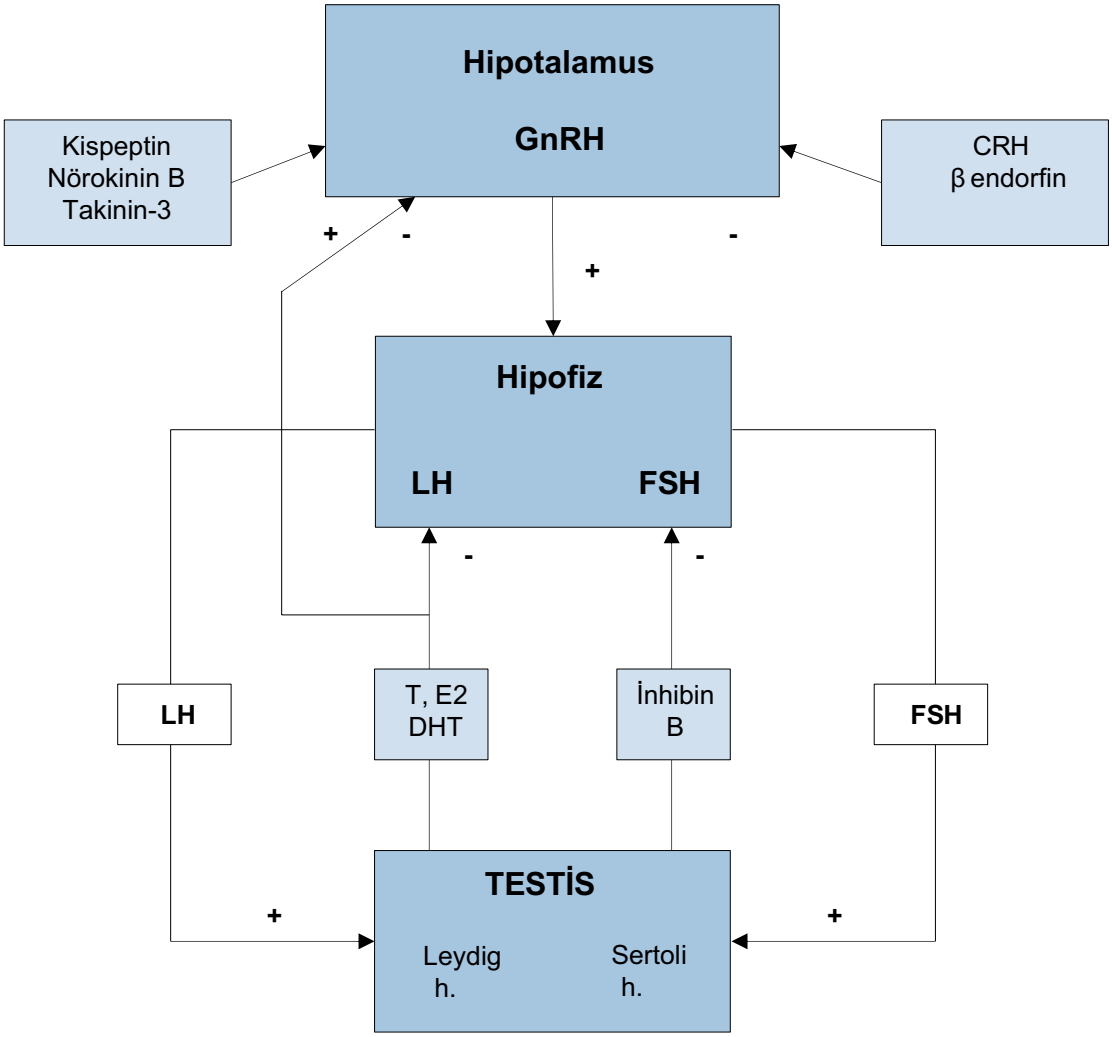
T2DM'deki testosteron tedavisinin, cinsel istek ve tatminin arttırdığı, ancak erektil fonksiyona etki etmediği gösterilmiştir [24, 33]. Bu hasta grubunda çoklu komorbidite varlığı testosteron tedavisine yanıtı karıştırabilir. T2DM'li erkeklerde yapılan uzun süreli bir kayıt çalışmasında, parenteral testosteron undekanoat tedavisi, hastaların üçte birinin 11 yıllık takip süresince diyabetten remisyona girmesine neden olmuştur [34]. Testosteron undekanoatın plaseboya karşı 2 yıllık geniş bir RCT'si, testosteron tedavisinin, düşük testosteronlu (< 14 nmol/L) 999 erkeğin prediyabetten T2DM'ye ilerlemesini önemli ölçüde azalttığını göstermiştir [30].

3.2 Testosteron üretiminin fizyolojisi

Hipofiz bezi, Leydig hücrelerinde testosteron üretimini düzenleyen luteinize edici hormonun (LH) ve esas olarak seminifer tübüllerdeki sperm üretimini kontrol eden folikül stimüle edici hormonun (FSH) salgılanması yoluyla testis aktivitesini düzenler [35, 36]. Gonadotropinlerin üretimi ve salgılanması, hipotalamik gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) tarafından uyarılır ve seks steroidlerinin ve inhibin B'nin merkezi etkisinin aracılık ettiği negatif geri besleme ile inhibe edilir (Şekil 1) [35, 36]. Gonadotropin salgılatıcı hormon, pulsatil bir şekilde salgılanır ve kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) ve β endorfin nöronları dahil olmak üzere hipotalamik nöronların aktivitesi tarafından negatif olarak kontrol edilir [35, 36]. Tersine; Kisspeptin-1 (Kiss-1) nöronları, nörokinin-B ve takikinin-3, GnRH stimülasyonunda yer alır. Leptin, Kiss-1 sinyalinin aktivasyonunda yer alır [37]. Normal testislerde yaklaşık 25 mg testosteron bulunur ve günlük ortalama 5-10 mg testosteron salgılanır [35, 36]. Testisler ayrıca androstenedion ve dihidrotestosteron (DHT) gibi daha az miktarda diğer androjenlerden de üretir. Dolaşımdaki zayıf adrenal androjen preküsörü dehidroepiandrosterondan (DHEA) az miktarda ekstra gonadal testosteron elde edilir, ancak bunun günlük testosteron üretimine katkısı sınırlıdır

[38, 39]. Fizyolojik olarak, DHT oluşumu testosteron metabolizmasının %6-8'ini oluşturur ve plazma testosteron/DHT oranı yaklaşık 1:20'dir [35, 36]. Son olarak, testosteron ve öncüsü androstenedion, P450 aromataz yoluyla östron (E1) ve 17-β-östradiol (E2) gibi diğer biyoaktif metabolitlere günlük ~ 45 µg üretimle dönüştürülür [35, 36]. Leydig hücreleri, günlük 5-10 µg üretim hızı (dolaşımdaki östrojenlerin % 20'sine kadar) ile doğrudan östrojen üretebilir ve kan dolaşımına salınabilir [40].

Şekil 1: Testosteron üretiminin fizyolojisi



GnRH = gonadotropin salgılatıcı hormon; LH = luteinize edici hormon; FSH = folikül stimülan hormon; T = testosteron; E2 = 17-p-estradiol; DHT = dehidroepiandrosteron; CRH = kortikotropin salgılatıcı hormon.

3.2.1 Testosteronun sirkülasyonu ve taşınması

Sağlıklı erkeklerde, dolaşımdaki testosteronun %60-70'i, karaciğer tarafından üretilen ve bağlı testosteron alt fraksiyonunu biyolojik etkiden koruyan bir protein olan yüksek afiniteli seks hormonu bağlayıcı globuline (SHBG) bağlıdır. Kalan dolaşımdaki testosteron, düşük afiniteli, yüksek kapasiteli bağlayıcı proteinlere (albümin, α-1 asit glikoprotein ve kortikosteroid bağlayıcı protein) bağlanır, testosteronun sadece %1-2'si herhangi bir proteine bağlı olmadan kalır [41]. Düşük afiniteli proteinlere bağlanan testosteronun birçok organın kılcal yatağında kolayca bu proteinlerden ayrışabileceğine dair genel bir fikir birliği vardır ve bu nedenle "biyoyararlı" testesteron kavramı ortaya çıkmıştır [41]. Birkaç klinik durumun ve yaşlanmanın kendisinin SHBG düzeylerini değiştirebileceğini ve böylece dolaşımdaki toplam testosteron düzeylerini değiştirebileceğini bilmek önemlidir (Tablo 1). Bu nedenle, bu faktörler erkek androjen durumunun yanlış tahmin edilmesine yol açabilir. Bu duruma sebep olacak faktörlerin (Tablo 1) olması halinde, SHBG miktarı ve serbest testosteron hesaplanmalıdır.

Tablo 1: Dolaşımdaki SHBG düzeylerinin artması veya azalması ile ilişkili ana faktörler

SHBG'yi arttıran nedenler	• İlaçlar: antikonvülsanlar, östrojenler, tiroid hormonu • Hipertiroidizm • Karaciğer hastalığı • Yaşlanma • Sigara içmek • AIDS/HIV
SHBG'yi azaltan nedenler	• İlaçlar: büyüme hormonu, glukokortikoidler, testosteron, anabolik androjenik steroidler • Hipotiroidizm • Obezite • Akromegali [42] • Cushing hastalığı • İnsülin direnci (MetS/T2DM) • Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı • Nefrotik sendrom

3.2.2 ***Androjen reseptörü***

Testosteron ve DHT biyolojik etkilerini belirli bir nükleer reseptörün aktivasyonu yoluyla gösterir. Androjen reseptörü (AR) geni, sekiz ekzonda kodlanmış X kromozomu (Xq11–12) üzerinde lokalizedir [43]. Ekson 1, proteininin N-terminal transaktivasyon alanında poliglutamin (CAG) ve poliglisin (GGN) yollarını kodlayan iki polimorfik trinükleotid tekrar segmenti içerir. AR'nin aktivitesi, CAG tekrar zincirlerinin uzunluğu ile ters orantılıdır [43]. Bununla birlikte, hipogonadal semptomlar veya testosteron eksikliğinin klinik yönetimi ile ilgili olarak AR CAG tekrar sayısının spesifik rolü belirsizliğini korumaktadır [44, 45]. Bir RCT, daha yüksek sayıda CAG tekrarının açlık insülini, trigliserit ve diyastolik kan basıncı ile pozitif ilişkili olduğunu ve reseptörün ne kadar hassas olursa, yararın o kadar büyük olduğunu göstermiştir [46].

3.3 Testosteronun erkek cinsel ve üreme sağlığında rolü

3.3.1 ***Cinsel gelişim ve olgunlaşma***

Fötal testiste testosteron üretimi, farklılaşmamış gonadal çıkıntının testis içinde organizasyonunu düzenleyen SRY geninin ekspresyonundan sonra, gebeliğin sekizinci ve dokuzuncu haftaları arasında başlar [47]. İlk trimesterda testisler, plasental insan koryonik gonadotropin (hCG) ile uyarılmış Leydig hücreleri tarafından salgılanan androjen yoluyla iç ve dış genital organların virilizasyonunu sağlar. Fötal yaşam boyunca, testosteron esas olarak iç genital organların farklılaşmasını ve testis inişini (gubernakulum testisin gerilemesi) kontrol ederken, DHT esas olarak dış erkek genital organlarının gelişiminde rol oynar [48]. Ergenlik döneminde, hipotalamus–hipofiz-gonadal (HHG) aksının reaktivasyonu, sekonder cinsel özelliklerin gelişmesine, spermatogenez olgunlaşmasına ve diğer hormonal akseslerinin katkısıyla birlikte büyüme sıçramasının tamamlanmasına izin verir [5, 49]. Aromataz eksikliği ve östrojen reseptör duyarsızlığının klinik modelleri, testosteronun östradiole dönüşümünün epifiz kapanması ve büyüme durması için gerekli olduğunu göstermiştir [50].

3.3.2 ***Cinsel işlev***

Testosteron, erkek cinsel regülasyonun tüm adımlarının düzenlenmesinde rol oynar. Cinsel düşünceler ve motivasyonlar, evrensel olarak erkek cinsel davranışının testosterona en bağımlı yönleri olarak kabul edilmektedir [20]. Sekiz Avrupa ülkesinden 40-79 yaşları arasındaki 3369 denekten oluşan popülasyona dayalı bir anket çalışması olan The European Male Aging Study (EMAS), cinsel belirtilerin, özellikle cinsel istek bozukluğunun, ED'nin ve sabah ereksiyon sıklığının azalmasının yaşa bağlı testosteron düşüşüyle ilişkili en spesifik semptomlar olduğunu göstermiştir [10]. Benzer bulgular cinsel işlev bozukluğu için başvuran hastalarda da bildirilmiştir [51]. Buna göre, amigdala, medial preoptik alan, hipotalamusun paraventriküler çekirdeği ve peri-akuaduktal gri madde dahil olmak üzere birçok beyin bölgesi androjen reseptörlerini eksprese eder [51, 52]. Deneysel ve klinik çalışmalar, testosteronun penis fonksiyonunu düzenlemede çok önemli bir rol oynadığını belgelemiştir. Testosteron, nitrik oksit (NO) oluşumu üzerinde olumlu bir etki ve Ras homolog gen ailesinin (A/Rho-ile ilişkili kinaz (RhoA/ROCK)) etkinliği üzerinde olumsuz bir etki dahil olmak üzere, korpus kavernozum içindeki çeşitli enzimatik aktivitelerin yanı sıra penil ereksiyon için gerekli yapısal bütünlüğü kontrol eder. Testosteron ayrıca penil adrenerjik yanıtta ve kavernöz düz kas hücre döngüsünde rol oynar [51, 53]. Her ne kadar bazı yazarlar penil fosfodiesteraz 5 (PDE5) ekspresyonunu ve aktivitesini düzenlemede testosteron için pozitif bir rol önermiş olsalar da diğerleri östrojenlerin bu yolda inhibe edici bir rol oynadığını göstermiştir [51, 54].

Daha sınırlı kanıtlar, merkezi veya periferik düzeyde etki ederek, ejakülasyonu düzenlemede testosteronun olası bir rolünü göstermiştir. Androjen reseptörleri, ejakülasyon refleksinin kontrolünde yer alan birkaç merkezi spinal ve süperspinal alanda eksprese edilir [55]. Ek olarak, erkek genital yolu, testosteron tarafından modüle edilen NO-PDE5 ve RhoA/ROCK yollarını eksprese eder [55].

3.4 Erkek hipogonadizminin sınıflandırılması ve nedenleri

Erkek hipogonadizmi, altta yatan sorunun kaynağına göre testis fonksiyon bozukluğunun bir sonucuysa primer, hipofiz veya hipotalamik işlev bozukluğundan kaynaklanıyorsa sekonder olarak sınıflandırılabilir (Tablo 2).

Primer hipogonadizm, hipergonadotropik hipogonadizm olarak da adlandırılır, çünkü hipofiz, merkezi uyarımı artırarak testis fonksiyon bozukluğunu telafi etmeye çalışır. Tersine, sekonder hipogonadizmde testisler, genellikle uygun olmayan şekilde normal veya düşük gonadotropin seviyeleri ile yetersiz şekilde uyarılır [5, 36]. Normal testosteron serum seviyeleri ve yüksek LH üretimi ile karakterize edilen kompanse veya subklinik bir hipogonadizm formu da bildirilmiştir [56]; bu durumun klinik önemi belirsizdir [56-58]. Son olarak, hipogonadizm, testosteron ve metabolitlerine karşı duyarlılığın/duyarsızlığın azalmasına yol açan çeşitli koşullardan da kaynaklanabilir [5, 36] (Tablo 2). Hipogonadizmin etiyolojisine dayanan bu sınıflandırma, klinisyenlerin uygun tedaviyi seçmesine izin verir. Sekonder hipogonadizmli hastalarda teorik olarak yeterli tedavi ile hem fertilite hem de testosteron normalizasyonu sağlanabilirken primer hipogonadizmde, hipotalamus-hipofiz-gonadal (HHG) aksın süpresyonu nedeniyle fertilite bozulduğu için sadece testosteron tedavisi düşünülebilir [5, 36] (Tablo 2). Bununla birlikte, hipogonadizm semptom ve bulgularının hastalığın orjin yerinden bağımsız olabileceği de bilinmelidir. Tersine, hipogonadizmin başlama yaşı klinik fenotipi etkileyebilir [37]. Buna göre, problem erken başladığında, örneğin fetal yaşam sırasında, klinik fenotip neredeyse tam bir dişi fenotipten (örneğin, androjen sentezini bloke eden tam androjen duyarsızlığı veya enzimatik kusurlar) virilizasyondaki çeşitli kusurlara kadar uzanabilir. Daha hafif bir merkezi (izole hipogonadotropik hipogonadizm [IHH]) veya periferik bir kusur (Klinefelter sendromu) nedeniyle hipogonadizmin pre-pubertal veya peri-pubertal görülmesi durumunda, genel bir önokoid fenotiple birlikte gecikmiş puberte olabilir. Son olarak, ergenlikten sonra ve özellikle yaşlanmayla birlikte hipogonadizm geliştiğinde semptomlar hafif olabilir ve semptomlar yaşlanma sürecinin kendisiyle karışabilir [5, 37].

2017'de Grossmann ve Matsumoto, fonksiyonel ve organik hipogonadizmi ayırt ederek yetişkin erkek hipogonadizminin yeni bir sınıflandırmasını önerdiler [59]. Buna göre, organik hipogonadizm, HHG aksını etkileyen kanıtlanmış herhangi bir patoloji ile karakterize edilir ve geleneksel ilaçlarla (yani, gonadotropinler veya testosteron tedavisi) tedavi edilmelidir. Tersine, fonksiyonel hipogonadizm, HHG aksında tanınan herhangi bir organik değişikliğin olmamasına dayanır ve öncelikle ilişkili komorbiditeyi çözerek veya iyileştirerek tedavi edilmelidir. Bu Kılavuzlar, yetişkin erkek hipogonadizminin onaylanmış uluslararası sınıflandırmasına atıfta bulunmaktadır.

Giderek artan sayıda kanıt, kadın ve erkeklerin benzer SARS-CoV-2 enfeksiyonu prevalansı göstermesine rağmen (COVID-19), erkeklerin genellikle kadınlara kıyasla daha kötü sonuçlar verdiğini göstermiştir [60]. Bunun altında yatan olası mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Testosteronun anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'nin (ACE2) doku ekspresyonunu ve bir transmembran proteaz serin 2'nin (TMPRSS2) transkripsiyonunu modüle edebileceğinin gösterilmesi, bu iki durumun virüs-hücre internalizasyonunda androjenlerin bir rol oynama olasılığını düşündürür. Bu durum yukarıda bahsedilen cinsiyet farklılıklarını açıklayabilir [61, 62]. İlginç bir şekilde, ortaya çıkan veriler, COVID-19'lu erkeklerde dolaşımdaki testosteron düzeylerinin yükselmesinden ziyade düşük seviyelerinin daha kötü klinik sonuçlarla ilişkili olduğunu gösteriyor [63-70]. Bu şaşırtıcı değildir, çünkü ACE2 testis de dahil olmak üzere çeşitli dokularda eksprese edilir ve ACE2 reseptörünün seminifer kanal hücrelerinin yanı sıra spermatogoni, leydig ve sertoli hücrelerinde mevcut olduğu gösterilmiştir. SARS-CoV-2 potansiyel olarak bozulmuş testosteron ve sperm üretimine katkıda bulunur [71, 72]. Ayrıca, virüsün testiste viral orşit gelişimini destekleyen lokal yoğun bir enflamatuar reaksiyona neden olabileceği, sonunda bir vaskülite veya testis hasarına ve bozulmuş testosteron üretimine katkıda bulunabilecek bir otoimmün tepkiye dönüşebileceği de öne sürülmüştür [71, 72].

Düşük testosteronun daha kötü COVID-19 sonuçlarına doğrudan katkıda bulunup bulunmayacağı hala yoğun bir tartışmanın nedenidir. Buna göre, virüs enfeksiyonunun akut fazındaki düşük testosteron seviyesi; üreme ve cinsellik gibi fiziksel durum kötüleştiğinde vücut için gereksiz görünen aktiviteleri azaltmak amacıyla gösterilmiş adaptif bir mekanizma olabilir. Geç başlayan hipogonadizm için de benzer düşünceler öne sürülmüştür [75]. Buna göre, COVID-19'un iyileşme aşamasındaki denekleri değerlendiren çalışmalar, vakaların çoğunda ya düzelmiş [76] ya da sürekli olarak düşük testosteron düzeylerini belgelemiştir [77]. Ayrıca, hastalığın akut döneminde testosteron tedavisinin rolü hakkında henüz bir bilgi mevcut değildir. Bununla birlikte, SARS-CoV 2 enfeksiyonundan iyileşen erkek denekler, sperm ve testosteron üretimindeki bozulma da dahil olmak üzere uzun vadeli androlojik sonuçları dışlamak için doğru bir şekilde izlenmelidir.

Tablo 2: Erkek hipogonadizminin sınıflandırılması

PRİMER GİPOGONADİZM (Hipergonadotropik – hipogonadizm)	
Konjenital ve gelişimsel bozukluklar	
Yaygın nedenler	Yaygın olmayan nedenler
Klinefelter sendromu	- Nadir kromozom anomalileri · XX erkek sendromu · 47 XYY sendromu · 48 XXYY sendromu - Trizomi 21 (Down sendromu) - Noonan sendromu - Otozomal translokasyon[1] - Testosteron biyosentezinin kusurları - KAH (testiküler adrenal rest tümörleri) - Cinsel gelişim bozuklukları (gonadal disgenezi) - LHR gen mutasyonları - Miyotonik distrofi (tip I ve II dahil) - Düzeltilmemiş kriptorşidizm (INSL3 ve LGR8 mutasyonları dahil) - Bilateral konjenital anorşi - Orak hücre hastalığı - Adreno-lökodistrofi
Edinsel bozukluklar	
İlaca bağlı	Lokal problemler
- Kemoterapi ajanları · Alkilleyici ajanlar · Metotreksat - Testosteron sentez inhibitörleri · Ketokonazol · Aminoglutetimid · Mitotan · Metirapon	- Bilateral cerrahi kastrasyon veya travma - Testis ışınlaması - Orşit (kabakulak orşiti dahil) - Otoimmün testis yetmezliği - Testis Torsiyonu - Alkolik / Siroz - Çevresel Toksinler
Hipotalamus/hipofiz etkisi olan sistemik hastalıklar/durumlar	
- Kronik sistemik hastalıklar* - Kronik organ yetmezliği* - Glukokortikoid fazlalığı (Cushing) sendromu)* - Yaşlanma* - HIV	- Maligniteler · Lenfoma · Testis kanseri - Omurilik yaralanması - Vaskülit - İnfiltratif hastalıklar (amiloidoz; lösemi)
SEKONDER HİPOGONADİZM (hipogonadotropik hipogonadizm)	
Konjenital ve gelişimsel bozukluklar	
Yaygın nedenler	Yaygın olmayan nedenler
- Hemokromatozis*	- Kombine hormon hipofiz eksikliği - İdiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm - (IHH) varyantları ile: · Normosmik İHH · Kallmann sendromu · İzole LH β gen mutasyonları · Prader-Willi Sendromu

Edinilmiş bozukluklar	
İlaca bağlı	Lokal problemler
- Östrojenler - Testosteron veya androjenik anabolik steroidler - Progestojenler (siproteron asetat dahil) - Hiperprolaktinemi indükleyen ilaçlar - Opiyatlar - GnRH agonisti veya antagonisti - Glukokortikoid	- Travmatik beyin hasarı - Hipofiz neoplazmı (mikro/makro-adenomlar) - Hipotalamus tümörleri - Hipofiz sapı hastalıkları - İyatrojenik - Cerrahi hipofizektomi - Hipofiz veya kraniyal ışınlama - İltihaplı ve enfeksiyöz hastalıklar · Lenfositik hipofizit · Hipofiz enfeksiyonları · Granülomatöz lezyonlar · Sarkoidoz · Wegener granülomatozu · Diğer granülomatozlar · Ensefalit - Langerhans histiyositoz - Lokalize problemlerin bir sonucu olarak hiperprolaktinemi (hipotalamus-hipofiz kitlesi)
Hipotalamus/hipofiz etkisi olan sistemik hastalıklar/durumlar	
- Kronik sistemik hastalıklar* · Tip 2 diyabetes mellitus/ Metabolik Sendrom/metabolik hastalıklar · HIV enfeksiyonu · Kronik organ yetmezliği · Kronik İnflamatuvar Artrit - Glukokortikoid fazlalığı (Cushing sendromu)* - Yeme bozuklukları* - Dayanıklılık egzersizi - Akut ve kritik hastalık - Yaşlanma*	- Omurilik yaralanması - Transfüzyona bağlı aşırı demir yüklenmesi (β-talasemi)
ANDROJEN DİRENCİ/AZALMIŞ TESTOSTERON BİYOAKTİVİTESİ	
Konjenital ve gelişimsel bozukluklar	
- Aromataz eksikliği - Kennedy hastalıkları (spinal ve bulbar kas atrofisi) ve CAG tekrarlarının diğer uzantıları - Kısmi veya tam androjen duyarsızlığı - 5α redüktaz tip II (5aR) eksikliği	

Edinilmiş bozukluklar	
İlaca bağlı	Lokal problemler
- İlaç kaynaklı AR blokajı - Steroidal antiandrojen · Siproteron asetat · Spironolakton - Steroid olmayan antiandrojen · Flutamid · Bikalutamid · Nilutamid - İlaca bağlı 5α redüktaz (5αR) aktivite blokajı - Finasterid - Dutasterid - İlaç kaynaklı ER blokajı - Klomifen - Tamoksifen - Raloksifen - İlaç kaynaklı aromataz aktivitesi blokajı - Letrozol - anastrozol - Eksemestan - Artan SHBG	- Çölyak hastalığı

** pirimer ve sekonder hipogonadizm ile sonuçlanan merkezi ve periferik seviyelere etki eden koşullar.*
[1] Farklı otozomal translokasyonlar, nadir görülen hipogonadizm ve kısırlık vakalarına neden olabilir.

3.5 Geç başlayan hipogonadizm

Testosteron üretimi yaşlanma ile azalır. EMAS çalışması, toplam testosteronda yıllık % 0.4 azalma ve serbest testosteronda (sT) yıllık% 1.3 düşüş bildirmiştir [8]. Geç başlayan hipogonadizm, bu fenomeni ve özellikle yetişkinlikte hipogonadizmin saptanmasını tanımlamak için sıklıkla kullanılan terimdir. Kanıtlar, ilişkili birkaç hastalığın ve kronik komorbiditenin, HHG aksını etkileyerek primer hipogonadizm veya daha sık olarak yetişkinlikte sekonder hipogonadizm gelişimine yol açabileceğini ve böylece testosteronun fizyolojik yaşa bağlı düşüşünü önemli ölçüde etkilediğini belgelemiştir. Massachusetts Male Aging Study (MMAS) üç farklı dalgasından elde edilen veriler birleştirilmiş (40-70 yaş arası 1.709 erkeği içeren popülasyona dayalı, gözlemsel bir çalışma) ve komorbidite ve obezitenin toplam, serbest ve biyo-aktif testosteron konsantrasyonlarını önemli ölçüde azalttığını, sigara içmenin ise artırma eğiliminde olduğunu göstermiştir [78]. Benzer şekilde, EMAS çalışmasından elde edilen veriler bu bulguları doğrulamaktadır [8, 57]. Bu verilere ve diğer kanıtlara dayanarak, fonksiyonel ve organik hipogonadizm kavramı ortaya çıkmıştır [59]. Fonksiyonel hipogonadizm tanısı, klasik (organik) bir etiyolojinin dışlanmasına dayanır. Fonksiyonel hipogonadizmin başlıca nedenleri obezite, komorbidite ve yaşlanmadır ve ilk ikisi çoğu vakayı oluşturmaktadır. Kronik inflamasyonda salınan enflamatuar sitokinler ve obezitede adipositokinler ve östradiol, HHG aksını baskılayabilir. 80 Yaşına kadar yaşlanmanın rolü nispeten küçük görünmektedir [59]. HHG aksı aktivitesinin baskılanmasının fonksiyonel olduğu ve kilo kaybı gibi ampirik önlemlerle potansiyel olarak geri dönüşümlü olduğu göz önüne alındığında, testosteron tedavisine duyulan ihtiyaç sorgulanmıştır [59].

3.5.1 Tanısal değerlendirme

Hipogonadal hastanın fenotipi, soruna neden olan etiyolojiden bağımsız olarak ortaya çıkar, ancak daha çok hipogonadizm başlangıç yaşından etkilenir. Androjen eksikliği tamamlandığında ve fetal yaşam sırasında geliştiğinde, semptomlar dramatik olabilir, neredeyse tam bir kadın fenotipinden (tam androjen duyarsızlığı veya androjen sentezini bloke eden enzimatik kusurlar) virilizasyon ve ambigus genitalyaya (mikropenis, hipospadias ve kriptorşidizm) kadar çeşitli kusurlar görülebilir [5, 36]. Genel bir önokoidal fenotiple (az vücut kılı, tiz ses ve küçük testisler, penis ve prostat) birlikte pubertede gecikme; daha hafif merkezi (izole HH) veya periferik defektler nedeniyle pre-pubertal veya peri-pubertal dönemde ortaya çıkan kusurların tipik bir örneğidir. (Klinefelter sendromunda olduğu gibi) [5, 36]. Yetişkinlikte hipogonadizm, özellikle fonksiyonel hipogonadizm ortaya çıktığında, semptomlar genellikle hafif olabilir, tanınması zor olabilir ve sıklıkla yaşlanma süreciyle [5, 36] veya kronik komorbidite ile karıştırılabilir. Yorgunluk, halsizlik ve enerji azalması gibi bazı spesifik olmayan klinik özellikler ve ayrıca cinsel bozukluk klinik belirtiler olabilir. EMAS çalışması, düşük libido, azalmış spontan ereksiyonlar ve ED dahil olmak üzere bu üçlü cinsel semptomun tipik olarak serum

testosteron seviyelerinde bir azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir [10]. Tersine, psikolojik ve fiziksel belirtiler daha az tanı koydurucudur [10].

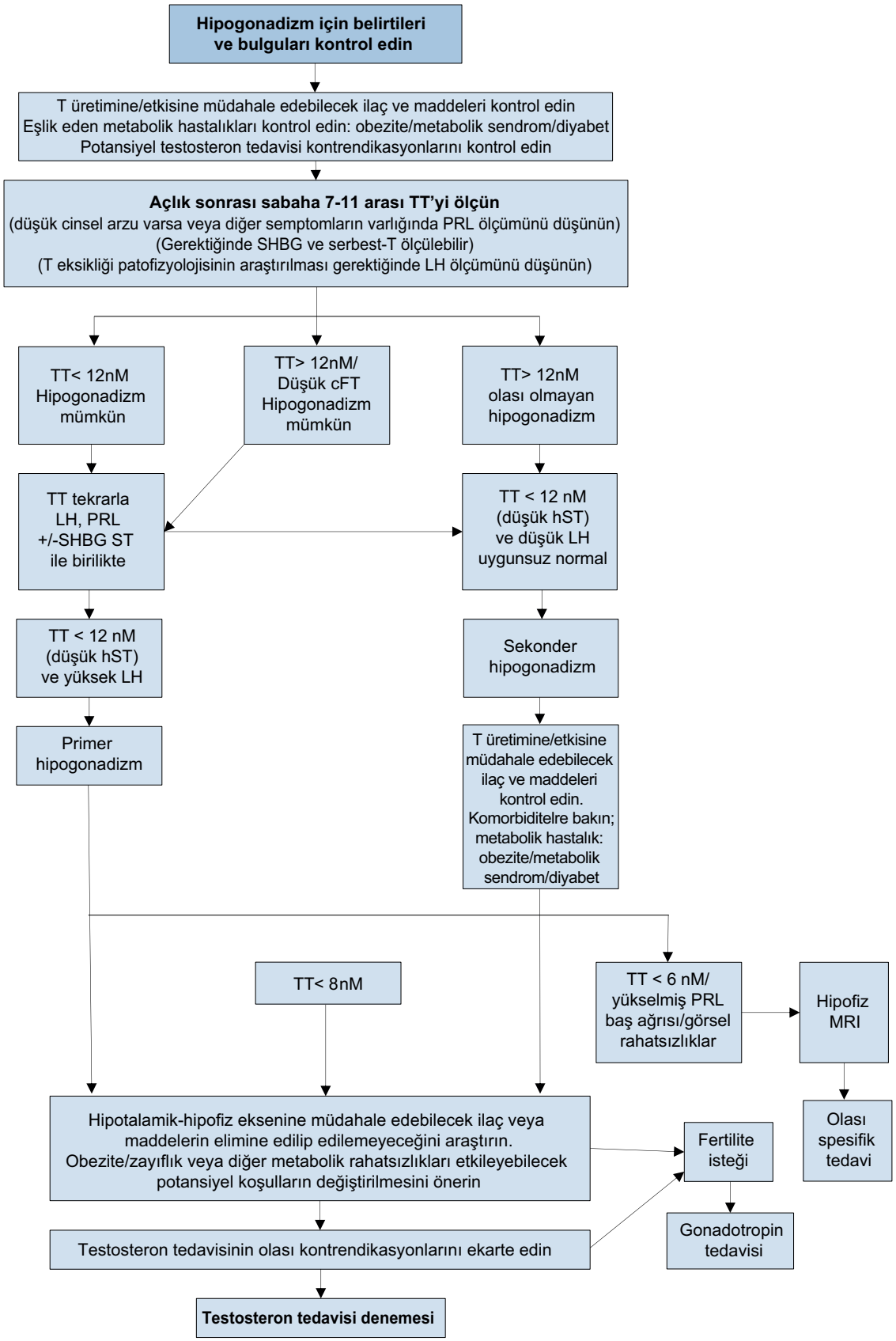
GBH tanısının, hipogonadizm ile tutarlı belirti ve semptomlar ile birlikte iki veya daha fazla kez ölçülen düşük sabah serum toplam testosteron düzeylerinin biyokimyasal kanıtlarını içerir. Testosteron seviyeleri, yaşlanan erkeklerde devam eden sirkadiyen bir varyasyon göstermektedir [79, 80]. Aynı şekilde, testosteron seviyeleri potansiyel olarak gıda alımından etkilenir [81]; bu nedenle, serum total testosteron açlık koşullarında ve sabahları (07.00 ile 11.00 saatleri arasında) ölçülmelidir. İlk ölçümde patolojik değer olması durumunda, herhangi bir testosteron tedavisine başlamadan önce kesinlikle doğrulayıcı bir ölçüm yapılmalıdır.

Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry (LC-MS / MS), seks steroid değerlendirmesi için altın standart ve en doğru yöntemi temsil eder; bununla birlikte, toplam testosteron değerlendirmesi için standartlaştırılmış otomatik platform immüno-tahlilleri, LC-MS / MS ile iyi bir korelasyon göstermektedir [82]. Tersine, mevcut immünoassayler sT'nin doğru bir tahminini sağlayamamaktadır; bu nedenle, bu yöntemlerle doğrudan fT değerlendirmesi önerilmemektedir ve kaçınılmalıdır [41]. (LC-MS / MS), sT tayini için standart yöntem olmaya devam etmektedir. Alternatif olarak, fT serum SHBG ve albümin seviyeleri dikkate alınarak spesifik matematiksel hesaplamalardan elde edilebilir [83]. (http://www.issam.ch/freetesto.htm).

Mevcut meta-analizlerden elde edilen veriler, başlangıç seviyeleri > 12 nmol / L (3.5 ng / mL) olduğunda testosteron tedavisinin etkisiz olduğunu belgelemiştir. Testosteron seviyeleri < 12 nmol/L olduğunda pozitif sonuçlar belgelenmiştir; bu, daha şiddetli hipogonadizm formları (< 8 nmol/L) olan semptomatik hastalarda daha yüksektir. Bu nedenle, 12 nmol/L, hipogonadal semptomların varlığında testosteron tedavisine başlamak için olası bir eşik olarak düşünülmelidir [84, 85]. Yukarıda bildirildiği gibi, gerçek androjen seviyelerini daha iyi tahmin etmek için; SHBG seviyelerine etki edebilecek klinik durumlar ile birlikte sT'nin değerlendirilmesi uygun görülmüştür (Şekil 2). Ne yazık ki, potansiyel klinik çalışmalara rağmen [86], sT için doğrulanmış eşikler mevcut değildir ve bu bir belirsizlik alanını temsil eder; bununla birlikte, bazı veriler < 225 pmol/L (6,5 ng/dL) sT düzeylerinin hipogonadal semptomlarla ilişkili olduğunu göstermektedir [10, 51, 87, 88].

Altta yatan koşulları doğru bir şekilde tanımlamak ve olası organik nedenleri dışlamak için patolojik total testosteron seviyeleri tespit edildiğinde LH ile birlikte prolaktin (PRL) seviyelerine de bakılmalıdır (Şekil 2). Libido üzerindeki olumsuz etkisi nedeniyle PRL, cinsel isteği azalmış hastalarda ilk basamak tarama olarak da kabul edilebilir. Ek olarak, hipofiz manyetik rezonans görüntüleme (MRI) taraması ve diğer hipofiz hormonu değerlendirmeleri, görme bozuklukları, baş ağrısı [89, 90] gibi spesifik semptomların varlığında veya hiperprolaktinemi doğrulandığında gereklidir. Sınırlı kanıt, yetersiz gonadotropin seviyeleri ile şiddetli hipogonadizm (< 6 nmol/L, 1.75 ng/mL) durumunda da hipofiz MRG yapılmasını önermektedir (Şekil 2) [89, 90].

Şekil 2: Geç Başlayan Hipogonadizmin Tanısal Değerlendirmesi



TT = total testesteron; hST = hesaplanmış serbest testosterone; PRL = prolaktin; SHBG = sex hormon-bağlayıcı globulin; LH = luteinleştirici hormon MRI: magnetik rezonans görüntüleme

3.5.2 Anamnez alma

GBH ile ilişkili spesifik semptomlar Tablo 3'te gösterilmiştir. Kriptorşidizm veya hipospadias için cerrahi müdahale öyküsü, olası konjenital defektler olarak dikkate alınmalıdır. Aynı şekilde kronik ve sistemik komorbiditeler de her hastada kapsamlı olarak araştırılmalıdır. HHG aksına potansiyel olarak müdahale eden ilaçların kullanımı ekarte edilmelidir (Tablo 2). Akut hastalıklar fonksiyonel hipogonadizm gelişimi ile ilişkilidir ve bu durumlarda serum total testosteron düzeylerinin belirlenmesinden kaçınılmalıdır. Bununla birlikte, yukarıda ayrıntılı olarak açıklandığı gibi, hipogonadal deneklerde daha kötü sonuçlar gösteren SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş hastalardan elde edilen son veriler, akut hastalık durumunda testosteronun rolünün açıklığa kavuşturulması gerektiğini göstermektedir [63, 91]. Hipogonadizmin taranması için bazı anketler veya strüktürel sorular geliştirilmiştir. Bunlar, hipogonadizmin biyokimyasal tanısını desteklemede veya testosteron tedavisi sonuçlarının değerlendirilmesinde klinik fayda gösterse de özgüllükleri zayıftır ve hipogonadal erkeklerin sistematik taraması için kullanılmamalıdır [92].

Tablo 3: GBH ile ilişkili spesifik semptomlar

	Seksüel semptomlar	Fiziksel semptomlar	Psikolojik semptomlar
Daha spesifik	- Azaltılmış libido - Erektil disfonksiyon - Azalmış spontan/sabah ereksiyonları	- Azalmış güçlü aktivite - Yürüme zorluğu> 1 km - Azalmış esneklik	-Düşük ruh hali/ruh hali sapması -Motivasyonun azalması -Tükenmişlik
Daha az spesifik	-Cinsel ilişki sıklığının azalması -Mastürbasyon sıklığının azalması -Gecikmiş boşalma	-Ateş basması -Azalmış enerji -Azalmış fiziksel güç / fonksiyon / aktivite	-Konsantrasyon veya belleksel zorluklar -Uyku bozuklukları

3.5.3 Fizik muayne

Obezite sıklıkla hipogonadizm (çoğunlukla fonksiyonel) ile ilişkili olduğundan, tüm bireylerde vücut kitle indeksinin (BMI) belirlenmesi ve bel çevresinin ölçülmesi şiddetle tavsiye edilir. Testis ve penis boyutu ve ayrıca sekonder seks karakterlerinin varlığı, genel androjen durumu hakkında faydalı bilgiler sağlayabilir. Ek olarak, üst segment/alt segment oranı (n.v. > 0.92) ve kol açıklığı-boy oranı (n.v. < 1.0), özellikle puberte öncesi hipogonadizm veya gecikmiş pubertesi olan kişilerde önokoid vücut şeklini belirlemek için faydalı olabilir. Son olarak, testosteron tedavisi (herhangi bir tip) öncesi prostat anormalliklerini dışlamak veya hipogonadizm şüphesini desteklemek için tüm hastalarda dijital rektal muayene (DRM) yapılmalıdır [93].

3.5.4 GBH'in tanısal değerlendirmesi için kanıtların ve önerilerin özeti

Kanıt özeti
Cinsel semptomlar, GBH ile ilişkili en spesifik semptomlardır.
GBH teşhisi, sürekli olarak düşük serum testosteron seviyeleri ile birlikte androjen eksikliğinin spesifik belirti ve semptomlarına dayanmalıdır.
Fonksiyonel hipogonadizm, yetişkinlikte testosteron üretimini bozabilen komorbidite/eşzamanlı ilaçların bir sonucudur. Fonksiyonel hipogonadizm tanısı, hipogonadizmin organik nedenleri ekarte edildikten sonra konulan dışlanma tanısıdır.

Öneriler	Güç derecesi
Testosteron üretimine/etkisine müdahale edebilecek eşlik eden hastalıkları, ilaçları ve maddeleri kontrol edin.	Güçlü
Total testosteron sabah (07:00 ve 11:00 saat) ve açken güvenilir bir laboratuvar testi ile ölçülmelidir.	Güçlü
Total testosteron <12 nmol/L ise testosteron tedavisine başlamadan önce testi en az iki ayrı durumda tekrarlayın.	Güçlü
12 nmol/L toplam testosteron (3.5 ng/mL), geç başlayan hipogonadizmi (GBH) teşhis etmek için güvenilir bir eşik değerdir.	Güçlü
Gerekli durumda seks hormonu bağlayıcı globulin ve serbest testosteron hesaplamasını düşünün	Güçlü
Hesaplanan serbest testosteron < 225 pmol/L, GBH teşhisi için olası bir sınır değer olarak önerilmiştir.	Zayıf
Primer ve sekonder hipogonadizm ayırıcı tanısı için luteinize edici hormon ve folikül uyarıcı hormon serum düzeylerini analiz edin	Güçlü
Cinsel istekte azalma (veya diğer düşündürücü işaretler/semptomlar) ve düşük veya düşük normal testosteron varsa prolaktin (PRL) ölçümünü düşünün.	Güçlü
Yüksek PRL veya bir hipofiz kitlesinin spesifik semptomları ve/veya diğer ön hipofiz hormon eksikliklerinin varlığı ile sekonder hipogonadizmde hipofiz manyetik rezonans görüntüleme (MRI) yapın.	Güçlü
Sekonder şiddetli hipogonadizmde (toplam testosteron < 6 nmol/L) hipofiz MRG yapın.	Zayıf

3.5.5 GBH'li erkeklerin taranması için öneriler

Öneriler	Güç Derecesi
Sadece semptomatik erkeklerde geç başlayan hipogonadizm (GBH (T2DM dahil)) için tarama yapın.	Güçlü
Düşük özgüllüğe sahip olduklarından GBH için sistematik tarama için yapılandırılmış anketleri ve soruları kullanmayın.	Güçlü

3.6 GBH Tedavisi

3.6.1 GBH tedavisi için endikasyonlar ve kontrendikasyonlar

Spesifik kontrendikasyonları olmayan semptomatik hipogonadizmi (total testosteron < 12 nmol/L) olan hastalar, testosteron tedavisi almak için uygun adaylardır (Tablo 4).

Mutlak kontrendikasyonlar tedavi edilmemiş meme ve prostat kanseridir (PCa). Akut kardiyovasküler olayların yanı sıra kontrolsüz veya kötü kontrol edilen konjestif kalp yetmezliği ve şiddetli alt üriner sistem semptomları (AÜSS) [Uluslararası Prostat Semptom Skoru (IPSS) skoru> 19] diğer kontrendikasyonları temsil eder, çünkü uzun vadeli etkileri hakkında yeterli bilgi yoktur [66]. Venöz tromboembolizm için pozitif bir aile öyküsü, teşhis edilmemiş trombofili-hipofibrinoliz durumunu dışlamak için daha fazla analiz gerektirir [94]. Bu hastalar testosteron tedavisine başlamadan önce dikkatli bir şekilde araştırılmalıdır. Hematokrit (HCT)> %54 olması, herhangi bir olası kardiyovasküler komplikasyondan kaçınmak için klinik duruma bağlı olarak testosteron tedavisinin kesilmesini, dozun azaltılmasını, formülasyonun değiştirilmesini gerektirmelidir. Bazal HTC (%48-50) olan hastalarda, özellikle kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) veya Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSAS) olan yüksek riskli erkeklerde tedavi sırasında patolojik artışları önlemek için testosteron tedavisine başlamadan önce dikkatlice değerlendirilmelidir. Framingham Kalp Çalışması, HCT > %48'in artan koroner arter hastalığı (KAH) ve mortalite riski ile ilişkili bir durumu temsil ettiğini ve kardiyovasküler bozukluklarla ilişkili olduğunu göstermiştir [95]. Son olarak, testosteron tedavisi gonadotropin ve endojen testosteron üretimini ve ayrıca spermatogenezi baskılar. Bu nedenle, testosteron tedavisi fertilitesini korumak isteyen bireylerde kontrendikedir [96]. Sekonder hipogonadizm, düşük veya uygun olmayan şekilde normal gonadotropin seviyeleri ile karakterizedir; bu nedenle, doğurganlık isteniyorsa FSH ve LH analogları tedavide etkindir.[97].

Tablo 4: Testosteron tedavisinin ana kontrendikasyonları

Kesin kontraendikasyonlar	Lokal olarak ilerlemiş veya metastatik prostat kanseri (PCa) erkek meme kanseri Aktif çocuk sahibi olma arzusu olan erkekler Hematokrit > %54 Kontrolsüz veya kötü kontrol edilen konjestif kalp yetmezliği
Rölatif kontraendikasyonlar	IPSS puanı > 19 Temel hematokrit %48-50 Ailede venöz tromboembolizm öyküsü

*3.6.2 **Testosteron tedavisi sonuçları***

3.6.2.1 Cinsel işlev bozukluğu

Cinsel kaygılar hipogonadal hastanın ana semptomlarıdır [5, 10, 98, 99]. Tutarlı bir kanıt topluluğu, hipogonadal erkeklerde testosteron tedavisinin (total testosteron < 12 nmol/L) cinsel yaşamın çeşitli yönleri üzerinde yararlı bir etkiye sahip olabileceğini göstermektedir; aksine, ögonadal erkeklerde cinsel işlev bozukluğunu tedavi etmek için testosteron tedavisini kullanmanın yararlarına dair bir kanıt yoktur [53, 85, 100, 101]. Cinsel işlev üzerindeki yararlı etki, kullanılan spesifik testosteron formülasyonlarından daha çok testosteron seviyesinin normalleşmesiyle ilişkili görünmektedir [101, 102].

Sonuç değerlendirmesi için olası bir araç olarak Uluslararası Erektil Fonksiyon İndeksi'ni (IIEF) [103] kullanan sadece plasebo kontrollü RKÇ'lerin yakın tarihli bir meta-analizi, testosteron tedavisinin erektil fonksiyonu önemli ölçüde iyileştirdiğini göstermiştir ve şiddetli hipogonadizmi olan hastaların (yani total testosteron < 8 nmol/L) hafif hipogonadizmi olan hastalardan (yani total testosteron < 12 nmol/L) daha çok iyileşme elde etme olasılığının yüksek olduğu görülmüştür. Cinsel istek için de benzer sonuçlar gözlemlendi; bununla birlikte, metabolik komorbiditenin (diyabet ve obezite gibi) varlığı bu semptomların iyileşmesini azaltmıştır. Özellikle, tek başına testosteron tedavisi; hafif ED'li hastalarda klinik olarak daha etkili sonuç vermiştir [85]. İlişki, orgazm ve genel memnuniyet gibi diğer cinsel işlev parametrelerinin tümü plaseboya kıyasla iyileşmiştir [85]. Diyabet gibi komorbiditesi olan erkekler, testosteron tedavisinden sonra cinsel işlev açısından genellikle orta düzeyde iyileşmeler gösterir ve etkinliği artırmak için potansiyel olarak eşzamanlı fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri (PDE5I'ler) gerektirebilir [5, 101]. Bununla birlikte, testosteron tedavisi ve PDE5I'lerin kombine kullanımından elde edilen spesifik faydalı etki tam olarak açık değildir [53]. Benzer şekilde, testosteron tedavisinin diğer ED ilaç tedavileri ile birlikte kullanımı ile ilgili bilgiler eksiktir [5, 101].

The Sexual Function Trial of the Testosterone Trials (TTrials) (testosteron tedavisine ilişkin en büyük plasebo kontrollü denemelerden biridir) ve yaşlı (> 65 yaş) hipogonadal erkeklerde 12 cinsel aktivite ölçümünün 10'unda, özellikle cinsel ilişki sıklığı, mastürbasyon ve gece ereksiyonlarında (PDQ-Q4 ile ölçülmüş) tutarlı iyileşmeler belgelemiştir [104]. İyileşmenin derecesi serum tT, sT ve östradiol düzeylerindeki artışla orantılı olduğu gösterildi, ancak bir eşik düzeyi göstermek mümkün değildi [105]. T2DM'Lİ veya T2DM'SİZ MetS'li 220 erkek üzerinde yapılan bir çalışmada, libido ve cinsel doyumda iyileşme, IIEF puanlarında yükselme ve cinsel sorunlar bildiren erkeklerde cinsel işlevin düzeldiği bulunmuştur [24].

3.6.2.2 Vücut kompozisyonu ve metabolik profil

Geç başlayan hipogonadizmi olan hastalarda, testosteronu normal olan hastalara kıyasla daha yüksek oranda yağ kütlesi mevcuttur [88]. Düşük testosteron viseral adipoziteyi arttırır, aynı zamanda karaciğer ve kaslarda lipidlerin birikmesine yol açar ve ateroskleroz ile ilişkilidir [19]. Yayınlanmış bazı veriler, testosteron tedavisinin vücut yağ yüzdesini azalttığını ve yağsız kütleyi artırdığını göstermektedir [106]. Testosteron tedavisinin ayrıca bel çevresini, vücut ağırlığını ve VKİ'yi azalttığı ve bu etkilerin 12 aylık tedaviden sonra daha baskın olduğu bulunmuştur [106-108]. İki yıl boyunca yapılan T4DM randomize kontrollü çalışma, testosteron tedavisi ve yaşam tarzı programındaki erkeklerin; tek başına bir yaşam tarzı programındaki erkeklere kıyasla bel çevresi, toplam ve abdominal yağ kütlesinde daha fazla azalma, toplam ve kol kas kütlesinde artış ve baskın olmayan eldeki gücün arttığını bildirmiştir [30]. Vücut ağırlığında azalmaya yönelik bir trend vardı, ancak bu anlamlı sonuçlara yaklaşmış, ancak anlamlılığa ulaşmamıştır. Bu durum muhtemelen kas kütlesindeki artışın yanı sıra yağ kütlesindeki azalma ile açıklanmaktadır. Bununla birlikte, önceki çalışmaların sonuçlarının esas olarak kayıt ve gözlemsel çalışmalardan elde edildiği kabul edilmelidir. Testosteron verilen hastaların rastgele seçilmemiştir ve seçim yanlılığı riskinden dolayı önemli sınırlamaları vardır. Buna göre, RKÇ'lerden elde edilen veriler, vücut ağırlığında herhangi bir değişiklik olmaksızın sadece yağ kütlesi ve yağsız kütlede aynı miktarda bir değişim göstermiştir [84].

3.6.2.3 Duygudurum ve bilişsel durum

Birkaç gözlemsel çalışma, depresif belirtiler, düşük yaşam kalitesi ve hipogonadizm arasında bir ilişki olduğunu belgelemiştir [109, 110]. Bununla birlikte, hipogonadizm ile depresyon insidansı arasındaki spesifik ilişki hala belirsizdir [110]. Sadece birkaç plasebo kontrollü RKÇ, depresif semptomları iyileştirmede testosteron tedavisinin rolünü araştırmıştır. TTrials'dan elde edilen veriler, testosteron tedavisinin ruh halini ve depresif semptomları iyileştirdiğini gösterdi [104]. Bununla birlikte, nihai etki boyut olarak küçüktü. Bu veriler doğrultusunda, 27 RKÇ'den 1.890 hipogonadal (başlangıç toplam testosteron < 12 nmol/L veya fT < 225 pmol/L) erkekleri içeren mevcut çalışmaların en büyük meta-analizi, testosteron tedavisinin olumlu etkisinin özellikle daha hafif semptomları olan hastalarda belirgin olduğunu göstermiştir [111]. T2DM'de testosteron tedavisine ilişkin BLAST çalışması, depresyonu olan erkeklerin, depresyonu olmayan erkeklere kıyasla cinsel işlev bozukluğu semptomlarına yanıt verme olasılığının daha düşük olduğunu bildirmiştir [29].

Testosteron tedavisinin yaşam kalitesi üzerindeki etkisine ilişkin sağlam veriler sınırlıdır. Her ne kadar son meta analizler testosteron tedavisinin plaseboya göre önemli bir etkisi olduğunu öne sürse de, çalışmaların hasta sayısı az ve heterojenitesi yüksektir, bu nedenle etkinin bilimsel değeri düşüktür [102, 112].

Bilişsel bozukluğu olan hastalarda testosteron tedavisinin rolü daha da belirsizdir. TTrials, bilişsel işlevin çeşitli yönlerinin olası gelişimini değerlendirmek için yaşa bağlı hafıza bozukluğu olan 493 kişide testosteron tedavisinin etkisini değerlendirdi. Bununla birlikte, nihai sonuçlar, bilişsel işlevi iyileştirmede testosteron tedavisinin herhangi bir yararlı etkisini gösteremedi [104].

3.6.2.4 Kemik

Kanıtlar, kemik mineralizasyonu için dolaşımdaki seks steroidlerinin normal aralıkta olması gerektiğini göstermektedir [113]. Hafif hipogonadizm ile osteopeni/osteoporoz arasındaki olası ilişki zayıfken, şiddetli hipogonadizm (toplam testosteron < 3.5 nM) hastanın yaşından bağımsız olarak sıklıkla kemik kaybı ve osteoporoz ile ilişkilidir [113]. İki bağımsız meta-analiz, testosteron tedavisinin kemik mineral yoğunluğu (KMY) üzerinde olumlu bir etkisi olduğunu ve en yüksek etkinin lomber düzeyde olduğunu göstermiştir [114, 115]. Benzer şekilde, TTrials ve T4DM çalışmalarından elde edilen veriler, testosteron tedavisinin hipogonadal yaşlanan erkeklerde KMY'yi artırdığını doğruladı. TTrial lomber düzeyde trabeküler kemikte artmış KMY buldu [104], oysa T4DM çalışması kortikal kemikte daha büyük artışlar bildirdi [116]. Kalça ve omurga KMY'sindeki değişiklikler her iki çalışmada da benzerdi. Bununla birlikte, mevcut veriler, tek başına testosteron tedavisinin kırık riski üzerindeki etkisini belirlemek için yetersizdir [113]. Yüksek kırık riski olan hipogonadal hastalarda antirezorptif tedaviye ek olarak testosteron tedavisinin kullanımı netlik kazanmamıştır. Bu nedenle, kemik kırığı açısından yüksek risk taşıyan hipogonadal erkeklerde anti-rezorptif tedavi ilk seçenek tedavi olmalıdır. Antirezorptif tedavi ve testosteron tedavisinin kombinasyonu, yalnızca hipogonadizm ile ilişkili hastalıklarla birlikte önerilmelidir.

3.6.2.5 Canlılık ve fiziksel güç

Testosteronun kas büyümesini ve gücünü arttırmadaki rolü iyi bilinmektedir. Bu nedenle androjenik anabolik steroidler (AAS), sporda fiziksel performansı artırmak için performans arttırıcı ajanlar olarak kullanılmıştır [117]. Bu bağlamda, hipogonadal erkeklerde testosteron tedavisinin kas kütlesini arttırdığı ve yağ kütlesini azalttığı, ancak nihai ağırlık üzerinde sınırlı etkileri olduğu gösterilmiştir [84]. Bu kanıtlara rağmen, hareket kısıtlılığı olan yaşlı erkeklerde testosteron tedavisinin rolü belirsizliğini koruyor. Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi 1999-2004 [118] dolaşımdaki genel testosteron seviyeleri ile fiziksel aktivite miktarı arasında herhangi bir ilişki tespit edemedi. Bununla birlikte, obez olmayan erkekler arasında, en yüksek fiziksel aktiviteye sahip olanların, en düşük aktiviteye sahip olanlara göre düşük veya düşük normal testosteron seviyelerinde olma olasılığı önemli ölçüde daha düşüktü. TTrials çalışması, testosteron tedavisinin, 6 dakikalık yürüyüşte; yürüme mesafesinini 50metreden daha fazla arttıran hasta sayısının önemli ölçüde arttırmadığını göstermiştir. Fiziksel fonksiyon denemesine katılanların yürüdüğü mesafedeki mutlak artış da anlamlı bulunmamıştır [104]. Bununla birlikte, TTrials popülasyonunun tamamı düşünüldüğünde, bu iki parametre üzerinde mütevazi olmasına rağmen anlamlı bir pozitif etki rapor edilmiştir [104]. Benzer veriler Vitality Trial'den [104] elde edildi.

3.6.2.6 Testosteron replasman tedavisi sonuçları için kanıt ve önerilerin özeti

Kanıt özeti
Testosteron tedavisi, hipogonadal erkeklerde hafif ED ve libidoyu iyileştirebilir.
Testosteron tedavisi, ilişki sıklığı, orgazm ve genel memnuniyet dahil olmak üzere diğer cinsel semptomları iyileştirebilir.
Testosteron tedavisi benzer şekilde yağsız kütleyi artırabilir, yağ kütlesini azaltabilir ve insülin direncini iyileştirebilir.
Testosteron tedavisi kiloyu, bel çevresini ve lipid profilini iyileştirebilir.
Testosteron tedavisi, hipogonadal erkeklerde daha hafif depresif semptomları iyileştirebilir.
Testosteron tedavisi kemik mineral yoğunluğunu iyileştirebilir, ancak kırık riskiyle ilgili bilgiler eksiktir.

Öneriler	**Güç derecesi**
Ögonadal erkeklerde testosteron tedavisinin kullanımı endike değildir.	Güçlü
Semptomatik hipogonadizm ve hafif erektil disfonksiyonu (ED) olan hastalarda testosteron tedavisini birinci basamak tedavi olarak kullanın.	Güçlü
Daha iyi sonuçlara yol açabileceğinden, daha şiddetli ED formlarında fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri ve testosteron tedavisinin kombinasyonunu kullanın.	Zayıf
Şiddetli depresif semptomlar ve osteoporoz için geleneksel tıbbi tedavileri kullanın.	Güçlü
Vücut kompozisyonunu iyileştirmek, ağırlığı azaltmak ve kardiyo-metabolik profile fayda sağlamak için testosteron tedavisi kullanmayın	Zayıf
Yaşlanan erkeklerde biliş canlılığını ve fiziksel gücü artırmak için testosteron tedavisi kullanmayın.	Güçlü

3.6.3 ***Tedavi seçimi***

3.6.3.1 Yaşam tarzı faktörleri

Yukarıda bildirildiği gibi, fonksiyonel hipogonadizm sıklıkla obezite ve metabolik bozukluklarla ilişkilidir [119]. Bu nedenle, kilo kaybı ve yaşam tarzı değişiklikleri, hipogonadizmi olan tüm aşırı kilolu ve obez erkekler için ilk yaklaşım olmalıdır. Bir meta-analiz, düşük kalorili bir diyetin, total testosteron ve sT'yi artırarak, östrojenleri azaltarak ve normal gonadotropin dolaşım seviyelerine geri dönerek obezite ile ilişkili sekonder hipogonadizmi tersine çevirebildiğini belgelemiştir [120]. Bu, testosterondaki artışın kilo kaybıyla önemli ölçüde ilişkili olduğunu gösteren yakın zamanda güncellenmiş bir meta-analizde doğrulanmıştır [121 Fiziksel aktivite ile de benzer sonuçlar alınabilir, bu planlanan egzersiz süresi ve elde edilen kilo kaybı ile ilişkilidir [121]. Bununla birlikte, düşük kalorili bir diyet ve fiziksel aktiviteden sonra gözlenen testosteron düzeylerindeki artışın düşük seviyede olduğu kabul edilmelidir (1-2 nmol) [120, 121]. Ayrıca kaybedilen kiloların %60-86'sının 3 yıl sonra, %75-121'inin ise 5 yıl sonra geri kazanıldığı bilinmelidir [122]. Bariatrik cerrahi ile daha büyük bir testosteron artışı sağlanabilir, bu da kilo kaybının derecesine bağlı olarak ortalama 10 nmol / L'lik bir artışla sonuçlanır [121]. Yaşam tarzı değişiklikleri obezitenin yönetiminin önemli bir bölümünü temsil eder; Bununla birlikte, bazı kanıtlar, tek başına yaşam tarzı değişiklikleriyle karşılaştırıldığında, testosteron tedavisi ile tedavi edilen obez erkeklerin, testosteron eksikliği ile ilişkili semptomlarının hafifletilmesinden en fazla fayda sağladığını, tedavi edilmeyenlerin ise fayda sağlamadığını göstermektedir [97]. Semptomatik hipogonadal erkeklerde yaşam tarzı müdahaleleri ve testosteron tedavisinin kombinasyonunun daha iyi sonuçlara yol açabileceğini gösteren sınırlı kanıt vardır [88]. Yukarıda açıklanan T4DM çalışması, yaşam tarzı müdahalesi ile 2 yılı aşkın testosteron tedavisinin, bel çevresini ve toplam ve karın yağ içeriğini azaltmada tek başına yaşam tarzı müdahalesinden daha üstün olduğunu göstermiştir. Tek başına yaşam tarzı müdahalesine kıyasla vücut ağırlığında anlamlı bir azalma olmadığı gösterilmiştir [30].

3.6.3.2 Medikal preperatlar

Birkaç testosteron formülasyonu mevcuttur (Tablo 5). Farklı testosteron ürünleri arasında doğrudan karşılaştırmalar hala eksiktir. Testosteron tedavisi adayları, mevcut tüm testosteron preparatlarının olası riskleri ve yararları hakkında yeterince bilgilendirilmelidir. Nihai seçim klinik duruma, testosteron formülasyonunun mevcudiyetine ve hasta ihtiyaç ve beklentilerine dayanmalıdır [123].

3.6.3.2.1 Oral formlar

Testosteronun uzun zincirli bir yağ asidi ile esterleştirilmesi (testosteron undekanoat; TU), testosteronun karaciğer metabolizmasını geçerek lenfatik sistem yoluyla bağırsak tarafından emilmesini sağlar. Bu formülasyon 1970'lerden beri oleik asitte mevcuttur ve ilacın bozulmadan oda sıcaklığında muhafaza edilmesi için yakın zamanda bir hint yağı ve propilen glikol laurat (TU kapakları) karışımı içinde yeniden formüle edilmiştir [123]. Ana sınırlama, diyet yağ içeriğine güçlü bir şekilde bağlı olan zayıf biyoyararlanımla ilgilidir [123]. Son zaman-

larda, FDA çoklu kapsül kuvvetlerinde (158 mg, 198mg ve 237 mg) ve çoklu doz kuvvetlerinde (158 mg, 198 mg, 237 mg, 316mg ve 396 mg) olan sıvı dolu softgel kapsülü içeren yeni bir oral TU formülasyonunu onayladı. Bu da oral kullanılabilirliği artırdı. (https://www.fda.gov/media/110187/download, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/ label/2019/206089s000lbl.pdf). Yaklaşık 4 aylık bir çalışmada (NCT02722278), TU formülasyonunu alan kayıtlı 166 hipogonadal erkekten 145'i (%87) tedavinin sonunda normal ögonadal aralıkta ortalama toplam testosteron konsantrasyonuna sahipti. (https://www.fda.gov/media/110187/ download). Bununla birlikte, TU caps bileşiği Avrupa'da mevcut değildir.

Mesterolon, oral uygulama için mevcut bir 5α-DHT türevidir. DHT ile birlikte, mesterolon östrojenlere dönüştürülemez ve yalnızca sınırlı bir süre ve ağrılı jinekomasti varlığı gibi belirli endikasyonlar için kullanılabilir. Bununla birlikte, tam bir testosteron biyoaktivite spektrumunun olmaması, uzun süreli kullanımını güçlü bir şekilde sınırlar [123].

3.6.3.2.2 Parenteral formlar

Enjekte edilebilir testosteron preparatları yarı ömürlerine göre sınıflandırılabilir (Tablo 5). Testosteron propiyonat, çoklu fraksiyonlanmış dozlar (genellikle her 2-3 günde bir 50 mg) gerektiren kısa süreli bir ester formülasyonudur, bu durum kullanımı büyük oranda sınırlar [123]. Cypionate ve enanthate-T esterleri, 2-4 haftada bir uygulama gerektiren kısa süreli formülasyonlardır. Karışık testosteron esterleri (TU, izokaproat, fenil propiyonat, propionat - Sustanon®) içeren ve testosteronun dolaşıma daha yumuşak bir şekilde salınmasını sağlayan bir formülasyon bazı ülkelerde mevcuttur. Bu eski formülasyonların kullanımı, plazma testosteron konsantrasyonlarındaki geniş dalgalanmalarla ilişkilidir ve genellikle hastalar tarafından rahatsız edici olarak bildirilir ve potansiyel olarak polisitemi gibi olumsuz etkilere neden olur [123, 124]. Daha uzun ömürlü bir TU enjekte edilebilir formülasyon yaygın olarak mevcuttur [123]. Altı haftalık bir yükleme dozunun ardından başlangıçta her 12 haftada bir 1.000 mg'lık bir dozda normal stabil testosteron düzeylerinin korunmasına izin verir ve iyi bir güvenlik/yarar profiline sahiptir, ancak seviyeleri terapötik aralıkta (genellikle > 12 ve < 18 nmol/L) korumak için 3-5 enjeksiyondan sonra enjeksiyon öncesi seviyeye bağlı olarak 10-14 haftalık bir sıklığa ayarlanabilir [123, 125].

3.6.3.2.3 Transdermal testosteron preparatları

Mevcut transdermal formülasyonlar arasında, testosteron jelleri en sık kullanılan preparatlardır. Jel, stratum corneum tarafından hızlı bir şekilde emilir, deri altı dokularda, testosteronun tek bir günlük uygulamadan sonra 24 saat boyunca sürekli olarak verildiği bir rezervuar oluşturur. Bu formülasyonların, mükemmel bir güvenlik profili ile serum testosteron düzeylerini normalleştirdiği gösterilmiştir [123]. Spesifik cihazların ve cilt geliştiricilerin piyasaya sürülmesi, ilaçların cilde daha iyi nüfuz etmesine ve böylece potansiyel yan etkilerin azalmasına neden olmuştur. Lokal cilt yan etkileri, geleneksel testosteron yamaları ile karşılaştırıldığında sınırlıdır, ancak potansiyel olarak cilt yüzeyi ile yakın temas sırasında testosteron transferine izin verir. Giysi giyerek veya jeli genellikle dokunulmayan cilt yüzeylerine (örneğin iç uyluk yüzeyi) uygulayarak risk azaltılabilir [123]. Uygulanan toplam jel miktarını ve cilt üzerinde kalan kalıntı miktarlarını azaltmak için, testosteron jelin %1,62-2'lik bir konsantrasyonuna sahip yeni formülasyonları piyasaya sürülmüştür [123]. Başka bir transdermal testosteron formülasyonu, ölçülü bir doz aplikatörü kullanılarak günde bir kez koltuk altına uygulanması gereken topikal, alkol bazlı bir testosteron (%2) solüsyonu içerir [123]. Bu testosteron formülasyonu Avrupa'da mevcut değildir. Testosteron dozunu optimize etmek için testosteron seviyeleri izlenmelidir. Yeterli terapötik seviyeler için referans olarak emilen testosteronun tepe seviyesini kullanmak için jel uygulamasından 2-4 saat sonra kan alınması en iyisidir. Uygulamadan sonra testosteron seviyeleri değişebilir ve özellikle bazen, istemeden, damar delinme bölgesi üzerindeki cilt jel tarafından kontamine olabileceğinden ve yanlış yüksek sonuçlara yol açabileceğinden, tekrar eden ölçümler gerekebilir.

Bazı Avrupa ülkelerinde DHT, hidroalkolik %2,5 jel olarak mevcuttur. Hızla emilir, 2-3 gün içinde sabit bir duruma ulaşır. Mesterolon için bildirilene benzer şekilde, DHT aromatize değildir ancak jinekomasti ve mikrofallus gibi belirli durumların tedavisinde faydalı olabilir [123].

3.6.3.2.4 Transmukozal formlar

3.6.3.2.4.1 Transbukkal testosteron preparatları

Testosteronun transbukkal formulasyonları birçok ülkede hala mevcuttur. Üst diş etlerine günde iki kez uygulama gerektiren sürekli salınımlı mukoadhezif bukkal-testosteron tabletinden oluşur. Tablet ağızda tamamen çözülmez ve 12 saat sonra çıkarılmalıdır. Bu formülasyonun, diş eti ödemi, kabarma ve diş eti iltihabı dahil olmak üzere minimal veya geçici lokal problemlere neden olur ancak fizyolojik aralık içindeki testosteron seviyelerini geri kazandırdığı kanıtlanmıştır [123].

3.6.3.2.4.2 Transnazal testosteron preparatları
ABD ve Kanada dahil olmak üzere bazı ülkelerde intranazal uygulama için bir jel mevcuttur. Belirli bir ölçülü doz pompası kullanılarak günde iki veya üç kez uygulama gerektirir. Uygulama hızlıdır, invaziv değildir, uygundur ve diğer topikal ürünlerle gözlenen ikincil transferi önler [123].

3.6.3.2.5 Cilt altı depo form
ABD, İngiltere ve Avustralya'da mevcut olan testosteron peletlerinin implantasyonu, 4-7 ay süren mevcut en uzun testosteron formlarıdır. Bununla birlikte, prosedür invazivdir ve hastalar için çekici olmayabilir [123].

3.6.3.2.6 Anti-östrojenler
Seçici östrojen reseptörü (ER) modülatörleri (SERM'ler) ve aromataz inhibitörleri (AI) dahil olmak üzere anti-östrojenler, fonksiyonel sekonder hipogonadizmi veya idiyopatik kısırlığı olan erkeklerde testosteron seviyelerini ve doğurganlığı eski haline getirmek için etiket dışı tedaviler olarak önerilmiştir. Östrojenler tarafından HHG aksının aşağı regülasyonunu önleyerek çalışırlar ve bu nedenle özellikle obezite ve metabolik bozuklukları olan erkeklerde faydalıdır [121]. İkinci durumda hipotez, yağ dokusunun fazlalığının artmış aromataz aktivitesine ve östrojen seviyelerine yol açması ve HHG'nin bozulmasına neden olmasıdır [119]. Varsayılan etki mekanizmaları nedeniyle, sağlam bir HHG aksı gerektirirler ve HHG aksının organik hasarı nedeniyle primer hipogonadizm veya sekonder hipogonadizmde çalışamazlar. ER'leri hedef dokuya bağlı olarak bir agonist veya antagonist etki ile bağlayan her iki tip SERM ve androjenlerin aromataz ile östrojenlere dönüştürülmesini önleyen AI klinik uygulamada kullanılmıştır [123]. Şimdiye kadar yayınlanan kanıtlar zayıftır; tüm bu ürünler etiket dışı tedavilerdir ve SERM'ler, venöz damarlar üzerindeki agonistik etkilerinden dolayı erkekleri venöz tromboembolizm gelişimine yatkın hale getirebilir [123]. Bu bağlamda, veriler eksik olmasına rağmen, hastalar potansiyel olarak artmış venöz tromboembolizm riski konusunda uyarılmalıdır. Bu ajanların uzun süreli kullanımı, kemik yoğunluğunun azalmasına ve osteoporozun gelişmesine yol açarak potansiyel olarak kırık riskini artırabilir.

3.6.3.2.7 Gonadotropinler
Anti-östrojenlerin kullanımıyla ilgili yukarıda belirtilen sınırlamalar göz önüne alındığında, babalık isteyen sekonder hipogonadizmi olan erkeklerde gonadotropin tedavisi standart olarak düşünülmelidir (Tablo 5) [123]. Tedavi, gebe kadınların idrarından saflaştırılan insan koryonik gonadotropin (hCG) kullanımına dayanmaktadır. Pahalı rekombinant hCG (rhCG) ve LH (rLH) formülasyonları klinik avantajlar sunmaz [123]. Mevcut kanıtların bir meta analizine göre, kombine tedavi daha iyi sonuçlar verdiğinden, hCG FSH ile birlikte uygulanmalıdır. Rekombinant hCG'ye benzer şekilde, rekombinant FSH (rFSH), üriner türevli preparasyonlara kıyasla herhangi bir avantaj sunmuyor gibi görünmektedir [125]. Gonadotropinlerin kullanımına ilişkin daha fazla ayrıntı Bölüm 10'da verilmektedir.

Tablo 5: Hipogonadizm tedavisi için mevcut preparatlar

Formulasyon	Kimyasal yapı	t 1/2	Standard dozaj	Avantajları	Dezavantajları
GONADOTROPİNLER					
Human chorionic gonadotrophin (HCG)					
Ekstraktif	Gebe kadınların idrarından saflaştırılmış HCG	?	1,000-2,000 IU Haftada 3	Ucuz	Haftada birden fazla uygulama gerektirmesi
Rekombinant	İnsan rekombinant HCG	?	Erkekler için veri yok	?	
Luteotropic hormone (LH)					
Rekombinant	İnsan rekombinant LH	?	Erkekler için veri yok	?	
Follikül stimüle edici hormon (FSH)					
Ekstraktif	Gebe kadınların idrarından saflaştırılmış FSH	?	75-150 IU Haftada 3	Ucuz	Kullanım sıklığı
Rekombinant	İnsan rekombinant FSH	?	75-150 IU Haftada 3		Kullanım sıklığı

TESTOSTERON PREPARATLARI					
Oral					
Testosteron undecanoate	17-α-hydroxylester	4 saat	120-240 mg günde 2-3 kez	- Karaciğer tutulumu az - Oral alınması - Değiştirilebilir dozaj	- Diyetteki yağ içeriğine bağlı olarak öngörülemeyen emilim - Yemeklerle birlikte alınmalıdır
Mesterolon	1α-methyl-4, 5α-dihydro- testosterone	12 saat	50-100 mg günde 2-3 kez	- Oral alınması - Değiştirilebilir dozaj - Jinekomastide kullanılabilir.	- Aromatize değil
Parental					
Testosterone enanthate	17-α-hydroxy-lester	4-5 gün	250 mg 2-3 hafta bir	- Düşük maliyetli - Olumsuz etkiler durumunda ilacın kesilmesine izin veren kısa etkili preparat	- Dolaşımdaki testosteron seviyelerinde dalgalanmalar - Çoklu enjeksiyonlar - Göreceli polisitemi riski
Testosterone cypionate	17-α-hydroxy-lester	8 gün	200 mg 2-3 haftada bir	- Düşük maliyetli - Olumsuz etkiler durumunda ilacın kesilmesine izin veren kısa etkili preparat	- Dolaşımdaki testosteron seviyelerinde dalgalanmalar - Çoklu enjeksiyonlar - Göreceli polisitemi riski
Testosterone propionate	17-α-hydroxy-lester	20 saat	100 mg 2 günde 1	- Düşük maliyetli - Olumsuz etkiler durumunda ilacın kesilmesine izin veren çok kısa etkili preparat	- Dolaşımdaki testosteron seviyelerinde dalgalanmalar - Çoklu enjeksiyonlar - Göreceli polisitemi riski
Testosterone ester miks Propionate (30mg) Phenylpropionate (60 mg) Isocaproate (60 mg) Decanoate (100 mg)	4-androsten-3-o-ne- 17 beta-hydroxy- androst-4-en-3-one	4-5 gün	250 mg 3 haftada 1	- Düşük maliyetli - Olumsuz etkiler durumunda ilacın kesilmesine izin veren kısa etkili preparat	- Dolaşımdaki testosteron seviyelerinde dalgalanmalar - Çoklu enjeksiyonlar - Göreceli polisitemi riski
Hint yağı içinde Testosterone undecanoate	17-α-hydroxy-lester	34 gün	1,000 mg 10-14 haftada 1 *750 mg 10 haftada 1	- Dalgalanma olmadan kararlı durum testosteron seviyesi - Uzun ömürlü - Daha az sıklıkta uygulama	- Enjeksiyon bölgesinde ağrı - Uzun etkili olduğu için kesilmesi durumunda etkiler devam eder
Surgical implants	Native testosterone	--	4-6 200 mg 6 aya kadar kalıcı implantlar	- Uzun süreli ve sabit serum testosteron seviyesi	- Yerleşim invaziv -Lokal enfeksiyon riski

TRANSDERMAL					
Testosterone patches	Native testosterone	10 saat	50-100 mg/ gün	Dalgalanma olmadan kararlı durum testosteron seviyesi	- Cilt tahrişi - Günlük yönetim
Testosterone gel 1-2%	Native testosterone	6 hours	50-100 mg/ gün	Dalgalanma olmadan kararlı durum testosteron seviyesi	- Yakın temas sırasında olası transfer - Günlük yönetim
Underarm testosterone (testosterone solution 2%)	Native testosterone	?	60-120 mg/ gün	Dalgalanma olmadan kararlı durum testosteron seviyesi	- Yakın temas sırasında olası transfer - Günlük yönetim
Dihydro- testosterone gel 2.5%	Native dihydro- testosterone	?	34-70 mg/ gün	- Dalgalanma olmadan kararlı durum testosteron seviyesi - Jinekomastide kullanılabilir.	- Yakın temas sırasında olası transfer - Günlük yönetim - Aromatize değil
TRANSMUCOSAL					
Testosterone buccal system	Native testosterone	12 saat	60 mg Günde 3	Dalgalanma olmadan kararlı durum testosteron seviyesi	- Olası ağız tahrişi - Günde iki kez dozlama - Hoş olmayan tat
Testosterone nasal	Native testosterone	6 saat	33 mg Günde 3	Kararlı durum testosteron seviyesi	- Nazal irritasyon

3.6.3.3 GBH'de tedavi seçimi için kanıt ve önerilerin özeti

Kanıt özeti
Düşük kalorili bir diyet ve düzenli fiziksel aktivite ile elde edilen kilo kaybı, testosteron seviyelerinde düşük miktarda bir artışla ile sonuçlanır.
Testosteron jelleri ve uzun etkili enjekte edilebilir TU, en iyi güvenlik profiline sahip T preparatlarını oluşturmaktadır.
Gonadotropin tedavisi, sekonder hipogonadizmi olan erkeklerde doğurganlığı yeniden sağlamak için kullanılabilir.

Öneriler	**Güç derecesi**
Tespit edildiğinde, hipogonadizmin organik nedenlerini (örn. hipofiz kitleleri, hiperprolaktinemi, vb.) tedavi edin.	Güçlü
Yaşam tarzını iyileştirin ve kilo vermeyi tavsiye edin (örn. obezite); mümkün olduğunda, testosteron üretimini bozabilecek eş zamanlı ilaçları kesin; testosteron tedavisine başlamadan önce komorbiditeleri tedavi edin	Zayıf
Hastaları herhangi bir tedavi seçeneğinin beklenen yararları ve olumsuz etkileri hakkında tam olarak bilgilendirin. Testosteron preparatını yalnızca tam olarak bilgilendirilmiş hastalarla ortak bir karar sürecinde seçin.	Güçlü
Testosteron tedavisinin amacı, genç erkekler için serum testosteron konsantrasyonunu ortalama normal aralığa getirmektir.	Zayıf
Tedaviye bağlı yan etkiler durumunda tedavinin ayarlanabilmesi veya durdurulabilmesi için ilk tedaviye başlarken uzun etkili depo uygulaması yerine testosteron jelleri kullanın.	Zayıf

3.7 Hipogonadizm yönetiminde güvenlik ve takip

3.7.1 Hipogonadizm ve fertilite sorunları

Hipogonadizmin farmakolojik yönetiminin amacı, testosteron düzeylerini artırmaktır. İlk seçenek, eksojen testosteron vermektir. Bununla birlikte, eksojen testosteron, hipogonadizmin klinik semptomları üzerin-

de faydalı bir etkiye sahipken, hipofiz bezi tarafından gonadotropin salgılanmasını engelleyerek, spermatogenez ve sperm hücresi olgunlaşmasının bozulmasına neden olur [126]. Bu nedenle, testosteron tedavisi, doğurganlık tedavisi arayan hipogonadal erkeklerde kontrendikedir [96]. Sekonder hipogonadizm mevcut olduğunda, gonadotropin tedavisi normal testosteron seviyelerini koruyabilir ve sperm üretimini geri sağlayabilir [5].

3.7.2 ***Erkek meme kanseri***

In vitro ve in vivo çalışmalar, meme kanseri büyümesinin testosteronun farklı mekanizmalar ile E2'ye dönüşümünden önemli ölçüde etkilendiğini açıkça belgelemiştir [127]. Buna göre, SERM'lerin kullanımı bu kanserin yönetiminde hala önemli bir terapötik seçeneği temsil etmektedir [127]. Erkek meme kanseri için başarıyla tedavi edilen hastalarda testosteron tedavisinin rolü hakkında hiçbir bilgi mevcut değildir; bu nedenle tedavi edilmiş ve aktif erkek meme kanseri hastalarda, testosteron tedavisi mutlak kontrendikedir.

3.7.3 ***Alt üriner sistem semptomları/bening prostat hiperplazisi***

Prostat büyümesinin androjenlerin varlığına bağlı olduğu varsayımına dayanarak, tarihsel olarak testosteron tedavisi, Bening prostat hiperplazisinden (BPH) etkilenen hastalarda AÜSS'yi ağırlaştırma olasılığına ilişkin bazı endişeleri gündeme getirmiştir [93, 128]. Bununla birlikte, klinik öncesi ve klinik veriler, yüksek androjen düzeylerinden ziyade düşük düzeylerinin mesane kapasitesini azaltabileceğini, doku histolojisini değiştirebileceğini ve düz kasın bağ dokusuna oranını azaltabileceğini ve böylece üriner dinamikleri bozabileceğini göstermiştir [93, 128].

Altı ay boyunca testosteron tedavisi gören 60 hasta üzerinde yapılan bir denemede, prostat spesifik antijen (PSA) seviyesindeki artışa rağmen IPSS ile ölçülen depolama semptomlarında önemli ölçüde iyileşme gözlendi. İşeme sonrası rezidüel idrar ve prostat hacminde önemli bir farklılık göstermedi. Tedavi öncesi daha büyük prostatın olması AÜSS gelişmesi için prediktiftir [129]. Sekiz yıl boyunca testosteron tedavisi gören 428 erkek üzerinde yapılan uzun süreli bir çalışma, IPSS'de önemli iyileşmeler görülürken, maksimum akış hızında (Qmax) ve rezüdü idrar hacminde hiçbir değişiklik olmadığını ve aynı zamanda prostat hacminde önemli bir artış olduğunu göstermiştir [130]. Üç yıllık takibi olan 999 hastayı içeren Erkeklerde Hipogonadizm Kayıt (RHYME) defterinden alınan benzer veriler, tedavi edilmeyen hastalarla karşılaştırıldığında testosteron tedavisi gören erkeklerde PSA seviyelerinde veya toplam IPSS'de herhangi bir fark göstermedi [131]. Benzer sonuçlar, 15 merkezden 432 hipogonadal erkekten veri toplayan bir İtalyan kayıt defterinde (SIAMO-NOI) bildirilmiştir [132]. Meta-analizler, testosteron veya plasebo ile tedavi edilen hastalar arasında AÜSS'de önemli değişiklikler bulmamıştır [133-139]. En son literatüre göre, BPH/AÜSS'li hipogonadal hastalarda testosteron tedavisinden vazgeçmek için hiçbir neden yoktur ve androjen uygulamasından sınırlı yarar olduğuna dair kanıtlar vardır. Tek endişe, şiddetli AÜSS'si (IPSS > 19) olan hastalarla ilgilidir, çünkü bunlar genellikle RKÇ'lerden hariç tutulur, bu nedenle bu grupta testosteron tedavisinin uzun vadeli güvenlik verileri sınırlıdır [93].

3.7.4 ***Prostat kanseri (PCa)***

Önemli sayıda gözlemsel çalışma, dolaşımdaki yüksek testosteron seviyeleri ile PCa arasında herhangi bir ilişki göstermemiştir [140]. Buna karşılık, düşük testosteron seviyeleri ile PCa riski arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar, çok düşük fT seviyesine sahip erkeklerin düşük ila orta dereceli PCa geliştirme riskinin azaldığını, ancak yüksek dereceli PCa geliştirme şansının önemli ölçüde azalmadığını bulmuştur [140]. Bu tuhaf model aynı zamanda Sağlık Profesyonelleri Takip Çalışması, Prostat Kanseri Önleme Çalışması (PCPT) ve Dutasterid Tarafından Prostat Kanseri Olaylarının Azaltılması (REDUCE) gibi çalışmalarda değişen önem dereceleriyle rapor edilmiştir [141].

Yirmi yedi plasebo kontrollü RCT'yi içeren en son meta-analiz, bir yıl boyunca testosteron tedavisini takiben artan PSA seviyelerine dair hiçbir kanıt bulamadı. PCa oluşumunu bildiren 11 çalışma göz önüne alındığında, meta-analiz PCa riskinde artış olduğuna dair hiçbir kanıt bulamadı. Bununla birlikte, 1 yıllık takip, PCa geliştirme riskleri hakkında kesin sonuçlar çıkarmak için çok kısa olarak kabul edilebilir. Ayrıca, analiz > 1 yıllık takip süresi olan çalışmalarla sınırlıydı, ancak PSA düzeylerinde anlamlı bir değişiklik ya da PCa riskinde artış bulunmadı [134]. Testosteron tedavisi alan >1.000 hasta ile üç bağımsız kayıt çalışmasında 5 yıllık medyan takipten sonra, PCa oluşumu genel popülasyonda bildirilen insidans oranının her zaman altında kalmıştır [142]. Benzer sonuçlar, testosteron tedavisi ile tedavi edilen 10.311 erkek ve medyan takip süresi 5,3 yıl olan 28.029 kontrolü içeren daha yakın tarihli bir büyük gözlemsel çalışmada rapor edilmiştir [143]. Aynı çalışma, kontrollere kıyasla en yüksek testosteron tedavisi kümülatif doz maruziyetinde erkeklerde PCa riskinin azaldığını da göstermiştir [143].

PCa'da tedavi olan hastalarla ilgili olarak, tekrarlama ve ilerleme riski açısından güvenlik henüz belirlenmemiştir. Literatürde sınırlı veri mevcuttur ve çoğu vaka serisi kesin sonuçlara varmak için yeterli veri sağlamamaktadır (örn. yetersiz takip, küçük örneklemler, kontrol kollarının olmaması, çalışma popülasyonunda ve tedavi rejiminde heterojenlik, vb.) [144]. Daha yakın zamanlarda yapılan çalışma, 13 çalışmadan 608 hastayı

içeriyordu. Bu hastaların 109'unda yüksek riskli PCa öyküsü mevcuttu ve 1-189.3 aylık takip süresi mevcuttu [145], testosteron tedavisinin biyokimyasal nüks riskini artırmadığını öne sürdü, ancak eldeki kanıtlar yetersiz olduğundan veri yorumunu sınırlıydı [145]. Benzer sonuçlar, 21 çalışmadan elde edilen büyük meta-analiz sonucunda da görüldü [146]. Analiz edilen çalışmaların çoğunun Gleason skoru <8 olan düşük riskli hastaları içerdiğini bilmek gerekir [145].

Sonuç olarak, son literatür, testosteron tedavisi gören hipogonadal erkeklerde PCa riskinin artmasını desteklememektedir. İlerlemiş PCa'lı erkeklerde testosteron uygulamasından kaçınmak zorunlu olsa da, PCa'dan kurtulanlarda androjen uygulamasının güvenliğine ilişkin uzun vadeli prospektif veriler yetersiz [146], Bu durumda semptomatik hipogonadal erkekleri tedavi etme seçiminde dikkatli olunmalıdır. Spesifik olarak, hastalara testosteron tedavisinin bu ortamdaki uzun vadeli etkilerinin hala bilinmediği ve daha fazla araştırma gerektirdiği konusu akılda tutulmalıdır. Testosteron tedavisine başlamadan önce gizli bir PCa saptanmazsa, testesteron tedavisi 6-9 aylık tedaviden sonra PSA'da erken bir artışla saptanan kanserin maskesini kaldırabilir. Güvenliliğe ilişkin kanıta dayalı güçlü verilerin olmaması nedeniyle, daha önce PCa tedavisi görmüş semptomatik hipogonadal erkeklerde testosteron tedavisinin olası kullanımı hastalarla tamamen tartışılmalı ve düşük riskli bireylerle sınırlandırılmalıdır.

3.7.5 ***Kardiyovasküler Hastalık***

Kanıtlar, hipogonadal erkeklerin artmış KVH riskine sahip olduğunu göstermektedir [75, 147]. GBH'nin aterosklerozun bir nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu net olarak belirlenmemiştir. Geç başlayan hipogonadizm, santral obezite, insülin direnci ve hiperglisemi, dislipidemi (yüksek total kolesterol, LDL-kolesterol, trigliseritler ve düşük HDL-kolesterol), protrombotik eğilim ve kronik inflamatuar durum gibi KV risk faktörleri ile ilişkilidir [147]. Ateroskleroz, HHG aksından testosteron salınımını baskıladığı bilinen proinflamatuar sitokinleri dolaşıma salan kronik inflamatuar bir hastalıktır. MetS ve/veya T2DM'li erkeklerde testosteron tedavisine ilişkin RKÇ'lerden elde edilen kanıtlar, azalmış santral yağlanma, insülin direnci, total kolesterol ve LDL-kolesterol ve dolaşımdaki sitokinlerin baskılanması dahil olmak üzere KV riskte bazı faydalar olduğunu göstermektedir [14, 23-25, 29, 147]. Bununla birlikte, bu çalışmaların belirsiz doğası nedeniyle, spesifik semptomların dışındaki endikasyonlar için testosteron tedavisi önerilemez.

Yayınlanmış veriler, GBH'nin tüm nedenlere ve KVH'ye bağlı mortalitede bir artış ile ilişkili olduğunu göstermektedir [12, 148-151]. Bu çalışmalar, hipogonadizmin kardiyovasküler morbidite [138] ve mortalite [152] için bir risk faktörü olduğu sonucuna varan bir meta-analiz tarafından desteklenmektedir. Daha da önemlisi, anjiyografik olarak kanıtlanmış koroner hastalığı olan ögonadal erkeklere kıyasla düşük testosteronlu erkeklerin erken ölüm riskinin iki kat daha fazla olmasıdır [147]. Boylamsal popülasyon çalışmaları, normal aralığın üst çeyreğinde testosteronu olan erkeklerin, alt üç çeyrekte testosteronu olan erkeklere kıyasla daha az KV olay sayısına sahip olduğunu bildirmiştir [148]. PCa için androjen deprivasyon tedavisi, artan KVH ve ani ölüm riski ile bağlantılıdır [153]. İki uzun süreli epidemiyolojik çalışma, serum testosteron düzeyleri yüksek olan erkeklerde azalmış KV olay bildirmiştir [154, 155]. Erektil disfonksiyon bağımsız olarak KVH ile ilişkilidir ve aterosklerozlu erkeklerde ilk klinik tablo olabilir.

Hipogonadizmi ve/veya ED'si olan erkeklerin altta yatan KVH'ye sahip olabileceği bilgisi, KV risk profillerinin bireysel olarak değerlendirilmesini sağlamalıdır. Önceden kardiyovasküler hastalığı olan erkeklerde ve androjen deprivasyon tedavisi alan hastalarda bireysel risk faktörleri (örn. yaşam tarzı, diyet, egzersiz, sigara, hipertansiyon, diyabet ve dislipidemi) değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir. Kardiyovasküler riskin azaltılması birinci basamak klinisyenleri tarafından yönetilebilir, ancak hastalara testosteron tedavisi reçete eden klinisyenler tarafından KV olaylar açısından uygun şekilde danışmanlık verilmelidir [98]. Uygunsa, risk sınıflandırması ve eşlik eden hastalıkların tedavisi için kardiyologlara sevk edilebilirler.

Testosteron tedavisinin CV sonuçlarını etkileyip etkilemediğine dair net bir cevap veren hiçbir RKÇ yoktur. Yaşlı erkeklerde TTrial (n=790) [156], TIMES2 (n=220) [24], MetS ve T2DM'li erkeklerde BLAST çalışmaları ve yaşlı erkeklerde pre-frail ve frail çalışması- T4DM çalışması- Majör Advers Kardiyovasküler Olaylarda (MACE) herhangi bir artış göstermedi [24, 27, 30, 156, 157]. Bu bağlamda MACE, KV ölüm, ölümcül olmayan akut miyokard enfarktüsü, akut koroner sendromlar, inme ve kalp yetmezliğinin bir bileşimi olarak tanımlanmaktadır. Testosteron ile tedavi edilen, kalp hastalığı olduğu bilinen erkeklerde 3 ila 12 ay arasında yapılan randomize kontrollü çalışmalar, MACE'de bir artış bulmadı, ancak kardiyak iskemi, anjina ve fonksiyonel egzersiz kapasitesinde iyileşme bildirdi [158-160]. Geniş bir kohort çalışması (n=20, 4.857 erkek), ne transdermal jellerin ne de intramüsküler testosteronun, yaygın kardiyovasküler hastalığı olan veya olmayan (ortalama takip süresi 4.3 yıl) erkeklerde artan kardiyovasküler sonuç riski ile ilişkili olmadığını bulmuştur [161]. Avrupa İlaç Ajansı (EMA), "AB Üye Devletlerini temsil eden bir düzenleyici kurum olan Karşılıklı Tanıma ve Ademi Merkeziyetçilik Prosedürleri için Koordinasyon Grubu-İnsan (CMDh), hormon eksikliği olan erkeklerde (hipogonadizm olarak bilinen bir durum) testosteron ile kalp sorunları riskinin arttığına dair tutarlı bir kanıt bulunmadığı konusunda

hemfikirdir. Bununla birlikte, ürün bilgileri, güvenlikle ilgili mevcut en güncel kanıtlara ve erkekleri bu ilaçlarla tedavi etmeden önce testosteron eksikliğinin belirti ve semptomlar ve laboratuvar testleri ile teyit edilmesi gerektiğine dair uyarılar doğrultusunda güncellenmelidir [162].

Genel olarak, MACE konusuna gelince, çalışmalardan elde edilen mevcut veriler, 3 yıla kadar testosteron tedavisi ile artmış risk olmadığını göstermektedir [163-166]. Halen yayınlanan kanıtların ağırlığı, hipogonadizm tanısı konan erkeklerde testosteron tedavisi sonrası testosteron düzeyleri normal seviyeye gelen hastalarda tedavinin MACE üzerinde nötr veya faydalı etkilere sahip olduğunu bildirmiştir.

3.7.5.1 Kalp Yetmezliği

Testosteron tedavisi, sıvı yüklenmesine neden olabileceği için, ciddi kronik kalp yetmezliği olan erkeklerde kontrendikedir. On iki ay süren bazı çalışmalar, orta derecede kronik kalp yetmezliği olan erkeklerin, orta-normal aralıktaki testosteron seviyelerine ulaşacak şekilde düşük dozlarda testosteron tedavisinden yararlanabileceğini göstermiştir [159, 169, 170]. Kronik kalp yetmezliği olan erkeklerde hipogonadizm tedavisine karar verilirse, hastanın klinik değerlendirme ve düzenli olarak hem testosteron hem de hematokrit ölçümleri ile dikkatli bir şekilde takip edilmesi esastır. İlginç bir gözlem, tedavi edilmemiş hipogonadizmli, kalp yetmezliği olan erkeklerde yeniden hastaneye yatış ve ölüm oranını arttırmasıdır [171].

3.7.6 ***Eritrositoz***

Yüksek hematokrit, testosteron tedavisinin en yaygın yan etkisidir. Eritropoezin uyarılması, oksijenin testosterona duyarlı dokulara (örneğin, çizgili, düz ve kalp kası) verilmesini artıran normal bir biyolojik eylemdir. Normal hematokrit aralığının üzerindeki herhangi bir yükselme, genellikle testosteron tedavisinin başlamasından 3 ila 12 ay sonra ortaya çıkar. Bununla birlikte, polisitemi, testosteron dozundaki bir artıştan, topikalden parenteral uygulamaya geçişten veya hematokritte bir artışla (örn., solunum veya hematolojik hastalıklar) bağlantılı olabilen komorbidite gelişiminden sonra da ortaya çıkabilir.

Hematokrit artışının %54'e kadar çıkmasının herhangi bir yan etkiye neden olduğuna dair bir kanıt yoktur. Hematokrit %54'ü aşarsa, testosterondan bağımsız olarak, KV olaylar ve mortalitede zayıf ilişkili bir artış vardır [95, 172-174]. Bu çalışmalar, sigara ve solunum yolu hastalıkları dahil herhangi bir sekonder polisitemi nedeni olan hastalara dayandığından, ilişkiler karmaşıktır. Sadece testosteronun neden olduğu eritrositozlu erkeklerde spesifik bir çalışma yapılmamıştır.

Üç büyük çalışma, testosteron tedavisinin artan venöz tromboembolizm riski ile ilişkili olduğuna dair herhangi bir kanıt göstermemiştir [175, 176]. Bununla birlikte, bir çalışma, artan riskin testosteron tedavisinin başlamasından 6 ay sonra zirveye ulaştığını, ardından sonraki dönemde azaldığını gösterdi [177]. Hiçbir çalışma hematokrit, testosteron ve/veya E2 düzeylerinin izlenip izlenmediğini bildirmedi. Yüksek endojen testosteron veya E2 seviyeleri, venöz tromboembolizm riski ile ilişkili değildir [178]. Bir çalışmada 42 vakada venöz tromboembolizm bildirilmiştir ve bunların 40'ında altta yatan bir trombofili (faktör V Leiden eksikliği, protrombin mutasyonları ve homosisteinüri dahil) tanısı konmuştur [179]. Kronik stabil anjinası olan erkeklerde testosteron tedavisini konu alan bir RKÇ'de, doku plazminojen aktivatörü veya plazminojen aktivatör inhibitörü-1 enzim aktivitesi veya fibrinojen düzeylerinin değerlendirilmesi yoluyla pıhtılaşma üzerinde herhangi bir yan etki görülmemiştir [180]. Testosteron tedavisine ilişkin RKÇ'lerin bir meta-analizi, venöz tromboembolizmin sıklıkla altta yatan teşhis edilmemiş trombofili-hipofibrinoliz bozukluklarıyla ilişkili olduğunu bildirmiştir [94]. Bununla birlikte, başka bir meta-analiz ve randomize kontrollü çalışmaların sistematik incelemesi, testosteron replasman tedavisinin artmış venöz tromboembolizm riski ile ilişkili olmadığını bulmuştur [181]. Testosteron tedavisi başlangıcında, hematokritin seviyesi, normalin üst sınırına yakınsa, yüksek bir hematokrit oluşması daha olasıdır. Testosteron tedavisinde yüksek hematokrit için ek riskler, başlangıçta sigara içme veya solunum koşullarını içerir. Daha yüksek hematokrit, topikal formülasyonlardan ziyade parenteral formülasyonlarda daha yaygındır. Önceden KVH'si olan erkeklerde, testosteron tedavisine başlamadan önce kesin hipogonadizm teşhisi konulmalıdır ve tedavi sırasında testosteronun yanı sıra hematokritin izlenmesinde ekstra dikkatli olunması önerilir.

Komorbidite veya akut KV veya venöz tromboembolizm yokluğunda yükselmiş hematokrit, testosteron dozunun azaltılması, formülasyonun değiştirilmesi veya yükselmiş hematokritin çok yüksek olması durumunda flebotomi ile (500 mL) yönetilebilir. Genellikle testosteron tedavisini durdurmaya gerek yoktur.

3.7.7 ***Obstrüktif Uyku Apnesi***

Testosteron tedavisinin uyku apnesinin başlamasına veya kötüleşmesine neden olabileceğine dair bir kanıt yoktur. Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı (CPAP) ve testosteron jeli ile kombine tedavi, obstrüktif uyku apnesinin tedavisinde tek başına CPAP'tan daha etkiliydi [182]. Bir RKÇ'de, şiddetli uyku apnesi olan erkeklerde

testosteron tedavisi, plaseboya kıyasla 7 haftalık tedaviden sonra oksijen satürasyon indeksinde ve gece hipoksemisinde bir azalma bildirdi, ancak bu değişiklik 18 haftalık tedaviden sonra belirgin değildi ve başlangıç testosteron seviyeleri ile bir ilişkisi yoktu [183].

3.7.8 ***Takip***

Testosteron tedavisi, erkeklerde hipogonadizm semptomlarını ve belirtilerini zamana bağlı olarak hafifletir. TTrials, testosteron tedavisinin, başladıktan 3 ay sonra cinsel semptomları iyileştirdiğini açıkça göstermiştir [104]. Meta-analizlerden de benzer sonuçlar elde edilmiştir [53, 94]. Bu nedenle ilk değerlendirme 3 aylık tedaviden sonra planlanmalıdır. Hastanın özelliklerine ve biyokimyasal test sonuçlarına göre diğer değerlendirmeler 6 ay veya 12. ayda planlanabilir (aşağıya bakınız). Tablo 6, testosteron tedavisi sırasında izlenmesi gereken klinik ve biyokimyasal parametreleri özetlemektedir.

Trial, genç erkekler için serum testosteron konsantrasyonunu normal aralıkta tutmak için tasarlandı (280-873 ng / dL veya 9.6-30 nmol / L) [104]. Bu yaklaşım, iyi bir fayda/risk oranı ile sonuçlanmıştır. Takip sırasında da benzer bir yaklaşım düşünülebilir. Testosteron düzeylerinin değerlendirilmesi için doğru zamanlama, kullanılan preparat tipine göre değişir (Tablo 5). Testosteron eritropoezin [124] ve prostat büyümesinin [93] düzenlenmesinde rol oynar, bu nedenle testosteron tedavisi öncesinde ve sırasında PSA ve hematokrit değerlendirmesi zorunlu olmalıdır. Ancak, <40 yaş erkeklerde PCa riskinin düşük olduğunun bilinmesi önemlidir. Benzer şekilde, 70 yaş üstü erkeklerde PCa için ölüm riskinin, takip etmeyi gerektirecek kadar yüksek olduğu düşünülmemektedir [184]. Bu nedenle, testosteron tedavisi sırasında <40 veya> 70 yaşlarındaki erkeklerde PSA ve DRM tayini yoluyla PCa taraması halen tartışılmalıdır.

Temel ve en azından yıllık olarak gliko-metabolik profil değerlendirmesi, özellikle fonksiyonel hipogonadizmin yönetiminde makul bir değerlendirme olabilir. Testosteron tedavisi, düşük veya orta kırık riski olan hipogonadal erkeklerde faydalı olabilir [113]; bu nedenle, özellikle daha şiddetli hipogonadizmi olan hastalarda, başlangıçta ve testosteron tedavisinden 18-24 ay sonra dual energy X-ray absorptiometry (DEXA) kemik taraması da düşünülebilir [113].

Dijital rektal muayene, normal PSA değerlerine sahip erkeklerde bile bulunabilen prostat anormalliklerini tespit edebilir. Bu nedenle, başlangıçta ve testosteron tedavisi sırasında tüm erkeklerde DRM zorunludur.

PSA artışı veya prostat anormallikleri nedeniyle testosteron tedavisini durdurma veya prostat biyopsisi yapma kararı, yerel PCa kılavuzlarına dayanmalıdır. Testosteron tedavisi sırasında hematokritin >%54'lük herhangi bir artışının, özellikle yüksek riskli bireylerde venöz tromboembolizm ve KVH dahil potansiyel yan etkilerden kaçınmak için tedavinin kesilmesini ve flebotomiyi gerektirdiği konusunda büyük bir fikir birliği vardır. İlgili klinik sekel riski daha düşük olan hastalarda, durum alternatif olarak testosteron dozunu azaltarak ve flebotomi yaparak ve formülasyonu değiştirerek yönetilebilir. Ailede pozitif bir venöz tromboembolizm öyküsü dikkatle araştırılmalı ve hastaya trombofili-hipofibrinolizden kaçınmak/önlemek için testosteron tedavisi konusunda danışmanlık verilmelidir [94]. Son olarak, önceden KVH olan veya daha yüksek KVH riski taşıyan erkeklerde dikkatli olunmalıdır.

Tablo 6: Testosteron tedavisi sırasında kontrol edilecek klinik ve biyokimyasal parametreler

Parametreler	**Tedavinin 1. yılında**			**Tedavinin 1. Yılından sonra**	
	Tedavi öncesi	**3 ay**	**6/12 ay**	**Yıllık**	**18-24 ay**
Klinik					
Semptomlar	X	X	X	X	
BMI					
Bel çevresi	X	X	X	X	
Dijital rektal muayene	X	X	X	X	
Kan basıncı	X	X	X	X	
Biyokimya					
PSA (ng/mL)	X	X	X	X	
Hemotokrit (%)	X	X	X	X	
Testosteron	X	X	X	X	
Lipid ve glisemik profil	X		X	X	
Enstrümantal					
DEXA	X				X

3.7.9 *Testosteron tedavisinde risk faktörleri ile ilgili kanıt ve önerilerin özeti*

Kanıt özeti
Testosteron tedavisi, fertilitesini korumak isteyen sekonder hipogonadizmi olan erkeklerde kontrendikedir.
Testosteron tedavisi, aktif prostat kanseri veya meme kanseri olan erkeklerde kontrendikedir.
Testosteron tedavisi prostat kanseri riskini artırmaz, ancak bu ifadeyi doğrulamak için uzun vadeli ileriye dönük takip verileri gereklidir.
Şiddetli alt üriner sistem semptomları olan erkeklerde testosteron tedavisinin etkisi sınırlıdır, çünkü bu hastalar genellikle RKÇ'lerden hariç tutulur.
Testosteron tedavisi ile, testosteron normal seviyelere getirildiğinde, önemli advers kardiyovasküler olayların gelişmesine yol açtığına dair önemli bir kanıt yoktur.
Testosteron tedavisi ile hafif, orta veya CPAP ile tedavi edilen şiddetli uyku apnesi arasında bir ilişki olduğuna dair bir kanıt yoktur

Öneriler	**Güç Derecesi**
Lokalize prostat kanseri (PCa) için cerrahi olarak tedavi edilmiş aktif hastalık kanıtı olmayan ve şu anda testosteron tedavisi düşünelen semptomatik hipogonadal erkeklere danışmanlık yapın, uzun vadeli takip konusunda yeterli güvenlik verilerinin olmadığı ve tedavinin faydaları konusunda hastalara bilgilendirme yapın.	Zayıf
Tedaviyi PCa nüksü açısından riski düşük olan hastalarla sınırlandırın (yani, ameliyat öncesi PSA < 10 ng/mL; Gleason skoru < 7 [Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği derece 1]; cT1-2a)* ve tedavi, PSA düzeyi < 0.01 ng/mL ile en az 1 yıllık takipten sonra başlamalıdır.	Zayıf
Meme kanseri tedavisi gören erkeklerde testosteron tedavisinin kullanımına ilişkin güvenlik verileri bilinmemektedir.	Güçlü
Testosteron tedavisine başlamadan önce kardiyovasküler risk faktörlerini değerlendirin.	Güçlü
Bilinen kardiyovasküler hastalığı (KVH) olan erkekleri, testosteron tedavisi öncesinde ve tedavi sırasında yakın klinik değerlendirme ile kardiyovasküler semptomlar açısından değerlendirin.	Güçlü
Hipogonadizm ve önceden var olan KVH, venöz tromboembolizm veya kronik kalp yetmezliği olan ve testosteron tedavisi gerektiren erkekleri dikkatli klinik izleme ve hematokrit (%54'ü aşmayan) ve testosteron düzeylerinin düzenli ölçümü ile tedavi edin.	Zayıf
Testosteron tedavisine başlamadan önce ailede venöz tromboembolizm öyküsünü dışlayın	Güçlü
Testosteron tedavisinin başlangıcından üç, altı ve on iki ay sonra ve daha sonra yıllık olarak testosteron, hematokrit seviyelerini takip edin. Hematokrit > %54, testosteron tedavisinin kesilmesini ve flebotomiyi gerektirmelidir. Hematokrit normale döndüğünde testosteron tedavisini daha düşük bir dozda yeniden başlatın ve topikal testosteron preparatlarına geçmeyi düşünün	Güçlü

**Lokalize veya lokal olarak ilerlemiş prostat kanserinin biyokimyasal nüksü için EAU risk gruplarına EAU Prostat Kanseri Kılavuzları, 2022'den bakabilirsiniz.*

4. ERKEKLERDE CİNSEL FONKSİYON BOZUKLUKLARI VE ÜREME İLE İLGİLİ BOZUKLUKLARIN EPİDEMİYOLOJİSİ VE PREVALANSI

4.1 Erektil Disfonksiyon

Epidemiyolojik veriler dünya genelinde yüksek prevalans ve insidans göstermektedir [185]. Verileri incelediğimizde, Massachusetts Male Aging Study (MMAS) [186] Boston bölgesinde 40-70 yaş arası erkeklerde ED prevalansını %52 olarak bildirmiştir. Hafif, orta ve ciddi ED prevalansı ise sırasıyla %17.2, %25.2 ve %9.6 olarak bildirilmiştir. 30-80 yaş arası erkeklerin dahil edildiği Cologne çalışmasında ED prevalansı %19.2 olarak saptandı ve yaşa bağlı olarak %2.3'ten %53.4'e dik bir artış göstermekteydi [187]. ED insidans oranı (yıllık 1000 erkek başına düşen yeni vaka) MMAS çalışması uzun dönem verilerine göre 26 [188], Dutch çalışmasına göre 19.2 (ortalama takip süresi 4.2 yıl) olarak saptandı [189]. Yeni gelişen ED için ilk kez sağlık kuruluşuna başvuranlar arasında yapılan kesitsel bir çalışmada, her 4 hastadan birinin 40 yaşının altında olduğu ve genç erkekler arasında ciddi ED oranının yaklaşık %50 olduğu saptandı [190]. Bu çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmesi; çalışmaların metodolojilerinin farklı olması ve çalışmaya dahil edilen hasta grupları arasında yaş, sosyo ekonomik ve kültürel açıdan farklılıklar olması ile açıklanabilir. ED çalışmalarındaki prevalans oranları tablo 7'de özetlenmiştir.

4.2 Prematür Ejakülasyon

Tablo 8'de raporlanan birbirinden oldukça farklı prematür ejakülasyon (PE) prevalans oranlarından da anlaşılacağı üzere; çalışmaya dahil edilme kriterleri, veri toplama metodları ve çalışma yöntemleri PE prevalans oranlarını büyük ölçüde etkileyebilir [191]. PE prevalansının saptanmasındaki asıl problem, bu çalışmalar yapıldığı sırada PE'nin evrensel bir tanımının olmamasıdır [192]. Belirli çalışma yöntemleri içermeyen belirsiz tanımlar, farklı örnekleme biçimleri ve standartlaştırılmamış veri toplama yöntemleri, tahmin edilen prevalansta heterojenliğe yol açmıştır [192-196]. En yüksek prevalans oranı %31 ile (18-59 yaş arası erkekler) ABD'de yetişkin cinsel davranışlarını saptamak üzere yapılmış olan Ulusal Sağlık ve Sosyal Yaşam Araştırması'nda (NHSLS) bulundu. Yaşlara göre gruplandığında PE prevalans oranları %30 (18-29 yaş), %32 (30-39 yaş), %28 (40-49 yaş) ve %55 (50-59 yaş) olarak saptandı. Bununla birlikte, PE için tedavi arayışında olan erkeklerin oranının göreceli olarak daha düşük olması temelinde değerlendirildiğinde, PE prevalansının %20-30 düzeyinde olması olası değildir. Bu yüksek prevalans oranları; yalnızca tek bir evet/hayır sorusuyla çok erken boşalmanın olup olmadığının sorulmasından kaynaklanıyor olabilir, Avrupa çalışmalarında prevalansın önemli derecede düşük saptanmasının nedeni de bu olabilir [198]. İki ayrı kıtada yapılmış olan gözlemsel ve kesitsel iki farklı araştırma toplam PE prevalansını sırasıyla %19.8 ve %25.8 olarak saptamışlardır [199, 200]. Bu çalışmalarda elde edilen veriler, Waldinger ve arkadaşlarının yaptığı sınıflamaya göre [201] alt gruplara ayrıldığında; yaşam boyu PE prevalansı %2.3 ve %3.18, edinilmiş PE prevalansı %3.9 ve %4.48, değişken PE prevalansı %8.5 ve %11.38 ve subjektif PE prevalansı %5.1 ve %6.4 olarak saptanmaktadır [199, 200]. Her iki çalışma da edinilmiş PE hasta grubunun, yaşam boyu PE'ye sahip hasta grubuna göre daha fazla tedavi arayışında olduğunu göstermiştir. Yaşam boyu PE grubundaki erkeklerin problemiyle barışık olması veya probleminin daha az farkında olması sebebiyle daha az tedavi arayışında olması muhtemeldir. Edinilmiş PE'de ise, ejakülasyon süresinde yaşanan yeni değişimin hastalara getirdiği ek psikolojik yük daha yüksek sıklıkta tedavi arayışına sebep olabilmektedir [202]. Tedavi arayışındaki bu farklılık, daha önceki çalışmalarda raporlanan PE prevalans oranlarında hata oluşmasına katkıda bulunmuş olabilir. Bu yüzden, genel popülasyon üzerinde yapılan araştırmalar ile tedavi arayışında olan erkekler üzerine yapılan araştırmalar arasında PE alt tipleri insidansı açısından farklılık oluşmaktadır [203,204]. Bu farklılık PE alt tiplerinin gerçek insidanslarının belirlenmesindeki önemli engellerden biridir. Genel popülasyonda, edinilmiş ve yaşam boyu PE prevalansının yaklaşık %5 oranında olması, popülasyonun yaklaşık %5'inin <2 dakika ejakülasyon süresine sahip olduğunu gösteren epidemiyolojik verilerle uyumludur [205].

4.3 Diğer Ejakülasyon Bozuklukları

4.3.1 Geç Ejakülasyon

Belirli bir tanımının olmaması ve nadir karşılaşılan bir problem olduğu için geç ejakülsyon (GE) epidemiyolojisi net değildir [206]. Buna rağmen iyi dizayn edilmiş birkaç epidemiyolojik çalışmaya göre cinsel olarak aktif erkekler arasında GE prevalansı yaklaşık %3 olarak bulunmuştur [197,207]. 18- 59 yaş arası 1246 erkeğin değerlendirildiği NHSLS verilerine göre, kişilerin %7.78'i orgazm ya da ejakülasyona ulaşmada zorluk yaşadıklarını bildirmişlerdir. İngiltere'de benzer şekilde yapılandırılmış ve yaklaşık 6 ay süren, 16-44 yaş arası 11,161 erkek ve kadının katıldığı bir çalışmada ise erkeklerin %0.7'si orgazma ulaşamadıklarını bildirmişlerdir [208]. Yirmi dokuz ülkeden, 40-80 yaş arası 13,618 erkeğin katılımıyla yapılan bir uluslararası araştırmada, katılımcıların %1.1-2.8'i sıklıkla orgazma ulaşma problemi yaşadıklarını bildirmişlerdir [209]. ABD'de yapılan bir başka çalışmada, 57-85 yaş arası 1,455 erkek çalışmaya dahil edilmiş ve katılımcıların %20'si orgazma ulaşamadıklarını ve bunların %73'ünün bu durumdan rahatsız oldukları bildirilmiştir [210]. Bazı ürolog ve seks terapistleri, bu çalışmaların sonuçlarını ve kendi klinik deneyimlerini göz önünde bulundurarak GE prevalansının yaşlı erkeklerde daha fazla olduğunu kabul etmişlerdir [211-213]. Genel popülasyona benzer olarak, cinsel problemleri nedeniyle tedavi arayanlar arasında da GE prevalansı düşüktür. Hindistan'da cinsel sağlık polikliniğine başvuran 1000 hasta üzerinde yapılan bir araştırmada, GE prevalansı %0.6 olarak saptanmış ve diyabeti olan yaşlı hastalarda daha sık GE izlendiği bildirilmiştir [214]. Nazareth ve arkadaşları [215], Londra/İngiltere'de 13 genel klinikte Uluslararası Hastalık Sınıflaması-10. versiyon (ICD-10) kriterlerine göre seksüel disfonksiyon tanısı konulan 447 erkek arasında yaptıkları prevalans değerlendirmesinde, katılımcıların %2.5'inin orgazma ulaşma zorluğu yaşadıklarını bildirmişlerdir. PE'ye benzer şekilde GE'de de yaşam boyu, edinilmiş ve durumsal GE şeklinde sınıflamalar mevcuttur [216]. Veriler kısıtlı olsa da yaşam boyu ve edinilmiş GE prevalansı sırasıyla yaklaşık %1 ve %4 olarak hesaplanmaktadır [217].

4.3.2 Anejakülasyon ve Anorgazmi

Birçok erkeğin ejakülasyon ve orgazmı birbirinden ayıramamasından dolayı anejakülasyon ve anorgazminin gerçek prevalansını saptamak oldukça zordur. Bu klinik durumların sıklığı oldukça az olması, bu konuda yapılacak epidemiyolojik çalışmalara da engel teşkil etmektedir. ABD'de yapılan bir çalışma, erkeklerin %8'inin bir önceki yıl orgazma ulaşma problemi yaşadıklarını bildirmiştir [197].

Kinsey ve arkadaşlarına göre [218] genel popülasyonun %0.14'ü anejakülasyon problemi yaşamaktadır. En sık karşılaşılan anejakülasyon sebepleri; spinal kord yaralanması, diyabet ve multiple sklerozdur. Özellikle spinal kord hasarı olan çoğu hastada ejakülasyonun tek yolu medikal yardımdır. Spinal kord hasarı olan hastalarda; en yüksek ejakülasyon oranları penise uygulanan titreşim uyarımlarıyla ya da mastürbasyonu takiben asetil kolin esteraz inhibitörleri verilmesiyle elde edilirken, en düşük ejakülasyon oranları ise yalnızca mastürbasyonla elde edilmektedir [219].

4.3.3 ***Retrograd Ejakülasyon***

Anejakülasyona benzer şekilde retrograd ejakülasyonun (RE) da gerçek insidansını belirlemenin zorlukları vardır. Fertilite kliniklerine başvuranlar arasında RE oranı %0.3-2 arası olarak hesaplansa da [220], DM nedenli otonomik nöropati bu oranın yükselmesine öncülük edebilmektedir. Otonomik nöropati, eşlik eden sempatik otonomik nöropatinin derecesine bağlı olarak, ED ve DE'den, RE'ye kadar geniş bir aralıkta ejakülasyon bozukluklarına neden olabilmektedir [221]. Yapılan bir çalışmada seksüel disfonksiyonu olan 54 diyabetik erkek arasında RE oranı %6 olarak izlenmiştir [222]. Kontrollü bir klinik çalışmada diyabetik erkeklerin %34.6'sında RE izlenmiştir [223]. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada 18-50 yaş arası 57 tip-1 DM hastası arasında RE oranı en az %8.8 olarak raporlanmıştır [224]. Transüretral prostat rezeksiyonu (TUR-P) ya da açık prostatektomi operasyonu nedeniyle mesane boynu bütünlüğü bozulan hastalar arasında da RE izlendiği raporlanmaktadır. TUR-P geçiren 5276 erkek arasında prostatektominin yaşam kalitesine etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, hastaların %68'inde operasyon sonrası RE izlendiği bildirilmiştir [225]. Ancak minimal invaziv tekniklerin gelişmesiyle birlikte, AÜSS cerrahisi sonrası RE insidansının düşüş gösterdiği bildirilmektedir [226-230].

4.3.4 ***Ağrılı ejakülasyon***

Ağrılı ejakülasyon seksüel disfonksiyonla ilişkili, sık görülen ancak yeterince iyi anlaşılamamış bir klinik fenomendir. Birçok çalışma, genel popülasyonda prevalansının %1-10 arasında izlendiğini göstermektedir [231-233]. Özellikle kronik prostatit/kronik pelvik ağrı sendromu (KP/KPAS) sendomu olan erkeklerde bu oranın %30-75'e kadar yükselebildiği bildirilmiştir [234-238]. Bu çalışmaların birçoğunun iyi dizayn edilmemiş olduğu, kanıta dayalı bir tanımı ve iyi tanımlanmış prognostik kriterleri olmadığı için muhtemelen gerçekte olandan daha düşük oranlarda bildirildiği unutulmamalıdır.

4.3.5 ***Hemospermi***

Gerçek hemospermi insidans ve prevalansının hesaplanması; hastalığın gizli şekilde ortaya çıkması, kendini sınırlaması ve hastaların bu şikayeti ifade etmekten çekinmeleri gibi faktörlere bağlı olarak zorluklar içermektedir. Üroloji kliniğine başvuran hastaların %1-1.5'inde hemospermi görüldüğü ve ortalama 37 yaş olmak üzere bütün yaş gruplarında hemospermi izlendiği bildirilmiştir [239,240]. Elli yaşından büyük erkekler ile 40 yaşından büyük olup siyah ırka mensup veya ailesinde prostat kanseri öyküsü bulunan erkeklerin dahil edildiği prostat kanseri tarama çalışmasında, katılımcıların %0.5'inde hemospermi izlendiği bildirilmiştir [241].

4.4 Libido Kaybı

Dünya genelinde erkekler arasında cinsel isteksizlik prevalansı %3-28 olarak bildirilmiştir [209,242,243]. Çiftlerin her ikisinde de cinsel isteksizlik oranı %14 olarak izlenirken, yalnızca erkek partnerde izlenen cinsel isteksizlik oranı %68 olarak raporlanmıştır [244]. Ayrıca, cinsel isteksizlik gay bireyler arasında %19-57'lik prevalansı ile sık izlenen bir şikayettir [245,246]. Cinsel isteksizliğin yaşla ilişkisine rağmen, genç erkekler (18-29 yaş) arasında da %6-19 oranında izlendiği bildirilmiştir [197,247,248].

Tablo-7: Erektil Disfonksiyon Prevalansı

Tarih	Yazarlar	Popülasyon	Cevap Oranı	Yaş	Ölçüm Tekniği	Temel Bulgular	İlişkili Faktör
1993	Solstad ve ark. [249]	439 erkek; rastgele popülasyon örneklemesi (Danimarka)	%81	51	Mülakat ve kendi kendine uygulanan anket	Sonuçta; anketle değerlendirildiğinde erkeklerin %4'ünde ED vardı, mülakatlarda ise daha yüksek bir ED sıklığı tespit edildi (%40)	Bildirilmemiş
1994	Feldman ve ark. [186] *MMAS	1290 erkek; rastgele popülasyon örneklemesi (ABD)	%40	40-70	Kendi kendine uygulanan anket	Sonuçta; erkeklerin %52'sinde ED saptandı. %17.2'sinde hafif, %25.2'sinde orta dereceli, %9.6'sında ise komplet ED saptandı.	Yaş

1995	Panser ve ark. [250]	2155 erkek; rastgele popülasyon örneklemesi (ABD)	%55	40-79	Kendi kendine uygulanan anket	40-49 yaş arası %1 50-59 yaş arası %6 60-69 yaş arası %22 70-79 yaş arası %44 ED saptanmıştır.	Yaş, Prostat kanseri, Miyokard infarktı Diyabet, Diüretik kullanımı, Warfarin kullanımı, H2 reseptör blokörü kullanımı
1996	Helgason Ve ark. [251]	319 erkek; rastgele popülasyon örneklemesi (İsveç)	%73	50-80	Kendi kendine uygulanan anket	50-59 yaş arası %3 60-69 yaş arası %24 70-80 yaş arası %49 ED saptanmıştır.	Yaş
1996	Mac-Farlane Ve ark. [252]	1734 erkek; rastgele popülasyon örneklemesi (ABD)	%86	50-80	Kendi kendine uygulanan anket	50-59 yaş arası %20 60-69 yaş arası %33 70-80 yaş arası %38 ED saptanmıştır.	Yaş
1996	Fugl-Meyer [242]	1288 erkek; rastgele popülasyon örneklemesi (İsveç)	%52	18-74	Mülakat	Toplamda %5 ED oranı saptanmış. 18-24 yaş arası %3 25-34 yaş arası %2 35-49 yaş arası %2 50-65 yaş arası %7 66-74 yaş arası %24 ED saptanmıştır.	Yaş
1999	Laumann Ve ark. [197] *NHSLS	1244 erkek; rastgele popülasyon örneklemesi (ABD)	%70	18-59	Mülakat	Toplamda %10 ED oranı saptanmış (orta + ciddi). 18-29 yaş arası %7 30-39 yaş arası %9 40-49 yaş arası %11 50-59 yaş arası %18 ED saptanmıştır.	Yaş, Irk, Duygusal stres, Üriner semptomlar, Düşük gelir, Sağlıksızlık
1999	Pinnock ve ark. [253]	427 erkek; rastgele popülasyon örneklemesi (Avustralya)	%69.8	>40	Kendi kendine uygulanan anket	40-49 yaş arası %6 50-59 yaş arası %12 60-69 yaş arası %41 70-79 yaş arası %63 80+ yaş %81 ED saptanmıştır.	Yaş, Hiperko-lesterolemi
2000	Braun ve ark. [187] (COLOGNE Çalışması)	8000 erkek	%56	30-80	Mail yoluyla kendi kendine uygulanan anket (Cologne ED Sorgulama formu)	ED prevalansı %19.2 olarak bulundu.	Yaş, Hipertansiyon, Diyabet, Pelvik cerrahi, AÜSS

2001	Moreira ve ark. [254]	Halka açık alanlardaki 1170 erkek (genç nüfus ağırlığı vardır)	%91	>18	Kendi kendine uygulanan anket	Toplamda %14.7 ED oranı saptanmış (orta + ciddi) 18-39 yaş arası %9.4 40-49 yaş arası %15.5 50-59 yaş arası %22.1 60-69 yaş arası %37 >70 yaş %39.6 ED saptanmıştır.	Yaş, Eğitim, Irk, Diyabet, Hipertansiyon, Depresyon
2001	Meuleman ve ark. [255]	1233 erkek; rastgele popülasyon örneklemesi (Hollanda)	%70	40-79	Kendi kendine uygulanan anket	Toplamda %13 ED oranı saptanmış 40-49 yaş arası %6 50-59 yaş arası %9 60-69 yaş arası %22 70-79 yaş arası %38 ED saptanmıştır.	Yaş
2001	Blanker ve ark. [232, 256]	1688 erkek; rastgele popülasyon örneklemesi (Hollanda)	%50	50-75	Kendi kendine uygulanan anket	50-54 yaş arası %3 55-59 yaş arası %5 60-64 yaş arası %11 65-69 yaş arası %19 70-78 yaş arası %26 ED saptanmıştır.	Yaş, Sigara, Obezite, AÜSS, KOAH, Kardiyovaskuler hastalık tedavisi
2001	Martin-Morales ve ark. [257]	2476 erkek; rastgele popülasyon örneklemesi (İspanya)	%75	25-70	Kendi kendine uygulanan anket ve tek soru	Toplamda, tek soru ile %12.1 oranında ED saptanırken sorgulama formu ile %18.9 oranında ED saptanmıştır. Tek soruya göre; 25-39 yaş arası %3.9 40-49 yaş arası %6.3 50-59 yaş arası %15.9 60-70 yaş arası %32.2 ED saptanmıştır. IIEF ile hafif ED'ler de saptanırken tek soruyla genelde orta-şiddetli ED saptanmış.	Yaş, Hipertansiyon, Diyabet, Kardiyak, pulmoner, dolaşımsal ve romatolojik hastalıklar, Yüksek kolesterol, Prostatik hastalık, Allerji, Uyku hapları, Sigara, Aşırı alkol

2002	Moreira Ve ark. [258]	602 erkek; rastgele popülasyon örneklemesi (Brezilya)	%92	40-70	Mülakat	Toplamda %14.4 ED oranı saptanmış (orta ve ciddi) 40-49 yaş arası %9.9 50-59 yaş arası %11.8 60-69 yaş arası %31.7 ED saptanmıştır.	Yaş, Medeni hal,Diyabet Depresyon, IPSS, Azalmış fiziksel aktivite
2002	Moreira Ve ark. [258]	342 erkek; rastgele popülasyon örneklemesi (Brezilya)	%47.6	40-70	Kendi kendine uygulanan anket	Toplamda %12 ED oranı saptanmış (orta ve ciddi) 40-49 yaş arası %3.5 50-59 yaş arası %16.7 60-69 yaş arası %39.6 ED saptanmıştır.	Yaş, Diyabet, Hipertansiyon, Sigara
2002	Morillo ve ark. [259]	1963 erkek; rastgele popülasyon örneklemesi (Kolombiya, Venezuella ve Ekvador)	%82	>40	Standardize sorgulama formu	Toplamda %19.8 ED oranı saptanmış (orta ve ciddi)	Yaş, Diyabet, Hipertansiyon, BPH
2003	Richters Ve ark. [260]	8517 erkek; rastgele popülasyon örneklemesi (Avustralya)	%69.4	16-59	Bilgisayar yardımlı telefon görüşmesi	Toplamda %9.5 ED oranı saptanmış 16-19 yaş arası %4.3 20-29 yaş arası %4.5 30-39 yaş arası %5.1 40-49 yaş arası %12.5 50-59 yaş arası %19.2 ED saptanmıştır.	Yaş
2003	Rosen ve ark. [261]	12815 erkek; rastgele popülasyon örneklemesi (çok uluslu: ABD, İngiltere, Fransa, Almanya, İspanya, Hollanda ve İtalya)	%36.8	50-80	Kendi kendine uygulanan anket (IIEF ve DAN-PSS)	DAN-PSS'ye göre Toplamda %48.9 ED oranı saptanmış 50-59 yaş arası %30.8 60-69 yaş arası %55.1 70-80 yaş arası %76 ED saptanmıştır.	Yaş, Diyabet, Hipertansiyon, AÜSS, Kardiyak rahatsızlık, hiperlipidemi, tütün kullanımı

2004	Rosen et al. [262] *MALES	27839 erkek; rastgele popülasyon örneklemesi (çok uluslu: ABD, İngiltere, Fransa, Almanya, İspanya, İtalya, Meksika ve Brezilya)	ABD: %45 İngiltere: %48 Frans: 48 Almanya: 45 İspanya: 50 İtalya: 53 Meksika: 55 Brezilya: 51	20-75	Rastgele numara çevirip bilgisayar yardımlı telefon görüşmesi yapılarak Standardize sorgulama formu uygulandı	MALES örnekleminde toplam ED prevalansı %16 olarak saptanmıştır.	Yaş, Diyabet, Hipertansiyon, Kardiyak rahatsızlık-anjina, Yüksek kolesterol, Depresyon veya anksiyete
2004	Shiri ve ark. [263]	2189 erkek (Finlandiya)	%70	İlk görüşme 50, 60 ve 70 yaşında. İkinci ise 55,65 ve 75.	5 yıl arayla iki kez kendi kendine uygulanan anket	Katılımcıların; %48'inde hafif, %15.2'sinde orta dereceli, %13.2'sinde ise komplet ED saptandı.	Yaş, Diyabet, Hipertansiyon, Kardiyak rahatsızlık, Serebrovaskuler hastalık, Sigara
2005	Laumann Ve ark.. [209] *GSSAB	1350 erkek; rastgele popülasyon örneklemesi (Dünya)	%19	40-80	Rastgele çevrilen numaralar üzerinden telefon görüşmesi	Toplamda; Kuzey Avrupa'da %13.3 Güney Avrupa'da %12.9 Avrupa dışı batıda %20.6 Merkez/Güney Amerika'da %13.7 Orta Doğu'da %14.1 Uzak Doğu'da %13.3 Güneydoğu Asya'da %28.1 ED saptanmıştır.	Yaş
2005	Moreira Ve ark. [264]	750 erkek; rastgele popülasyon örneklemesi (İspanya)	%23	40-80	Rastgele çevrilen numaralar üzerinden telefon görüşmesi	Toplamda ED oranı %12.7	Yaş
2005	Moreira Ve arkl. [265]	750 erkek; rastgele popülasyon örneklemesi (Almanya)	%17.4	40-80	Rastgele çevrilen numaralar üzerinden telefon görüşmesi	Toplamda ED oranı %7.9	Yaş
2005	Moreira Junior ve ark. [265]	471 erkek; rastgele popülasyon örneklemesi (Brezilya)	%18	40-80	Rastgele çevrilen numaralar üzerinden telefon görüşmesi	Toplamda ED oranı %13.1	Yaş, Depresyon
2006	Brock ve ark. [266]	500 erkek; rastgele popülasyon örneklemesi (Kanada)	%9.7	40-80	Rastgele çevrilen numaralar üzerinden telefon görüşmesi	Toplamda ED oranı %16	Yaş, Depresyon, Diyabet

2007	De Almeida Claro ve ark. [267]	2000 erkek; rastgele popülasyon örneklemesi (Brezilya)	Raporlanmadı	>20	Kendi kendine uygulanan anket ile standardize mulakat (IIEF)	Toplamda %1.7 ED oranı saptanmış 20-30 yaş arası %0.2 31-40 yaş arası %0.22 41-50 yaş arası %1 51-60 yaş arası %2.8 >61 yaş %7 ED saptanmıştır.	Yaş
2007	Ahn ve ark. [268]	1570 erkek; coğrafik olarak gruplanmış rastgele örneklem	Raporlanmadı	40-79	Kendi kendine uygulanan anket (IIEF-5)	Toplamda %13.4 ED oranı saptanmış IIEF <17 ED sınırı olarak kabul edildiğinde ED oranı %32.4 Tek soruya göre değerlendiril-diğinde; 40-49 yaş arası %4.2 50-59 yaş arası %13 60-69 yaş arası %30.1 70-79 yaş arası %41.1 ED saptanmıştır.	Yaş, Partner olmaması, Düşük gelir, Diyabet, Hipertansiyon, Hiperlipidemi, Kalp rahatsızlıkları, Kas-iskelet hastalıkları, alkol, Depresyon, Kahve
2008	Moreira Ve ark. [269]	750 erkek; rastgele popülasyon örneklemesi (Avustralya)	%16.9	40-80	Rastgele çevrilen numaralar üzerinden telefon görüşmesi	Toplam ED oranı %32	Yaş
2008	Chew ve ark. [270]	1580 erkek; rastgele popülasyon örneklemesi (Avustralya)	%37.3	>20	Posta yoluyla kendi kendine uygulanan anket (IIEF-5)	20-29 yaş arası %15.7 30-39 yaş arası %8.7 40-49 yaş arası %12.9 50-59 yaş arası %31.6 60-69 yaş arası %52.4 70-79 yaş arası %69.4 >80 yaş %68.2 ED saptanmıştır.	Yaş, Medeni durum
2008	Teles ve ark. [271]	3067 erkek; rastgele popülasyon örneklemesi (Portekiz)	%81.3	40-69	Kendi kendine uygulanan anket (IIEF dahil)	Toplamda %1.7 ED oranı saptanmış 40-49 yaş arası %29 50-59 yaş arası %50 60-69 yaş arası %74 ED saptanmıştır.	Yaş, Diyabet, Kalp yetmezliği, Psikiyatrik rahatsızlık
2008	Moreira Ve ark.. [272]	750 erkek; rastgele popülasyon örneklemesi (Portekiz)	%17	40-80	Rastgele çevrilen numaralar üzerinden telefon görüşmesi	Toplam ED oranı %17.8	Yaş

2009	Laumann Ve ark. [273]	742 erkek; rastgele popülasyon örneklemesi (ABD)	%9	40-80	Rastgele çevrilen numaralar üzerinden telefon görüşmesi	Toplam ED oranı %22.5	Yaş, Depresyon
2009	Buvat ve ark. [274]	750 erkek; rastgele popülasyon örneklemesi (Fransa)	%23.8	40-80	Rastgele çevrilen numaralar üzerinden telefon görüşmesi	Toplam ED oranı %15	Yaş
2010	Corona Ve ark. [275]	3369 erkek; rastgele popülasyon örneklemesi (İtalya, Belçika, İngiltere, İspanya, Polonya, Macaristan, Estonya)	%40	40-80	Kendi kendine uygulanan anket	Toplamda %30 ED oranı saptanmış 40-49 yaş arası %6 50-59 yaş arası %19 60-69 yaş arası %38 >70 yaş %64 ED saptanmıştır	Yaş, Diyabet, Depresyon, Obezite, kardiyovasküler hastalık, AÜSS
2016	Oyelade Ve ark. [276]	241 erkek; rastgele popülasyon kesitsel örneklemesi (Nijerya)	%99	30-80	Kendi kendine uygulanan anket (IIEF-5)	Toplam ED oranı %58.9	Yaş, Diyabet, Hipertansiyon, Antihipertansif ilaç kullanımı, Kalp rahatsızlıkları
2017	Cayan ve ark.. [277]	2760 erkek; rastgele popülasyon örneklemesi (Türkiye)	Raporlanmadı	>40	Kendi kendine uygulanan anket (IIEF-5)	Toplamda %33 ED oranı saptanmış 40-49 yaş arası %17 50-59 yaş arası %35.5 60-69 yaş arası %68.8 >70 yaş %82.9 ED saptanmıştır	Yaş, Diyabet, Hipertansiyon, Ateroskleroz, Dislipidemi, AÜSS, Gelir düzeyi, Eğitim seviyesi
2017	Quilter ve ark. [278]	2000 erkek; rastgele popülasyon örneklemesi (Yeni Zelanda)	%30	40-70	Kendi kendine uygulanan anket (IIEF-5) ve tek soruluk anket	ED prevalansı %42 (%22 hafif, %10 hafif-orta, %6 orta ve %4 ciddi)	Yaş, Anksiyete ve Depresyon

2021	Calzo ve ark. [279]	2660 cinsel yönden aktif erkek (ABD)	Raporlanmadı	18-31	Kendi kendine uygulanan anket (IIEF-5)	Hafif ED prevalansı %11.3, orta ciddi DE prevalansı %2.9		Demografik (yaş, medeni hal), Metabolik (vücut-kitle indeksi, bel çevresi, diyabet, hipertansiyon, hiper-kolesterolemi), Mental sağlık (depresyon, anksiyete, antidepresan ve sakinleştirici kullanımı)
2020	Goldstein Ve ark.. [280]	97159 erkek: 2015 ve 2016 ulusal sağlık taramasından (İtalya, Almanya, İsoanya, Fransa, Çin, ABD, İngiltere, Brezilya)	Raporlanmadı	>18	Son 6 ayda ereksiyona ulaşma ya da devam ettirmede zorluk yaşayıp yaşamadığı (Ereksiyon zorlanması bir skala oluşturu-larak ölçüldü. 1:zorlanma yok, 5: büyük zorluk olmak üzere >1 skoru olan hastalar çalışmaya dahil edildi.	Erişkin erkekler arasında ülkelere göre ED prevalansı		Yaş/BPH
						≥18	40-70	
						İtalya= %48.6 Fransa= %44.9 Almanya= %44.9 İspanya= %43.5 İngiltere= %42.6 ABD= %42 Çin= %41.6 Brezilya= %37.2	İtalya= %52.2 Fransa= %47.8 Almanya= %47.4 İspanya= %46.6 İngiltere= %46.1 ABD= %46.1 Çin= %42.6 Brezilya= %42.1	
2020	Molina-Vega Ve ark. [281]	254 genç, non-diyabetik, obez erkek	Raporlanmadı	18-49	Kendi kendine uygulanan anket (IIEF-5)	ED prevalansı %42.1		Yaş, Metabolik sendrom komponentleri

Erektil Disfonksiyon prevalansını tahmin eden dört temel çalışma:
MMAS = Massachusetts Erkek Yaşlanma Çalışması; NHSLS = Ulusal Sosyal Yaşam Sağlığı Araştırması;
MALES = çok uluslu erkeklerin yaşam olaylarına ve cinselliğe karşı tutumları; GSSAB = Cinsel Tutum ve Davranışların Küresel Çalışması.
BPH = Benign Prostat Hiperplazisi; KOAH = Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı; ED = Erektil disfonksiyon; IIEF = Uluslararası Erektil Fonksiyon İndeksi; IPSS = Uluslararası Prostat Semptom Skoru;
AÜSS = Alt üriner sistem semptomları.

Tablo-8: Prematür Ejakülasyon Prevalansı

Tarih	Yazarlar	Veri Toplama Metodu	Katılımcı Seçim metodu	Operasyonel Kriterler	Prevalans	Katılımcı Sayısı
1998	Dunn ve ark. [282]	Posta	Genel muayeneye gelenlerden rastgele	Prematür ejakülasyonla ilgili zorluk yaşayanlar	%14 (son 3 ay)	617
					%31 (ya-şamboyu)	618
1999	Laumann ve ark (NHSLS) [197]	Mülakat	Raporlanmamış	Son 12 aydır çok hızlı ejakülasyon yaşayanlar	%31	1410

2002	Fugl-Meyer and Fugl-Meyer [283]	Mülakat	Nüfus kaydı	Raporlanmamış	%9	1475
2004	Rowland ve ark. [284]	Sorgulama formu postayla gönderildi.	İnternet paneli	DSM-IV	%16.3	1158
2004	Nolazco ve ark. [285]	Mülakat	Polikliniğe davet	Hızlı ya da erken boşalma	%28.3	2456
2005	Laumann ve ark. [209]	Telefonla ve yüzyüze mülakat, postayla sorgulama formu	Rastgele örnekleme	Son 12 ay boyunca orgazma çok hızlı ulaşma	%23.75 (%4.26'sı sıklıkla)	13618
2005	Basile Fasolo ve ark. [286]	Klinisyen temelli	Poliklinik daveti	DSM IV	%21.2	12558
2005	Stulhofer ve ark. [287]	Mülakat	Tabakalı örnekleme	Sıklıkla <2 dk ejakülasyon süresi	%9.5	601
2007	Porst ve ark. (PEPA) [198]	İnternet tabanlı inceleme, kendi kendine raporlama	İnternet paneli	Ejakülasyonu kontrol etmede rahatsızlık	%50	73
2008	Shindel ve ark. [288]	Sorgulama formu	İnfertil çiftlerin erkek partnerleri	Kendisinin prematür ejakülasyonu olduğunu bildirmesi	%50	73
2009	Brock ve ark. [289]	Telefon görüşmesi	İnternet tabanlı araştırma	DSM IV	%16	3816
				Kontrol	%26	
				Rahatsızlık	%27	
2010	Traeen and Stigum [248]	İnternet + posta yoluyla sorgulama formu	İnternet üzerinden görüşme + randomizasyon		%27	11746 + 1671
2010	Son ve ark. [290]	Sorgulama formu	İnternet paneli (<60 yaş)	Dsm IV	%18.3	600
2010	Amidu ve ark. [291]	Sorgulama formu	Yok	Yok	%64.7	255
2010	Liang ve ark. [292]	Yok	Yok	ISSM	%15.3	1127
2010	Park ve ark. [293]	Posta yoluyla sorgulama formu	Tabakalı örnekleme	PE şikayeti varlığı	%27.5	2037
2010	Vakalopoulos ve ark. [294]	Birebir anket	Popülasyon temelli kohort	EED	%58.43	522
				IISM yaşamboyu PE	%17.7	
2010	Hirshfeld ve ark. [245]	İnternet temelli anket	ABD ve Kanada'da online duyuru	Son 12 ay boyunca çok hızlı orgazm ve ejakülasyon	%34	7001
2011	Christensen ve ark. [295]	Mülakat + sorgulama formu	Rastgele popülasyon kaydı	Yok	%7	5522
2011	Serefoglu ve ark. [199]	Mülakat	Tabakalı örnekleme	Erken boşalma şikayeti	%20	2593
2011	Son ve ark. [296]	Sorgulama formu	İnternet paneli	Tahmini IELTS ≤ 5dk, ejakülasyonu kontrol edememe, rahatsızlık	%10.5	334
2011	Tang and Khoo [297]	Mülakat	Birinci basamak sağlık hizmeti alanlar	PEDT ≥ 9	%40.6	207
2012	Mialon ve ark. [298]	Posta yoluyla sorgulama formu	Kolay örnekleme	Ejakülasyonu kontrol edememe, Rahatsızlık	%11.4	2507
2012	Shaeer and Shaeer [299]	İnternet tabanlı anket	Arap ülkelerinde online duyuru	Hastanın umduğundan daha erken ejakülasyon olması (en azından bazen)	%83.7	804

2012	Shindel ve ark. [300]	İnternet tabanlı anket	Online duyuru ve organizasyonlar aracılığıyla davet etme	PEDT ≥ 9	%8-12	1769
2012	McMahon ve ark. [301]	Bilgisayar yardımlı online ya da yüz-yüze görüşme	Yok	PEDT ≥ 11	%16	4997
				Kendi kendine raporlama (her zaman/ hemen hemen her zaman)	%13	
2012	Lotti ve ark. [302]	Mülakat	İnfertilite tedavisi arayışında olan erkekler	PEDT ≥ 9	%15.6	244
2013	Zhang ve ark. [303]	Mülakat	30-60 yaş arası erkeklerin rastgele örneklenmesi	Kendi kendine raporlama	%4.7	728
2013	Lee ve ark. [304]	Mülakat	Rastgele örnekleme	PEDT ≥ 11	%11.3	2081
				Kendi kendine raporlama	%19.5	
				IELT< 1 dk	%3	1035
2013	Gao ve ark. [200]	Mülakat	Tek eşli heteroseksüel erkeklerin rastgele örneklenmesi (Çin)	Kendi kendine raporlama	%25.8	3016
2013	Hwang ve ark. [305]	Evli çiftlerin araştırması	Evli heteroseksüel çiftler (Kore)	Tahmini IELT< 2 dk	%21.7	290
				PEDT > 11	%12.1	
2013	Vansintejan ve ark. [306]	İnternet tabanlı anket	Belçika'lı ve yalnızca homoseksüel ilişkide bulunan erkeklere online ve elden dağıtılan duyurular (yalnızca HIV+ olanlar)	IPE total skoru ≤ %50	%4	72
2013	Shaeer ve ark. [307]	İnternet tabanlı anket	İngilizce konuşan, <18 yaş, hayatının çoğunu ABD'de geçirmiş olan erkekler	ISSM tanımı [179]	%6.3	1133
				PEDT	%49.6	
				Filtrelenmemiş kendi kendine raporlama	%77.6	
				Filtrelenmiş kendi kendine raporlama	%14.4	
2016	Karabakan [308]	Mülakat (genç nüfus ağırlığı mevcut)	24-30 yaş arası rutin muayeneye gelen polis akademisi öğrencileri	PEDT > 10	%9.2	1000
2017	Gao ve ark. [309]	Yüz yüze görüşmelerle saha araştırması	Anhui bölgesindeki 5 şehirde 20-68 yaş arası erkekler	Kendi kendine raporlanan IELT	Yaşamboyu PE %10.98	1239

DSM=Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel Kılavuzu ISSM = Uluslararası Cinsel Tıp Derneği; PEDT = Erken Boşalma Teşhis Aracı; IELT = intravajinal boşalma gecikme süresi;
IPE = Erken Boşalma Endeksi, mo = ay

5. EREKTİL DİSFONKSİYONUN YÖNETİMİ

5.1 Tanım ve Sınıflandırma

Penil ereksiyon; uygun endokrin ortamla birlikte, nöral ve vasküler olayların birleşimini içeren karmaşık bir fizyolojik süreçtir. Arteryal dilatasyon, trabeküler düz kas gevşemesi ve korporal veno-okluzif mekanizmanın aktivasyonunu içerir [310]. Erektil disfonksiyon, tatminkar bir cinsel performans için yeterli ereksiyona ulaşamama yahut ulaşılsa da sürdürememe olarak tanımlanır [311]. ED psikososyal sağlığı etkileyebilir, hastalar ve partnerlerinin yaşam kaliteleri üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilir [186, 312-314].

ED varlığının; miyokard enfarktüsü, serebrovasküler olaylar ve tüm nedenlere bağlı mortalite dahil olmak üzere gelecekteki kardiyovasküler olay riskini artırdığına ve kardiyovasküler mortalite riskinde artışa doğru bir eğilim oluşturduğuna dair kanıtlar vardır [315]. Bu nedenle; ED, koroner arter ve periferik vasküler hastalıkların erken bir belirtisi olabilir ve sadece bir yaşam kalitesi sorunu olarak değil, aynı zamanda kardiyovasküler hastalıklar için potansiyel bir uyarı işareti olarak da görülmelidir [316-319]. Bir maliyet analizi, ED ile başvuran erkeklerin kardiyovasküler hastalıklar için taranmasının, hem kardiyovasküler hastalıkların hem de ED'nin ikincil önlenmesi için uygun maliyetli bir müdahale olduğunu ve kardiyovasküler hastalıkların ortaya çıkışlarında teşhis edilmelerine göre önemli maliyet tasarrufu sağladığını göstermiştir [320].

Erektil disfonksiyon genellikle etiyolojiye dayalı üç gruba ayrılır: Organik, psikojenik ve miks ED. Bununla birlikte, çoğu vaka miks etiyolojiye sahip olduğundan, bu sınıflandırma dikkatli kullanılmalıdır. Bu nedenle "primer olarak organik" veya "primer olarak psikojenik" terimlerinin kullanılması önerilmiştir.

5.2 Risk Faktörleri

Erektil disfonksiyon; yaş, diyabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, vücut kitle endeksi/obezite/bel çevresi, metabolik sendrom, hiperhomosisteinemi, egzersiz eksikliği ve sigara içme (sigara içme miktarı ve süresi arasında pozitif bir doz-yanıt ilişkisi gösterilmiştir) gibi değiştirilemeyen ve değiştirilebilir risk faktörleri ile ilişkilidir. [313, 317, 321-329]. Ayrıca, ED durumu ile kardiyovasküler hastalıklar için kullanılan farmakoterapötik ajanlar arasındaki ilişkiye bakıldığında örneğin tiyazid diüretikler ve nebivolol hariç β-blokerler erektil fonksiyon üzerinde zararlı etkiler gösterirken; daha yeni ilaçlar (örneğin ACE inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri, kalsiyum kanal blokerleri) nötr hatta faydalı etkilere sahiptir [317, 330, 331]. Ayrıca, psikotik ilaçların kullanımı ED gelişme riskini artırır [332]. Atriyal fibrilasyon [333], hipertiroidizm [20], D vitamini eksikliği [334, 335], hiperürisemi [336], folik asit eksikliği [337], depresyon [338] ve anksiyete bozuklukları [339], kronik böbrek hastalığı [328], romatizmal hastalık [340], inme [341] ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı [342] da risk faktörleri olarak bildirilmiştir. Mevcut veriler, ED ile hipotiroidizm ve hiperprolaktinemi arasında net bir ilişki olduğunu doğrulamamaktadır [20]. İlginç bir şekilde, ED ve osteoporoz arasında ikili bir ilişki(sebep-sonuç) öne sürülmüştür ve bu nedenle ED hastaları kemik mineral dansitesi açısından değerlendirilmeli veya osteoporozlu erkekler erektil fonksiyon için ayrıca değerlendirilmelidir [343]. Mevcut kanıtlar, renal transplantasyonunun erektil fonksiyonu iyileştirdiği ve ED riskinin cerrahi öncesine göre cerrahi sonrasında giderek azaldığı gerçeğini desteklemektedir [344, 345].

Diğer epidemiyolojik veriler, ED ile ilişkili olarak uyku bozuklukları [346], obstrüktif uyku apnesi [347], sedef hastalığı [348-350], gut artriti [346] ankilozan spondilit [351], alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı [352], diğer kronik karaciğer bozuklukları [353], kronik periodontitis [354], açık açılı glokom [355], inflamatuar bağırsak hastalığı [356], kronik yorgunluk sendromu [357] alerjik rinit [358] spina bifida [359] gibi diğer potansiyel risk faktörlerini de vurgulamıştır. Primer olarak organik veya primer olarak psikojenik ED ile SARS-CoV-2 enfeksiyonuyla ilişkili hastalık (COVID-19) arasında ilişki kurmak için şu andaki veriler yetersizdir. [360, 361]. Benzer şekilde, şu anda eldeki veriler az olmasına rağmen, sadece yaşa ve birkaç komorbiditeye göre düzeltme yapıldıktan sonra bile, bisiklete binme ile ED arasında pozitif bir ilişki olduğu ileri sürülmüştür [362]. Son bulgular; özellikle genç hastalarda, pelvik ring kırıklarının, yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkisi olan ED başlangıcı ile ilişkili olduğunu göstermektedir [363, 364].

Yakın tarihli bir meta-analiz, Kadın Cinsel İşlev Bozukluğu (FSD) olan kadınlarla partner olan erkeklerin, özellikle erektil ve ejakülatuvar disfonksiyon olmak üzere seksüel problem geliştirme riskinin arttığını göstermiştir [365].

Erektil disfonksiyon sıklıkla diğer ürolojik tablolar ve işlemlerle de ilişkilidir (Tablo 9). Epidemiyolojik çalışmalar, yaş, diğer komorbidite ve yaşam tarzı faktörlerinden bağımsız olarak AÜSS/BPH ile cinsel işlev bozukluğu arasında bir ilişki olduğuna dair tutarlı kanıtlar göstermiştir [366]. ABD, Fransa, Almanya, İtalya, Hollanda, İspanya ve Birleşik Krallık'ta yaşlanan erkekler üzerine gerçekleştirilen çok uluslu anket çalışmasında; 50-80 yaşları arasındaki 12.000'den fazla erkekte AÜSS ile cinsel işlev bozukluğu arasındaki ilişki sistematik olarak araştırmıştır. Cinsel olarak aktif olduğu bildirilen erkeklerin %83'ünde AÜSS'nin genel prevalansı %90 olarak saptanırken; genel olarak %49 ED prevalansı ve hastaların %10'unda komplet ereksiyon yokluğu bildirilmiş-

tir. Ejakülatuvar bozuklukların genel prevalansı ise %46 olarak tespit edilmiştir [261]. Yirmi dört aylık takipte prostatik üretral lift girişiminin, geleneksel TUR-P'ye göre Erektil Fonksiyon açısından düşük de olsa avantajı olduğu gösterilirken; kullanılan tekniğe bakılmaksızın, BPH-AÜSS cerrahisinin uzun süreli (5 yıllık) takipte; erektil fonksiyon üzerinde anlamlı derecede olumlu bir etkisi olmamıştır [367]. AÜSS iyileşmesinin derecesine bağlı olarak postoperatif erektil fonksiyondan iyileşme oluştuğu da rapor edilmiştir [368, 369]. Çoğunlukla genç erkeklerde olmak üzere ED ile KP/KPAS (Kronik Prostatit/Kronik Pelvik Ağrı Sendromu) [369] ve mesane ağrı sendromu/interstisyel sistit arasındaki ilişki doğrulanmıştır [370]. ED ve PE arasında da bir ilişkinin varlığı gösterilmiştir (bkz. Bölüm 6.2) [371]. Son kanıtlar, kullanılan transrektal veya trans-perineal yaklaşımdan bağımsız olarak, ED'un prostat biyopsisi ardından hafif, kısa süreli ve geçici olarak görülen bir komplikasyon olduğunu göstermiştir [372].

Açık üretroplastiyi takiben, özellikle de posterior darlıkların düzeltilmesi için yapılan cerrahilerden sonra [374], ED riskinde artış oluştuğu bildirilmiştir [373]. Güncel literatür verileri; üretral rekonstrüktif cerrahi sonrası, gerçek cinsel işlev sonuçlarını daha anlamlı bildirmek açısından, hasta tarafından ifade edilen sonuç ölçütlerinin önemini vurgulamaktadır. [375, 376]

Tabl0 9: ED İle İlişkili Ürolojik Durumlar

Ürolojik Durum	ED ile İlişkisi
AÜSS/BPH [366]	AÜSS'nin ciddiyetine ve hastaların yaş/nüfus özelliklerine bağlı olarak; AÜSS/BPH'li erkeklerde ED'nin risk oranı (OR) 1.52 ile 28.7 arasında, prevalans ise %58 ile %80 arasında değişmektedir.
BPH/AÜSS için cerrahi (TURP, lazer, açık, laparoskopik vb.) [368]	Genel olarak, ameliyattan sonra erektil fonksiyon skorları açısından önemli farkların olmaması
Kronik Prostatit/Kronik Pelvik Ağrı Sendromu [369]	Kronik prostatit/kronik pelvik ağrı sendromu olan hastalarda ED prevalansı %29 [24%-33, 95%CI]. Çalışmalar arasında %11 - %56 aralığında değişmektedir.
Mesane Ağrı Sendromu/ İntersitisyel Sistit [370]	ED'si olan hastalarda MAS/IC 'nin OR'si: Genel : OR (düzeltilmiş) = 1.75 [1.12 – 2.71, 95% CI] Yaş $\geq$ 60: OR (düzeltilmiş) = 1.07 [0.41 – 2.81, 95% CI] Yaş 40-59: OR (düzeltilmiş)= 1.44 [1.02 – 2.12, 95% CI] Yaş 18-39: OR (düzeltilmiş) = 10.40 [2.93 – 36.94, 95% CI]
Erken Boşalma [373]	PE'li hastalarda ED'nin OR= 3.68 [2.61 – 5.68, 95% CI]
Posterior Üretral Darlıklar İçin Üretroplasti [374]	Posterior üretroplasti sonrası ED'nin OR = 2.51 [1.82 – 3.45, 95% CI]

CI = Güven Aralığı ; OR = Risk Oranı; TURP = Transüretral Prostat Rezeksiyonu ; ED =Erektil Disfonksiyon; MAS/IC = Mesane ağrı sendromu/interstisyel sistit; AÜSS = Alt Üriner Sistem Semptomları

Güncel bazı çalışmalar; fiziksel aktivite [378], kilo kaybı [379] ve kardiyovasküler hastalık risk faktörleri açısından farmakoterapiyi [331, 380, 381] içeren yaşam tarzı değişikliklerinin [377]; ED'li erkeklerde cinsel işlevi iyileştirmede yardımcı olabileceğini göstermiştir. Meta-analitik veriler, statinlerle lipit düşürücü tedavinin erektil fonksiyon üzerinde olumlu bir etkisi olduğunu ortaya koymaktadır [382, 383]. Bununla birlikte, ED'nin önlenmesi ve tedavisinde, egzersiz veya diğer yaşam tarzı değişikliklerinin etkilerini belirlemek için, daha fazla kontrollü prospektif çalışmanın gerekli olduğu vurgulanmalıdır [377].

5.3 Patofizyoloji

ED'nin patofizyolojisi vaskülojenik, nörojenik, anatomik, hormonal, ilaca bağlı ve/veya psikojenik olabilir (Tablo 10) [310]. Çoğu vakada, çok sayıda patofizyolojik yol bir arada bulunabilir ve bunların tamamı erektil fonksiyonu olumsuz etkileyebilir.

ED'nin öne sürülen etiyolojik ve patofizyolojik ayrım kural olarak görülmemelidir. Çoğu durumda ED, birden fazla patofizyolojik faktörle ilişkilidir ve her zaman olmasa da çoğu zaman psikolojik bir bileşeni olacaktır. Aynı şekilde organik bileşenler de farklı patofizyolojik etkilerle, erektil fonksiyonu olumsuz etkileyebilir. Bu nedenle, Tablo 10 sadece tanısal sınıflandırmalar olarak değerlendirilmelidir. (Her alt kategori için ilişkili risk faktörleriyle birlikte).

Tablo 10: ED'nin Patofizyolojisi

Vaskülojenik
Keyif Alışkanlıkları (Sigara içmek)
Düzenli fiziksel egzersiz eksikliği
Obezite
Kardiyovasküler Hastalıklar (örn; hipertansiyon, koroner arter hastalığı, periferik vaskülopati)
Tip 1 ve 2 diabetus mellitus; hiperlipidemi; metabolik sendrom; hiperhomosisteinemi
Majör pelvik cerrahi (örn;radikal prostatektomi) ya da radyoterapi (pelvis veya retroperiton)
Nörojenik
Santral Nedenler
Dejeneratif bozukluklar (örn; multipl skleroz, Parkinson, multiple atrofi, vb.)
Spinal kord travma veya hastalıkları
İnme
Santral sinir sistemi tümörleri
Periferal Nedenler
Tip 1 ve 2 diabetes mellitus
Kronik böbrek yetmezliği, Kronik karaciğer yetmezliği
Polinöropati
Cerrahi (majör pelvis/retroperiton cerrahisi) veya radyoterapi (pelvise ya da retroperitona)
Üretra Cerrahisi (üretral striktür, açık üretroplasti, vb.)
Anatomik veya Yapısal
Hipospadias, epispadias; mikropenis
Fimozis
Peyronie hastalığı
Penis Kanseri (eksternal genital bölgenin diğer tümörleri)
Hormonal
Diabetus mellitus; Metabolik Sendrom
Hipogonadizm (herhangi bir tür)
Hipertiroidizm
Hiper ve hipokortizolizm (Cushing hastalığı, vb.)
Panhipopituitarizm ve multipl endokrin bozukluklar
Miks Patofizyolojik Yollar
Kronik sistemik hastalıklar (örn: diabetes mellitus, hipertansiyon, metabolik sendrom, kronik böbrek hastalığı, kronik karaciğer bozuklukları, hiperhomosisteinemi, hiperürisemi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, romatizmal hastalık)
Psöryazis, gut artriti, ankilozan spondilit, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, kronik periodontitis, açık açılı glokom, inflamatuar bağırsak hastalığı, kronik yorgunluk sendromu, alerjik rinit, obstrüktif uyku apnesi, depresyon
İatrojenik nedenler (örn: TRUS-eşliğinde prostat biyopsisi)
İlaç İlişkili
Antihipertansifler (tiyazid diüretikler, beta blokerler)*
Antidepresanlar (örn: selektif serotonin alım inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar)
Antipsikotikler
Antiandrojenler (GnRH analogları ve antagonistleri; 5-ARI'lar)
Keyif Amaçlı İlaçlar (örn: eroin, kokain, marihuana, metadon, sentetik uyuşturucular, anabolik steroidler, aşırı alkol tüketimi)
Psikojenik
Generalize Tip (örn: uyarılabilirlik eksikliği ve cinsel yakınlık bozuklukları)
Durumsal Tip (e.g., partner ilişkisi, performansla ilgili sorunlar,stres)
Travma
Penil fraktür
Pelvik fraktürler

GnRH = gonadotropin salıcı hormon; 5-ARI = 5α-redüktaz inhibitörü.
*Kardiyovasküler ilaçların, erektil disfonksiyon ilaç reçete edilme riskini belirgin şekilde artırmadığı bir simetri analizinde gösterilmiştir. Analiz sadece kısa vadeli riski değerlendirmiştir [384].

5.3.1 Pelvik cerrahi ve prostat kanser tedavisi

Özellikle onkolojik hastalıklar nedeniyle yapılan pelvik cerrahi (örneğin, radikal prostatektomi (RP) [385] veya radikal sistektomi [386] ve kolorektal cerrahi [387]), erektil fonksiyon ve genel cinsel sağlık üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olabilir. En alakalı nedensel faktör, kavernöz erektil yanıtın karmaşık mekanizmasını kontrol eden, cerrahi sırasında korunması (kısmi veya tam) neticesinde sinir koruyucu (NS) yaklaşımı yapılandıran nörovasküler demetlerde meydana gelen bir doku hasarıdır [388]. Bu nedenle, son birkaç on yılda, sinir koruyucu yaklaşımlar benimsenmiş olmasına rağmen, nörovasküler demetlerin hasar görmesiyle sonuçlanan cerrahi, ED ile sonuçlanır. Bu yaklaşım, erektil fonksiyona potansiyel olarak zararlı olabilecek tüm cerrahi türleri için uygulanabilir; ancak bugüne kadar sadece prostat kanserinin cerrahi tedavisi, ED ile potansiyel patofizyolojik ilişkisini destekleyen yeterli bilimsel kanıta sahiptir [389, 390]. Bununla birlikte, PCa'nın cerrahi olmayan tedavileri (yani radyoterapi veya brakiterapi) bile ED ile ilişkilendirilebilir [391, 392]. Prostat kanseri tedavisinde aktif izlem görüşü; potansiyel fonksiyonel yan etkileri (ED dahil) sınırlayıp, önemli olmayan lokalize düşük riskli hastalıkların aşırı tedavisinden kaçınmak amacıyla geliştirilmiştir. Bununla birlikte bilimsel verilerin, aktif izlemin dahi; erektil fonksiyon (ve bir bütün olarak cinsel sağlık) üzerinde zararlı bir etkisi olduğunu öne sürmesi ilginçtir [393-395].

Bugüne kadar, klinik olarak lokalize prostat kanseri için tedavileri karşılaştıran, erektil fonksiyon da dahil olmak üzere PROM'lar hakkındaki en sağlam verilerin bir kısmı; 1.643 hastanın aktif tedaviye (RP veya RT) ve aktif izleme randomize edildiği ve 6 yıl boyunca takip edildiği Kanser ve Tedavi için Prostat Testi (ProtecT) çalışmasından gelmektedir [396]. Erektil fonksiyon dahil olmak üzere, cinsel fonksiyon ve cinsel fonksiyonun yaşam kalitesi üzerindeki etkisi; Genişletilmiş Prostat Kanseri İndeksi Bileşik 26 madde (EPIC-26) aracılığıyla değerlendirilmiştir [397, 398]. Başlangıçta, erkeklerin %67'si ereksiyonların cinsel ilişki için yeterli olduğunu bildirdiği halde; 6 aylık değerlendirmede sonucunda bu oranın; aktif izleme grubunda %52, RT grubunda %22 ve RP grubunda %12'ye düştüğü görülmüştür. Zaman içinde en büyük kötüleşme eğilimi RP grubunda kaydedilmiştir (3 yıl sonra hastaların %21'inde 6 yıl sonra %17'sinde ereksiyonlar cinsel ilişki için yeterli). RT grubunda, cinsel ilişki için yeterli ereksiyon bildiren erkeklerin yüzdesi 6. ve 12. aylar arasında artmış, daha sonraki 6 yıllık değerlendirmede %27'ye gerilemiştir. Aktif izlem grubunda ise cinsel fonksiyon yüzdesi yıllık bazda zaman içinde düşmüştür. Üç yılda erkelerin %41'i, 6 yıllık değerlendirmelerde %30'u cinsel ilişki için yeterli ereksiyon bildirmiştir [396].

Radikal prostatektomi (açık, laparoskopik veya robot yardımlı), klinik olarak lokalize orta veya yüksek riskli prostat kanseri ile başvuran, sağlık durumuna ve komorbiditelerine bağlı olarak 10 yıldan fazla yaşam beklentisi olan hastalar için küratif amaçlı, yaygın olarak uygulanan bir prosedürdür [399]. Bu prosedür, sağlıkla ilgili olarak yaşam kalitesini etkileyen tedaviye özgü sekellere yol açabilir. RP (herhangi bir teknik) uygulanan erkekler, libido azalması, orgazm değişiklikleri, anejekülasyon, peyronie benzeri hastalık ve penis uzunluğundaki değişiklikler gibi ED dışında önemli cinsel değişiklik riskleri de olduğu konusunda ameliyattan önce yeterince bilgilendirilmelidir [390, 392]. Bu sonuçlar, hem genç hem de yaşlı erkeklerde prostat kanserinin daha sık teşhisi ile giderek daha önemli hale gelmiştir [400, 401]. Araştırmalar; bu bulguların metodolojik kusurları olmasına rağmen (özellikle, çalışmalar arasında ED'nin raporlanması ve değerlendirilmesinin heterojenliği [389, 403]) erkeklerin %25-75'inin RP sonrası ED yaşadığını göstermiştir [402]. Diğer taraftan; çoğu çalışmada ameliyat sonrası yardımsız erektil fonksiyon iyileşme oranı %20 ile %25 arasında değişmektedir. Bu oranlar, ameliyat sonrası rehabilitasyon protokollerine artan ilgiye ve cerrahi tekniklerdeki gelişmelere rağmen son 17 yılda olumlu anlamda değişmemiştir [403-405].

Genel olarak, hasta yaşı, başlangıçtaki erektil fonksiyon, yapılan cerrahi sayısı ve buna bağlı olarak nörovasküler demetleri koruma yeteneği, postoperatif potensin en yüksek oranlarda olmasını destekleyen ana faktörler gibi görünmektedir [390, 400, 402, 406]. Cerrahi teknik ne olursa olsun, cerrahların deneyimi ameliyat sonrası EF sonucunu açıkça etkileyebilir; özellikle cerrahların yılda 25'ten fazla radikal prostatektomi vakası olduğunda veya toplam kümülatif >1.000 prostatektomi vakası deneyimi varlığında RP'den sonra daha iyi erektil fonksiyon sonuçları elde edilebilir [407]. Sinir koruyucu RP (NSRP) uygulanması düşünülen hastalar, ideal olarak ameliyat öncesi potensi sağlayabilir olmalıdırlar [400]. Ameliyat sonrası iyileşme süresi, erektil fonksiyonun ameliyat sonrası iyileşmesi açısından klinik öneme sahiptir. Mevcut veriler, ameliyat sonrası erektil fonksiyon iyileşmesinin RP'den 48 ay sonrasına kadar gerçekleşebileceğini doğrulamaktadır [408]. Benzer şekilde, kanıta dayalı veriler; spontan erektil fonksiyonun geri döndüğünü bildiren hasta sayısının artmadığını düşündürse de cerrahi prosedürden sonra mümkün olan en kısa sürede, postoperatif tedaviye (herhangi bir tür) başlanması önerilmiştir [400, 402].

Cerrahi müdahalelerin etkileri (örn. robot yardımlı RP [RARP] ve diğer cerrahi türleri) açısından veriler hala çelişkilidir. Bir erken sistematik derleme, 12 aylık potens oranları açısından laparoskopik RP ve RARP arasında önemli farklılıklar göstermezken, RARP ile açık retropubik RP karşılaştırıldığında RARP lehine önemli bir avantaj tespit edilmiştir [409]. Bazı yeni raporlar, erektil fonksiyonun düzelme olasılığının, açık RP ile karşılaştırıldığında RARP için yaklaşık iki kat daha yüksek olduğunu doğrulamaktadır [410]. Daha yakın zamanda, 14 İsveç merkezinde RP uygulanan hastalarda RARP ile açık retropubik RP'yi karşılaştıran prospektif, kontrollü, randomize olmayan bir

çalışma, RARP'den sonra erektil fonksiyonda düşük düzeyde bir iyileşme olduğunu göstermiştir [411]. Tersine olmak üzere, açık RP veya RARP uygulanan erkeklerden oluşan randomize kontrollü bir faz 3 çalışması, iki tekniğin 12 haftada benzer fonksiyonel sonuçlar verdiğini göstermiştir [412]. RARP'nin ameliyat sonrası ED oranları açısından açık RP'den üstün olup olmadığını belirlemek için; daha uzun takip süreli, daha kontrollü prospektif iyi tasarlanmış çalışmalar gereklidir [413]. Erektil fonksiyonun değerlendirilmesinde, heterojenlik sorununun üstesinden gelmek için; potensi veya erektil fonksiyonu ölçmede kullanılan PROM'lar (örneğin, Uluslararası Erektil Fonksiyon İndeksi [IIEF], IIEF-5, Genişletilmiş Prostat Kanseri İndeksi 26 maddeli Bileşik [EPIC 26], Erkekler için Cinsel Sağlık Envanteri, vb.) açısından değişkenlik bulunan durumlarda; erektil fonksiyonun restorasyonunu tanımlamak için kullanılan kriterler, objektif ve onaylanmış eşikler kullanılarak yeniden değerlendirilmelidir. (örneğin, puanların standardizasyonu veya başlangıçtaki erektil fonksiyona dönüş) [389].

Erektil disfonksiyon, hem harici radyasyon tedavisi (EBRT) hem de prostat kanseri için brakiterapi sonrası sıklıkla karşılaşılan bir sorundur. EBRT (%65), brakiterapi (%31) veya her ikisi (%4) ile tedavi edilen erkekleri içeren sistematik bir derleme ve meta-analiz; tedavi sonrası ED prevalansının 1 yılda %34 ve 5.5 yılda %57 olduğunu göstermiştir [414, 415]. Benzer bulgular, stereotaktik radyoterapi için daha önce cinsel işlevi olan hastaların %26-55'inin 5 yılda ED bildirmesi ile rapor edilmiştir. [416]

Son zamanlarda, klinik olarak lokalize prostat kanserli hastalarda potansiyel terapötik seçenekler olarak; nörovasküler demetleri koruyup, seksüel olumsuz etkileri sınırlayarak tümörleri selektif olarak tedavi etmek amacıyla tüm prostata yönelik tedavileri ve fokal (lezyon hedefli) tedavileri içeren diğer modaliteler ortaya çıkmıştır. Bunlar arasında yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason (HIFU), prostatın kriyo ablasyonu (kriyoterapi), fokal padeliporfin bazlı vasküler hedefli fotodinamik tedavi ve brakiterapi veya CyberKnife® ile fokal radyasyon tedavisi (RT) yer alır. Tüm bu yaklaşımların erektil fonksiyon üzerinde daha az olumsuz etkisi olup; birçok çalışma bir yıllık takipte tam bir iyileşme gerçekleştiğini bildirmektedir [417]. Bununla birlikte, farklı tedavi modalitelerinin uygulandığı hastalarda; fonksiyonel ve onkolojik sonuçları karşılaştırmak için; prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır [418,419].

5.3.2 ED epidemiyolojisi / etiyolojisi / patofizyolojisi ile ilgili kanıtların özeti

Kanıt özeti	Kanıt Düzeyi
Erektil disfonksiyon dünya çapında yaygındır.	2b
Erektil disfonksiyon, kardiyovasküler hastalık ile ortak risk faktörlerini paylaşır.	2b
Yaşam tarzı değişikliği (düzenli egzersiz ve BMI'de azalma) erektil işlevi iyileştirebilir.	1b
Erektil disfonksiyon bir hastalık değil bir semptomdur. Bazı hastalar, ED'ye neden olabilecek altta yatan bir hastalık veya durum için tam olarak değerlendirilmeyebilir veya tedavi görmeyebilir.	4
Erektil disfonksiyon, kullanılan cerrahi teknikten bağımsız olarak, RP'den sonra yaygındır.	2b
Erektil disfonksiyon, harici radyoterapi ve brakiterapi sonrası yaygındır.	2b
Erektil disfonksiyon, kriyoterapi ve yüksek yoğunluklu odaklanmış US sonrası daha az görülür.	2b

5.4 Tanısal Değerlendirme (temel çalışma)

5.4.1 Medikal ve cinsel anamnez

ED'yi değerlendirmenin ilk adımı, her zaman hastaların ve varsa eşlerinin ayrıntılı tıbbi ve cinsel öyküsünün alınmasıdır [420]. Öykü alma sırasında rahat bir atmosfer oluşturmak önemlidir. Bu; erektil fonksiyon ve hastanın seksüel öyküsünün diğer yönleri hakkında soru sormayı kolaylaştıracak, hastaya ve eşine tanı ve tedavi yaklaşımını açıklamanızı sağlayacaktır. Şekil 3, ED'li hastalarda minimal tanısal değerlendirmeyi (temel çalışma) listeler.

Cinsel öykü, önceki ve mevcut cinsel ilişkiler, mevcut duygusal durum, erektil sorunun başlangıcı ve süresi ile önceki muayeneler ve tedaviler hakkında bilgileri içermelidir. Partner(ler)in (varsa) cinsel sağlık durumu da faydalı olabilir. Hem cinsel uyarılma ile oluşan, hem de sabah ereksiyonları ile oluşan penis sertleşmeleri ve bu sertleşmelerin oluşma süreçleri hakkında, cinsel istek, uyarılma, boşalma ve orgazm ile ilgili sorunlar hakkında detaylı açıklama yapılmalıdır [421, 422]. IIEF [103] veya kısa versiyonu (yani, Erkekler için Cinsel Sağlık Envanteri; SHIM) [103] gibi doğrulanmış psikometrik anketler, farklı cinsel işlev alanlarını (yani cinsel istek, erektil fonksiyon, orgazm fonksiyonu, cinsel ilişki tatmini ve genel tatmin) değerlendirmeye yardımcı olmasının yanı sıra; belirli bir tedavi yönteminin potansiyel etkisini değerlendirmeye de yardımcı olur. Benzer şekilde, yapılandırılmış görüşmeler, erektil işlevi etkileyen farklı altta yatan faktörlerin tanımlanmasına ve ölçülmesine olanak tanır [423].

Psikometrik analizler ayrıca pratikte ve klinik deney araştırmalarında penis sertliğinin değerlendirilmesi için Erektil Sertlik Skorunun (EHS) kullanımını destekler [424]. Depresif duygu durum durumlarında,

klinisyenler, bu alanda en çok tanınan kendi kendine bildirim ölçeklerinden biri olan, tamamlanması yaklaşık 10 dakika süren ve hasta için bir depresyon düzeyi ("normal ruh hali"nden "aşırı depresyon"a kadar değişir) belirleyen Beck Depresif Envanterini [425] kullanabilir.

Hastalar, enerji ve libido azalması ve yorgunluğu da içeren olası hipogonadizm (testosteron eksikliği) semptomları için her zaman taranmalıdır; AÜSS için olduğu kadar hipogonadizm (bkz. Bölüm 3.5 ve 3.6) ile de bağlantılı olarak potansiyel bilişsel bozulma gözlenebilir. Bu bağlamda, AÜSS/BPH kendi başına geç başlangıçlı hipogonadizm (LOH) tedavisi için kontrendikasyon oluşturmasa da AÜSS şiddetinin taranması klinik olarak önemlidir [7].

5.4.2 ***Fizik muayene***

Her hastaya genitoüriner, endokrin, vasküler ve nörolojik sistemlere odaklanan bir fizik muayene yapılmalıdır [426, 427]. Fizik muayene, peyronie hastalığını, premalign veya malign genital lezyonları, prostat büyümesi veya prostatta irregülerlik/nodülarite gibi şüphelenilmeyen tanıları veya hipogonadizmi düşündüren belirti ve semptomları (örneğin, küçük testisler veya sekonder seks karakterlerinde değişiklikler) ortaya çıkarabilir.

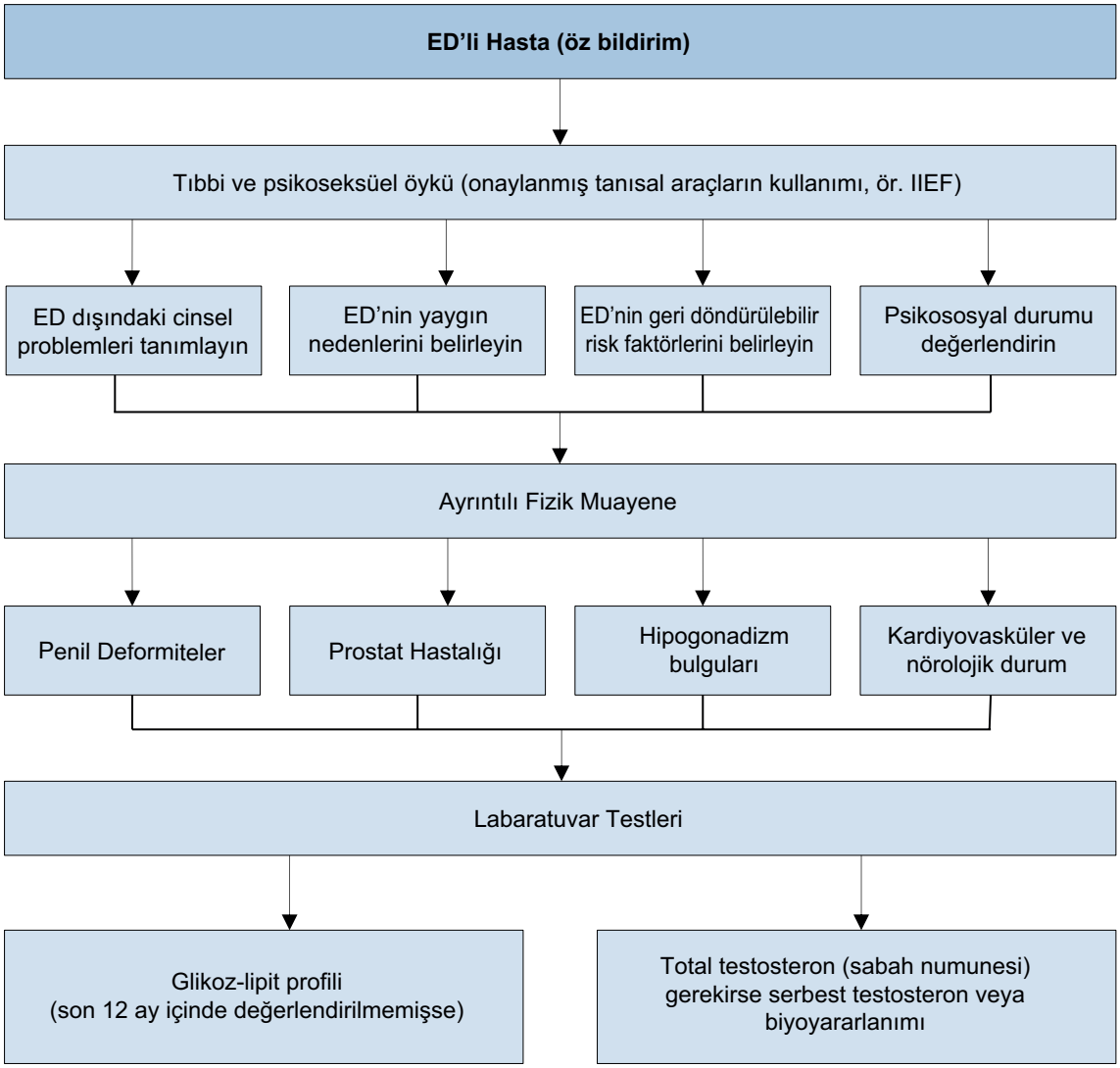
Tıbbi öykü ve fizik muayene sırasında önceki veya eşlik eden penil anormalliklerin (örn. hipospadias, konjenital eğrilik veya rijiditesi olan Peyronie hastalığı) değerlendirilmesi zorunludur.

Kan basıncı ve kalp hızı, önceki 3-6 ay içinde değerlendirilmemiş ise mutlaka ölçülmelidir. Benzer şekilde, hastaları komorbid durumlar (örn., metabolik sendrom) açısından değerlendirmek amacıyla; BMI hesaplaması veya bel çevresi ölçümü yapılmalıdır.

5.4.3 ***Laboratuvar testleri***

Laboratuvar testleri, hastanın şikayetlerine ve risk faktörlerine göre ayarlanmalıdır. Hastalar, önceki 12 ay içinde değerlendirilmemişlerse, açlık kan şekeri veya hemoglobin A1c ve lipid profili ölçümü yapılmalıdır. Hormonal testlerin sabah erken saatlerde, açlık sonrası alınan serumda total testosteron ölçümünü içerecek şekilde yapılmalıdır. Total testosteron ölçümlerini doğrulamak için bazen biyoyararlanım veya hesaplanmış serbest testosteron değerlerine ihtiyaç duyulabilir. Bununla birlikte, ereksiyonu sürdürmek için gereken testosteron eşiği düşüktür ve ED genellikle daha şiddetli hipogonadizm vakalarının bir belirtisidir (bkz. Bölüm 3.5 ve 3.6) [20, 53, 428-430]. Spesifik bulguları ve ilişkili semptomları olan seçilmiş hastalarda, ek laboratuvar testleri (örn., PSA) [431], prolaktin ve luteinize edici hormon [432] de uygulanabilir. ED'lu çoğu erkeğin fizik muayenesi ve laboratuvar değerlendirmesi kesin tanıyı ortaya koymasa da klinik ve biyokimyasal değerlendirme komorbid durumları belirleme fırsatı sunar [427].

Figür 3: ED'li hastalarda minimal tanısal değerlendirme (temel inceleme)



ED = erektil disfonksiyon; IIEF = Uluslararası Erektil Fonksiyon İndeksi.

5.4.4 Kardiyovasküler sistem ve cinsel aktivite: risk altındaki hasta

Cinsel işlev bozukluğu nedeniyle tedavi talep eden hastalarda KVH prevalansı yüksektir. Epidemiyolojik araştırmalar, hem erkek hem de kadınlarda kardiyovasküler/metabolik risk faktörleri ile cinsel işlev bozukluğu arasındaki ilişkiyi vurgulamıştır [433]. Genel olarak, ED diyabetli erkeklerde asemptomatik KVH taramasının duyarlılığını artırabilir [434, 435]. Erektil disfonksiyon; KVH, koroner kalp hastalığı ve inme riskini önemli ölçüde artırır. Ayrıca, yakın tarihli bir prospektif kohort çalışmasının sonuçları, ED'nin atriyal fibrilasyon tablosu açısından bağımsız bir prediktif faktör olduğunu göstermiştir [436]. Bu faktörlerin tamamı, mortaliteye neden olur ve bu artış muhtemelen geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsızdır [316, 317, 437, 438]. KVH'si olmayan 965 erkek üzerinde yapılan gözlemsel toplum tabanlı bir çalışmadan elde edilen boylamsal veriler, geçici ve kalıcı ED'yi olan genç erkeklerin (özellikle < 50 yaş) artmış Framingham KVH riskine sahip olduğunu göstermiştir [439].

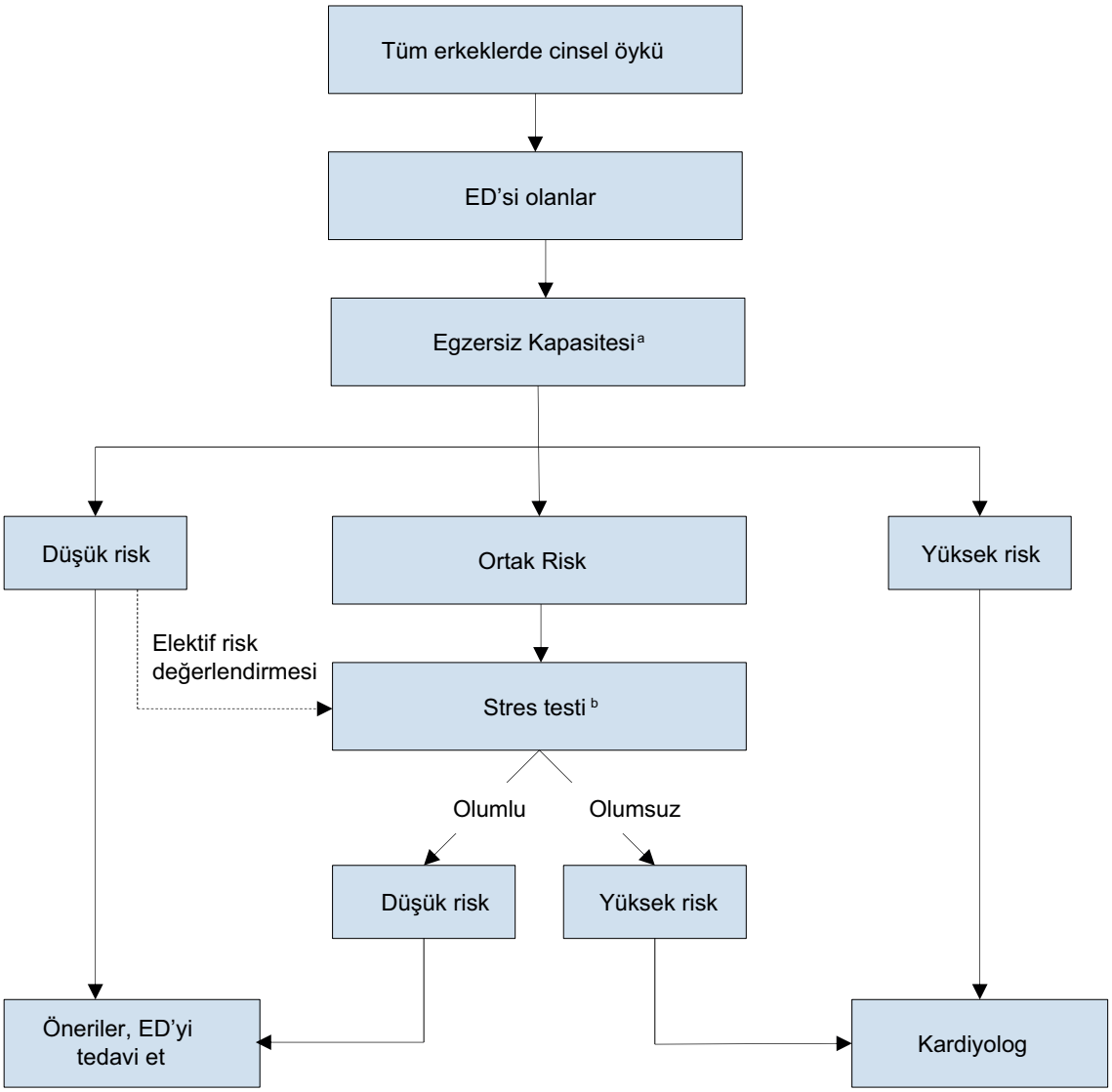
ED'li erkeklerin teşhis ve tedavisine yönelik EAU Kılavuzları, cinsel işlev bozukluğu ve kardiyak riskle ilgili Princeton Konsensüs konferanslarının daha önce yayınlanmış tavsiyelerinden uyarlanmıştır [440]. Princeton Konsensus (Uzman Panel) Konferansı, cinsel işlevi optimize etmeye ve kardiyovasküler sağlığı korumayı amaçlamaktadır. [440-442]. Buna göre, ED'li hastalar; cinsel aktiviteyi başlatmak veya sürdürmek için planlanan bir tedavi algoritmasının (Figür 3) temeli olarak kullanılabilecek üç kardiyovasküler risk kategorisine ayrılabilir (Tablo 11). Klinisyenin; çoğu hastada cinsel aktivite riskini, hastanın öyküsü alınırken belirlenebilen egzersiz tolerans düzeylerinden tahmin etmesi de mümkündür [381].

Tablo11: Kardiyak Risk Sınıflaması (2. ve 3. Princeton Konsensusuna Göre) [440, 442]

Düşük Risk Kategorisi	Orta Risk Kategorisi	Yüksek Risk Kategorisi
Asemptomatik, KAH için <3 risk faktörü (cinsiyet hariç)	KAH için ≥ 3 risk faktörü (cinsiyet hariç)	Yüksek riskli aritmiler
Hafif, stabil angina (değerlendirilmiş ve / veya tedavi edilmekte)	Orta, stabil angina	Unstabil veya tedaviye inatçı angina
Komplike olmayan eski MI	Yeni MI (> 2, <6 hafta)	Yeni MI (<2 hafta)
SIVD / KKY (NYHA sınıf I veya II)	SIVD / KKY (NYHA sınıf III)	SIVD / KKY (NYHA sınıf IV)
Başarılı koroner revaskülarizasyon sonrası	Aterosklerotik hastalığın kardiyak olmayan sekeli (örneğin inme, periferik vasküler hastalık)	Hipertrofik obstrüktif ve diğer kardiyomiyopatiler
Kontrollü hipertansiyon		Kontrolsüz hipertansiyon
Hafif kapak hastalığı		Orta-şiddetli kapak hastalığı

KAH = koroner arter hastalığı; KKY= konjestif kalp yetmezliği; SIVD = sol ventrikül disfonksiyonu; MI = miyokard enfarktüsü; NYHA = New York Kalp Cemiyeti.

Figür 4: ED'deki kardiyak riske göre cinsel aktivite düzeyini belirlemek için tedavi algoritması (3. Princeton Konsensusuna Göre) [440]



[a] *Cinsel aktivite, ev içerisinde 20 dakikada 1 mil yürümek veya 10 saniyede iki kat merdiveni hızlı bir şekilde çıkmaya eşdeğerdir*

[b] *Cinsel aktivite Bruce koşu bandı protokolünün 4 dakikasına eşdeğerdir.*

5.4.4.1 Düşük Risk Kategorisi

Düşük risk kategorisi, cinsel aktivite ile ilişkili önemli bir kardiyak riski olmayan hastaları içerir. Düşük risk tanımı ile; tipik olarak, orta yoğunlukta egzersiz yapma yeteneği kastedilir, Bu da dinlenme durumunda semptomsuz olarak > 6 metabolik eşdeğer enerji harcaması olarak tanımlanır. Cinsel aktivite ile ilişkili egzersiz gereksinimi veya duygusal stres hakkındaki mevcut bilgilere göre, düşük riskli hastalar; cinsel aktiviteye veya cinsel işlev bozukluğu tedavisine başlamadan veya devam etmeden önce kardiyak test veya değerlendirmeye ihtiyaç duymazlar.

5.4.4.2 Orta veya Belirsiz Risk Kategorisi

Orta veya belirsiz risk kategorisi; kardiyak durumu şüpheli olan veya risk profili, cinsel aktivitenin yeniden başlamasından önce test veya değerlendirme gerektiren hastalardan oluşur. Test sonuçlarına göre, bu hastalar yüksek veya düşük risk grubuna taşınabilir. Bazı hastalarda, birincil doktorun cinsel aktivitenin güvenliğini belirlemesine yardımcı olmak için bir kardiyoloji konsültasyonu gerekebilir.

5.4.4.3 Yüksek Risk Kategorisi

Yüksek riskli hastalarda, cinsel aktivitenin önemli bir risk taşıması için yeterince ağır ve/veya instabil bir kalp rahatsızlığının olması gereklidir. Yüksek riskli hastaların çoğunda; orta ila şiddetli semptomatik kalp hastalığı bulunmaktadır. Yüksek riskli bireyler, kardiyak değerlendirme ve tedavi amacıyla ilgili branş hekimine sevk edilmelidir. Hastanın kardiyak durumu tedavi ile stabilize olana kadar veya kardiyolog ve/veya dahiliye uzmanı tarafından cinsel aktiviteye devam etmenin; güvenli olduğuna dair bir karar verilene kadar cinsel aktivite durdurulmalıdır.

5.5 Tanısal Değerlendirme (İleri çalışmalar)

ED'li hastaların çoğu tıbbi ve cinsel öyküye dayalı olarak tedavi edilebilir; ancak diğer taraftan, bazı hastaların spesifik tanısal testlere ihtiyacı olabilir (Tablo 12 ve 13).

*5.5.1 **Noktürnal penil tümesans ve rijidite testi***

Noktürnal penil tümesans ve rijidite (NPTR) testi, erektil dönemlerin sayısını, tümesansı (gerilme ölçerlerle çevre değişikliği ölçerek), maksimum penis sertliğini ve gece ereksiyonlarının süresini ölçen gece izleme cihazlarıyla yapılır. NPTR testi en az iki farklı gecede yapılmalıdır. Fonksiyonel bir erektil mekanizma, > 10 dakika süren, penisin ucunda kaydedilen en az %60 rijiditeye sahip bir ereksiyon ile gösterilir [443]. Noktürnal penil tümesans ve rijidite testi, organik ve psikojenik ED arasında objektif olarak ayrım yapmak açısından ilgi çekici bir yaklaşımdır (psikojenik ED'li hastalar genellikle NPTR testinde normal bulgulara sahiptir). Bununla birlikte, birçok potansiyel karıştırıcı faktör (örn. durumsal), tanı amaçlı rutin kullanımını sınırlayabilir [444].

*5.5.2 **İntrakavernözal enjeksiyon Testi***

İntrakavernozal enjeksiyon testi penil vasküler yapı hakkında sınırlı bilgi verebilir. Pozitif test sonucu; intrakavernozal enjeksiyondan 10 dakika sonra ortaya çıkan ve 30 dakika süren rijit bir erektil yanıttır (penis bükülemez). Genel olarak; intrakavernozal enjeksiyon testi, bir tanı prosedürü olarak yetersizdir ve klinik olarak uygunsa penisin çift yönlü doppler çalışması istenmelidir.

*5.5.3 **Penisin dinamik ultrason ile değerlendirilmesi***

Penisin dinamik dupleks ultrasonografisi (USG), özellikle erektil fonksiyonun hemodinamik patofizyolojisini inceleyen ikinci düzey bir tanı testidir. Bu nedenle, klinik uygulamada genellikle ED'nin potansiyel vaskülojenik etiyolojisinin (örn., Diabetes mellitus, renal transplantasyon, çoklu eşlik eden kardiyovasküler risk faktörleri ve/veya aşikar periferik vasküler hastalık ve oral tedaviye zayıf yanıt verenler) olduğu şüpheli durumlarda uygulanır. Pik sistolik kan akımı > 30 cm/s, diyastol sonu hız < 3 cm/s ve rezistif indeksi > 0.8 normal kabul edilir [446, 447]. Son bilimsel veriler; hemodinamik bir çalışma olarak dupleks USG taramanın, ED'ye yönelik tedaviyi düzenlemede - örneğin düşük yoğunluklu şok dalgası tedavisi (LI-SWT) gibi- ve vaskülojenik ED'yi teşhis etmede [448] daha yararlı olabileceğini düşündürmektedir. Dubleks USG sonucu normal ise ek vasküler incelemeye gerek yoktur.

*5.5.4 **Arteriografi ve dinamik infüzyon kavernozometrisi veya kavernozografi***

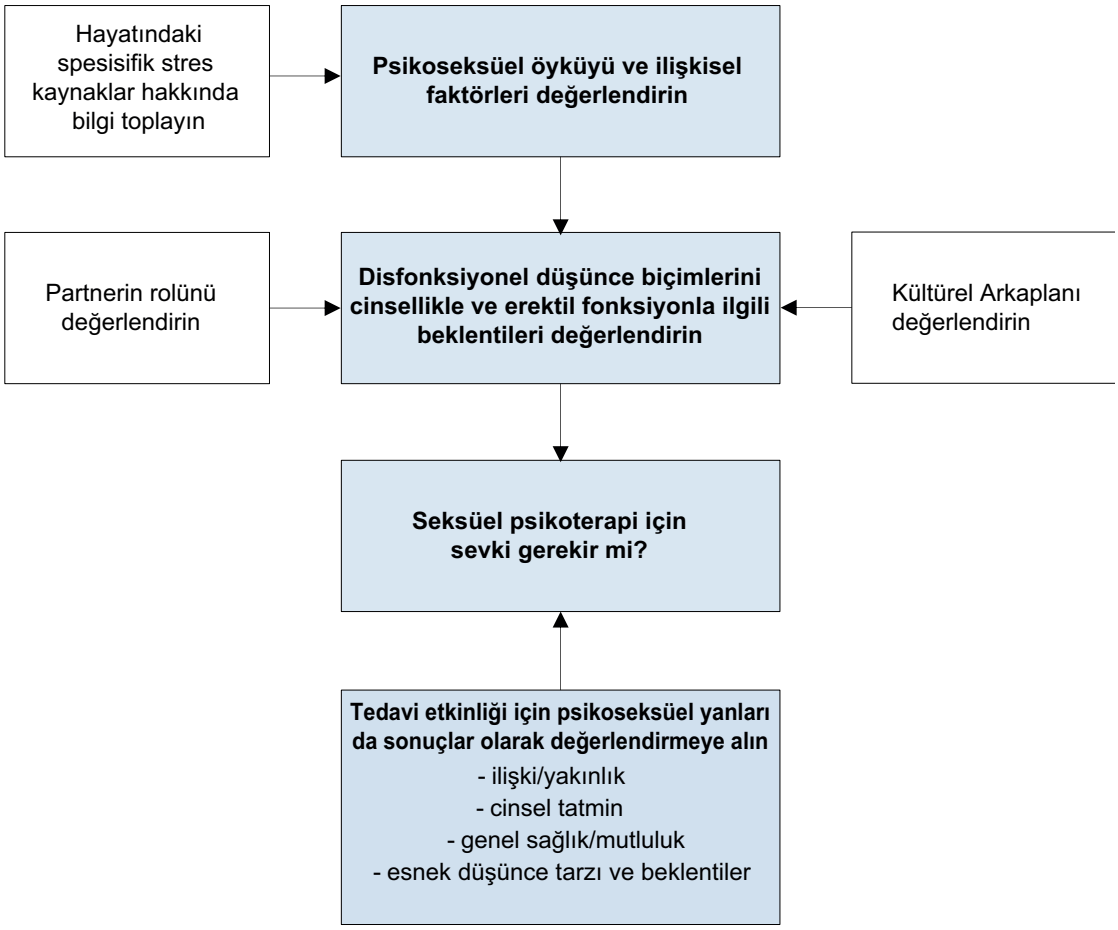
Pudendal arteriyografi sadece penil revaskülarizasyon düşünülen hastalarda yapılmalıdır [449]. Son çalışmalar, ED ve izole penil arter stenozu olan hastalarda, penil arter anjiyoplastisinden önce tanısal bir prosedür olarak bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografisinin kullanımını savunmuştur [450]. Günümüzde dinamik infüzyon kavernozometri veya kavernozografi; venojenik ED'yi teşhis etmek amacıyla nadiren kullanılan araçlardır.

5.5.5 *Psikopatolojik ve psikososyal değerlendirme*

Ruh sağlığı sorunları ve psikolojik sıkıntılar sıklıkla ED ile birlikte görülür [451]. Bu durum, depresyon ve anksiyete ile ilgili bozuklukların varlığında belirgindir: Buna karşılık, aynı zamanda ruh halinin geçici durumlarını (yani, belirli bir yaşam stresi veya gün içindeki kriz durumlarından kaynaklanan duygulanım durumları) da içerebilir [338, 452, 453]. Partnerden tatmin olmama, kötü cinsel ilişkiler, ilişkinin uzunluğu veya cinsel ilişki sırasında partnerden duygusal olarak kopukluk hissi gibi ilişkisel faktörler, erektil zorluklar ve disfonksiyon ile ilişkilendirilmiştir [452, 454, 455]. Buna karşılık, eşler arası yakınlık, ED açısından koruyucu bir faktör olarak bulunmuştur [329, 456]. Ek olarak, organik ve organik olmayan ED'yi destekleyen bilişsel faktörler de değerlendirilmelidir. Bilişsel faktörler; erkeklerin işlevsel olmayan düşünme tarzlarını, cinsellik ve cinsel performansla ilgili beklentilerini içerir. Bu beklentiler, belirli bir kültür tarafından paylaşılan cinsellik normlarından ve klişelerinden kaynaklanmaktadır. Erkeklerde yüksek cinsel performans beklentileri, ED'yi devam ettirici bir faktör olan kaygı ile sonuçlanır[457, 458]. Erkek cinsel performansıyla ilgili gerçekçi olmayan beklentiler; ereksiyon kaybıyla ilgili içsel nedensel atıflarla (yani erkekler ereksiyon kaybını kendilerine atfederler [kişisel yetersizlik duygusu]), daha fazla uyum sağlayarak ED'yi daha ağır düzeylere getirebilir [457, 459]. Benzer şekilde, zayıf benlik saygısı ve erotik ipuçlarından kaynaklanan bilişsel dikkat dağınıklığının, ED'yi olumsuz etkilemesi beklenir [460, 461].

ED vakalarında psikoseksüel değerlendirme, önceki tüm konuları dikkate alan bir klinik görüşmeyi içerir. Klinisyenlerin bireyin psikopatolojik semptomları, yaşamındaki stres kaynakları, ilişki dinamikleri, düşünce tarzı ve bilişsel dikkat dağınıklığı kaynakları hakkında bilgi toplaması beklenir [460]. Ayrıca, psikososyal bağlamda sıklıkla kişinin bildirdiği ölçütler kullanılmaktadır. Bunlar; psikopatoloji semptomlarını ölçmek için Kısa Belirti Envanteri [462], erkeklerde işlevsel olmayan bilişsel stilleri ölçmek için Cinsel İşlev Bozukluğu Anketi [463] veya Cinsel Modlar Anketi [464] gibi ölçüm ölçeklerini içerebilir. Çoğu literatürün heteronormativite görüşünü takip ettiği bilinmektedir. Erkeklerle seks yapan erkeklerin, anal seksle ilgili olarak ereksiyon kabiliyeti ile ilişkili spesifik psikolojik riskler taşıdığını gösteren kanıtlar bulunmakla birlikte; azınlık stresi, yani cinsel kimlikteki çatışmadan kaynaklanan stres, erkeklerle seks yapan erkeklerde artan ereksiyon güçlükleri ile ilişkilidir [465]. Bu nedenle, profesyoneller değerlendirmelerini cinsel azınlıklar bağlamında uyarlamalıdırlar.

Figür 5: Psikopatolojik ve psikososyal değerlendirme



55

Tablo 12: ED'de spesifik tanısal test endikasyonları

Primer ED (organik hastalık veya psikojenik bozukluğun neden olmadığı)
Pelvik veya perineal travma öyküsü olan, potansiyel olarak küratif revaskülarizasyon ameliyatı veya anjioplastiden yarar sağlayabilecek genç hastalar.
Cerrahi düzeltme gerektirebilecek penil deformiteleri olan hastalar (örn., Peyronie hastalığı, konjenital penil kurvatür).
Kompleks psikiyatrik veya psikoseksüel bozuklukları olan hastalar.
Kompleks endokrin bozukluğu olan hastalar.
Hastanın veya partnerinin isteği üzerine spesifik testler yapılabilir.
Medikolegal nedenler (Örn. penis protez implantasyonu endikasyonu olarak son evredeki ED'nin belgelenmesi, cinsel istismar).

Tablo 13: ED'de spesifik tanısal testler

Rigiscan® kullanarak noktürnal penil tümesans ve rijidite değerlendirmesi (NPTR)
Vasküler çalışmalar - İntrakavernöz vazoaktif ilaç enjeksiyonu - Penil dinamik dupleks ultrasonografi - Penil dinamik infüzyon kavernozometri ve kavernozografisi - İnternal pudental arteriyografi
Spesifik endokrinolojik çalışmalar
Uzmanlaşmış psikodiyagnostik değerlendirme

5.5.6 ED'nin tanısal değerlendirmesi için öneriler

Öneriler	Güç Derecesi
ED'si olan her hastadan kapsamlı bir tıbbi ve cinsel öykü alın. Hastanın cinsel performansıyla ilgili olarak; hayatındaki stres faktörlerini, kültürel yönlerini ve bilişsel/düşünme tarzı dahil olmak üzere psikoseksüel gelişimini göz önünde bulundurun.	Güçlü
Tüm cinsel fonksiyon alanlarını ve belirli bir tedavi yönteminin etkisini değerlendirmek için erektil disfonksiyonla ilgili validasyonu yapılmış bir anket kullanın. (örn:IIEF)	Güçlü
Altta yatan tıbbi durumları ve ED ile ilişkili olabilecek eşlik eden genital bozuklukları tanımlamak için erektil disfonksiyonu (ED) olan erkeklerin ilk değerlendirmesine fizik muayeneyi ekleyin.	Güçlü
Geri döndürülebilir risk faktörlerini tedavi etmek ve yaşam tarzı faktörlerini modifiye etmek için glikoz-lipit profili ve total testosteronu da içeren rutin laboratuvar testlerini değerlendirin.	Güçlü
Tablo 11'de verilen koşulların varlığında ilk değerlendirmeye spesifik tanısal testleri dahil edin.	Güçlü

5.6 Erektil Disfonksiyon tedavisi

5.6.1 Hasta eğitimi, konsültasyon ve sevkler

Hasta eğitimi genellikle cinsel şikayetlere ilk yaklaşımdır ve hastaların anlayabileceği şekillerde, bireylerin cinsel yanıt döngüsünde yer alan psikolojik ve fizyolojik süreçler hakkında hastaları bilgilendirmekten oluşur. Bu birinci düzey yaklaşımın ED'li erkeklerde cinsel tatmini artırdığı gösterilmiştir [466]. Bu nedenle hastayla yapılan görüşme, hastanın ve cinsel partnerinin beklentilerinin ve ihtiyaçlarının tartışılmasını içermelidir. Ayrıca hastanın ve partnerinin ED konusundaki anlayışını ve tanısal testlerin sonuçlarını gözden geçirmeli ve tedavi seçimi için bir gerekçe sağlanmalıdır [467]. Hasta ve partner eğitimi, ED yönetiminin önemli bir parçasıdır [467, 468], böylece ED'yi destekleyen ve merkezinde disfonksiyonel psikolojik süreçlerin olabildiği yanıltıcı bilgiler önlenebilir.

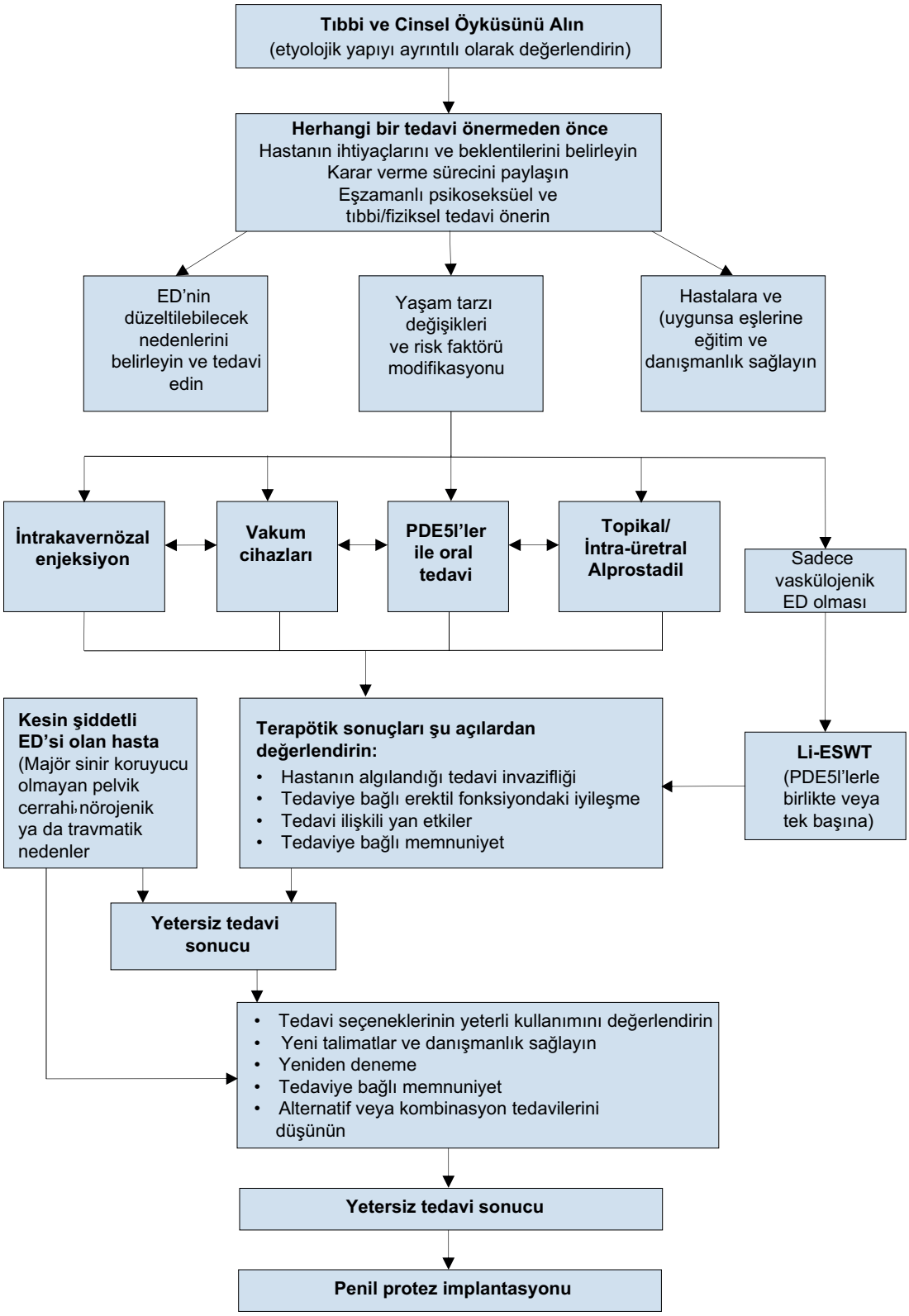
5.6.2 Tedavi seçenekleri

Mevcut kanıtlara ve panelin fikir birliğine dayanarak, ED tedavisi için her tedavinin invazivlik seviyesini ve etkinliğini hesaba katan yeni bir kapsamlı terapötik karar verme algoritması (Şekil 6) ortaya koyulmuştur. Bu yeni geliştirilmiş tedavi algoritması, farklı terapötik seçeneklerin invazivliği, tolere edilebilirliği ve etkinliği ile hastaların beklentileri açısından hastalara kişiselleştirilmiş bir tedaviyi daha iyi uyarlamak amacıyla; geleneksel üç seviyeli konsepte alternatif olarak kılavuzlar panelinde kapsamlı bir şekilde tartışıldı. Bu bağlamda, hastalara mevcut tüm tedavi modaliteleri hakkında tam bir danışmanlık yapılmalıdır.

Erektil disfonksiyon, yaşam tarzı veya kullanılan ilaçlar gibi değiştirilebilir veya geri döndürülebilir risk faktörleri ile ilişkili olabilir [377]. Bu faktörler, spesifik tedavilere başlamadan önce veya bu tedaviler uygulanırken değiştirilebilir. Benzer şekilde ED; tedavinin ilk adımı olarak her zaman iyi kontrol edilmesi gereken, eşlik eden ve altta yatan durumlarla (örn., endokrin bozukluklar ve diyabet gibi metabolik bozukluklar ve hipertansiyon gibi bazı kardiyovasküler problemler) ilişkili olabilir [469]. Yaşam tarzı değişikliklerinin majör klinik potansiyel faydaları, kardiyovasküler hastalıkları olan veya diyabet, hipertansiyon gibi metabolik bozuklukları olan erkeklerde elde edilebilir [377,470].

Genel olarak ED; mevcut tedavi seçenekleriyle başarılı bir şekilde tedavi edilebilir, ancak kür sağlanamaz. Bu söylemin istisnaları; psikojenik ED, genç hastalarda travma sonrası arteriojenik ED ve spesifik tedavilerle potansiyel olarak tedavi edilebilen hormonal nedenlerdir (örneğin hipogonadizm) [53, 432]. ED'li erkeklerin çoğu, nedene özgü terapötik seçeneklerle tedavi edilmez. Bu durum; invazivlik, etkinlik, güvenlik ve maliyetin yanı sıra hasta tercihini de değerlendirerek belirlenen özel bir tedavi stratejisi ile sonuçlanır [467]. Bu bağlamda, ED'nin yönetimi boyunca doktor-hasta (varsa eş) diyalogu esastır. Mevcut tüm tedavi seçenekleri ile ilgili tutarlı bir bırakma oranını gösteren yakın tarihli bir sistematik incelemeden ilginç bilgiler elde edilmiştir. Bu verilere göre; PDE5I'ler için %4.4-76; intrakavernozal enjeksiyonlar için %18.6-79.9; üretral fitiller için %32-69.2; ve penis protezleri için %30 dolayında tedaviyi bırakma oranları rapor edilmiştir. Erkeklerin ED tedavisinde; terapötik etkisizlik ve yan etkiler hakkındaki inançlar; erkeklerin ilişkilerinin kalitesi ve tedavi maliyetleri, tedavinin fiili kullanımının önündeki en yaygın engellerdir [471].

Figür 6: Erektil disfonksiyon tedavi algoritması



ED =erektil disfonksiyon ; PDE5I = fosfodiesteraz tip 5 inhibitörü ; Li-ESWT = Düşük enerjili ekstra korporal şok dalga tedavisi

5.6.2.1 Oral farmakoterapi

Dört adet etkili selektif PDE5I, ED tedavisi için EMA tarafından onaylanmıştır [472]. Fosfodiesteraz tip 5, kavernöz dokuda ikinci haberci siklik guanozin monofosfatın (cGMP) hidrolizini katalize eder; cGMP, kavernöz düz kasın hücre içi sinyal yollarında yer alır. cGMP'nin birikmesi, hücre içi düzeyde, sitozolik Ca2+'ı düşürerek penil damarların kontraktil tonusunda bir kayba neden olan bir dizi olayı başlatır. Nitrik oksit (NO); cGMP oluşumu-

nu, korporal düz kas gevşemesine ve penisin ereksiyonuna yol açan diğer yolların oluşumunu düzenlemede önemli bir role sahiptir [469, 473]. Bu durum, artan arteriyel kan akımı ile ilişkilidir ve sonunda subtunikal venöz pleksusun sıkışmasına ve ardından ereksiyona yol açar [474]. PDE5I'ler ereksiyonun başlatıcıları olmadıkları için, PDE5I'lerle ereksiyonun sağlanabilmesi için cinsel uyarım gereklidir. Etkinlik, tatmin edici cinsel ilişki için yeterli sertlikte ereksiyon olarak tanımlanır [469].

Sildenafil

Sildenafil 1998'de piyasaya sürülen ilk PDE5I'dür [475]. 25, 50 ve 100 mg dozlarında uygulanır. Önerilen başlangıç dozu 50 mg'dır, hasta yanıtına ve yan etkilere göre doz ayarlanmalıdır [475]. Sildenafil, uygulamadan 30-60 dakika sonra etkilidir [475]. Ağır, yağlı bir yemekten sonra, gecikmiş emilim nedeniyle etkinliği azalır. Etkinliği 12 saate kadar sürebilir [476]. Sildenafilin farmakokinetik profili Tablo 14'te sunulmaktadır. Yan etkiler (Tablo 15) genellikle hafiftir ve kendi kendini sınırlar [477, 478]. Bir doz-yanıt çalışmasında 24 hafta sonraki değerlendirmede; plasebo alan erkeklerdeki %25 iyileşme oranına kıyasla, 25, 50 ve 100 mg sildenafil alan genel ED popülasyonunda ereksiyonlarda sırasıyla %56, %77 ve %84 oranında iyileşme bildirilmiştir [479]. Sildenafil, IIEF, cinsel karşılaşma profili sorusu 2 (SEP2), SEP sorusu 3 (SEP3) ve Genel Değerlendirme Anketi (GAQ) ve tedavi memnuniyeti için hasta puanlarını önemli ölçüde düzeltmiştir. Sildenafilin etkinliği, yaştan bağımsız olarak ED'li hastaların hemen hemen her alt grubunda başarılı bir şekilde belirlenmiştir. Son zamanlarda, esas olarak katı ilaç formlarını yutma güçlüğü çeken hastalar için sildenafil sitratın 50 mg'lık bir dozda oral olarak parçalanan bir tableti de geliştirilmiştir.

Tadalafil

Tadalafil, ED tedavisi için Şubat 2003'te ruhsatlandırılmıştır. İlaç alındıktan 30 dakika sonra etkilidir ve yaklaşık 2 saat sonra da en yüksek etkinliğe ulaşır [481]. İlacın etkinliği 36 saate kadar devam eder [481] ve yiyeceklerden etkilenmez [482]. Tadalafil genellikle isteğe bağlı 10 ve 20 mg'lık veya günlük 5 mg'lık dozlarda uygulanır. Önerilen isteğe bağlı başlangıç dozu 10 mg'dır. İlaç dozu hastanın yanıtına ve yan etkilere göre ayarlanmalıdır [481, 483]. Tadalafil için farmakokinetik veriler Tablo 14'te sunulmuştur. Yan etkiler (Tablo 15) genellikle hafiftir ve sürekli kullanımla kendini sınırlar. Pazarlama öncesi çalışmalarda, 12 haftalık tedaviden sonraki bir doz yanıt çalışmasında, plasebo kontrol grubundaki erkeklerin %35'ine kıyasla, 10 ve 20 mg tadalafil alan ED'li erkeklerin sırasıyla %67 ve %81'inde ereksiyonlarda iyileşme bildirilmiştir [481]. Tadalafil; IIEF, SEP2, SEP3 ve GAQ için hasta puanlarını ve tedavi memnuniyetini önemli ölçüde iyileştirir [481].

Tadalafilin etkinliği; pazarlama sonrası çalışmalarda [472, 484], tedavisi zor alt gruplar (örn., diabetes mellitus) dahil olmak üzere, ED'li hastaların hemen hemen her alt grubunda onaylanmıştır[485].

Tadalafil'in ayrıca ED hastalarında ejakülasyon ve orgazm fonksiyonları üzerinde kısa vadede net bir klinik faydası olduğu gösterilmiştir [486].

Günlük 5mg tadalafil, Alt Üriner Sistem ilgili semptomları önemli ölçüde iyileştirme kabiliyeti nedeniyle BPH ile ilişkili AÜSS'si olan erkeklerde monoterapi olarak onaylanmış ve ruhsatlandırılmıştır [487]. Bu nedenle, ED'ye eşlik eden AÜSS'den yakınan ve tek bir tedaviden fayda görmek isteyen hastalarda kullanımı düşünülebilir [488]. Güncel veriler, 45 yaş üstü erkeklerin %40'ının günde bir kez 5 mg tadalafil tedavisiyle ED'ye ve AÜSS/BPH'ye kombine yanıt verdiğini ve 12 hafta sonra semptomlarda iyileşme olduğunu göstermektedir [489]. Günümüze kadar, günlük tadalafil 5 mg'ın hem ED hem de AÜSS için kombine bir tedavi olarak kullanımına ilişkin ana sınırlama, 12 aydan daha uzun süreli tedavide etkinlik ve tolere edilebilirlik açısından hiçbir verinin bulunmaması gerçeğinden kaynaklanmaktadır.

Vardenafil

Vardenafil Mart 2003'te ticari olarak temin edilebilir hale gelmiş olup; oral alınımdan 30 dakika sonra etkilidir [490], Her üç hastadan biri; ilacı aldıktan sonra 15 dakika içinde tatmin edici ereksiyonlara ulaşmaktadır [491]. Etkisi ağır, yağlı yemeklerle azalır. ED'nin isteğe bağlı tedavisi için 5, 10 ve 20 mg'lık dozları onaylanmıştır. Önerilen başlangıç dozu 10 mg'dır. Bu dozun ardından hastanın yanıtına ve yan etkilere göre doz ayarlanmalıdır [492]. Vardenafil için farmakokinetik veriler Tablo 14'te sunulmuştur. Yan etkiler (Tablo 15) genellikle hafiftir ve sürekli kullanımla kendi kendini sınırlar [492]. Bir doz-yanıt çalışmasında 12 hafta sonra, plasebo alan erkeklerin %30'una kıyasla 5, 10 ve 20 mg vardenafil alan ED'lu erkeklerin sırasıyla %66, %76 ve %80'inde ereksiyonlarda iyileşme geliştiği bildirilmiştir [492, 493]. Vardenafil; IIEF, SEP2, SEP3 ve GAQ için hasta puanlarını ve tedavi memnuniyetini önemli ölçüde iyileştirmiştir.

Etkinlik, pazarlama sonrası çalışmalarda doğrulanmıştır [492, 493]. Vardenafilin etkinliği, tedavisi zor alt gruplar (örn. diyabetes mellitus) dahil olmak üzere, ED'li hastaların hemen hemen her alt grubunda başarıyla kanıtlanmıştır. Vardenafilin ağızda dağılabilen bir tablet (ODT) formülasyonu piyasaya sürülmüştür [493]. Ağızda dağılabilen tablet formülasyonları, film kaplı formülasyonlara göre daha fazla kolaylık sağlar ve

hastalar tarafından tercih edilebilir. Emilim gıda alımı ile ilişkili değildir ve film kaplı tabletlere kıyasla daha iyi biyoyararlanım düzeyi sergilerler [494]. Vardenafil ODT'nin etkinliği birkaç RKÇ'de gösterilmiştir ve normal formülasyondan farklı görünmemektedir [494-496].

Avanafil

Avanafil, 2013'te [497] ticari olarak piyasaya sürülen oldukça seçici bir PDE5I'dür. Avanafil, diğer PDE alt tipleriyle karşılaştırıldığında PDE5'i yüksek oranda inhibe eder, ideal olarak ilacın ED için kullanılmasına izin verirken yan etkileri en aza indirir (her ne kadar karşılıklı değerlendirmeler henüz mevcut olmasa da) [498]. ED'nin isteğe bağlı tedavisi için 50, 100 ve 200 mg'lık dozlar onaylanmıştır [497]. Önerilen başlangıç dozu, gerektiğinde cinsel aktiviteden 15-30 dakika önce alınan 100 mg'dır ve ilaç dozu; etkinlik ve tolere edilebilirliğe göre ayarlanabilir [497,499,500]. ED'li genel popülasyonda, başarılı cinsel ilişki ile sonuçlanan girişimlerin ortalama yüzdesi plasebo için ~%28 oranına kıyasla; 50, 100 ve 200 mg grupları için sırasıyla yaklaşık %47, %58 ve %59 olarak saptanmıştır [497,499]. Tedaviden sonraki 15 dakika içinde yapılan cinsel girişimlerden elde edilen veriler, avanafil 50, 100 ve 200 mg ile tedavi edilen vakaların sırasıyla %64, %67 ve %71'inde başarılı girişimleri göstermiştir. Doz ayarlamaları, böbrek fonksiyonuna, karaciğer fonksiyonuna, yaşa veya cinsiyete göre kesin olarak belirlenemez [499]. Avanafil için farmakokinetik veriler Tablo 14'te sunulmuştur [497, 499]. Olumsuz etkiler genellikle hafiftir (Tablo 15) [497, 499]. Mevcut çalışmalardan elde edilen ikili meta-analitik veriler, avanafilin belirgin bir doz-yanıt ilişkisi ile IIEF, SEP2, SEP3 ve GAQ için hasta skorlarını önemli ölçüde iyileştirdiğini göstermiştir [497, 501]. Açlık durumundaki uygulamaya kıyasla yemekle birlikte uygulama, etkinin başlamasını geciktirebilir, ancak avanafil yemekle birlikte veya yemeksiz alınabilir [502]. Avanafilin, tedavisi zor alt gruplar (örn., Diabetes mellitus) dahil olmak üzere, ED'li birçok hasta grubunda etkinliği başarıyla gösterilmiştir. Avanafil ile <15 dakikadaki cinsel girişimlerin (SEP3) %36.4'ü (77'nin 28' başarılı olurken, plasebodan sonra %4.5'i (2/44) başarılı olmuştur. ($P < 0.01$) [503]. Yakın tarihli bir meta-analiz; avanafilin sildenafil, vardenafil ve tadalafil ile karşılaştırılabilir etkinliğe sahip olduğunu doğrulamıştır [502].

Farklı PDE5I'leri arasında seçim veya tercih

Bugüne kadar, en yaygın olarak kullanılan PDE5I'lerinin (sildenafil, tadalafil, vardenafil ve avanafil) etkinliğini ve/veya hasta tercihini karşılaştırmış olan çift veya üçlü kör çok merkezli hiçbir çalışma verisi mevcut değildir. İlaç seçimi, ilişki sıklığına (ara sıra kullanım veya düzenli tedavi, haftada 3-4 kez) ve hastanın kişisel deneyimine bağlıdır. Hastalar, bir ilacın kısa mı yoksa uzun etkili mi olduğunu, olası dezavantajlarını ve nasıl kullanılacağını bilmelidir. İki farklı ağ meta-analizi, yüksek etkinliğe öncelik veren ED hastalarının 50 mg sildenafil kullanması gerektiğini, tolere edilebilirliği optimize edenlerin ise başlangıçta tadalafil 10 mg kullanması ve tedavi yeterli olmazsa Udenafil 100 mg'a geçmesi gerektiğini göstermiştir (ancak 100 mg Udenafil, EMA veya ABD Gıda ve İlaç Dairesi onaylı değildir ve Avrupa'da mevcut değildir) [484, 504]. Başka bir klinik araştırmanın sonuçları, günde bir kez 5 mg tadalafilin, isteğe bağlı PDE5I tedavisine kısmi yanıt veren erkeklerin erektil işlevini iyileştirebileceğini ortaya koymuştur [505].

PDE5I'lerin sürekli kullanımı

Patofizyolojik bir bakış açısından, hayvan çalışmaları, PDE5I'lerin kronik kullanımının, yaş, diyabet veya cerrahi hasarın neden olduğu intrakavernozal yapısal değişiklikleri önemli ölçüde iyileştirdiğini veya önlediğini göstermiştir [506-510]. İnsanlarda ise bu konu ile ilgili veri yoktur. İnsanlar üzerinde yapılmış bir RKÇ; günlük tadalafil tedavisinin plaseboya kıyasla, akış aracılı dilatasyonla değerlendirme yapıldığında, endotelyal disfonksiyon üzerinde klinik olarak faydalı bir etki sağlamadığını göstermiştir [511].

Klinik açıdan, 2007 yılında tadalafil 2.5 ve 5 mg/gün, ED tedavisi için EMA tarafından onaylanmıştır. EMA'ya göre, hastaların seçimine ve doktorların kararına bağlı olarak, günde bir kez tadalafil 2.5 veya 5 mg rejimi uygun tedavi olarak kabul edilebilir. Bu hastalarda önerilen doz, günde bir kez, her gün aynı saatlerde alınan 5 mg dozudur. Genel olarak, günde bir kez 5 mg tadalafil, planlanmış cinsel aktivitelerden ziyade, spontan aktiviteyi tercih eden veya sık cinsel aktivite bekleyen çiftler için, artık ilaç alımıyla cinsel aktivitenin bağlantılı olma gereğini ortadan kaldırmasıyla, isteğe bağlı tadalafile bir alternatif sağlar. Genel olarak, çeşitli şiddetlerde ED'den şikayet eden erkeklerde günde bir kez 5 mg tadalafil tedavisi iyi tolere edilir ve etkilidir [512].

Entegre bir analiz sonucu; ED popülasyonunun türü ne olursa olsun, sürekli (günde bir kez) uygulanan tadalafil tedavisi ile isteğe bağlı rejim arasında klinik anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir [511]. Günlük ilaç alımında sürekli kullanımının uygunluğu, periyodik aralıklarla yeniden değerlendirilmelidir [512, 513].

Tablo 14: Şu anda ED* tedavisi için EMA onaylı dört PDE5I için temel farmakokinetik verilerin özeti

Parametre	Sildenafil, 100 mg	Tadalafil, 20 mg	Vardenafil, 20 mg	Avanafil, 200 mg
C_{maks}	0.8-1 saat	2 saat	0.9 saat	0.5-0.75 saat
T_{maks} (medyan)	2.6-3.7 saat	17.5 saat	3.9 saat	6-17 saat
T1/2	1,685 µg.h/L	8,066 µg.h/L	56.8 µg.h/L	11.6 µg.h/L
EAKA	96%	94%	94%	99%
Protein bağlama	41%	NA	15%	8-10%
Biyoyararlanım	41%	NA	15%	8-10%

**Açlık durumunda, daha yüksek önerilen doz. EMA tablolarından ürün özelliklerine göre uyarlanmış veriler. C maks: maksimal konsantrasyon, T max : plazma maksimum konsantrasyonuna ulaşana kadar geçen süre; T1 / 2: plazma yarılanma süresi; EAKA: eğri altındaki alan veya serum konsantrasyon zamanı eğrisi.*

Tablo 15: Şu anda ED tedavisi için EMA onaylı dört PDE5I'nin yaygın yan etkileri*

Yan Etki	Sildenafil	Tadalafil	Vardenafil	Avanafil, 200mg
Baş ağrısı	12.8%	14.5%	16%	9.3%
Kızarma(flushing)	10.4%	4.1%	12%	3.7%
Dispepsi	4.6%	12.3%	4%	uncommon
Nazal Konjesyon	1.1%	4.3%	10%	1.9%
Baş dönmesi	1.2%	2.3%	2%	0.6%
Görmede bozulma	1.9%		< 2%	None
Sırt ağrısı		6.5%		< 2%
Miyalji		5.7%		< 2%

**Ürün özelliklerine ilişkin EMA beyanlarından uyarlanmıştır.*

PDE5I'lerinde güvenlik sorunları

(i) Kardiyovasküler güvenlik

Dört PDE5I için klinik araştırma sonuçları, bu ilaçları alan hastalarda aynı yaştaki erkek popülasyonla karşılaştırıldığında; miyokard enfarktüsü oranlarında herhangi bir artış olmadığını göstermiştir. PDE5I'lerinin hiçbirinin, stabil anginalı erkeklerde egzersiz testi sırasında toplam egzersiz süresi veya iskemiye kadar geçen süre üzerinde olumsuz bir etkisi yoktur [472, 514]. Sürekli veya isteğe bağlı kullanım, benzer bir güvenlik profiliyle iyi tolere edilir. KVH'si olan hastalarda veya yüksek KV riski olan hastalarda tüm PDE5I'lerinin reçetesi, 3. Princeton Uzlaşı Panelinin [440] tavsiyelerine göre olmalıdır

(ii) **Organik nitratlarla eşzamanlı kullanım için kontrendikasyon**

PDE5I'leri ile ilgili mutlak bir kontrendikasyon; hastanın herhangi bir organik nitrat (örneğin, nitrogliserin, izosorbid mononitrat ve izosorbid dinitrat) veya NO donörü (örneğin, anjina tedavisinde kullanılan diğer nitrat preparatları ve ayrıca amil nitrit veya eğlence için kullanılan "poppers" gibi amil nitrat) kullanıyor olmasıdır. Bu ilaçlarla eşzamanlı kullanım, cGMP birikimine ve kan basıncında öngörülemeyen düşüşlere ve hipotansiyon semptomlarına neden olabilir. Organik nitratlar ve PDE5I'leri arasındaki etkileşimin süresi, kullanılan PDE5I ve nitrata bağlıdır. PDE5I alınması sonrası hastada göğüs ağrısı gelişirse; sildenafil (ve muhtemelen ayrıca vardenafil) kullanılıyorsa; en az 24 saat (yarı ömür, 4 saat), tadalafil kullanılıyorsa en az 48 saat (yarı ömür, 17.5 saat), avanafil kullanılıyorsa en az 12 saat (yarı ömür, 6-17 saat) nitrogliserin verilmemelidir [515-518].

(iii) **Antihipertansif ilaçlarla kullanımda dikkatli olun**

PDE5I'lerinin antihipertansif ajanlar (örn., anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin-reseptör blokerleri, kalsiyum kanal blokerleri, β-blokerler ve diüretikler) ile birlikte uygulanması, kan basıncında genellikle minör ek düşüşlere neden olabilir [440]. Genel olarak, bir PDE5I'nün yan etki profili; hasta birkaç antihipertansif ajan kullanıyor olsa bile, arka plandaki antihipertansif ilaç kullanımıyla kötüleşmez [519].

(iv) **Nicorandil ile Etkileşim**

Hayvanlarda yapılan in vitro çalışmalara göre; potasyum kanalı açıcı nikorandilin, izole sıçan aortunda siklik GMP düzeylerini artırarak izoproterenol tarafından indüklenen vazorelaksasyonu güçlendirebileceğini düşündürmektedir [520]. Bu, nikorandilin nitrik oksit serbestleyici özelliklerinden kaynaklanıyor olabilir. Bu nedenle, nicorandil ve PDE5I'lerin eşzamanlı kullanımı da kontrendikedir.

α-Bloker etkileşimleri
Tadalafil 5 mg günümüzde, hem ED hem de AÜSS tedavisi için üriner semptomların giderilmesinde ve erektil fonksiyonun iyileştirilmesinde, genel olarak etkinliğini onaylayan seviye 1 kanıta sahip tek lisanslı ilaçtır [488]. Bu nedenle 5mg tadalafil günlük alımı; tek başına veya alfa blokerlerle kombinasyon halinde ED ile birlikte hafif-orta derecede AÜSS'den şikayetçi hastalarda düşünülmelidir. Bu bağlamda, her iki ilaç da potansiyel hipotansiyon riski olan vazodilatörler olduğu göz önüne alındığında, kombinasyon tedavisinin tolerabilitesini bildiren bazı bireysel çalışmalardan elde edilen kanıtlara dayanarak; kan basıncı üzerinde olası kümülatif etki korkusu nedeniyle alfa blokerlerle PDE5I'lerin herhangi birinin kombinasyonunda tarihsel olarak her zaman dikkatli olunmuştur [476,491,521]. Bununla birlikte, yakın tarihli bir meta-analiz, α-blokerler [hem üroselektif olmayan (örn. terazosin ve doksazosin) hem de üro-selektif olanlar (örn., alfuzosin, tamsulosin ve silodosin)] ve PDE5I'ler ile eş zamanlı kullanımının; hemodinamik parametrelerde değişikliklere yol açabileceği sonucuna varmıştır. Buna karşılık, eş zamanlı tedavi hipotansiyona bağlı yan etki oranını artırmaz [520]. Bu nedenle, α-blokerler ve PDE5I'nin eşzamanlı kullanımında, baş dönmesi veya hipotansiyon dahil diğer yan etki riskini daha da azaltmak amacıyla; üro-selektif ilaçların kullanımına öncelik veren mevcut bir sınırlama yoktur.

Doz ayarı
CYP34A yolunu inhibe eden ilaçlar, PDE5I'lerinin metabolik yıkımını inhibe ederek, PDE5I'lerinin kan düzeylerini yükseltir (örn., ketokonazol, ritonavir, atazanavir, klaritromisin, indinavir, itrakonazol, nefazodon, nelfinavir, sakinavir ve telitromisin). Bu nedenle, bu ilaçları kullanan hastalara daha düşük dozlarda PDE5I verilmelidir. Bununla birlikte; rifampin, fenobarbital, fenitoin ve karbamazepin gibi diğer ajanlar; CYP3A4'ü indükleyebilir ve PDE5I'lerinin parçalanmasını artırabilir. Bu ilaçları kullanan olgularda ise; daha yüksek dozlarda PDE5I uygulanması gerekir. Şiddetli böbrek veya karaciğer fonksiyon bozukluğu, doz ayarlamaları veya uyarılar gerektirebilir.

PDE5I'lere yanıt vermeyen hastaların yönetimi
Hastaların bir PDE5I'ne yanıt vermemesinin genellikle iki ana nedeni olup; ya yanlış ilaç kullanımı ya da etkinlik eksikliği olarak değerlendirilebilir. Veriler, yeterli bir deneme için belirli bir PDE5I'nü en az altı defa kullanmak gerektiğini göstermektedir [522]. Yanıt vermeyenlerin yönetimi altta yatan nedenin belirlenmesine göre yapılır [523].

İlacın uygun şekilde reçete edilip edilmediğini ve doğru kullanılıp kullanılmadığını kontrol etmek gereklidir. Hastaların ilaçlarını doğru kullanmamalarının temel nedeni; hekimlerinin yetersiz açıklama yapmalarıdır. Yanlış ilaç kullanımının en yaygın nedenleri şunlardır: i) yeterli cinsel uyarı almama; ii) yeterli dozun kullanılmaması; ve, iii) ilacı aldıktan sonra cinsel ilişkiye girmek için yeterli süre beklememek.

Hastanın ruhsatlı bir ilaç kullanıp kullanmadığını kontrol edilmelidir. PDE5I'leri ile ilgili geniş bir sahte ilaç pazarı bulunmaktadır. Bu ilaçlardaki aktif ilaç miktarı çok değişkendir ve hastanın ilacını nasıl ve hangi kaynaktan aldığını kontrol etmek önemlidir.

PDE5I'nün etkisi, penisin erektil dokusundaki parasempatik sinir uçları tarafından yapılan NO salınımına bağlıdır. NO salınımı için olağan uyarıcı cinsel uyarıdır ve yeterli cinsel uyarı (ve NO salınımı) olmadan ilaç etkisizdir. Ayrıca, diyabetik hastalarda periferik nöropatiye bağlı olarak ortaya çıkan NO üretiminin azalmasının, bu hasta kategorisinde PDE5I'lerin daha yüksek başarısızlık oranının gerekçesi olduğu düşünülmektedir. Oral PDE5I'lerin maksimum plazma konsantrasyonlarına (Cmax) ulaşma zamanları farklıdır [476, 478, 494, 501, 524-526]. Farmakolojik aktivite, maksimum plazma konsantrasyonunun altındaki plazma seviyelerinde elde edilmesine rağmen, ilacın ağızdan alınmasını takiben, ilacın etkisiz olduğu bir süre olacaktır. Dört ilacın tümü, bazı hastalarda oral alımdan 15-30 dakika sonra etki başlangıcına sahip olsa da [478, 494, 524-526], çoğu hastada ilacı aldıktan sonra daha uzun bir bekleme süresi gerekebilir [492, 501, 527, 528]. Hem sildenafil hem de vardenafilin emilimi, ağır, yağlı bir yemekle gecikir [529]. Tadalafilin emilimi yağlı yiyeceklerden daha az etkilenir ve yiyeceklerin tadalafilin biyoyararlanımı üzerinde ihmal edilebilir etkileri vardır [524]. Avanafil, yüksek yağlı bir yemekle birlikte alındığında, emilim hızı, Tmax'ta ortalama 1,25 saatlik bir gecikme ile ve Cmax'ta ortalama %39 azalmayla (200 mg) düşer. Yağlı yiyeceklerin plazmanın ilaca maruz kalma derecesi (eğrinin altındaki alan) üzerinde hiçbir etkisi yoktur. Avanafil'in Cmax'ındaki küçük değişikliklerin minimal klinik öneme sahip olduğu kabul edilir [497, 498, 501].

İlaç aldıktan sonra cinsel ilişkiye girmeden önce çok uzun süre beklemek mümkündür. Sildenafil ve vardenafilin yarı ömrü ~4 saattir; bu özellik, normal etkinlik süresinin ilaç alımını takiben 6-8 saat olduğunu düşündürür, buna karşılık bu zaman periyodunu takiben de yanıtlar olabileceği kabul edilir. Avanafil'in yarı ömrü 6-17 saattir. Tadalafil ~17.5 saatlik daha uzun bir yarı ömre sahiptir, bu nedenle etkinlik penceresi ~36 saat gibi bir süreyle daha uzundur. Kontrolsüz çalışmalardan elde edilen veriler, hasta eğitiminin; PDE5I'ye yanıt vermediği görülen bir kişiyi, ilaca yanıt verir duruma getirebileceğini göstermektedir. [523, 530-533]. Hasta için doz, zamanlama ve cinsel uyarının önemi vurgulandıktan sonra, ilgili PDE5I [523, 530, 531] yeniden uygulandıktan sonra erektil fonksiyon etkin bir şekilde iyileştirilebilir.

Sistematik bir derleme, genetik polimorfizmle -özellikle endotelyal nitrik oksit sentazı kodlayanlar genlerdeki- PDE5I'lere yanıttaki değişkenlik arasındaki ilişkiyi ele almıştır [534]. Benzer yakın tarihli veriler, sildenafil tedavisine yanıtın aynı zamanda, cGMP klirensini düzenleyen, penisteki başlıca cGMP-katalize edici enzimi kodlayan PDE5A genindeki polimorfizme bağlı olduğunu ve sildenafilin birincil hedefi olduğunu ileri sürmüştür [535-537].

PDE5I'lerini doğru şekilde kullanan hastalarda klinik stratejiler

Genel olarak, tedavi hedefleri; hastalar ve/veya çiftler için cinsel tatmini yeniden sağlamak ve hastaların ifade ettikleri ihtiyaç ve isteklerine göre yaşam kalitelerini iyileştirmek için bireyselleştirilmelidir [538]. Bu bağlamda, veriler hastaların neredeyse yarısının 1 yıl içinde birinci nesil PDE5I'leri bıraktığını ve bırakma oranlarında tek bir spesifik faktörün major rol oynamadığını göstermektedir [539].

Kontrolsüz çalışmalar, PDE5I'lerine yanıt vermeyen hipogonadal hastaların, testosteron tedavisine başladıktan sonra PDE5I'lere yanıtlarının iyileşebileceğini göstermiştir [53, 469, 540]. Bu nedenle, gerçek yaşam ortamında ED'li çoğu hastaya ilk önce genellikle etkili olan bir PDE5I reçete edilecektir; bununla birlikte, testosteron eksikliğini düşündüren tanı kriterleri mevcutsa, ED hastalarında bile testosteron tedavisi daha uygun olabilir [5, 53]

Daha önce konuşulduğu gibi, diğer risk faktörlerinin değiştirilmesi de faydalı olabilir. Sınırlı veriler, bazı hastaların bir PDE5I'ne diğerinden daha iyi yanıt verebileceğini düşündürmektedir. [541] Bu tarz yanıt farklılıkları; ilaç farmakokinetiğindeki varyasyonlarla açıklanabilse de aynı etki şekline rağmen farklı bir PDE5I'ne geçmenin hastaya yardımcı olabileceği olasılığını yükseltiyor. Ancak, az sayıdaki randomize çalışmada, klasik ED'li hastalarda ve diyabet hastaları gibi özel popülasyonlarda farklı ilaçlar ve alım paternleri ile klinik sonuçlarda farklılık görüldüğünü vurgulamak önemlidir [543].

Dirençli, karmaşık veya tedavisi zor ED vakalarında, birinci basamak yaklaşım olarak kombinasyon tedavisi düşünülmelidir. Mevcut veriler hala sınırlı olsa da PDE5I ile antioksidan ajanlar, şok dalgası tedavisi veya bir vakum ereksiyon cihazı (VED) kombinasyon tedavisinin; yan etkilerde önemli bir artış olmaksızın tedavi etkinliğini arttırabileceği düşünülmektedir [544]. Benzer şekilde, günlük tadalafil tedavisi, kısa etkili bir PDE5I (sildenafil gibi) ile birlikte kullanımı, yan etkilerde önemli bir artış olmaksızın daha iyi sonuçlar verebilir [545].

5.6.2.2 Topikal/İntraüretral alprostadil

Vazoaktif ajan alprostadil, iki farklı formülasyon ile intraüretral olarak uygulanabilir. İlk uygulama yöntemi topikal olup; bu yöntemde alprostadilin (200 ve 300 µg) üretral meatus yoluyla emilimi kolaylaştırmak amacıyla geçirgenlik artırıcı bir krem kullanılır [546, 547]. Klinik veriler hala sınırlı olmakla birlikte; bu tedavi yöntemiyle Hafif-şiddetli ED'li geniş bir hasta yelpazesinde IIEF-EF skoru, SEP2 ve SEP3 için plaseboya kıyasla önemli iyileşme kaydedilmiştir [548]. Yan etkiler, genellikle uygulamadan 2 saat sonra düzelen penil eritem, peniste yanma ve penil ağrıyı içerir. Sistemik yan etkiler nadirdir. Bazı Avrupa ülkelerinde 300 µg dozunda topikal alprostadil (VITAROS™) mevcuttur. Yakın zamanda yapılan, randomize çapraz geçişli bir klinik çalışma; standart uygulama yolu ile karşılaştırıldığında, ilacı üretral meatus içine doğrudan vermenin, yan etkileri artırmadan hastalar arasında etkinliği ve güvenliği artırabileceğini gösterilmiştir [549].

İkinci uygulama yöntemi, ilaçlı bir pelet (MUSE™) içinde özel bir alprostadil formülasyonunun (125-1000 µg) üretra içine yerleştirilmesidir [229]. Bu tedavi ile, hastaların %30-65,9'unda ilişki için yeterli ereksiyon sağlanır. Klinik uygulamada; yan etkiler açısından minimal farklılıklar olmakla birlikte, intra-üretral alprostadilin 500 µg dozu, 250 µg dozundan daha yüksek bir etkinliğe sahip olduğundan, tedavide 500 µg dozunda başlanması önerilir. Klinik yanıtın tatmin edici olmadığı durumda doz 1000 µg'a yükseltilebilir [550-552]. Ek olarak, penis köküne bir konstriksiyon halkası uygulanması tedavi etkinliğini artırabilir [551, 552].

Genel olarak, en yaygın yan etkiler lokal ağrı (%29-41) ve olası hipotansiyon (%1.9-14) ile baş dönmesidir. Penil fibrozis ve priapizm nadirdir (< %1). Üretral kanama (%5) ve üriner sistem enfeksiyonları (%0.2), uygulama şekli ile ilgili yan etkilerdir. Uzun süreli tedaviye ~%30 uyum sağlanmakla birlikte, etkinlik oranları, intrakavernozal farmakoterapiden [553] önemli ölçüde daha düşüktür. İntraüretral farmakoterapi, daha az etkili olsa da daha az invaziv bir tedaviyi tercih eden hastalarda, intrakavernozal enjeksiyon tedavisine bir alternatif oluşturabilir.

5.6.2.3 Şok dalga terapisi

LI-SWT'nin kullanımı, son on yılda vaskülojenik ED hastalarında bir tedavi olarak giderek daha fazla önerilmiştir ve günümüzde nedene yönelik kür sağlama ihtimali olan tek tedavidir. ED hastalığına sahip çoğu erkek açısından en çok istenen sonuç da budur [448, 554- 561].

Genel olarak, birkaç tek kollu deneme, LI-SWT'nin hasta tarafından bildirilen erektil fonksiyon üzerinde yararlı bir etkisi olduğunu göstermiştir, ancak ileriye dönük randomize çalışmalardan elde edilen veriler çelişkilidir ve özellikle şok dalgası jeneratörleri arasındaki heterojenlik nedeniyle, birçok soru yanıtlanmayı

beklemektedir (örn. elektrohidrolik, elektromanyetik, piezoelektrik ve elektropnömatik); iletilen şok dalgalarının türü (yani odaklanmış, doğrusal, yarı odaklı ve odaklanmamış); kurulum parametreleri (örn., enerji akışı yoğunluğu ve seans başına darbe sayısı) ve tedavi protokolleri (yani tedavi süresi, haftalık seans sayısı, verilen toplam şok dalgası darbesi sayısı ve penil uygulama bölgeleri) [562, 563]. En iyi tedavi parametrelerini değerlendirmeye çalışan yakın tarihli bir çalışmada; 0.10 mJ/mm2, daha düşük enerjilerden biraz daha iyi performans göstermesine rağmen, çeşitli enerji akışı yoğunluk seviyeleri arasında önemli farklılıklar gözlenmemiştir [564]. Çalışmaların çoğu, hafif vaskülojenik ED'li hastalarda LI-SWT'nin IIEF ve EHS'yi önemli ölçüde artırabileceğini öne göstermiş olmakla birlikte, bu iyileşmenin düşük düzeyde olduğu görünmektedir. Bu hastalarda, tatmin edici bir iyileşme bildiren hasta oranları %40-80 arasında değişmektedir [448,562]. Birkaç çalışma, LI-SWT'den sonra penil hemodinamik parametrelerde bir iyileşme olduğunu göstermiştir. Buna karşılık, bu iyileşmenin klinik anlamı belirsizliğini korumaktadır [562, 565]. Benzer şekilde, veriler LI-SWT'nin, PDE5I'lere yanıt vermeyen [559, 566, 567] veya yetersiz yanıt veren [568] şiddetli ED'li hastalarda bile ereksiyon kalitesini iyileştirebileceğini ve böylece daha invaziv tedavilere olan ihtiyacı azaltabileceğini göstermektedir. Tedavinin etkisi, tedavi tamamlandıktan 1-3 ay sonra klinik olarak belirgin olarak ortaya çıkmakta; ardından erektil fonksiyon açısından elde edilen faydada zamanla artan bir azalma ile birlikte, bazı etkiler tedaviden 5 yıl sonraya kadar tespit edilebilmektedir [562, 564, 569]. Son zamanlarda, LI-SWT'nin etkisi, radikal prostatektomiden sonra penil rehabilitasyon ortamında da test edilmiştir. İki adet az sayıda hasta içeren randomize çalışmada, bu yöntem ile geleneksel PDE5'lere kıyasla yalnızca ılımlı bir avantaj gösterilmiştir [570, 571].

Genel olarak, LI-SWT'nin ED tedavisinde kullanımı ve etkinliği konusunda, klinisyenlere daha fazla güven sağlamak için daha çok sayıda hasta içeren, prospektif RKÇ'ler ve daha uzun vadeli takip verileri gereklidir. Daha fazla klinik fayda ile sonuçlanabilecek tedavi protokollerinin tanımlanmasında da daha fazla netliğe ihtiyaç vardır [572, 573].

Bir bütün olarak, mevcut verilere ve yeni tedavi karar algoritmasına göre, vaskülojenik ED'li hastalara LI-SWT önerilebilir, ancak tedaviden önce tam olarak hastaların bilgilendirilmeleri gerekir.

5.6.2.4 Psikososyal müdahale ve terapi

ED tedavisinde farklı modaliteleri (örneğin, cinsel beceri eğitimi, evlilik terapisi, psikoseksüel eğitim) [466] ve Bilişsel ve Davranışçı Terapiyi (BDT - grup veya çift formatı) içeren psikososyal müdahaleler tavsiye edilebilir [460]. Bilişsel ve Davranışçı Terapi, ED'yi etkileyen işlevsiz bilişsel ve davranışsal kalıpları değiştirmeyi ve hastalığın seyri sırasında uyumu artırmayı amaçlar. Tekniklerinden bazıları, erektil zorluklardan önceki tetikleyicileri tanımlamayı, işlevsiz düşünme tarzlarının bilişsel olarak yeniden yapılandırılmasını, erektil zorluklar ve duygusal semptomlarla başa çıkmayı, başa çıkma becerilerini öğrenmeyi, partnerle iletişim becerilerini geliştirmeyi ve nüksetmeyi önlemeyi içerir. ED için tıbbi tedavi ile birleştirilmiş BDT yaklaşımı ampirik destek olarak kabul edilmiş ve optimal bir prosedür olarak düşünülmüştür [574]. Ek olarak; ED ve cinsel tatmin gibi ilişkili sonuçlar için farkındalık temelli tedavinin rolünü destekleyen ön kanıtlar bulunmaktadır [575].

5.6.2.5 Hormonal tedavi

Belirli hormonal anormallikleri veya endokrinopatileri olan hastaları yönetmek için bir endokrinolog tavsiyesi alınmalıdır [432]. Testosteron eksikliği ya primer testiküler yetmezliğin bir sonucudur ya da hipofiz/hipotalamik nedenlere (örneğin, hiperprolaktinemi ile sonuçlanan fonksiyonel bir hipofiz tümörü) sekonderdir [432, 576]. Klinik olarak endike olduğunda [577], testosteron tedavisi (kas içi, transdermal veya oral) düşük veya düşük normal testosteron düzeyleri olan ve bunlara eşlik eden cinsel istek, erektil işlev ve cinsel ilişkiden ve genel cinsel yaşamdan kaynaklanan memnuniyetsizlik sorunları olan erkeklerde düşünülebilir (Testosteron tedavisinin kapsamlı bir tartışması için Bölüm 3.6'ya bakınız).

5.6.2.6 Vakum ereksiyon cihazları

Vakum ereksiyon cihazları (VED), korpus içinde penil kanı tutmak için penisin tabanına yerleştirilmiş bir konstriksiyon halkası ile korpus kavernozumun pasif şekilde tıkanmasını sağlar. Yayınlanmış veriler, cinsel ilişki için tatmin edici ereksiyonlar açısından etkinliğinin, ED'nin nedenine bakılmaksızın %90 kadar yüksek olduğunu ve memnuniyet oranlarının %27 ile %94 arasında değiştiğini bildirmektedir [578, 579]. VED'leri kullanmayı bırakma genellikle 3 ay içinde yapılmaktadır. VED'lerin uzun süreli kullanımı, 2 yıl sonunda %50-64'e düşmektedir [580]. En yaygın yan etkiler arasında ağrı, boşalma güçlüğü, peteşi, morarma ve uyuşma yer alır [579]. Hastalar konstriksiyon halkasını 30 dakika içinde çıkarırlarsa ciddi yan etkilerden (cilt nekrozu) kaçınılabilirler. Vakum ereksiyon cihazları, kanama bozukluğu olan veya antikoagülan tedavi gören hastalarda kontrendikedir [581, 582]. Vakum ereksiyon cihazları, seyrek olarak cinsel ilişkiye giren ve ED'nin non-invaziv, ilaçsız yönetimini gerektiren, komorbiditesi olan iyi bilgilendirilmiş yaşlı hastalarda tercih edilen bir tedavi olabilir [578, 579, 583].

5.6.2.7 İntrakavernöz enjeksiyon tedavisi

Vazoaktif ilaçların intrakavernozal uygulaması, ED tedavisi amacıyla ilk olarak tanımlanan tıbbi tedavidir [533, 584]. İnvazivlik, tolere edilebilirlik, etkinlik ve hastaların beklentilerine göre (Şekil 6), hastalara intrakavernozal enjeksiyon önerilebilir. Başarı oranı genellikle yüksektir (%85) [553, 585].

5.6.2.7.1 Alprostadil

Alprostadil (Caverject™, Edex/Viridal™), ED'nin intrakavernozal tedavisi amacıyla onaylanmış ilk ve tek ilaç idi [533, 586]. İntrakavernozal alprostadil, 5-40 µg'lık bir dozda monoterapi olarak en etkili ajandır (bazı Avrupa ülkelerinde 40 µg etiket dışı olarak sunulabilir). Ereksiyon genellikle 5-15 dakika sonra ortaya çıkar ve enjekte edilen doza göre devam eder. Buna karşılık, çalışmalarda yer alan hastalar arasında önemli heterojenlik bulunmaktadır. Hastaların enjeksiyon tekniğini öğrenmesinde detaylı bir ofis eğitim programı gereklidir. Sınırlı el becerisi olan erkeklerde, enjeksiyon tekniği partnerlere öğretilebilir. İğnenin görünmesini engelleyen otomatik bir kalemin kullanılması, penil ponksiyon korkusunu gidermek için faydalı olabilir ve tekniği basitleştirir.

Hem genel ED popülasyonunda hem de hasta alt gruplarında (örn., diyabetli veya KVH'li erkekler) intrakavernozal alprostadil tedavisinde > %70'lik etkinlik oranları bildirilmiştir. Bununla birlikte hastalar ve partnerleri tarafından enjeksiyon sonrası memnuniyet oranları %87-93,5 ve %86-90.3 olarak bildirilmiştir [533, 584]. İntrakavernöz alprostadil komplikasyonları arasında penil ağrı (hastaların %50'si toplam enjeksiyonların sadece %11'inden sonra ağrı bildirilmiştir), aşırı uzun süreli istenmeyen ereksiyonlar (%5), priapizm (%1) ve fibrozis (%2) yer alır [533, 584, 587]. Ağrı, uzun süreli kullanımdan sonra genellikle kendi kendini sınırlar ve sodyum bikarbonat veya lokal anestezi eklenmesiyle hafifletilebilir [533, 584, 588]. Kavernozal fibrozis (küçük bir hematomdan) genellikle enjeksiyon programının geçici olarak kesilmesinden sonra birkaç ay içinde düzelir. Bununla birlikte; tunikal fibrozis, Peyronie hastalığının erken başlangıcını düşünüdür ve intrakavernözal enjeksiyonların süresiz olarak durdurulmasını gerektirebilir. Sistemik yan etkiler nadirdir. En yaygın olanı, özellikle daha yüksek dozlar kullanıldığında hafif hipotansiyondur. Kontrendikasyonlar arasında alprostadile aşırı duyarlılık öyküsü olan erkekler, priapizm riski taşıyan erkekler ve kanama bozukluğu olan erkekler bulunur. Bu olumlu verilere rağmen, intrakavernöz farmakoterapiyi bırakma oranları %41-68 olarak bildirilmiştir [533, 584, 589, 590]. Ek olarak, tedaviyi bırakma ilk 2-3 üç ay içinde meydana gelmektedir. Karşılaştırmalı bir çalışmada, alprostadil monoterapisi, genel ilaç kombinasyonlarına (%37.6) kıyasla en düşük bırakma oranına (%27.5) sahip olduğu ve tedavinin ilk birkaç ayından sonra yılda %10'luk bir azalma oranı gösterdiği rapor edilmiştir [591]. Tedaviyi bırakma nedenleri arasında kalıcı bir tedavi şekli isteği (%29), uygun bir eşin olmaması (%26), kötü yanıt (%23) (özellikle erken bırakılan hastalarda), iğne korkusu (%23), komplikasyon korkusu (%22) ve spontanlığın olmaması (%21) olarak bildirilmektedir. Hastaların muayenehane eğitimi aşamasında dikkatli bilgilendirilmesi ve yakın takibi, hastanın intrakavernöz enjeksiyon tedavisini bırakmasının değerlendirilmesinde önemlidir [592-594].

5.6.2.7.2 Kombinasyon tedavisi

Tablo 16, mevcut intrakavernozal enjeksiyon tedavilerini (bileşikler ve özellikleri) detaylandırmaktadır. Kombinasyon tedavisi, bir hastanın kullanılan ilaçların farklı etki biçimlerinden faydalanmasını ve her ilacın daha düşük dozlarını kullanarak yan etkilerin hafifletilmesini sağlar.

- Papaverin (20-80 mg), intrakavernöz enjeksiyon olarak kullanılan ilk ilaçtır. Monoterapi olarak kullanıldığında yan etkilerin yüksek insidansı nedeniyle, yaygın olarak kombinasyon tedavisinde kullanılır. Papaverin şu anda ED tedavisinde lisanslı bir ajan değildir.
- Fentolamin, etkinliği artırmak için kombinasyon tedavisinde kullanılmıştır. Monoterapi olarak, zayıf bir erektil yanıt üretir.
- Literatürdeki az miktardaki veri, vazoaktif bağırsak peptidi (VIP), NO donörleri (linsidomin), forskolin, potasyum kanal açıcılar, moksisilit veya kalsitonin geni ile ilişkili peptid gibi genellikle ana ilaçlarla kombine edilen diğer ilaçların kullanımını desteklemektedir [595, 596]. Kombinasyonların çoğu standardize edilmemiştir ve bazı ilaçların dünya çapında bulunabilirliği sınırlıdır.
- Bimix, Trimix: papaverin (7,5-45 mg) ve fentolamin (0,25-1,5 mg) (Bmix olarak da bilinir) ve papaverin (8-16 mg)/ fentolamin (0,2-0,4 mg)/ alprostadil (10-20 µg)) (Trimix olarak da bilinir), ED tedavisinde hiçbir zaman ruhsatlandırılmamış olmalarına rağmen, ilerlemiş etkinlik oranlarıyla yaygın olarak kullanılmışlardır [597, 598]. Trimix, %92'ye ulaşan yüksek etkinlik oranlarına sahiptir; bu kombinasyonun alprostadil monoterapisine benzer yan etkileri olmakla birlikte, daha düşük alprostadil dozları nedeniyle penis ağrısı insidansı daha azdır. Buna karşılık papaverin kullanıldığında (toplam doza bağlı olarak) fibrozis daha sık görülür (%5-10).
- Invicorp™: Vazoaktif bağırsak peptidi (25 µg)/ fentolamin mesilat (1-2 mg Invicorp), günümüzde İskandinavya'da lisanslı olup; tamamlayıcı etki modeline sahip iki aktif bileşenin bir kombinasyonudur. Klinik çalışmalar; kombinasyonun, diğer tedavilere yanıt vermeyenler de dahil olmak üzere, ED'lu erkeklerin > %80'inde intrakavernöz enjeksiyonlarda etkili olduğunu ve mevcut intrakavernozal tedavilerin aksine, düşük bir penil ağrı insidansı ve ihmal edilebilir priapizm riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir. [599].

Yüksek etkinlik oranlarına rağmen, hastaların %5-10'u kombine intrakavernozal enjeksiyonlarına yanıt vermemektedir. Sildenafil ile intrakavernözal üçlü kombinasyon rejiminin enjeksiyonunun kombinasyonu, tek başına üçlü kombinasyona yanıt vermeyen hastaların %31'ini tedavi edebilir [600]. Bununla birlikte, kombinasyon tedavisi, hastaların %20'sinde baş dönmesi dahil olmak üzere, hastaların %33'ünde artan yan etki insidansı ile ilişkilidir. Bu strateji, bir penil implanta geçmeden önce dikkatlice seçilmiş hastalarda düşünülebilir.

Tablo 16: İntrakavernözal enjeksiyon tedavisi-bileşikler ve özellikleri

İsim	İçerik	Dozaj	Etkinlik	Yan Etkiler	Açıklama
Caverject™ or Edex/Viridal™	Alprostadil	5-40 µg/mL	~ 70%	Penil ağrı, priapizm, fibrozis	Kolay ulaşılabilir
Papaverin	Papaverin	20 - 80 mg	< 55%	Karaciğer enzimlerinde yükselme, priapizm, fibrozis	Monoterapisi artık kullanılmıyor
Fentolamin	Fentolamin	0.5 mg/mL	Monoterapi olarak etkinliği düşük	Sistemik hipotansiyon, reflex taşikardi, nazal konjesyon ve gastrointestinal rahatsızlık	Monoterapisi artık kullanılmıyor
Bimix	Papaverin + Fentolamin	30 mg/mL + 0.5 mg/mL	~ 90%	Alprostadile benzer (daha az ağrı)	ED tedavisi için lisansı yok
Trimix	Papaverin + Fentolamin + Alprostadil	30 mg/mL + 1 mg/mL + 10 µg/mL	~ 92%	Alprostadil'e benzer (daha az ağrı)	ED tedavisi için lisansı yok
Invicorp™	Vazoaktif intestinal peptit(VIP)+ Fentolamin	25 µg + 1-2 mg	~ 80%	Ağrı dışında Alprostadil'e benzer	Kolayca ulaşılabilir

İnovatif vazoaktif ajanlar ve trofik faktörlerden kök hücre tedavisine ve gen tedavisine kadar ED tedavisinde günümüzde birkaç potansiyel yeni tedavi yöntemi vardır. Bu terapötik yaklaşımların çoğu; yeterli kanıta dayalı ve klinik olarak güvenilir öneri dereceleri elde etmek için daha fazla; büyük ölçekli, kör, plasebo kontrollü randomize çalışmalar gerektirir [601-606]. Yakın tarihli bir sistematik derleme; beş tamamlanmış insan klinik çalışmasından kök hücre tedavisinin ED için onarıcı bir tedavi olarak umut vaat ettiği sonucuna varmıştır [607].

5.6.2.8 Diğer tedaviler

5.6.2.8.1 Trombositten Zengin Plasma

ED tedavisinde rejeneratif tıbba olan ilgi son on yılda önemli ölçüde artmıştır [608]. Bunlar arasında, trombositten zengin plazmanın (PRP) intrakavernözal enjeksiyonu, yakın zamanda birkaç prospektif ve retrospektif çalışmada araştırılmıştır [609-615]. Trombositten zengin plazma, hastanın otolog kanının santrifüjlenmesi ve ardından tam kana kıyasla trombosit konsantrasyonunun ortalama 3-7 katını içeren bir plazma fraksiyonunun ekstraksiyonu ile elde edilir. PRP'nin rejeneratif etkisinin; VEGF, EGF, IGF-1, PDGF ve FGF [616] dahil olmak üzere çeşitli büyüme faktörlerini içeren yüksek konsantrasyonlardaki trombositler aracılığıyla gerçekleştirildiği kabul edilir. Bu faktörler, anjiyogenez stimülasyonundan ve kök hücre alımından sorumlu olabilir [616]. Klinik öncesi çalışmalar, hem kavernöz sinir yaralanmasında hem de diyabetik sıçan modelinde nöro-rejeneratif bir etki ve gelişmiş bir penil vaskülarizasyon etkisinin varlığını göstermiştir [617]. Klinikte PRP kullanımı; daha önce ortopedi, plastik cerrahi ve dermatoloji alanında araştırılmıştır. Bugüne kadar, bir randomize plasebo kontrollü çalışma [615], iki prospektif randomize çalışma [611, 612], iki prospektif kohort [609, 614] ve iki retrospektif çalışma [610, 613] ED tedavisinde intrakavernozal PRP enjeksiyonunun etkisini araştırmıştır. Genel olarak, mevcut bulgular, IIEF-5 ve SEP skorları ve penil-dupleks ultrason tepe sistolik hız açısından PRP enjeksiyonlarının olumlu sonuçlarını göstermektedir [617]. Tek randomize plasebo kontrollü çalışmada, hafif/orta derecede vaskülojenik ED'si olan 60 hasta, iki 10 mL PRP (n=30) veya plasebo (n=30) enjeksiyonu ile tedavi edilmek üzere randomize edilmiştir [615]. 1, 3 ve 6 aylık takipte; IIEF-EF skorunda minimal klinik olarak önemli farklılık (MCID) iyileşmesi, tedavi grubunda önemli ölçüde daha yüksek ve plasebo grubundaki %27'ye ($p < 0,001$) kıyasla PRP sonrası 6. ayda hastaların %69'u minimal klinik olarak önemli farklılıklara ulaşmıştır. IIEF-EF puanları, tedaviden sonra 1. ayda ortalama 2,7 puan ve 6 aylık değerlendirmede 3,9 puan artmıştır. Güvenlikle ilgili olarak, ortalama VAS skoru plaseboyla karşılaştırıldığında daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla 2.6'ya karşı 2.2, $p = 0.008$), Buna karşılık, hiçbir hemorajik olay veya başka yan etki bildirilmemiştir [615]. Bu ümit verici sonuçlara rağmen, klinik uygulamada ED tedavisinde PRP kullanımına ilişkin bir öneri sağlamak için mevcut kanıtlar hala yetersizdir. Gerçekten de, mevcut çalışmalar; dahil edilen hasta sayısının düşük olması (10-100 arasında), plasebo karşılaştırmasının olmaması (1 küçük RCT hariç) ve PRP hazırlama yöntemi açısından heterojenlik olması nedeniyle sınırlıdır. Trombositlerin ve büyüme faktörlerinin konsantrasyonu, hazırlama için kullanılan sisteme göre değişebilir [618] ve optimal trombosit konsantrasyonunun yanı sıra, PRP'yi $CaCl_2$ veya trombin gibi aktive edici ajan-

larla kombine etme ihtiyacı konusunda fikir birliği yoktur [617, 618]. PRP'nin intrakavernozal enjeksiyonu sadece klinik bir deney ortamında kullanılmalıdır.

5.6.2.8.2 Bitkisel ilaç ve doğal takviyeler

Son yıllarda, ED tedavisinde şifalı otlar ve doğal takviyelerin kullanımında logaritmik bir büyüme olduğu görülmektedir. Buna karşılık, sözü edilen tedavilerin etkinliğini ve güvenliğini destekleyecek çok az sayıda güvenilir bilimsel veri bulunmaktadır. Yakın zamanda bir Cochrane incelemesi, onaylanmış araçlar kullanılarak değerlendirildiğinde; ginsengin plaseboya kıyasla erektil fonksiyon veya cinsel ilişkiden memnuniyet üzerinde sadece önemsiz etkileri olabileceğini göstermiştir [619]. Ek olarak, bilimsel veriler günlük oral L-arginin uygulamasının, yalnızca PDE5I ile kombinasyon halinde kullanıldığında cinsel işlevi iyileştirdiğini göstermektedir [620].

5.6.2.9 Radikal prostatektomi sonrası erektil disfonksiyon

RP'yi takiben pro-erektil ilaçların kullanılması, ameliyat sonrası erektil fonksiyonun sağlanmasında ve hastaların cinsel aktiviteye devam etmelerine imkan sağlanmasında önemlidir. Hayvan çalışmalarında bu yaklaşımın; korpus kavernozumun fibrozisini önleyebileceğine ve penis uzunluğunu koruyabileceğine dair bazı kanıtlar da vardır. Birkaç çalışma, ED tedavisinde ilaç (herhangi bir terapötik veya profilaktik) alan hastalarda, RP'den sonra erektil fonksiyonda iyileşmeler gerçekleştiğini göstermiştir. Penil rehabilitasyon amaçlı optimal ve spontan, farmakolojik yardımsız ereksiyonların elde edilmesiyle sonuçlanabilecek herhangi bir spesifik rejimi destekleyecek veri eksikliği olmasına karşılık [390, 622, 623]; erken tedavinin, ertelenmiş tedavi ile karşılaştırıldığında; ereksiyonu sağlama açısından doğal iyileşme süresini etkilediği kabul edilmektedir [621]. Prospektif çalışmalarda, sinir koruyucu RP'yi (NSRP) takiben uygulanan penil rehabilitasyonun, erektil fonksiyonun kendiliğinden düzelme şansını arttırdığına dair bir kanıt yoktur [623]. Güncel tedaviler, Şekil 4'te gösterilen ED varlığında uygulanan tedavi algoritmasını takip eder.

RP sonrası ED yönetiminde; kanıtlanmış etkinlikleri, kullanım kolaylığı, iyi tolere edilebilirlikleri, mükemmel güvenliği ve yaşam kalitesi üzerindeki olumlu etkileri ile PDE5I'lerin ortaya çıkışı devrim yaratmıştır. Bu bağlamda, RP sonrası ED hastalarının PDE5I'lere zayıf yanıt verdiği vurgulanmalıdır. Piyasaya sürüldüklerinden beri, PDE5I'ler, kullanılan cerrahi tekniğe bakılmaksızın, sinir koruyucu cerrahi geçirmiş hastalarda birinci basamak tedavi olarak uygulanmaktadır [390, 400]. RP uygulanan erkeklerde, PDE5I tedavi sonuçlarının potansiyel belirleyicileri olarak birkaç klinik parametre tanımlanmıştır. Hastanın yaşı, başlangıçtaki erektil işlevi ve sinir koruyucu tekniğin kalitesi, RP sonrası erektil işlevin korunmasında anahtar faktörlerdir [400, 409, 624].

Farklı çalışmalara göre RP sonrası ED tedavisinde; sildenafil alınmasına yanıt oranı, sinir koruyucu RP uygulananlarda %35-75 ve sinir koruyucu RP yapılmayanlarda %0-15 arasında değişmektedir [400,625]. RP'den sonra yüksek doz sildenafilin erken kullanımı, korpus kavernozum içindeki düz kasın korunması ile ilişkilidir [626]. Tek bir çalışma; günlük sildenafil kullanımının, ameliyattan önce tamamen potent olan hastalarda, bilateral sinir koruyucu RP'yi takiben plaseboya kıyasla spontan normal erektil fonksiyonda daha fazla geri dönüşle sonuçlandığını göstermiştir [627]. Tersine, penil rehabilitasyon sırasında gecelik sildenafil sitrat tedavisinin etkilerini IIEF-EF puanına ek olarak noktürnal penil rijidite skorunu kullanarak değerlendiren daha yakın tarihli bir prospektif, randomize, plasebo kontrollü çalışma; prostatektomi sonrası erektil fonksiyonun düzelmesinde isteğe bağlı kullanım ile karşılaştırdığında her gece sildenafil kullanımından yana terapötik bir fayda göstermemiştir [628].

Avrupa ve ABD'de yapılan birçok merkezli çalışmada; bilateral sinir koruyucu RP'yi takiben ED'li hastalarda tadalafilin etkilerini araştırılmıştır. Plasebo ile tedavi edilenlerin %24'üne karşılık; 20 mg tadalafil ile tedavi edilen hastaların %71'inde erektil fonksiyon düzelirken, başarılı cinsel ilişki girişimlerinin oranı 20 mg tadalafil ile %52 ve plasebo ile %26 olmuştur [629]. Ek olarak, dokuz Avrupa ülkesinden ve Kanada'dan 50 merkezde sinir koruyucu RP uygulanan ve ameliyat öncesi normal erektil fonksiyonu olan <68 yaşındaki erkeklerde randomize, çift kör, çift plasebo çalışmasında, günde bir kez tadalafil ile plasebo etkisi karşılaştırılmıştır [623]. Tadalafilin, sinir koruyucu RP'yi takiben ED'li erkeklerde ilaç destekli erektil fonksiyon açısından en etkili tedavi olduğu, ek olarak günde bir kez tadalafilin (ameliyattan sonra erken dönemde verilir) ameliyat sonrası erektil fonksiyonun iyileşmesine ve penil uzunluğunun korunmasına katkıda bulunmada potansiyel bir rolü olduğunu öne sürüldü [623]. Buna karşılık bir başka çalışmada ise; 9 ay boyunca aktif tedavinin kesilmesinden sonra, erektil fonksiyonun yardımsız veya spontan iyileşmesinin sağlanamadığı rapor edilmiştir [623]. Diğer yandan, günde bir kez tadalafil kullanımı, hem çift kör hem de açık etiketli tedavi dönemlerinde ameliyat sonrası yaşam kalitesini iyileştirmiştir [630].

Benzer şekilde vardenafil etkinliği; randomize, çok merkezli, prospektif, plasebo kontrollü bir çalışmada sinir koruyucu RP'yi takiben ED'li hastalarda test edilmiştir [631]. Bilateral NSRP'yi takiben, erektil fonksiyon 10 ve 20 mg vardenafil ile sırasıyla %71 ve %60 oranında düzelmiştir. Aynı hasta grubunun genişletilmiş bir analizi, vardenafilin ilişki tatmini, ereksiyon sertliği, orgazm işlevi ve cinsel deneyimden genel memnuniyet açısın-

dan plaseboya kıyasla faydasını göstermiştir [632]. Avrupa, Kanada, Güney Afrika ve ABD'de 87 merkezde yapılan randomize, çift kör, çift sağır maskeleme, çok merkezli, bir paralel grup çalışması; bilateral NSRP'yi takiben ED'li erkeklerde, isteğe bağlı ve her gece alınan vardenafil dozu karşılaştırılmıştır [622]. Bu çalışma sonucuna göre; ameliyat öncesi erektil fonksiyon skoru > 26 olan hastalarda, vardenafilin isteğe bağlı kullanıldığında etkili olduğu gösterildi [622].

12 hafta boyunca 100 veya 200 mg avanafil veya plaseboya (cinsel aktiviteden 30 dakika önce) randomize edilen bilateral NSRP'den sonrası ED'lu 298 hastada yapılan çift kör, plasebo kontrollü, paralel grup çalışmasında; plaseboya karşı 100 ve 200 mg avanafil ile IIEF erektil fonksiyon alanı skorundaki ortalama değişiklikte olduğu gibi ($P < 0.01$) SEP2 ve SEP3'te de önemli ölçüde daha büyük artışlar gösterilmiştir. [442]

Yakın tarihli bir Cochrane incelemesinde, sekiz RKÇ'den elde edilen verileri analiz edilmiştir [633]. Planlanmış PDE5I'nün, plaseboya veya tedavi uygulanmamasına kıyasla kısa vadede (12 aya kadar) hasta tarafından bildirilen ereksiyon üzerinde; çok az etkisinin olabileceğini veya hiç etkisinin olmadığını gösterilmiştir. Bu çalışmada, günlük PDE5I, kısa ve uzun vadeli erektil fonksiyon üzerinde çok az veya hiç fark yaratmamıştır. Bu sonuçlara göre yazarlar; RP'yi takiben PDE5I kullanılan penil rehabilitasyon stratejilerinin, isteğe bağlı kullanıma kıyasla, kişinin bildirdiği erektil fonksiyonu artırmadığı sonucuna varmıştır. Bu nedenle, günlük PDE5I'ler, planlı kullanımla karşılaştırıldığında; hem kısa hem de uzun vadeli (> 12 ay) kişinin bildirdiği potens açısından çok az fark yaratır veya hiç fark yaratmaz. Son olarak, kısa süreli takipte; günlük PDE5I kullanımı; prostaglandin E1'in planlanmış intraüretral uygulamasına kıyasla, kişinin bildirdiği potens üzerinde çok az etkiye neden olabilir veya hiçbir etki göstermeyebilir.

Tarihsel olarak, RP sonrası ED tedavisinde uygulanan seçenekler arasında intrakavernozal enjeksiyonlar [634], üretral mikro fitil [400, 635], vakum ereksiyon cihazları [390, 400, 636, 637] ve penil implantlar [400, 638, 639] yer almaktadır. Oral PDE5I'ler yeterince etkili olmadığında veya ameliyat sonrasında hastalar için uygun olmadığında intrakavernozal enjeksiyonlar ve penil implantlar sırasıyla ikinci ve üçüncü basamak tedaviler olarak önerilmiştir [390, 640]. Yakın zamanda bir meta-analiz, vakum ereksiyon cihazlarının erken kullanımının RP sonrası hastalar üzerinde mükemmel bir terapötik etkiye sahip olduğunu ve ciddi bir yan etkisinin olmadığını göstermiştir. Bundan dolayı bu tedavi yöntemi bir alternatif olarak düşünülebilir [641]. İki network meta-analizinden elde edilen son bulgular; i) RP'den sonra erektil fonksiyon iyileşme oranlarını artırmak için uygulanan 100 mg düzenli sildenafil dozu (günlük veya gecede bir) optimum penil rehabilitasyon stratejisi olarak kabul edilirken, isteğe bağlı PDE5I dozu penil rehabilitasyon stratejisi olarak düşünülmemeli ve önerilmemelidir [642]. ii) Vakum ereksiyon cihazları ve PDE5i'leri ile kombinasyon tedavisi, monoterapiye göre açık avantajlar sunar, bu nedenle bu kombine yaklaşım RP sonrası penil rehabilitasyonun klinik yönetiminde düşünülmelidir [643].

Güçlü sonuçlara ulaşmak için gelecekteki titizlikle tasarlanmış RKÇ'lere ihtiyaç olsa da; sistematik bir incelemeden elde edilen bulgular, biyo geribildirimle birlikte pelvik taban kas eğitiminin (PFMT) farmakolojik tedavilere umut verici bir alternatif olduğunu göstermektedir [644].

5.6.2.10 Cerrahi yönetim

5.6.2.10.1 Travma sonrası arteriyojenik ED cerrahisi

Pelvik veya perineal travması olan genç hastalarda, penil revaskülarizasyon cerrahisinin uzun vadeli başarı oranı %60-70'dir [582,645]. Stenoz varlığı penil farmako-arteriyografi ile doğrulanmalıdır. Korporal veno oklüzif disfonksiyon, revaskülarizasyon için bir kontrendikasyondur ve dinamik infüzyon kavernozometrisi veya kavernozografi ile dışlanmalıdır.

5.6.2.10.2 Venöz ligasyon cerrahisi

Veno-oklüziv disfonksiyon için venöz ligasyon cerrahisi, başarısız uzun vadeli sonuçlar nedeniyle artık önerilmemektedir [645].

5.6.2.10.3 Penis protezleri

I) Farklı farmakoterapilere uygun olmayan veya kesin tedaviyi tercih eden; ve, ii) farmakolojik tedavilere yanıt vermeyen (Şekil 6) hastalara penil protezin cerrahi implantasyonu düşünülebilir [646]. İmplantasyondan önce semptomların nedenini ve süresini ele alan sistematik bir gözden geçirme; penil protezi kabul eden erkeklerin çoğunda, ED'nin organik bir nedeni olduğunu ve bunların en yaygın olanlarının vasküler hastalık, diyabet ve geçirilmiş pelvik cerrahi/travma olduğunu göstermiştir [647]. Benzer bulgular, Birleşik Krallık'ta > 3 yıllık toplama süresi olan ileriye dönük bir penil protez kaydı tarafından rapor edilmiştir; ED için en yaygın üç etiyolojik faktör diyabet, prostat cerrahisi ve Peyronie hastalığı olmuştur [648]. Cerrahi müdahale öncesi ED semptomlarının ortalama süresi 3-6 altı yıl arasında değişmektedir [647].

Günümüzde mevcut olan iki penil implant sınıfı, şişirilebilir (iki ve üç parçalı) ve semi-rijit cihazları (malleable, mekanik ve yumuşak esnek) bulunmaktadır [400, 638, 649-651]. Hastalar, elde edilen daha "doğal" ereksiyonlar nedeniyle üç parçalı şişirilebilir cihazları tercih edebilir, ancak hiçbir prospektif RKÇ, her iki implant tipiyle olan tatmin oranlarını karşılaştırmamıştır. İki parçalı şişirilebilir protez, rezervuar yerleşimlerinde yüksek

komplikasyon riski altında bulunan hastalar (örn., geçirilmiş abdominal cerrahi) arasında uygun bir seçenek olabilir. Ereksiyon halinde veya flask durumda manuel olarak yerleştirilebilen ve hasta için kolay kullanımın yanı sıra basit bir implant tekniği avantajı sunan semi-rijit protezler, sürekli yarı sert bir penis varlığı ile sonuçlanır [400, 638, 649, 650]. Diğer taraftan, doğal olmayan kalıcı ereksiyon ve azaltılmış gizlenebilirlik dezavantajına sahip olabilirler [650, 652]. Bu protezler el becerisi sınırlı erkeklerde de bir seçenek olabilir.

Penil protez implantasyonu için iki ana cerrahi yaklaşım olup: bunlar penoskrotal ve infrapubik [649, 650, 652, 653] olarak söylenebilir. Peno-skrotal yaklaşımın mükemmel bir görüntü sağladığı öne sürülmüştür. Gerçekten de bu yöntemde çok iyi bir proksimal krural görünümü sağlanır, olası dorsal sinir yaralanmasını önlenir ve pompa yerleşiminin doğrudan görüntülenmesine izin verilir. Bununla birlikte bu yaklaşımla, rezervuar ya kör olarak retropubik boşluğa yerleştirilir, ki bu girişim majör pelvik cerrahi (esas olarak radikal sistektomi) öyküsü olan hastalarda iç organ yaralanmasına neden olabilir ya da doğrudan görüş altında karında ayrı bir kesi yapılır. Farklı cerrahi yaklaşımların memnuniyet ve komplikasyon oranlarını karşılaştıran yakın tarihli bir sistematik derleme, iki teknik arasında özel bir farklılık olmadığını göstermiştir. Bundan dolayı, cerrahların her iki teknik hakkında da bilgi sahibi olmaları ve insizyon stratejisini karmaşık vakalar için uyarlama yeteneğine sahip olmaları önerilir. [654]. Revizyon cerrahisi daha kötü sonuçlarla ilişkilidir ve daha zorlayıcı olabilir. Endikasyondan bağımsız olarak, protez implantasyonu, uygun danışmanlık ile ED tedavisindeki seçeneklerin arasında en yüksek memnuniyet oranlarından birine (hastalarda %92-100 ve eşlerde %91-95) sahiptir. [400, 638, 649, 655-663]. PCa hastalarında RP sonrası olumlu onkolojik prognozu olan hastalarda, hem penis protezi implantasyonu ile ED tedavisi hem de konservatif tedavilere yanıt vermeyen stres üriner inkontinansı (erkek askısı veya yapay idrar sfinkteri) tedavi etmek güncel bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir [400, 638, 664- 666]. Yapılandırılmış psikoseksüel danışmanlık, penil protez cerrahisinden sonra hem hastalarda hem de eşlerinde cinselliği ve cinsel sağlığa katkı sağlayabilir [667].

5.6.2.10.4 Penis protezi implantasyonu: komplikasyonlar
Tarihsel olarak, penil protez implantasyonunun iki ana komplikasyonu olarak mekanik problemler ve enfeksiyolar ile karşılaşılmaktadır. En yaygın olarak kullanılan üç parçalı protezlerin (örn., AMS 700CX/CXR™ ve Titan Zero Degree™) çeşitli teknik modifikasyonları, 5 yıllık takipten sonra < %5'lik mekanik başarısızlık oranlarıyla sonuçlanmıştır [638, 668, 669]. Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere karşı uygun antibiyotik profilaksisi ile dikkatli uygulanan cerrahi teknikler, düşük riskli hastalarda ve yüksek hacimli merkezlerde primer implantasyon ile enfeksiyon oranlarını % 2-3'e indirmiştir. Buna karşılık, yüksek hacimli bir merkezin tanımının hala açıklığa kavuşturulması gerekmektedir [670-673]. Antibiyotik emdirilmiş bir protez (AMS Inhibizone™) veya hidrofilik kaplı protez (Coloplast Titan™) implante edilerek enfeksiyon oranı %1-2 düzeylerine düşürülebilir [638, 670, 674-677]. Enfeksiyonları azaltan yöntemler arasında; antibiyotik kaplanmış/emebilen protezlerin kullanılması ve uzun süreli kesi maruziyetinden kaçınan, cilt temasını en aza indiren cerrahi tekniklere (yani dokunmasız teknik) sıkı sıkıya bağlı kalmak yer alır.

Penis protezlerinin enfeksiyonunu önleyebilecek ancak kesin kanıtları olmayan teknikler arasında; ameliyat sonrası uzun süreli antibiyotik kullanımı (> 24 saat), makasla tıraş ve klorheksidin alkol ile hazırlıklar yer almaktadır [678, 679]. Nazal Staphylococcus aureus ile kolonize olan hastaların ameliyattan önce belirlenmesi ve mupirosin ve klorheksidin ile ön tedavisinin yapılmasının, plasebo kontrollü randomize bir çalışmada ameliyat sonrası cerrahi alan enfeksiyonu insidansını %4,4'ten %0,9'a düşürdüğü gösterilmiştir [680]. Genel olarak, artan kanıtlar, son birkaç on yılda cihaz geliştirme ve cerrahi uzmanlıkla penil protez enfeksiyonu riskinin azaldığını göstermektedir [681].

Daha yüksek risk popülasyonları, revizyon cerrahisi geçiren hastaları, bozulmuş konak savunması olan hastaları (immünosupresyon, diyabetes mellitus veya omurilik yaralanması) veya penil korporal fibrozisi olan hastaları içerir [638, 649, 671, 682-684]. Yakın zamanda yapılan büyük bir veri tabanı araştırması, diabetes mellitusun penil protez enfeksiyonu için bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Ameliyattan önce glisemik kontrolü optimize etmenin, bu riski azaltıp azaltmayacağı sorusunu gündeme getirmenin dışında optimal hasta seçimine olan ihtiyacı da vurgulamaktadır [685]. Günümüzde diyabetik hastalarda implant cerrahisi öncesinde uygun ideal ve/veya doğru glikolize hemoglobin eşiğini belirleyen hiçbir RKÇ yoktur [686]. Coloplast Titan™ implantı uygulanan diyabetli erkeklerde yakın zamanda yapılan, geniş hasta sayılı, çok merkezli, retrospektif bir analiz; vankomisin+gentamisin kombinasyonunun; postoperatif enfeksiyonu ve sonrasında eksplantasyon ve revizyonu önleme açısından implantların antibiyotik emdirilmesi amacıyla kullanılan en etkili kombinasyon olduğunu göstermiştir [687, 688].

Protez enfeksiyonu; protezin çıkarılmasını ve antibiyotik tedavisini gerektirir. Alternatif olarak, enfekte cihazın derhal kurtarılarak çıkarılması ve yeni bir protez ile değiştirilmesi vakaların > %80'inde başarılı kurtarmaların sağlandığı bir wash-out protokolü kullanılarak tanımlanmıştır. Bu durumda eksplantasyondan sonra nasıl devam edileceğine dair kesin bir öneri verilemez ve hastayla yapılan tam bir değerlendirmeden sonra; kurtarma tedavisinin artıları ve eksileri üzerinde odaklanılmalıdır. Revizyonların çoğu mekanik arızaya ve kombine erozyon veya enfeksiyona ikincildir [676, 678]. Vakaların yüzde doksan üçü başarılı bir şekilde revize edilerek işlevsel bir penil protez implantasyonu sağlanmıştır [671, 676, 689, 691, 692].

Enfeksiyon ve mekanik başarısızlığın yanı sıra, cerrahi sonrası vakaların %1-6'sında distal korpora, üretra, glans veya diğer yapıları içeren erozyonlar meydana gelebilir [693]. Benzer şekilde, hastaların yaklaşık %1.5'inde glans iskemisi ve nekrozu geliştiği bildirilmiştir [693,694]. Bu ciddi komplikasyonlar için risk faktörleri, diyabetli hastalar gibi önemli vasküler bozukluğu olan veya implantasyona eşlik eden uzatma prosedürleri uygulanan hastalarda olarak söylenebilir. Bu nedenle, implantasyon sırasında ikili prosedürlerin gerçekleştirilmesi, ciddi komplikasyon risklerini azaltmak amacıyla sınırlandırılmalıdır.

5.6.2.10.5 Penis protezi implantasyonuyla ilgili sonuçlar
Penil implantlar, genellikle daha konservatif tedavilere yanıt vermeyen hastalarda etkili bir çözümdür. Yüksek etkinliği, güvenliği ve memnuniyet oranı nedeniyle daha az invaziv tedavilere yanıt vermeyen hastalarda bu yaklaşımı önermek için yeterli kanıt bulunmaktadır [695]. Günümüzde farklı üreticilerin implantlarını karşılaştıran ve bir implant tipinin diğerine üstünlüğünü gösteren karşılıklı değerlendirme çalışmaları bulunmamaktadır [696].

Tablo 17: Piyasada bulunan penil protez modelleri

Semi-rijit protezler	Şişirilebilir protezler	
	İki parçalı	**Üç parçalı**
AMS Tactra™ [Boston Scientific]	AMS Ambicor™ [Boston Scientific]	Titan™ [Coloplast]
Genesis™ [Coloplast]		Titan OTR NB™ (Narrow base) [Coloplast]
		Titan Zero Degree™
Tube™ [Promedon]		AMS 700 CX™ [Boston Scientific]
ZSI 100™ [Zephyr]		AMS 700 LGX™ [Boston Scientific]
Virilis II™ [Subrini]		AMS 700 CXR™ [Boston Scientific]
		ZSI 475™ [Zephyr]

5.6.3 ED tedavisi için öneriler

Öneriler	Güç Derecesi
Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörlerine (PDE5I'ler) yanıt eksikliğinin ana nedenleri olduklarından, tüm hastaları ilaçların etki mekanizması ve alınması gereken yollar hakkında yetersiz/yanlış bilgi açısından değerlendirin.	Zayıf
Tedavi sonuçlarını en üst düzeye çıkarmak için tıbbi tedaviyle birlikte psikolojik bir yaklaşım olarak (partneri de dahil ederek) Bilişsel Davranış Terapisini kullanın.	Güçlü
Radikal prostatektomi (herhangi bir teknikle) geçiren hastalarla, libido azalması, orgazm değişiklikleri, boşalma, Peyronie hastalığı ve penis boyutu değişiklikleri dahil olmak üzere erektil disfonksiyon (ED) dışındaki cinsel değişikliklerin riski hakkında konuşun.	Güçlü
ED tedavilerini başlatmadan önce veya aynı zamanda yaşam tarzı değişikliklerini ve risk faktörü modifikasyonunu başlatın.	Güçlü
Bulunduğunda, önce tedavi edilebilir bir ED nedenini tedavi edin.	Zayıf
PDE5I'leri birinci basamak tedavi seçeneği olarak kullanın.	Güçlü
Oral vazoaktif tedaviyi istemeyen veya uygun olmayan iyi bilgilendirilmiş hastalarda alternatif birinci basamak tedavi olarak topikal/intraüretral alprostadil kullanın.	Zayıf
Topikal/İntraüretral alprostadil'i, iyi bilgilendirilmiş, intrakavernozal enjeksiyon yapmak istemeyen veya daha az invaziv bir tedaviyi tercih eden hastalarda alternatif bir birinci basamak tedavi olarak kullanın.	Zayıf
Düşük yoğunluklu şok dalgası tedavisini (LI-SWT) hafif vaskülojenik ED'li hastalarda veya oral vazoaktif tedaviyi istemeyen veya oral vazoaktif tedaviye uygun olmayan ya da kür edebilir bir seçenek isteyen iyi bilgilendirilmiş hastalarda alternatif birinci basamak tedavi olarak kullanın. PDE5I'lere zayıf yanıt veren vaskülojenik ED hastalarında LI-SWT kullanın.	Zayıf
Vakum ereksiyon cihazlarını, nadiren cinsel ilişkiye giren ve ED'nin non-invaziv, ilaçsız yönetimini gerektiren komorbiditesi olan iyi bilgilendirilmiş hastalarda birinci basamak tedavi olarak kullanın.	Zayıf
İyi bilgilendirilmiş hastalarda alternatif bir birinci basamak tedavi olarak veya ikinci basamak tedavi olarak intrakavernozal enjeksiyonları kullanın.	Güçlü
ED'yi tedavi etmek için klinik araştırma dışında PRP kullanmayın	Zayıf
Diğer tedaviler başarısız olursa veya hastanın tercihine bağlı olarak penil protez implantasyonu kullanın.	Güçlü

Radikal prostatektomi sonrası penil rehabilitasyon için herhangi bir spesifik rejimin kullanımını desteklemek için veriler yetersizdir.	Güçlü
Pro-erektil tedaviler, radikal prostatektomi/pelvik cerrahi ve prostat kanseri için diğer iyileştirici tedavilerden sonra ilk fırsatta başlamalıdır.	Zayıf

5.6.4 Takip

Verilen tedavinin etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmede takip önemlidir. ED hastalarında başarılı tedavi, etkinlik ve güvenliğin ötesine geçtiğinden, hasta memnuniyetini değerlendirmek de önemlidir. Hekimler, önceki bölümde ayrıntılı olarak açıklandığı üzere tüm hastalara veya tüm durumlara uyan tek bir tedavi olmadığını bilmelidirler.

6. EJAKÜLASYON BOZUKLUKLARI

6.1 Giriş

Ejakülasyon, emisyon ve atılma süreçlerini içeren ve iç içe geçmiş nörolojik ve hormonal yolakların aracılık ettiği kompleks fizyolojik bir süreçtir [697]. Bu yolaklardaki herhangi bir bozulma, çok çeşitli ejakülasyon bozukluklarına neden olabilir (Tablo 18).

Tablo 18: Ejakülasyon bozuklukları spektrumu

Prematür ejakülasyon
Gecikmiş ejakülasyon
Anejakülasyon
Ağrılı ejakülasyon
Retrograd ejakülasyon
Anorgazmi
Hematospermi

6.2 Prematür Ejakülasyon

6.2.1 Epidemiyoloji

Tarihsel olarak PE prevalansının değerlendirilmesindeki temel sorun, anketlerin yapıldığı tarihte evrensel olarak kabul görmüş bir tanımının olmamasıdır [192]. PE epidemiyolojisi hakkında kapsamlı bir tartışma için Bölüm 4.2'ye bakınız.

6.2.2 Patofizyoloji ve risk faktörleri

PE'nin etiyolojisi bilinmemektedir, anksiyete [698-702], penil hipersensitivite [703-709] ve 5-hidroksitriptamin (HT) reseptör disfonksiyonu [710-715] dahil olmak üzere öne sürülen biyolojik ve psikolojik hipotezleri destekleyen çok az veri bulunmaktadır. PE'nin dört alt tipte sınıflandırılması [201], yaşam boyu, edinilmiş (kazanılmış), değişken ve subjektif PE'nin [716-718] daha iyi tanımlanmasına katkıda bulunmuştur. Yaşam boyu PE'nin patofizyolojisine, merkezi ve periferik serotonerjik, dopaminerjik, oksitosinerjik, endokrinolojik, genetik ve epigenetik faktörlerin karmaşık etkileşiminin aracılık ettiği öne sürülmüştür [719]. Kazanılmış PE psikolojik problemler - örneğin cinsel performans kaygısı ve psikolojik veya ilişki sorunları - ve/veya ED, prostatit ve hipertiroidizm gibi komorbiditeler nedeniyle ortaya çıkabilir [720-722].

ED'li erkeklerin önemli bir kısmı ayrıca PE yaşar [209, 373]. ED ile ilgili yüksek düzeyde performans kaygısı, altta yatan ED yerine PE'yi yanlış teşhis etme riskiyle birlikte PE'yi kötüleştirebilir. Ulusal Sağlık ve Sosyal Yaşam Anketi'ne (NHSLS) göre, yaşla birlikte artan ED'nin aksine, PE prevalansı yaştan etkilenmez [197]. Buna karşın, diğer veriler yaşlanmayla birlikte artan bir prevalansı göstermektedir [702]; örneğin, Verze ve ark. Prematür Ejakulasyon Tanı Aracı (PEDT) skoruna (≥11) dayalı PE prevalansının [723] yaşla orantılı olarak arttığını bildirdi [724]. Benzer şekilde yakın tarihli bir sistematik derlemede, PE'nin 60-69 yaşındaki erkeklerde en yüksek prevalansı ile ileri yaşlarda daha yaygın olduğu bulunmuştur [725]. Erken boşalma, medeni durum veya gelir durumundan etkilenmez [197 , 724]. Bununla birlikte PE, Siyahi, Hispanik ve İslami bir geçmişin yaygın olduğu bölgelerdeki erkeklerde daha yaygındır [196 , 726] ve daha düşük eğitim düzeyine sahip erkeklerde prevalans daha yüksek olabilir [197 , 209]. Diğer risk faktörleri arasında genetik yatkınlık [715 , 727-730], kötü genel sağlık durumu ve obezite [197], prostatit [353 ,731-734], hipertiroidizm [720], düşük prolaktin seviyeleri [735], yüksek testosteron seviyeleri [736], vitamin D ve B12 eksikliği [737 , 738], diyabet [739 , 740], MetS [741 , 742], fizik-

sel aktivite azlığı [743], duygusal problemler ve stres [197 , 744 , 745], depresif semptomlar [745] ve travmatik cinsel deneyimler [197 , 209] sayılabilir. Risk değiştirme/önleme stratejileri üzerine yayınlanmış tek çalışmada [746], kronik prostatitli PE hastalarında nedensel organizmaların başarılı bir şekilde ortadan kaldırılması, tedavi edilmeyen hastalara göre intravajinal ejakulatör gecikme süresi (IELT) ve ejakülasyon kontrolünde belirgin iyileşmeler sağlamıştır.

6.2.3 ***PE'nin yaşam kalitesine etkisi***

PE'li erkeklerin cinsel ilişkilerinden düşük hoşnutluk, cinsel interkorslarından düşük hoşnutluk, interkors sırasında gevşemede zorluk ve daha az sıklıkta interkors bildirme olasılığı daha yüksektir [284 , 747 , 748]. Bununla birlikte, PE'nin olumsuz etkisi cinsel işlev bozukluğunun ötesine geçer. Erken boşalma, kendine güven ve partnerle olan ilişki üzerinde zararlı bir etkiye sahip olabilir ve bazen ruhsal sıkıntı, endişe, utanç ve depresyona neden olabilir [284 , 749 , 750]. Ayrıca, PE eşin cinsel işlevini de etkileyebilir ve hastanın durumunun ciddiyeti arttıkça cinsel ilişkiden memnuniyetleri azalır [751-753]. PE'nin olası ciddi psikolojik ve QoL sonuçlarına rağmen, çok az erkek tedavi arar. Küresel Cinsel Tutumlar ve Davranışlar Araştırması anketinde kendi kendine cinsel işlev bozukluğu bildiren erkeklerin %78'i cinsel sorunları için profesyonel yardım veya yol göstericilik aramamıştır [209], erkeklerin PE'den çok ED tedavisi arama olasılığı daha yüksektir [209]. Erken Boşalma Prevalansı ve Tutumları (PEPA) araştırmasında, kendi bildirdiği PE'si olan erkeklerin sadece %9'u bir hekime başvurmuştur [198]. PE'yi doktorlarıyla tartışmamalarının ana nedenleri, utanç ve tedavisi olmadığına dair bir inançtır. Hekimler, genellikle utanç ve PE tedavisinde eğitim veya uzmanlık eksikliği nedeniyle hastalarıyla cinselliği tartışmaktan kaçınırlar [754 , 755]. Hekimlerin hastalarını PE hakkında konuşmaya teşvik etmesi gerekir.

6.2.4 ***Sınıflandırma***

PE'nin tanımı ve sınıflandırılması hakkında hala çok az fikir birliği vardır [756]. "Prematür Ejakülasyon"un yaygın PE kategorisine ait çeşitli kavramları içeren geniş bir terim olduğu artık evrensel olarak kabul edilmektedir. En son tanım, PE'nin Uluslararası Hastalık Sınıflandırması 11. Revizyonundan gelmektedir [757]: "Erkeklerde erken boşalma, vajinal penetrasyonun veya diğer ilgili cinsel uyarımların başlamasından önce veya çok kısa bir süre içinde meydana gelen ve boşalma üzerinde hiç veya çok az algılanan bir kontrol ile ortaya çıkan boşalma ile karakterize edilir. Epizodik olarak veya en az birkaç aylık bir süre boyunca sürekli olarak meydana gelmesi ve klinik olarak belirgin bir sıkıntı ile ilişkilendirilmesi erken boşalmanın paterni'dir.''

Bu tanım dört kategoriyi içerir: erkek erken boşalması; yaşam boyu generalize ve durumsal; kazanılmış generalize ve durumsal; belirtilmemiş.

Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabında (DSM-V) PE, aşağıdakileri içeren bir cinsel bozukluk olarak tanımlanır:

- vajinal penetrasyondan bir dakika veya daha kısa süre içinde sürekli boşalma;
- en az 6 aylık bir süre boyunca;
- ilişkilerinin %75-100'ünde;
- durum klinik olarak belirgin bir sıkıntı, cinsel hayal kırıklığı, hoşnutsuzluk veya eşler arasında gerginliğe neden olur;
- bu durum, başka bir cinsel olmayan ruhsal bozukluk, ilaç veya yasa dışı madde kullanımı veya tıbbi durumla daha iyi açıklanamaz [216].

EAU Kılavuzları, Uluslararası Cinsel Tıp Derneği tarafından geliştirilen PE tanımını ilk kanıta dayalı tanım olarak benimsemiştir [758]. Bu tanıma göre, PE (yaşam boyu ve kazanılmış), aşağıdakilerle karakterize edilen bir erkek cinsel işlev bozukluğudur:

- Her zaman ya da neredeyse her zaman, vajinal girişten önce veya sonrası bir dakika içinde (yaşam boyu) veya klinik olarak gecikme süresinde anlamlı ve rahatsız edici bir azalma, genellikle yaklaşık üç dakika veya daha kısa sürede (kazanılmış) ejakulasyonun olması
- Tüm veya neredeyse tüm vajinal penetrasyonlarda boşalmayı geciktirememe;
- Sıkıntı, hayal kırıklığı ve/veya cinsel yakınlıktan kaçınma gibi olumsuz kişisel sonuçlar.

İki PE sendromu daha öne sürülmüştür [717]:

- 'Değişken PE', cinsel performansın normal bir varyasyonu olarak tutarsız ve düzensiz erken boşalmalarla karakterizedir.
- 'Subjektif PE', boşalma gecikme süresi normal aralıktayken veya daha uzun sürebilirken, cinsel ilişki sırasında tutarlı veya tutarsız hızlı boşalmanın öznel algısı ile karakterize edilir. Gerçek tıbbi patolojinin bir semptomu veya belirtisi olarak görülmemelidir.

Bu yeni sendrom tiplerinin eklenmesi, her bir tanımın sınırlamalarının üstesinden gelinmesine yardımcı olabilir ve hasta sınıflandırması, tanı ve tedavisi için daha esnek bir PE görüşünü destekleyebilir [759].

*6.2.5 **Tanısal değerlendirme***

PE tanısı hastanın tıbbi ve cinsel öyküsüne dayanır [205 , 760 , 761]. Öyküde PE yaşam boyu veya kazanılmış olarak sınıflandırılmalı ve PE'nin durumsal (belirli koşullar altında veya belirli bir partner) veya süregen olup olmadığı belirlenmelidir. Boşalma süresi, cinsel uyaranın derecesi, cinsel aktivite ve yaşam kalitesi üzerindeki etkisi ve uyuşturucu kullanımı veya kötüye kullanımına özel dikkat gösterilmelidir. PE'yi ED'den ayırt etmek de önemlidir. ED'li birçok hasta, ereksiyona ulaşmada ve sürdürmede zorlanma kaygısının neden olduğu ikincil PE geliştirir [373 , 762]. Ayrıca, bazı hastalar boşalma sonrası ereksiyon kaybının normal olduğunun farkında değildir ve asıl sorun PE iken yanlışlıkla ED'den şikayet edebilirler [763]. Dört ortak faktörle (Tablo 19), çok boyutlu bir tanı ile sonuçlanan, PE'nin birkaç örtüşen tanımı vardır [764].

Tablo 19: Farklı PE tanımlarında ortak faktörler

IELT ile değerlendirilen ejakülasyona kadar geçen süre
Algılanan ejakülasyonun kontrolu
Boşalma disfonksiyonu ile ilgili sıkıntı, sorun, hayal kırıklığı ve kişilerarası zorluklar

6.2.5.1 İntravajinal ejakülasyon gecikme süresi (IELT)

Objektif bir tanı kriteri ve tedavi sonucu ölçüsü olarak önerilmiş olmasına rağmen [765 , 766], PE'si olan ve olmayan erkekler arasında anlamlı bir örtüşme olduğundan [767 , 768] tek başına IELT kullanımı PE'yi tanımlamak için yeterli değildir. Ayrıca, bazı erkekler koitus dışı cinsel aktivitelerinde (ör. mastürbasyon, oral seks veya anal ilişki sırasında) PE yaşayabilir, bu nedenle IELT'yi değerlendirmeleri ~~için~~ uygun olmayacaktır. İntravajinal ejakülasyon gecikme zamanı, ejakülasyonun kontrolu üzerinde önemli doğrudan bir etkiye sahiptir, ancak ejakülasyon ile ilgili kişisel sıkıntı veya cinsel ilişkiden memnuniyet üzerinde önemli doğrudan bir etkisi yoktur [747]. Ek olarak, ejakülasyon üzerinde algılanan kontrolün hem ejakülasyon ile ilgili kişisel sıkıntı ve hem de cinsel ilişkiden hoşnutluk üzerinde önemli bir doğrudan etkisi vardır (her biri boşalma ile ilgili kişilerarası zorluklar üzerinde doğrudan etkiler gösterir) [769]. Günlük klinik uygulamada, kendi kendine tahmin edilen IELT yeterlidir [193]. Kendi kendine tahmin edilen ve kronometre ile ölçülen IELT birbirinin yerine kullanılabilir ve PE durumunu %80 duyarlılık ve %80 özgüllükle gösterebilir [770]. Spesifiklik, IELT'yi boşalma üzerinde kontrol ve cinsel ilişkiden hoşnutluk (0 = çok zayıf, 4 = çok iyi) ve kişisel sıkıntı ve kişilerarası zorlukları (0 = hiç, 4 = aşırı derecede) ölçen tek maddelik hasta tarafından bildirilen bir sonuç (PRO) ölçeği ile kombine edilerek %96'ya kadar, daha da iyileştirilebilir. Bununla birlikte, kendi kendine tahmin edilen IELT süreyi yaklaşık bir dakika fazla tahmin edilebilir ve bu nedenle klinikte yaşam boyu PE yakınmalı erkekleri tanımlarken kronometre ile ölçülen IELT ile dikkatli bir şekilde değiştirilmelidir [771].

Klinik çalışmalarda IELT'nin kalibre edilmiş bir kronometre ile ölçülmesi zorunludur. PE'nin herhangi bir ilaç tedavisi çalışmasında dağıtılmış IELT verileri çarpık olduğu için, Waldinger ve ark., IELT'nin aritmetik ortalaması yerine geometrik ortalamasının kullanılmasını önerdi. Tersine, geometrik ortalama yerine aritmetik ortalama IELT kullanılırsa, tedaviye bağlı herhangi bir boşalma gecikmesi olduğundan fazla tahmin edilebilir [772].

6.2.5.2. Prematür ejakülasyon değerlendirme anketleri

PE'yi objektif olarak değerlendirme ihtiyacı, PRO'ların kullanımına dayalı çeşitli anketlerin geliştirilmesine yol açmıştır. Sadece iki anket, PE'si olan ve olmayan hastaları ayırt edebilir:

- Prematür Ejakülasyon Tanı Aracı (PEDT): ABD, Almanya ve İspanya'dan yapılan odak grupları ve görüşmelere dayanan beş maddelik bir anket kontrol, sıklık, minimum uyarım, sıkıntı ve kişilerarası zorlukları değerlendirir [773]. Toplam puan >11 PE tanısını, 9 veya 10 olası PE tanısını ve < 8 ise düşük PE olasılığını gösterir.

- Arap Prematür Ejakülasyon İndeksi (AIPE): Suudi Arabistan'da geliştirilen yedi maddelik bir anket, cinsel arzuyu, yeterli ilişki için sert ereksiyonları, boşalmaya kadar geçen zamanı, kontrolü, hastanın ve partnerinin hoşnutluğunu, anksiyete veya depresyonu değerlendirir [774]. Otuz puan ve altı (7-35 aralığında) PE tanısını en iyi şekilde ayırt eder. PE şiddeti ise, şiddetli (skor: 7-13), orta (skor: 14-19), hafif-orta (skor: 20-25) ve hafif (skor: 26-30) olarak sınıflandırılır.

Bazı çalışmalar, yaygın olarak kullanılmasına rağmen PEDT ve kendi kendine bildirilen PE tanıları arasında düşük bir korelasyon olduğunu bildirmiştir. PEDT ile tanısı konmuş PE'li erkeklerin sadece %40'ı ve olası PE'si olan erkeklerin %19'u durumu kendileri bildirmiştir [301]. Aksine, yakın tarihli bir çalışma kanıta dayalı tanımlanmış yaşam boyu PE ve kazanılmış PE varlığının taranmasında PEDT'nin geçerli olduğunu göstermiştir [62]. Anketler, kültürler arası doğrulamaya daha fazla ihtiyaç duyulmasına rağmen, PE ilaç çalışmalarının metodolojisini basitleştirmede önemli bir adımdır [770].

PE'yi karakterize etmek ve tedavi etkilerini belirlemek için kullanılan diğer anketler arasında Prematür Ejakülasyon Profili (PEP) [768], Prematür Ejakülasyon İndeksi (IPE) [775] ve Erkek Cinsel Sağlık Anketi Ejakülasyon Bozukluğu (MSHQ-EjD) [776] bulunmaktadır. Şu anda, günlük klinik uygulamada rolleri isteğe bağlıdır.

6.2.5.3 Fizik muayene ve incelemeler

Fizik muayene, PE'li erkeklerin ilk değerlendirmesinin bir parçası olabilir. Endokrinopati, Peyronie hastalığı, üretrit veya prostatit gibi PE ve diğer cinsel işlev bozuklukları ile ilişkili altta yatan tıbbi durumları belirlemek için ürolojik, endokrin ve nörolojik sistemlerin odaklanmış bir fizik bakısını içerebilir. Laboratuvar veya fizyolojik testler, öykü veya fizik muayeneden elde edilen spesifik bulgulara göre yönlendirilmelidir ve rutin olarak önerilmez [760].

6.2.5.4 PE'nin tanısal değerlendirmesi için öneriler

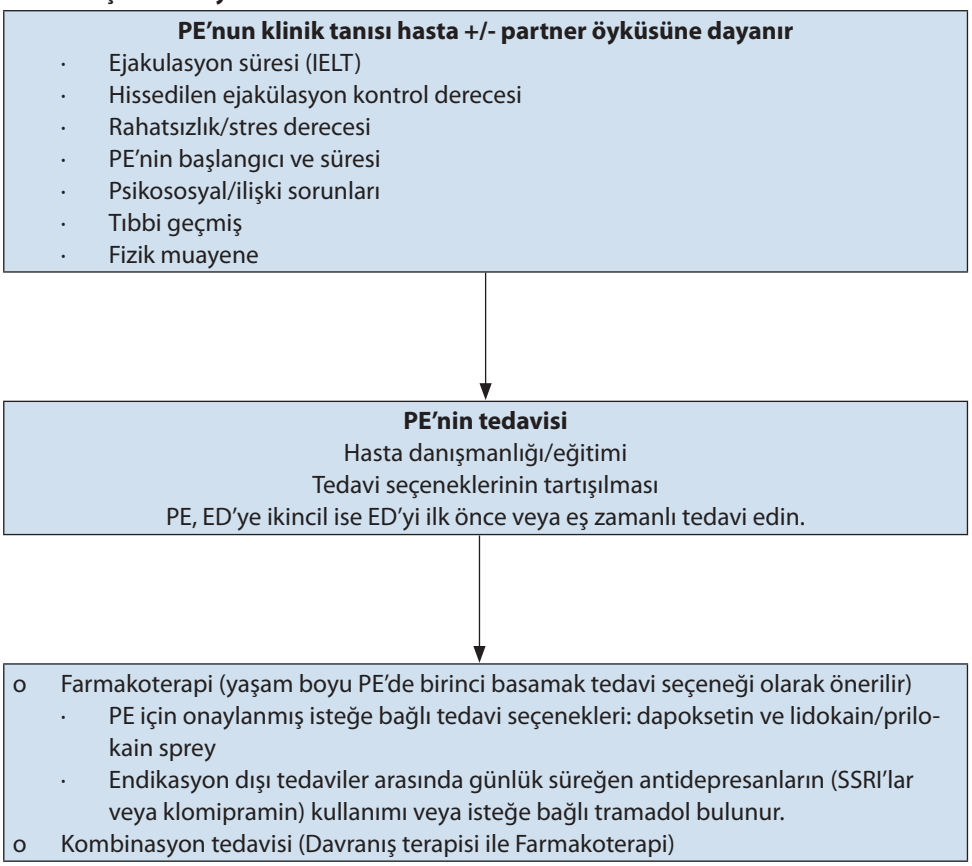
Öneriler	**Güç derecesi**
Prematür ejakülasyon (PE) tanısını ve sınıflandırmasını tıbbi ve cinsel öyküye dayalı olarak gerçekleştirin; bunlar intravajinal ejakülasyon gecikme zamanı (IELT) (kendi kendine tahmin edilen), algılanan kontrol, boşalma disfonksiyonundan kaynaklanan sıkıntı ve kişilerarası zorluk değerlendirmesini de içermelidir.	Güçlü
Kronometre ile ölçülen IELT kullanımı klinik uygulamada zorunlu değildir.	Zayıf
Günlük klinik uygulamada hasta tarafından bildirilen sonuçları kullanınız.	Zayıf
PE veya diğer cinsel işlev bozuklukları, özellikle erektil disfonksiyon ile ilişkili olabilecek anatomik anormallikleri belirlemek için, PE'nin ilk değerlendirmesine fizik muayeneyi dahil ediniz.	Güçlü
Rutin laboratuvar veya nörofizyolojik testler yapmayınız. Yalnızca öykü veya fizik muayeneden elde edilen belirli bulguların varlığında yapılabilir	Güçlü

*6.2.6 **Hastalık yönetimi***

Herhangi bir tedaviye başlamadan önce PE'nin alt tipinin tanımlanması ve hastanın beklentilerinin kapsamlı bir şekilde tartışılması esastır. Yaşam boyu PE'si olan hastalarda farmakoterapi birinci basamak tedavi olarak düşünülmelidir, buna karşın kazanılmış PE'si olan hastalarda altta yatan nedenin (örn., ED, prostatit, AÜSS, anksiyete ve hipertiroidizm) tedavisi ilk hedef olmalıdır [205]. Değişken ve subjektif PE tedavisinde çeşitli davranış teknikleri faydalı olabilir [777]. Farmakolojik tedaviden rahatsız olan PE hastalarda veya farmakolojik tedavi ile kombinasyon şeklinde psikoterapi de düşünülebilir [778 , 779]. Bununla birlikte, bu psikoseksüel girişimlerin etkinliğine ilişkin zayıf ve tutarsız kanıtlar vardır ve bunların PE'deki uzun süreli sonuçları bilinmemektedir [780].

Yaşam boyu PE'de davranışsal teknikler tek başına önerilmez ve tedavinin temeli olarak farmakoterapi düşünülmelidir [205]. Dapoksetin (30 ve 60 mg), ABD dışında birçok ülkede yaşam boyu ve kazanılmış PE için onaylanan ilk (on-demand) isteğe bağlı oral farmakolojik ajandır [781]. Lidokain (150 mg/mL) ve prilokain (50 mg/mL) kombinasyonunun ölçülü doz aerosol spreyi, Avrupa Birliği'nde EMA tarafından yaşam boyu PE'nin isteğe bağlı tedavisi için resmi olarak onaylanan ilk topikal formülasyondur [782]. PE'de kullanılan diğer tüm ilaçlar endikasyon dışıdır [775]. Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar) ve klomipramin ve isteğe bağlı topikal anestezik ajanların günlük veya isteğe bağlı kullanımı PE'de tutarlı bir şekilde etkinlik göstermiştir [783-786]. Farmakolojik tedavilerin uzun erimli sonuçları bilinmemektedir. Tüm güncel tedavi yöntemlerinin kanıta dayalı bir analizi yapılmıştır. Kanıt seviyeleri ve öneri dereceleri ile bir tedavi algoritması hazırlandı (Şekil 7).

Şekil 7: Erken boşalmanın yönetimi*



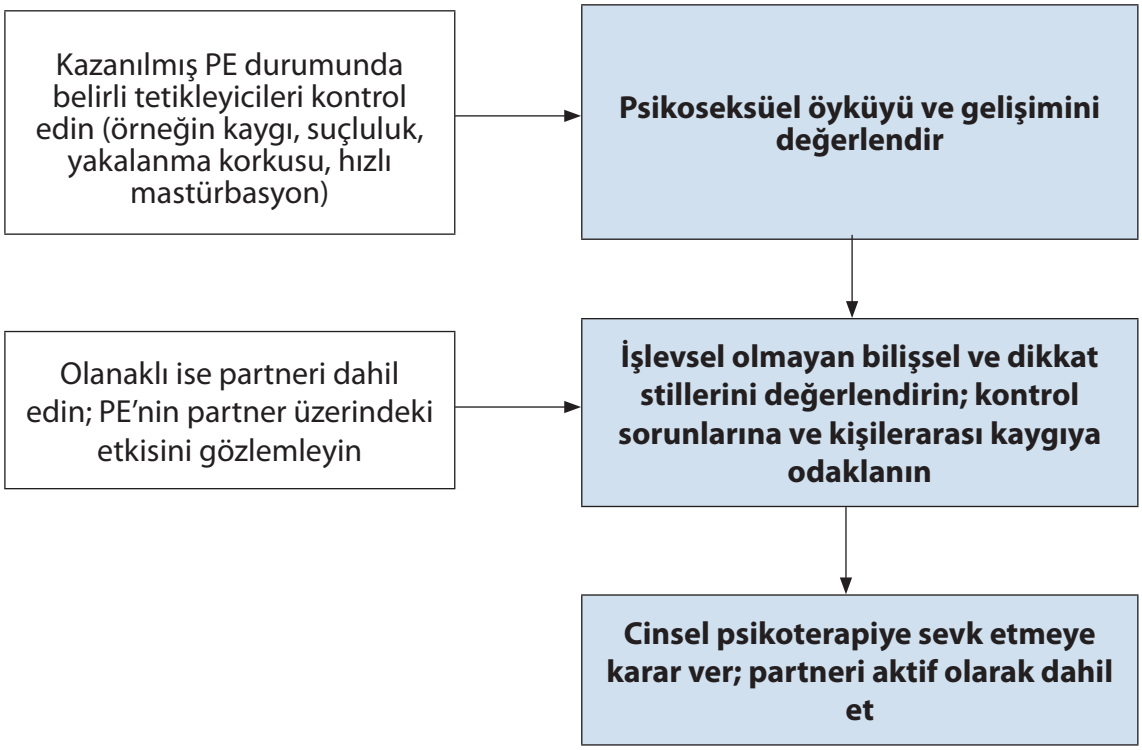
* Lue ve ark. 2004 [787].
ED = erektil disfonksiyon; PE = prematür ejakülasyon; IELT = intravajinal ejakülasyon gecikme zamanı; SSRI = seçici serotonin gerialım inhibitörü.

6.2.6.1 Psikolojik yönü ve müdahale

Sadece birkaç çalışma PE'nin altında yatan psikolojik faktörleri ele almıştır. PE'li erkeklerin cinsel deneyimleriyle ilgili işlevsel olmayan sorumluluk yükleme kalıpları sergiledikleri gösterilmiştir. Bu erkekler, olumsuz cinsel sonucun erken boşalma ile ilgisi olmasa bile, disfonksiyonel cinsel tepkileri için kendilerini suçlarlar; ayrıca, sahip olabilecekleri herhangi bir olumlu cinsel deneyim için daha az inançlıdırlar [788 , 789]. Bu içselleştirilmiş suçlama tarzına ek olarak, PE'li erkekler, cinsel performanslarına yönelik potansiyel tehdit belirtilerini izlemek için bedensel duyumlara ve eşlerinin seks sırasındaki tepkilerine odaklanır. Bu izleme süreci, PE'nin sürdürülmesine katkıda bulunan işlevsiz bir bilişsel ve dikkat stilini ifade eder [461]. Erken boşalma, sosyal kaygı dahil olmak üzere artan kaygı düzeyleriyle de ilişkilidir [461 , 769]. Ancak anksiyetenin PE'nin bir öncüsü mü yoksa bir sonucu mu olduğu bilinmemektedir [699]. PE'li erkekler yeniliğe ve heyecan verici durumlara karşı daha dikkatli, endişeli, daha az motivasyon bildirirler; bu kişilik yapısı sonuçta PE dinamikleri ile kesişebilir [790]. PE'nin çiftler üzerindeki olumsuz etkisinden sürekli olarak söz edilmektedir. PE'li erkeklerin kadın partnerlerinde cinsel işlev bozukluğu olasılığı yüksektir [791 , 792]; özel alan ve genel ilişki kalitesi PE tarafından tehlikeye atılır [780]. PE'de yardım aramanın önemli bir tetikleyicisi, eş memnuniyetsizliği ve PE'nin çiftin genel yaşam kalitesi üzerindeki olumsuz etkisidir [793]. Bu nedenle ister davranışsal, ister bilişsel veya çifte odaklanmış olsun psikoseksüel tedaviler, boşalmayı kontrol etmeye/geciktirmeye, cinsel performansta güven kazanmaya, kaygıyı azaltmaya ve çift içinde iletişimi ve problem çözmeyi teşvik etmeye yönelik teknikleri öğretmeyi amaçlar [777]. Cinsel eğitim veya kabule odaklanan psikoseksüel girişimler de olumlu olabilir [794]. Bununla birlikte, PE ile ilgili tek başına psikoseksüel girişimlerin ampirik destekten yoksun olduğunu belirtmekte fayda var. Son kanıtlar, psiko-eğitim ve farkındalık teknikleriyle birleştirilen başlat-dur egzersizlerinin, PE ile ilişkili sıkıntı, anksiyete ve depresyonun yanı sıra PE semptomlarını iyileştirdiğini göstermektedir [795]. Farkındalığın potansiyel faydaları bildirilmiştir [796]. Davranışsal tedaviler, farmakolojik tedavilere 'de-

ğer katmak' için kullanıldığında en etkili olabilir. Prospektif, randomize bir çalışmada yaşam boyu PE'si olan hastalarda dapoksetin ve davranışsal tedavi kombinasyonu tek başına dapoksetinden daha etkili bulunmuştur [778]. Boşalmayı geciktirme ve cinsel özgüven için davranışsal becerileri geliştirmeyi amaçlayan akıllı telefon aracılığıyla sağlanan psikolojik girişimler, PE bağlamında E-sağlığı destekleyen olumlu etkilere sahiptir [797]. Sonuçları değerlendirmek için validasyonu yapılmış değerlendirme araçlarının kullanılması gerekir. Bu bulguları doğrulamak için daha uzun izleme süreleri gereklidir.

Şekil 8: Psikoseksüel değerlendirmenin temel yönleri



6.2.6.1.1 PE değerlendirilme ve tedavi (psikoseksüel yaklaşım) önerileri

Değerlendirme için öneriler	Güç derecesi
Cinsel öykü ve psikoseksüel gelişimi düşünün	Güçlü
Kaygıyı, kişilerarası kaygıyı düşünün; kontrol konularına odaklanın	Güçlü
Varsa partneri dahil edin; PE'nin partner üzerindeki etkisini kontrol edin.	Güçlü
Tedavi önerisi (psikoseksüel yaklaşım)	
Davranışsal, bilişsel ve/veya çift terapisi yaklaşımlarını kullanın. Dikkat egzersizlerini düşünün.	Zayıf

6.2.6.2 Farmakoterapi

6.2.6.2.1 Dapoksetin

Dapoksetin hidroklorür, PE için isteğe bağlı tedavi için uygun bir farmakokinetik profile sahip, kısa etkili bir SSRI'dır [775]. Hızlı bir Tmax (1.3 saat) ve kısa bir yarı ömre sahiptir (24 saat sonra %95 klirens oranı) [798 , 799]. Avrupa ülkelerinde ve başka yerlerde isteğe bağlı PE tedavisi için onaylanmıştır, ancak ABD'de onaylanmamıştır. Mevcut her iki dapoksetin dozu (30 mg ve 60 mg), genel olarak IELT'de sırasıyla 2.5 ve 3.0 kat artışlar göstermiş, IELT'i başlangıç ortalaması < 30 saniye olan hastalarda 3.4 ve 4.3 kata yükselmiştir [781 , 800 , 801].

RKÇ'lerde, ilişkiden 1-2 saat önce 30 mg veya 60 mg dapoksetin, IELT'yi iyileştirmede ve boşalma kontrolünü artırmada, sıkıntıyı azaltmada ve memnuniyeti artırmada etkiliydi [800]. Dapoksetin, yaşam boyu ve kazanılmış PE'si olan erkeklerde benzer bir etkinlik profili göstermiştir [781 , 802 , 803]. Tedaviye bağlı yan etkiler doza bağımlıydı ve mide bulantısı, ishal, susuzluk, baş ağrısı ve baş dönmesini içeriyordu [804]. Tedaviyle ortaya çıkan advers olaylar (TEAE'ler), deneklerin %4'ünde (30 mg) ve %10'unda (60 mg) çalışmanın sonlandırılmasından sorumluydu [193]. İntihar düşüncesi veya intihar girişimi riskinde artış olduğuna dair hiçbir kanıt yoktu ve dapoksetinin aniden kesilmesiyle birlikte yoksunluk belirtilerine dair çok az kanıt vardı [800 , 805]. Dapoksetin, PE tedavisi için kullanılan resmi antidepresan bileşiklerle karşılaştırıldığında daha güvenlidir [806].

Faz 3 çalışmalarında düşük bir vazovagal senkop oranı (%0.1) bildirilmiştir [807]. Ürün özelliklerinin özetine göre, dapoksetin başlamadan önce ortostatik yaşamsal belirtiler (kan basıncı ve kalp hızı) ölçülmeli ve doz titrasyonu dikkate alınmalıdır [808]. Dapoksetin için EMA değerlendirme raporu, potansiyel olarak artan senkop riskinin yeterli risk minimizasyon önlemleri ile yönetilebilir olduğunun kanıtlandığı sonucuna varmıştır [809]. Hastanın tıbbi öyküsünü ve ortostatik testleri kullanarak ortostatik reaksiyon riski taşıyan hastaları belirleyen pazarlama sonrası gözlemsel bir çalışmada hiçbir senkop vakası gözlemlenmemiştir [810].

Birçok hasta ve hekim, boşalmaya kadar geçen süreyi uzatmak ve dapoksetin tedavisine bağlı ED riskini en aza indirmek için bir PDE5I ile birlikte dapoksetin kullanmayı tercih edebilir. Dapoksetinin faz 1 çalışmaları, PDE5I'ler (yani tadalafil 20 mg ve sildenafil 100 mg) ile herhangi bir farmakokinetik etkileşimi olmadığını doğrulamıştır [811]. Dapoksetin, PDE5I'ler ile birlikte uygulandığında, tek başına dapoksetin ile ilgili önceki faz 3 çalışmalarıyla tutarlı bir güvenlik profili ile iyi tolere edilir [812]. ED'si olmayan PE hastalarını içeren yakın tarihli bir RKÇ, dapoksetin ile sildenafil kombinasyonunun, tek başına dapoksetin veya tek başına sildenafil ile karşılaştırıldığında, IELT değerlerini ve PRO'ları, tolere edilebilir yan etkilerle önemli ölçüde iyileştirebileceğini göstermiştir [813]. PE tedavisi için dapoksetin/sildenafil kombinasyon tabletlerinin etkinliği ve güvenliği de bildirilmiştir [814].

Dapoksetin PE tedavisi için EMA onaylı tek oral ilaç olmasına rağmen, bırakma oranları orta-yüksek görünmektedir. Kümülatif bırakma oranları zamanla artar ve tedavinin başlamasından 2 yıl sonra %90'a ulaşır. Yüksek bırakma oranının nedenleri maliyet (%29.9), PE'nin tedavi edilemediğine dair hayal kırıklığı ve ilacın isteğe bağlı doğası (%25), yan etkiler (%11.6), algılanan zayıf etkinlik (%9.8), diğer tedavi seçeneklerini araştırmak (%5.5) ve bilinmeyen (%18.3) şeklindedir [815]. Benzer şekilde dapoksetin tedavisi alan önemli sayıda hastanın tedaviyi spontan olarak bıraktığı doğrulanırken, bu oran diğer SSRI'lar için %50 ve paroksetin için %28,8 olarak bildirilmiştir [816].]. Çin'de yapılan bir kohort çalışmasında, hastaların %13,6'sı etkinlik olmaması (%62), yan etkiler (%24) ve cinsel ilişki sıklığının düşük olması (%14) nedeniyle dapoksetini bırakmıştır [817].

6.2.6.2.2 Antidepresanların endikasyon dışı kullanımı: seçici serotonin geri alım inhibitörleri ve klomipramin
Ejakulasyona, beyin ve periferden [739] gelen uyarıcı veya inhibe edici etkiler altında spinal ejakulasyon merkezi [818 , 819] tarafından komuta edilir. 5-hidroksitriptamin'in (5-HT veya serotonin), hem spinal hem de supraspinal 5-HT1B ve 5-HT2C reseptörlerini aktive ederek olası ejakülasyon geciktirici etkileri ile ejakülasyon kontrolünde rol oynar. Buna karşılık, 5-HT1A reseptörlerinin uyarılması ejakülasyonu hızlandırır [820].

Seçici serotonin geri alım inhibitörleri duygudurum bozukluklarını tedavi etmek için kullanılır, ancak boşalmayı geciktirebilirler ve bu nedenle 1990'lardan beri PE için 'endikasyon dışı' olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır [821]. PE için etkili olması için 1-2 hafta süresince günlük SSRI'lar verilmelidir [820]. SSRI'ların süreğen uygulanması, 5-HT1A ve 5-HT1B reseptörlerini desensitize eden sinaptik aralıktaki serotonin düzeyinde uzun süreli artışlara neden olur [822]. Yaygın olarak kullanılan SSRI'lar, tümü benzer etkinliğe sahip olan sitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin ve sertralinin sürekli alımını içerirken, paroksetin en güçlü boşalma gecikmesi sağlar [765 , 823 , 824]. Yeni bir 5-HT1A reseptör antagonisti olan GSK958108, yakın zamanda çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada boşalmayı önemli ölçüde geciktirmiştir [825].

En serotoninerjik trisiklik antidepresan olan klomipramin'in ilk kez 1977'de PE tedavisinde etkili olduğu rapor edilmiştir [826 , 827]. Yakın tarihli bir RKÇ'da, cinsel ilişkiden 2-6 saat önce gerektiğinde alınan 15 mg klomipramin'in, plasebo grubuna göre IELT kat değişikliği ve PRO ölçümlerinde önemli iyileşmeler sağladığı bulundu. (4.66 ± 5.64 vs. 2.80 ± 2.19, $P < 0.05$). [828 , 829]. En sık bildirilen TEAE'ler sırasıyla erkeklerin %15.7'sinde bulantı ve %4.9'unda baş dönmesiydi [828 , 829].

Çoğu çalışmada metodolojik sorunlara rağmen ilaç tedavisine ilişkin birkaç sistematik derleme ve meta-analizde, günlük SSRI'ların PE üzerindeki terapötik etkisini destekleyen birkaç, iyi tasarlanmış, çift kör, plasebo kontrollü çalışmanın olduğunu bildirmiştir [765 , 783] -786]. Bu meta-analizlere dayanarak, SSRI'lar geometrik ortalama IELT'yi 2,6-13,2 kat artırabilir. Paroksetin; fluoksetin, klomipramin ve sertralinden üstündür. Sertralin fluoksetinden üstündür, buna karşın klomipraminin etkinliği fluoksetin ve sertralinden önemli ölçüde farklı değildir. Paroksetin 20-40 mg, sertralin 25-200 mg, fluoksetin 10-60 mg ve klomipramin 25-50 mg dozlarla değerlendirildi. Çeşitli ilaçların doz ve yanıtları arasında anlamlı bir ilişki yoktu. Sitalopramın diğer SSRI'lara kıyasla daha az etkili olabileceğine dair sınırlı kanıt varken, fluvoksamin etkili olmayabilir [830 , 831].

Ejakulasyonda gecikme ilaç alımından birkaç gün sonra başlayabilir, ancak reseptör desensitizasyonunun gerçekleşmesi için zaman gerektirdiğinden, 1-2 hafta sonra daha belirgindir. Etkinlik birkaç yıl boyunca korunabilse de, 6-12 ay sonra taşifilaksi (kronik uygulamayı takiben ilaca verilen yanıtın azalması) ortaya çıkabilir [826]. SSRI'ların yaygın TEAE'leri arasında yorgunluk, uyuşukluk, esneme, mide bulantısı, kusma, ağız kurulu-

ğu, ishal ve terleme yer alır; TEAE'ler genellikle hafiftir ve 2-3 haftalık tedaviden sonra yavaş yavaş düzelir [800 , 826]. Azalmış libido, anorgazmi, anejakülasyon ve ED de bildirilmiştir.

İntihar düşüncesi veya intihar girişimi riski nedeniyle, 18 yaşından küçük PE'li genç ergenlere ve özellikle intihar düşüncesiyle ilişkili olduğunda, PE ve komorbid depresif bozukluğu olan erkeklere SSRI reçetelenirken dikkatli olunması önerilir. Hastalara, bir SSRI yoksunluk sendromuyla ilişkili olabilen günlük doz SSRI'ların aniden kesilmesinden veya hızlı doz azaltılmasından kaçınmaları tavsiye edilmelidir [193]. Ayrıca eşlerinde gebelik isteyen PE hastaları, sperm hücreleri üzerindeki zararlı etkileri nedeniyle bu ilaçları kullanmaktan kaçınmalıdır [832-835].

6.2.6.2.3 Topikal anestezik ajanlar

Ejakülasyonu geciktirmek için lokal anesteziklerin kullanılması PE için en eski farmakolojik tedavi şeklidir [836]. Çeşitli çalışmalar [706 , 837 , 838] topikal anestezik ajanlarının glans penisin duyarlılığını azalttığı ve böylece boşalmayı geciktirdiği, ancak boşalma hissini olumsuz etkilemediği hipotezini desteklemektedir. Meta-analizler, bu ajanların PE tedavisi için etkililiğini ve güvenliğini doğrulamıştır [839 , 840]. Yakın tarihli bir meta-analizde, SSRI'lar, dapoksetin 30 ve 60 mg, PDE5I'ler ve tramadol dahil olmak üzere diğer tedavi seçenekleri arasında lokal anesteziklerin etkinliği, <8 haftalık tedavi için en iyisiydi [841].

6.2.6.2.3.1 Lidokain/prilokain kremi

Randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada lidokain/prilokain kremi, IELT'yi plasebo grubunda bir dakikadan tedavi grubunda 6.7 dakikaya yükseltti [842]. Başka bir randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada, lidokain/prilokain kremi, kronometre ile ölçülen IELT'yi 1.49 dakikadan 8.45 dakikaya önemli ölçüde artırırken, plasebo grubunda hiçbir fark kaydedilmedi (1.67'den 1.95 dakikaya) [843]. Önemli bir TEAE bildirilmemiş olmasına rağmen, üründeki herhangi bir bileşene alerjisi olan hastalarda veya partnerlerde topikal anestezikler kontrendikedir. Bu anestezik kremler/jeller partnere aktarılabilir ve vajinal uyuşma ile sonuçlanabilir. Bu nedenle hastalara kremi penislerine uyguladıktan sonra prezervatif kullanmaları tavsiye edilir. Alternatif olarak, cinsel ilişkiden önce kalan aktif bileşikleri temizlemek için penis yıkanabilir. Bu kimyasallar, taze insan sperm hücreleri üzerine sitotoksik etkileri olabileceğinden, ebeveynlik arayan çiftler topikal lidokain/prilokain içeren maddeler kullanmamalıdır [844].

6.2.6.2.3.2 Lidokain/prilokain sprey

Lidokain/prilokain spreyi, ömür boyu PE tedavisi için EMA tarafından resmi olarak onaylanan lidokain (150 mg/mL) ve prilokainin (50 mg/mL) tamamen baz formlarını içeren doz ayarlı bir aerosol spreydir [845]. Topikal kremlerle karşılaştırıldığında, ölçülü doz ayarlı dağıtım sisteminin, penis şaftı cildi yoluyla emilim olmaksızın, nöral blokajı en üst düzeye çıkaran ve uyuşma başlangıç süresini en aza indiren glans penis üzerine doz kontrollü, konsantre bir film şeklinde ilacı bıraktığı kanıtlanmıştır [846, 847].

Bugüne kadar yapılmış bir faz 2 geçerlilik çalışması [847] ve iki faz 3 RKÇ [848, 849], lidokain/prilokain spreyin primer PE'li hastalarda hem IELT, hem de Boşalma Kontrolü İndeksindeki iyileştirmelerindeki etkinliğini ve tedavi memnuniyeti (IPE) skorlarındaki düzelmeyi göstermiştir [848, 849]. Bu verilere dayanarak, hasta bilgi broşürüne göre [850], önerilen lidokain/prilokain sprey dozu, cinsel ilişkiden en az 5 dakika önce glans penise uygulanacak bir dozdur (yani üç sprey) [851]. Yayınlanmış veriler, lidokain/prilokain spreyinin uzun süreli çalışmalarda tedavinin seyri boyunca her ay iyileşme sağlayarak 3 ayda IELT'yi 6,3 kata kadar artırdığını göstermiştir [852]. Genital hipoestezi (erkek ve kadın partnerlerde sırasıyla %4,5 ve %1,0) ve ED (%4,4) ve vulvovajinal yanma hissi (%3,9) dahil olmak üzere hem hastalarda hem de partnerlerde düşük lokal TEAE insidansı bildirilirken, sistemik yan etki olası değildir [850 , 853].

Sadece lidokain içeren spreyler de PE tedavisinde etkilidir. Yakın tarihli bir RKÇ'da, PE hastaları ya 60 mg dapoksetin ya da %10'luk topikal lidokain spreyi alacak şekilde randomize edildi. Geometrik ortalama IELT'ler, dapoksetin grubuyla karşılaştırıldığında lidokainde önemli ölçüde daha yüksekti (sırasıyla 179.43'e karşı 63.44 saniye). Bununla birlikte, başlangıç IELT değeri ile karşılaştırıldığında her iki grupta da önemli iyileşme sağlanmıştır (63.44 ve 179.4'e vs. 21.87, P <.05) [854]. Başka bir RKÇ'de yaşam boyu PE tedavisinde 8 hafta süreyle lidokain %5 sprey ile alkol spreyi (plasebo) karşılaştırılmıştır. Plasebo grubu ile karşılaştırıldığında lidokain %5'lik sprey grubunun AIPE puanları, IELT ve cinsel ilişki sıklığının ortalama değerlerinin önemli oranda arttığı bulunmuştur [855].

6.2.6.2.4 Tramadol

Tramadol, opioid reseptör aktivasyonu ile serotonin ve noradrenalinin gerialım inhibisyonunu birleştiren merkezi etkili bir analjezik ajandır. Tramadol, hafif bir opioid reseptör agonistidir, ancak aynı zamanda noradrenalin ve 5-HT taşıyıcıları üzerinde de antagonistik özellikler gösterir [856]. Bu etki mekanizması, tramadol'ü

morfin dahil diğer opioidlerden ayırır. Tramadol, oral uygulamadan sonra kolayca emilir ve 5-7 saatlik bir eliminasyon yarı ömrüne sahiptir.

PE tedavisinde iki doz tramadol ODT'nin (62 ve 89 mg) etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmek için 12 haftalık geniş, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli bir çalışma yürütülmüştür [857].

Bir biyoeşdeğerlik çalışması tramadol ODT ve tramadol HCI arasında denklik olduğunu göstermiştir. Yaşam boyu PE öyküsü olan ve IELT <2 dakika olan hastalarda, medyan IELT'de sırasıyla plasebo grubunda 0,6 dakika (1,6 kat), 62 mg tramadol ODT grubunda 1,2 dakika (2,4 kat) ve 89 mg tramadol ODT grubunda 1,5 dakika (2,5 kat) artış bildirilmiştir. Tramadol ile doz-yanıt etkisinin olmadığı not edilmelidir. Literatürde tramadol ile paroksetinin etkinliğini karşılaştıran dört RKÇ bulunmaktadır. Gerektiğinde tramadol tedavisi, RKÇ'lerin üçünde [858-860] gerektiğinde paroksetin tedavi koluna göre önemli ölçüde daha yüksek IELT'ler sağlarken, kalan RKÇ'de gerektiğinde tramadol tedavisi ile karşılaştırıldığında günlük paroksetinin yaşam boyu PE tedavisinde daha etkili olduğu bulundu [861]. Bu dört RKÇ'yi ve bir tek kör çalışmayı içeren yeni bir meta-analizde, 50 mg tramadolün, 20 mg paroksetin ile karşılaştırıldığında IELT'de önemli bir iyileşme sağladığı görüldü [862]. Analjezik amaçlar için kullanılan dozlarda (günde <400 mg) kabızlık, sedasyon ve ağız kuruluğu gibi yan etkiler rapor edilmiştir. Mayıs 2009'da ABD'de FDA, tramadolün bağımlılığa ve nefes almada zorluğa neden olma potansiyeli hakkında bir uyarı yayınladı [863]. PE'li erkeklerde 12 haftalık çalışma süresince tolere edilebilirlik kabul edilebilir bulunmuştur [859]. Diğer birkaç çalışmada tramadolün, PE tedavisi sırasında potansiyel yan etkilerle birlikte, dozla ilişkili önemli bir etkinlik gösterdiği bildirilmiştir [864]. Tramadolün etkinliği ve güvenirliği sistematik incelemelerde ve meta-analizlerde doğrulanmıştır [859 , 862 , 865-868]. Kılavuz paneli, tramadol'ü PE'li erkeklerde birinci basamak tedavi seçeneklerine potansiyel bir alternatif tedavi olarak değerlendirmektedir; bununla birlikte, bu ortamda bileşiğin uzun vadeli güvenliğine ilişkin veri eksikliği olduğundan tramadol kullanımının dikkatle düşünülmesi gerektiği açıkça belirtilmelidir.

6.2.6.2.5 Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri

İyi tasarlanmış, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma, PE'li erkeklerde sildenafil ile plaseboyu karşılaştırdı [869]. IELT önemli ölçüde düzelmemiş olsa da sildenafil; güveni, boşalma kontrolü algısını ve genel cinsel tatmini artırdı, kaygıyı azalttı ve boşalmadan sonra ikinci bir ereksiyon elde etmek için refrakter süreyi azalttı. Başka bir RKÇ, 6 hafta boyunca günde bir kez 5 mg tadalafilin PRO'ları iyileştirmede etkili olduğunu ve PE'li hastalar tarafından iyi tolere edildiğini göstermiştir [870]. Birkaç açık uçlu çalışma, PDE5I'ler ve SSRI'ların kombinasyonunun, yakın zamanda bir Bayesian network meta-analizi tarafından da doğrulanmış olan SSRI monoterapisinden üstün olduğunu göstermiştir [841]:

- Paroksetin ile kombine edilen sildenafil, tek başına paroksetin ile karşılaştırıldığında IELT'yi ve hoşnutluğu önemli ölçüde iyileştirdi [871];
- Sertralin ile kombine edilen sildenafil, tek başına sertraline kıyasla IELT'yi ve hoşnutluğu önemli ölçüde iyileştirdi [872];
- Paroksetin ve psikolojik ve davranışsal danışmanlık ile kombine edilen sildenafil, diğer tedavilerin başarısız olduğu hastalarda IELT'yi ve hoşnutluğu önemli ölçüde iyileştirdi [873];
- Dapoksetin (30 mg) ile kombine edilen sildenafil, dapoksetin, paroksetin veya sildenafil monoterapisine göre IELT'yi, hoşnutluk puanlarını ve PEDT'yi iyileştirdi [813];
- Paroksetin ile kombine tadalafil, tek başına paroksetin ve tadalafile göre IELT'yi ve hoşnutluğu önemli ölçüde iyileştirdi [874];
- Sildenafil, davranışsal terapi ile birlikte IELT'yi ve hoşnutluğu tek başına davranışsal terapiye kıyasla önemli ölçüde iyileştirdi [875].

Genel olarak, diğer PDE5I'lerin (tadalafil ve vardenafil) etkinliği hakkında sınırlı veri vardır [876 , 877]. Yakın tarihli bir meta-analizde, ED'si olmayan PE'li hastaların tedavisinde PDE5I'lerin plasebodan önemli ölçüde daha etkili olduğu bulundu [878]. Bazı meta-analizler, SSRI'lar ve PDE5I'lerin birlikte kullanımının SSRI veya PDE5I monoterapisinden daha etkili olabileceğini göstermiştir [785 , 879-883]. Yakın tarihli bir Bayes meta-analizinde SSRI ve PDE5I'nin kombine tedavisi, >8 hafta süren diğer tedavi modalitelerinden (topikal kremler, tramadol, paroksetin veya fluoksetin monoterapisi, PDE5I monoterapisi, dapoksetin 30 ve 60 mg, klomipramin, sitalopram ve plasebo dahil) daha üstün olduğu bulundu [841].

6.2.6.2.6 Diğer ilaçlar

Yukarıda belirtilen ilaçlara ek olarak, diğer tedavi seçeneklerine yönelik sürekli araştırmalar yapılmaktadır. Seminal veziküllerde ve prostatta bol miktarda bulunan α1a-adrenerjik reseptörler ve ejakülasyon fizyolojisindeki sempatik sistemin rolü göz önüne alındığında, PE tedavisinde seçici α-blokerlerin etkinliği değerlendirilmiştir [884-886] . Yakın tarihli bir çalışma, uyanık kalmaya yardımcı olan modafinil'in boşalmayı geciktirmede ve PROM skorlarını iyileştirmede etkili olabileceğini göstermiştir [887]. PE tedavisi için akupunkturun etkinliği dapoksetin ile karşılaştırıldı ve akupunktur önemli bir boşalma geciktirici etki gösterse de, bu etki dapoksetine göre daha düşüktü [888].

PE tedavisi için hyaluronik asit kullanılarak glans penisi büyütme ile penis hassasiyetinin azaltılması ilk olarak Koreli araştırmacılar tarafından 2004 yılında [889] önerildi ve o zamandan beri esas olarak Asya ülkelerinde popülerlik kazandı [890 , 891]. Randomize kontrollü çapraz tasarımlı bir çalışmada, hyaluronik asit glans enjeksiyonları, IELT'de mütevazı ama önemli bir artışla güvenliydi [892]. Ancak bu işlemler ciddi komplikasyonlara neden olabilir ve bu tedaviyi PE hastalarına önermeden önce daha fazla güvenlik çalışması yapılmalıdır [893].

Ejakulasyon refleksinde santral oksitosin reseptörlerinin önemi göz önüne alındığında, birçok araştırmacı PE tedavisinde oksitosin reseptör antagonistlerinin etkinliğini ve güvenliğini değerlendirdi [894]. Epelsiban [895] ve cligosiban [896-898] boşalmayı geciktirmede güvenli ve hafif derecede etkili bulunmuştur, ancak daha fazla kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır [898].

Yeni nesil bir gapapentinoid olan pregabalin kullanımının yan etkisi olarak gecikmiş ejakülasyon gözlemlendi. PE tedavisinde isteğe bağlı oral pregabalinin (150 mg ve 75 mg) etkinliğinin ve tolere edilebilirliğinin denendiği çift kör, plasebo kontrollü randomize bir çalışmada, 150 mg pregabalin alan hastaların IELT'lerinin, 75 mg pregabalin ve plasebo alanlara kıyasla önemli ölçüde (2.45 ± 1.43 kat) iyileştiği bulundu. Tedaviyle ortaya çıkan yan etkiler (bulanık görme, baş dönmesi, kusma) minimal düzeydeydi ve ilacın kesilmesine yol açmadı.

Penis kökü mastürbasyonu [899], vibratör yardımlı start-stop egzersizleri [795], transkutanöz fonksiyonel elektrik stimülasyonu [900], transkutanöz posterior tibial sinir stimülasyonu [901] ve yoga yapmak [902] gibi PE tedavisi için önerilen diğer tedavi modalitelerinin rollerinin klinik ortamda dikkate alınabilmesi için daha fazla kanıta ihtiyaç vardır.

6.2.7 PE epidemiyolojisi/etyolojisi/patofizyolojisine ilişkin kanıtların özeti

Kanıtın özeti	Kanıt Düzeyi
Farmakoterapi, PE için onaylanmış tek tedavi olan gerektiğinde dapoksetin (oral kısa etkili bir SSRI) ve lidokain/prilokain spreyi (bir topikal duyarsızlaştırma maddesi) veya diğer endikasyon dışı antidepresanları (günlük/gerektiğinde SSRI'lar ve klomipramin).	1a

6.2.8 PE tedavisi için öneriler

Öneriler	Güç derecesi
Erektil disfonksiyonu, diğer cinsel işlev bozukluğu veya genitoüriner enfeksiyonlar (örn., prostatit) öncelikle tedavi ediniz.	Güçlü
Yaşam boyu PE için birinci basamak tedaviler olarak dapoksetin veya lidokain/prilokain spreyi kullanın.	Güçlü
Seçici serotonin geri alım inhibitörü (SSRI'lar) ile oral tedaviye uygun alternatif olarak endikasyon dışı topikal anestezik ajanları kullanın.	Güçlü
Gerektiğinde SSRI'lara uygun bir alternatif olarak endikasyon dışı gerektiğinde tramadol'u dikkatli kullanın.	Güçlü
PE'li (ED'siz) hastalarda PDE5I'leri tek başına veya diğer tedavilerle birlikte kullanın.	Güçlü
Kazanılmış PE tedavisinde psikolojik/davranışsal terapileri farmakolojik tedavi ile kombine kullanın.	Zayıf

6.3 Gecikmiş Ejakülasyon (DE)

6.3.1 Tanım ve sınıflandırma

Amerikan Psikiyatri Birliği DE'yi şu iki semptomdan birinin varlığı ile tanımlamaktadır: en az altı ay süren ilişkilerinin %75-100'ünde belirgin gecikme, seyreklik veya boşalmanın olmaması ile kişisel sıkıntıya neden olması [216]. Ancak yakın tarihli bir çalışmada ejakulasyon latensisi ve kontrol, DE'li erkekleri boşalma bozukluğu olmayanlardan ayırt etmek için önemli kriterler iken, rahatsızlık/sıkıntı önemli bir faktör olarak ortaya çıkmamıştır [903]. PE'ye benzer şekilde, yaşam boyu, kazanılmış ve durumsal DE [216] arasında ayrımlar vardır. Kanıtlar sınırlı olmakla birlikte, yaşam boyu DE ve kazanılmış DE prevalansının sırasıyla %1 ve %4 civarında olduğu tahmin edilmektedir [217].

6.3.2 Patofizyoloji ve risk faktörleri

DE'nin etiyolojisi psikolojik, organik (örneğin, inkomplet omurilik lezyonu veya iyatrojenik penil sinir hasarı) veya farmakolojik (örneğin, SSRI'lar, antihipertansif ilaçlar veya antipsikotikler) olabilir [904 , 905] (Tablo 20). DE eti-

yolojisinde rol oynayabilecek diğer faktörler arasında dokunsal hassasiyet ve doku atrofisi yer alır [794]. Düşük testosteron düzeyi geçmişte bir risk faktörü olarak kabul edilse de [55 , 736], daha güncel çalışmalar boşalma süreleri ile serum testosteron düzeyleri arasında herhangi bir ilişkiyi doğrulamamıştır [906 , 907]. İdiyosenkrazik mastürbasyon ve uyaranlara karşı isteğin kaybolması da DE için öne sürülen risk faktörleridir [211-213].

Tablo 20: Gecikmiş ejakulasyon ve anejakulasyonun etiyolojik nedenleri [908]

Yaşlanan Erkekler	**Penil afferent sinirlerin dejenerasyonu boşalmayı engeller**
Konjenital	Müllerian kanal kisti Wolf kanalı anomalileri Prune Belly Sendromu İmperfore anüs Genetik anomaliler
Anatomik nedenler	Prostatın transuretral rezeksiyonu Mesane boynu insizyonu Sünnet Ejakülatör kanal obstrüksiyonu (konjenital veya edinilmiş)
Nörojenik nedenler	Diyabetik otonomik nöropati Multipl skleroz Spinal kord yaralanması Radikal prostatektomi Proktokolektomi Bilateral sempatektomi Abdominal aort anevrizmektomi Para-aortik lenfadenektomi
Enfeksiyon/inflamasyon	Uretrit Genitoüriner tüberküloz Şistozomiyazis Prostatit Orşit
Endokrin	Hipogonadizm Hipotiroidizm Prolaktin bozuklukları
İlaçlar	Antihipertansifler; tiyazid diüretikleri Alfa-adrenerjik blokerler Antipsikotikler ve antidepresanlar Alkol Antiandrojenler Ganglion blokerleri Seçici serotonin geri alım inhibitörleri
Psikolojik	Akut psikolojik sıkıntı İlişki sıkıntısı Psikoseksüel beceri eksikliği Uyarılma ve cinsel durumlar arasındaki bağlantının kesilmesi Mastürbasyon tarzı

*6.3.3 **Araştırma ve tedavi***

Hastalar DE için değerlendirilirken ayrıntılı bir fizik muayene ile birlikte tam bir tıbbi ve cinsel öykü alınmalıdır. Klinisyenlerin tam bir cinsel öykü almada garanti edilen cinsel bilgi düzeyinden rahatsızlık duymaları normal bir durumdur. Boşalma tepkisi, duyum, sıklık ve cinsel aktivite/tekniklerinin ayrıntılarını anlamak; bozukluğun kültürel bağlamı ve tarihi; cinsel tepki döngüsünün kalitesi (istek, uyarılma, boşalma, orgazm ve refrakter dönem); partnerin bozukluğu değerlendirmesi ve partnerin kendisinde herhangi bir cinsel işlev bozukluğu varsa; ve cinsel ilişkinin genel tatminin öykü alma sırasında öğrenilmesi önemlidir [909]. Tam bir psikolojik değerlendirme elde etmek için genellikle bir cinsel terapist tarafından yapılan araştırma gerekir. Hormonal durumu, anatomiyi ve genel tıbbi durumu değerlendirmek gibi DE'ye neden olan veya katkıda bulunan tıbbi patolojileri tanımak klinisyenin görevidir. DE'nin başarılı tanı ve tedavisi için cinsel terapist ve hekim arasındaki iyi iletişim yaşamsal önem taşır.

6.3.3.1 Psikolojik yönler ve müdahale

DE ile ilgili psikolojik yönler hakkında ve psikolojik tedavi etkinliğine ilişkin ampirik kanıtlar hakkında çok az kaynak vardır. Psikolojik yönler üzerine yapılan araştırmalar, DE'li erkeklerin cinsel deneyimlerini kontrol etmeye güçlü bir ihtiyaç duyduklarını ortaya koymuştur. Gecikmiş boşalma, seks sırasında cinsel zevke teslim olma güçlükleriyle -yani, orgazma ulaşmayı etkileyen psikolojik altta yatan bir mekanizmayı ifade eden bırakma duygusu ile - ilişkilidir [910]. Psikolojik tedavilere gelince, bunlarla sınırlı olmamak üzere şunları içerebilir: artan genital spesifik uyarım; cinsel eğitim; kendi başına ve partnerinin önünde rol yapma; mastürbasyon uygulamalarının yeniden eğitilmesi; boşalma ve performansta kaygı azaltma ve cinsel fantezilerin uyarılma ile uyumsuzluğunu yeniden ayarlamak (örneğin, gerçeğe kıyasla pornografi kullanımı ve fantezi uyarımı gibi) [909]. İlgili partnerler için temel cinsel döngünün anlaşılması, erkek ve kadınlara beklentileri yönetmede ve kendi cinsel uygulamalarını değerlendirmede yardımcı olabilir. Tek başına veya birlikte yapılan mastürbasyon teknikleri, sonunda her iki taraf için de daha fazla psikoseksüel uyarılma ve orgazm ile sonuçlanabilecek "gerçek performans" için pratik olarak kabul edilebilir [213]. Fantezi ile mastürbasyon, uygun cinsel uyarılma ve bağlamla ilişkilendirilmediğinde zararlı olabilse de, fantezi, orgazmı ve boşalmayı engelleyebilecek kritik düşüncelerin engellenmesine izin veriyorsa destekleyici olabilir. Anksiyeteyi azaltmaya yönelik teknikler, performans kaygısının üstesinden gelmeye yardımcı olabilecek önemli becerilerdir, çünkü bu genellikle orgazm ilerleme yoluyla doğal erektil işlevi kesintiye uğratabilir. Olguları cinsel terapist, psikolog veya psikiyatriste yönlendirmek uygundur.

6.3.3.2. Farmakoterapi

Kabergolin, bupropion, alfa-1-adrenerjik agonistler (psödoefedrin, midodrin, imipramin ve efedrin), buspiron, oksitosin, testosteron, bethanechol, yohimbin, amantadin, siproheptadin ve apomorfin dahil olmak üzere çeşitli farmakolojik ajanlar DE'yi tedavi etmek için çeşitli başarılar ile kullanılmıştır [794]. Ne yazık ki, belirtilen araştırmaların çoğu randomize, kör veya plasebo kontrollü olmayan vaka kohort çalışmalarına dayandığından DE'yi tedavi etmek için FDA veya EMA onaylı ilaçlar yoktur. Birçok ilaç hem birincil tedavi olarak hem de DE'ye neden olabilecek diğer ilaçlara karşı antagonist olarak kullanılmıştır. Cinsel sağlık uzmanlarının üzerinde yakın zamanda yapılan bir anket, çoğu uzmanın yaygın olarak kabergolin, bupropion veya oksitosin kullandığı %40'lık bir genel tedavi başarısı göstermiştir [912]. Bununla birlikte, bu anket, uygulayıcıların anekdotal sonuçlarını ölçmüştür ve plasebo kontrollü, randomize, kör, karşılaştırmalı çalışmaların olmaması nedeniyle herhangi bir ilacın kanıtlanmış etkinliği veya üstünlüğü yoktur [908]. Farmakoterapiye ek olarak DE'nin [913] ek tedavisinde penil vibrasyon stimülasyonu (PVS) da kullanılır. Başka bir çalışmada omurilik yaralanmalı 158 erkekte otonomik stimülasyonu artırmak için midodrin ve PVS'nin kombine tedavisi ile hastaların yaklaşık %65'inde boşalmanın sağlandığı gösterilmiştir [914].

6.4 Anejakülasyon

*6.4.1 **Tanım ve sınıflandırma***

Anejakülasyon, antegrad veya retrograd ejakülasyonun tamamen yokluğu demektir. Seminal veziküllerden, prostattan ve ejakülatör kanallardan üretraya semen emisyonunun başarısızlığından kaynaklanır [915]. Gerçek anejakülasyon genellikle normal bir orgazm hissi ile ilişkilidir ve her zaman merkezi veya periferik sinir sistemi disfonksiyonu veya ilaçlarla ilişkilidir [916].

*6.4.2 **Patofizyoloji ve risk faktörleri***

Genel olarak anejakülasyon; DE ve retrograd ejakülasyon ile benzer etiyolojik faktörleri paylaşır (Tablo 20).

*6.4.3 **Araştırma ve tedavi***

Lenfadenektomi ve nöropatinin neden olduğu anejakülasyon için ilaç tedavisi veya anorgazmi için psikoseksüel tedavi etkili değildir. Tüm bu olgularda ve omurilik yaralanması olan erkeklerde PVS (yani penise vibratör uygulanması) birinci basamak tedavidir. Anejakülasyonda PVS, sağlam bir lumbosakral omurilik segmenti varlığında boşalma refleksini uyandırır [917]. Meni kalitesi düşükse veya ejakülasyon retrograd ise baba olmak istendiği zaman, çift tüp bebek programına girebilir. PVS başarısız olursa elektro-ejakülasyon tercih edilebilir [918]. Elektro-ejakülasyon başarısız olduğunda veya gerçekleştirilemediğinde, diğer sperm toplama yöntemleri kullanılabilir [919]. Testis kanseri için retroperitoneal cerrahi veya total mezorektal eksizyon sonrası oluşabilecek anejakülasyon, sırasıyla tek taraflı lenfadenektomi veya otonom sinirin korunması [920] yapılarak önlenebilir.

6.5 Ağrılı Ejakülasyon

*6.5.1 **Tanım ve sınıflandırma***

Ağrılı ejakülasyon, hastanın boşalma sırasında veya sonrasında şiddetli ağrıya karşı hafif rahatsızlık hissettiği bir durumdur. Ağrı penis, skrotum ve perineyi kapsayabilir [921].

6.5.2 *Patofizyoloji ve risk faktörleri*

Birçok tıbbi durum ağrılı boşalmaya neden olabilir, ancak aynı zamanda idiyopatik bir sorun da olabilir. İlk raporlar ağrılı ejakulasyon ile seminal veziküllerdeki taşlar [922], cinsel nörasteni [923], cinsel yolla bulaşan hastalıklar [921,924], prostatitler [237,925], PCa [926,927], BPH [235], prostat cerrahisi [928 , 929], pelvik radyasyon [930], herniorafi [931] ve antidepresanların [932-934] olası ilişkisini göstermiştir. Diğer olgu raporları, cıva toksisitesi veya Ciguatera toksini balık zehirlenmesinin de ağrılı boşalma ile sonuçlanabileceğini öne sürmüştür [935 , 936]. Özellikle hasta mastürbasyon sırasında bu sorunu yaşamıyorsa, psikolojik sorunlar da ağrılı ejakülasyonun nedeni olabilir [937].

6.5.3 *Araştırma ve tedavi*

Ağrılı ejakülasyonun tedavisi, tespit edilirse altta yatan nedene göre şekillendirilmelidir. Psikoterapi veya ilişki danışmanlığı, şüpheli ajanların (ilaçlar, toksinler veya radyasyon) kullanılmaması [932 , 933 , 938] veya uygun tıbbi tedavinin (antibiyotikler, a -blokerler veya antiinflamatuar ajanlar) reçete edilmesi ağrılı ejakülasyonu iyileştirebilir. Altta yatan bir neden belirlenemezse davranışsal terapi, kas gevşeticiler, antidepresan tedavi, antikonvülsan ilaçlar ve/veya opioidler, pelvik taban egzersizleri uygulanabilir [939 , 940].

6.5.3.1 *Cerrahi girişimler*

Tıbbi tedaviler başarısız olursa, TURP, ejakülatör kanalın transüretral rezeksiyonu ve pudendal sinirin nörolizisi gibi cerrahi operasyonlar önerilmiştir [941, 942]. Bununla birlikte, cerrahi tedavinin ağrılı boşalmayı iyileştirdiğine dair destekleyici güçlü kanıt yoktur ve bu nedenle dikkatli kullanılmalıdır.

6.6 Retrograd Ejakülasyon

6.6.1 *Tanım ve sınıflandırma*

Retrograd ejakülasyon, semenin mesane boynundan mesaneye geri geçmesi sonucunda antegrad ejakülasyonun tamamen veya bazen kısmen yokluğudur. Hastalar normal veya azalmış bir orgazm hissi yaşayabilir. Retrograd ejakulasyonun nedenleri nörojenik, farmakolojik, üretral veya mesane boynu yetersizliği olabilir [921].

6.6.2 *Patofizyoloji ve risk faktörleri*

Ejakulasyon süreci epididim, vas deferens, prostat, seminal veziküller, mesane boynu ve bulbouretral bezler arasında karmaşık eşgüdüm ve etkileşim gerektirir [943]. Ejakulasyon sırasında sperm, vas deferensler ve ejakulator kanallar yoluyla arka üretraya hızlıca taşınır. Oradan semen, merkezi olarak aracılık edilen refleks tarafından koordine edilen mesane boynunun kısmen koaptasyonu ve periüretral kasların ritmik kasılmaları ile antegrad olarak dışarıya atılır [943]. Mesane boynunun kapanması ve seminal emisyon, lomber sempatik ganglionlar ve hipogastrik sinirler aracılığı ile aktive edilen sempatik sinir sistemi yoluyla başlatılır. Prostatik ve seminal vezikül salgılarının boşaltılmasının yanı sıra bulbo-kavernozal, iskio-kavernozal ve pelvik taban kaslarının kasılması, pelvik sinir yoluyla S 2-4 parasempatik sinir sistemi tarafından başlatılır [943].

Bu refleksi bozan ve mesane boynunun (iç vezikal sfinkter) kasılmasını engelleyen herhangi bir faktör, spermin mesaneye retrograd geçişine yol açabilir. Bunlar, genellikle retrograd ejakülasyonun farmakolojik, nörojenik, anatomik ve endokrinal nedenleri olarak kategorize edilebilir (Tablo 21).

Tablo 21: Retrograd ejakülasyonun etiyolojisi [904]

Nörojenik	Spinal kord yaralanması Kauda ekuina yaralanmaları Multipl skleroz Otonom nöropati Retroperitoneal lenfadenektomi Sempatektomi veya aortoiliak cerrahi Prostat, kolorektal ve anal cerrahi Parkinson hastalığı Diabetes mellitus Psikolojik/davranışsal
Uretral	Ektopik üreterosel Üretral darlık Üretral valv veya verumontanum hiperplazisi Konjenital dopamin β -hidroksilaz eksikliği

Farmakolojik	Antihipertansifler, tiyazid diüretikler α-1-Adrenoseptör antagonistleri Antipsikotikler ve antidepresanlar
Endokrin	Hipotiroidizm Hipogonadizm Hiperprolaktinemi
Mesane boynu yetersizliği	Konjenital /hemitrigonun işlev bozukluğu Mesane boynu rezeksiyonu (prostatın transüretral rezeksiyonu) Prostatektomi

6.6.3 ***Hastalık yönetimi***

Retrograd ejakülasyon tedavisi için tıbbi ve cerrahi stratejiler mevcuttur. Son yıllarda, birinci basamak tedavi olarak tıbbi tedaviye güvenmek yaygın bir uygulama haline geldi.

6.6.3.1 Farmakolojik

Sempatomimetikler, noradrenalin salımını uyararak α - ve β -adrenerjik reseptörleri aktive eder, bu da iç üretral sfinkterin kapanmasına neden olarak semenin antegrad akışını eski haline getirir. En yaygın sempatomimetikler sinefrin, psödoefedrin hidroklorür, efedrin, fenilpropanolamin ve midodrindir [944]. Ne yazık ki, zaman geçtikçe etkileri azalır [945]. Retrograd ejakülasyon tedavisinde sempatomimetiklerin etkinliği hakkında yayınlanan çalışmaların çoğu, küçük örneklem boyutundadır ve bazıları vaka raporlarıyla temsil edilmektedir.

Çift kör kontrollü bir çalışma, hastaları histamin ile veya histaminsiz dört α -adrenerjik ajandan (dekstroamfetamin, efedrin, fenilpropanolamin ve psödoefedrin) birine randomize etti. Hastalar retroperitoneal lenfadenektomi sonrası ejakülasyon yetersizliğinden yakınıyordu. Tüm adrenerjik agonistlerin antegrad boşalmayı yeniden sağladığı ve ejakulasyon öncesi 4 günlük tedavinin en etkili olduğu bulundu [944]. Sistematik bir gözden geçirmede, bu ilaç grubunun etkinliği %28 olarak bulunmuştur [220]. Sempatomimetiklerin yan etkileri mukoz membranlarda kuruluk ve hipertansiyonu içermektedir.

Bromfeniramin maleat ve imipramini içeren antimuskarinikler ve bunların sempatomimetiklerle kombinasyonu şeklinde kullanımları tanımlanmıştır. Tek başına veya sempatomimetiklerle kombinasyon halinde antimuskariniklerin hesaplanan etkinliği sırasıyla %22 ve %39'dur [220]. Küçük örneklem boyutları nedeniyle istatistiksel analiz henüz olanaklı olmasa da kombinasyon tedavisi daha etkili görünmektedir.

6.6.3.2 İnfertilite yönetimi

İnfertilite, retrograd ejakülasyonu olan hastaların en büyük endişesi olmuştur. Testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) gibi standart sperm elde etme yöntemlerinin ötesinde, retrograd ejakülasyonlu hastalarda infertilitenin tedavisi için üç farklı sperm elde etme yöntemi tanımlanmıştır. Bunlar; i) Ejakülasyon sonrası idrar örneklerinin santrifüjlenmesi ve yeniden süspanse edilmesi; ii) Hotchkiss (veya modifiye Hotchkiss) tekniği; ve iii) dolu mesanede ejakülasyon.

1. Santrifüjleme ve yeniden süspansiyon: Spermin ortam koşullarını iyileştirmek için hastadan sıvı alımını artırması (idrarı seyreltmek için) veya sodyum bikarbonat (idrarı alkalize etmek için) alması istenir. Sonra, bir kateter takılarak veya spontan işeme ile orgazm sonrası idrar örneği alınır. Bu numune daha sonra santrifüjlenir ve bir medyum içinde süspanse edilir. Süspansiyon sıvılarının türleri heterojendir ve sığır serum albümini, insan serum albümini, Earle's/Hank'in dengeli tuz solüsyonu ve hastanın idrarını içerebilir. Elde edilen modifiye edilmiş sperm karışımı daha sonra yardımcı üreme tekniklerinde kullanılabilir. Erkek partnerin retrograd ejakülasyona sahip olduğu çiftlerde yapılan çalışmaların sistematik bir incelemesinde siklus başına %15'lik bir gebelik oranı (%0-100) bulunmuştur [220].
2. Hotchkiss yöntemi: Hotchkiss yöntemi, ejakulasyondan önce mesanenin bir kateter kullanarak boşaltılmasını ve mesanenin ortam durumunu iyileştirmek için yıkanıp az miktarda Laktatlı Ringer verilmesini içerir. Hasta daha sonra ejakule olur ve meni kateterizasyon veya işeme yoluyla alınır [946]. Modifiye Hotchkiss yöntemleri, instillasyon medyumlarındaki değişiklikleri içerir. Gebelik oranları siklus başına %24 (%0-100) bulunmuştur [220].
3. Dolu mesanede ejakülasyon: Birkaç makale, bu tekniği kullanan sonuçları tanımlamıştır [947 , 948]. Hasta, dolu mesaneye boşalması için teşvik edilir ve meni Baker's Buffer'da süspanse edilir. Toplamda sadece beş hastayı içeren iki çalışmada gebelik oranı %60 bulunmuştur [220].

6.7 Anorgazmi

6.7.1 Tanım ve sınıflandırma

Anorgazmi, algılanan orgazm yokluğudur ve anejakülasyona neden olabilir. Anejakülasyon varlığından bağımsız olarak, anorgazmi yaşam boyu süren (pirmer) veya edinilmiş (sekonder) bir bozukluk olabilir [217].

6.7.2 Patofizyoloji ve risk faktörleri

Primer anorgazmi, bir erkeğin ilk cinsel ilişkisinden başlayarak yaşamı boyunca devam etmesi olarak tanımlanırken, sekonder anorgazmi hastalarında sorun başlamadan önce normal bir dönemin olması gerekir [949]. Madde kötüye kullanımı, obezite ve kaygı ve korku gibi bazı spesifik olmayan psikolojik yönler, anorgazmi için risk faktörleri olarak kabul edilir. Sadece birkaç çalışma tek başına anorgazmi tanımlamıştır ve genel olarak özellikle DE ile boşalma bozukluklarına bağlı bir semptom olarak kabul edilmiştir ve bu nedenle aynı risk faktörlerini paylaştığına inanılmaktadır. Bununla birlikte, anorgazmi sorununun %90'ından psikolojik faktörlerin sorumlu olduğu düşünülmektedir [950]. Gecikmiş orgazm ve anorgazminin nedenleri Tablo 22'de [949] gösterilmiştir.

Tablo 22: Gecikmiş orgazm ve anorgazminin nedenleri [949]

Endokrin	Testosteron eksikliği Hipotiroidizm
İlaçlar	Antidepresanlar Antipsikotikler Opioidler
Psikoseksüel nedenler	
Hiperstimülasyon	
Penil duyu kaybı	

6.7.3 Hastalık yönetimi

Anorgazmi için psikolojik/davranışsal stratejiler DE için olanlara benzer. Hasta ve partneri, anorgazminin başlangıcını, ilaç ve hastalık öyküsünü, penis hassasiyetini ve psikolojik sorunları belirlemek de dahil olmak üzere fiziksel ve psikoseksüel olarak ayrıntılı bir şekilde incelenmelidir. Testosteron, prolaktin ve TSH seviyeleri gibi organik nedenleri ekarte etmek için ek laboratuvar testleri de kullanılabilir. Penis duyarlılığı kaybı olan hastalarda daha fazla araştırma yapılması gerekir [949].

6.7.3.1 Psikolojik/davranışsal stratejiler

Etkilenen bireylere aşağıdakiler dahil, yaşam biçimi değişiklikleri önerilebilir: mastürbasyon tarzının değiştirilmesi, yakınlığı geliştirmek için adımlar atmak ve alkol tüketimini azaltmak, uyarılma yöntemlerinde değişiklikler, cinsel kaygının azaltılması, abartılı bir orgazm rolü oynama ve genital uyarılmanın artması dahil olmak üzere çeşitli psikoterapi teknikleri veya bunların kombinasyonları önerilmiştir [911, 951]. Ancak başarı oranlarını literatürden belirlemek güçtür.

6.7.3.2 Farmakoterapi

Siproheptadin, yohimbin, buspiron, amantadin ve oksitosin dahil olmak üzere birçok ilacın anorgazmiyi tersine çevirdiği bildirilmiştir [952-957]. Bununla birlikte, bu raporlar genellikle vaka kohort çalışmaları kaynaklıdır ve ilaçların sınırlı etkinliği ve önemli yan etki profilleri vardır. Dolaysıyla mevcut kanıtlar, anorgazminin tedavisinde ilaç önermek için yeterince güçlü değildir.

6.7.3.3 Kısırlık yönetimi

Hastalar yukarıda anlatılan tedavi yöntemlerini başaramazsa, anorgazmi vakalarında sperm elde etmek için PVS, elektro-ejakülasyon veya TESE seçenekleri tercih edilir [949].

6.8 Hemospermi

6.8.1 Tanım ve sınıflandırma

Hemospermi, ejakülatta kan görülmesi olarak tanımlanır. Sıklıkla önemsiz bir semptom olarak görülse de, ejakülattaki kan birçok erkekte kaygıya neden olur ve altta yatan bir patolojinin göstergesi olabilir [240].

6.8.2 Patofizyoloji ve risk faktörleri

Hemosperminin çeşitli nedenleri bilinmektedir ve aşağıdaki alt kategorilerde sınıflandırılabilir; idiyopatik, konjenital malformasyonlar, inflamatuar durumlar, obstrüksiyon, maligniteler, vasküler anormallikler, iyatrojenik/travma ve sistemik nedenler (Tablo 23) [958].

Tablo 23: Hemospermi ile ilişkili patolojiler [958]

Kategori	Nedenler
Konjenital	Seminal vezikül (SV) veya ejakülator kanalı kistleri
Enflamatuar	Üretrit, prostatit, epididimit, tüberküloz, CMV, HIV, şistozomiyazis, hidatid, üretra ve meatusun kondilomları, idrar yolu enfeksiyonları
Obstrüksiyon	Prostat, SV ve ejakulator kanalı taşları, post-inflamatuvar, SV divertikül/kisti, üretral darlık, utrikül kisti, BPH
Tümör	Prostat, mesane, SV, üretra, testis, epididim, melanom
Vasküler	Prostat varisleri, prostat telenjiektazisi, hemanjiyom, posterior üretral damarlar, aşırı seks veya mastürbasyon
Travma/iyatrojenik	Perine, testis, enstrümantasyon, post-hemoroid enjeksiyonu, prostat biyopsisi, vazo-venöz fistül
Sistemik	Hipertansiyon, hemofili, purpura, skorbüt, kanama bozuklukları, kronik karaciğer hastalığı, renovasküler hastalık, lösemi, lenfoma, siroz, amiloidoz
İdiyopatik	-

Hemospermili hastalarda herhangi bir malignite riski yaklaşık %3,5'tir (%0-13,1) [959]. Otuz aylık bir süre boyunca ardışık 300 hasta üzerinde yapılan gözlemsel bir çalışmada, olguların %81'inde tanımlanmış bir hemospermi nedeni yoktu. Bir neden saptanan hastalarda tanı, başvuru yaşına bağlı olarak değişiyordu. Hastalar 40 yaş altı ve 40 yaş üstü olarak ikiye ayrıldığında, üriner sistem enfeksiyonları genç hastalarda yaşlılara göre daha yaygındı (%15'e karşı %10.3). Daha yaşlı grupta (>40 yaş) genç gruba göre taşlar (%2.2'ye karşı %1.4) ve malignite (%6.2'ye karşı %1.4) daha yaygındı. Kırk yaş üstü grupta 13 hastada PCa ve birinde düşük dereceli uretral karsinom vardı. Kırk yaş altı yaş grubunda bir hastada testis kanseri vardı [239]. Hemospermili 342 hastanın dahil edildiği yakın tarihli bir çalışmada, hemospermi için en ilgili etiyoloji inflamasyon/enfeksiyon (%49.4) iken, genitoüriner kanserler (yani prostat ve testis) vakaların sadece %3.2'sini oluşturuyordu [960].

6.8.3 Araştırmalar

Diğer klinik durumlarda olduğu gibi, hemosperminin nedenini belirlemeye yardımcı olmak için sistemik bir klinik öykü ve değerlendirme yapılır. Ayırıcı tanı kapsamlı olmasına rağmen, çoğu olguda enfeksiyonlar veya diğer enflamatuvar süreçler öne çıkar [240].

Hemosperminin temel incelemesine semptoma özgü ve sistemik kapsamlı bir klinik öykü ile başlamalıdır. İlk adım, hastanın gerçek hemospermiye sahip olup olmadığını anlamaktır. Yalancı hemospermi, hematüri veya hatta koitus sırasında eşin kanının üretraya emilmesinin bir sonucu olarak ortaya çıkabilir [921, 961, 962]. Hemospermi cinsel yolla bulaşan bir hastalık sonucu olabileceğinden kişilerin cinsel yaşam öyküsü alınmalıdır. Şistozomiyaz veya tüberkülozdan etkilenen bölgelere yakın zamanda yapılan yabancı seyahatler de dikkate alınmalıdır. Kilo kaybı, iştahsızlık veya kemik ağrısı gibi malignitenin sistemik özellikleri ile hipertansiyon, karaciğer hastalığı ve koagülopati gibi sistemik hastalıkların birlikte bulunma olasılığı araştırılmalıdır. Kontrolsüz hipertansiyon ve hemospermi arasında bir ilişki olduğunu öne süren birkaç olgu raporu bulunduğundan, hastanın muayenesi kan basıncının ölçülmesini de içermelidir [963 , 964].

Bir araştırma önerisinde bulunan yazarların çoğu, temel ilk tanı testlerinin yapılması konusunda ortak görüştedir, ancak testler konusunda bir fikir birliği yoktur [958 , 959 , 961]. İdrar tetkiki yapılmalıdır ve idrar kültürü ve duyarlılık testinin yanı sıra mikroskopi için idrar gönderilmelidir. Şüpheli neden tüberküloz veya şistozomiyaz ise, semen veya prostat salgıları analiz için gönderilmelidir. Tam bir cinsel yolla bulaşan hastalık taraması için serum ve genitoüriner örneklerin yanı sıra ilk işeme idrarı da Chlamydia, Ureaplasma ve Herpes Simplex virüsü için test edilmelidir. Bu stratejiyi kullanarak, idiyopatik hemospermi olarak tanımlanan olguların bir kısmında enfeksiyöz bir etken bulmak olanaklı olabilir [965].

Serum PSA, uygun şekilde aydınlatılmış 40 yaş üstü erkeklerde alınmalıdır [241]. Sistemik hastalıkları tanımlamak için tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri ve pıhtılaşma taraması dahil olmak üzere kan çalışması yapılmalıdır. Daha fazla araştırmanın gerekli olup olmadığı sorusu klinisyenin kararına, hastanın yaşına ve risk faktörlerinin değerlendirmesine bağlıdır [958]. Parmakla rektal muayene (PRM) de yapılmalı ve kanlı akıntı için PRM'den sonra meatus yeniden incelenmelidir [966]. Prostatta palpe edilebilen bir nodülün saptanması önemlidir, çünkü hemospermi ile PCa arasında bir ilişki olduğu öne sürülmüş, ancak tam olarak kanıtlanmamıştır.

Manyetik rezonans görüntüleme, hemospermiyi araştırmak için kesin bir araç olarak giderek daha fazla kullanılmaktadır. Prostat, seminal veziküller, vas deferenslerin ampullası ve ejakulator kanallardaki yapısal değişiklikleri doğru bir şekilde tanımlamadaki çok düzlemli yeteneği, MRI'ın özellikle orta hat veya paramedian prostat kistlerinin kökenini belirlemede ve optimal cerrahi yönetimin seçilmesinde yararlı olmasını sağlamıştır [967]. Bir endorektal koil eklenmesi kanamanın yerini ve olası nedenlerini belirlemek için tanısal doğruluğu artırabilir [968].

Sistoskopi, yüksek risk özelliklerine sahip hastalarda (konservatif tedaviye dirençli ve kalıcı hemospermisi olan hastalar) önerilen araştırma protokollerinin çoğuna dahil edilmiştir. Polipler, uretrit, prostat kistleri, yabancı cisimler, kalsifikasyonlar ve vasküler anormallikler gibi hemosperminin nedeni olabilecek idrar yolundaki ana yapıların doğrudan görüntülenmesine izin verdiği için önemli bilgiler sağlayabilir [969 , 970].

Optiklerin gelişmesiyle, ejakulator kanala ve seminal veziküllere girişe izin verecek kadar küçük çaplı üreteroskopların üretilmesi olanaklı olmuştur [971]. Prospektif bir çalışmada, uzamış hemospermisi olan 106 hastaya transrektal US ve seminal veziküloskopi uygulanmıştır. Her iki yöntem kombine edildiğinde hastaların %87,7'sine tanı konulmuştur. Yöntemler bire bir karşılaştırıldığında TRUS ile seminal veziküloskopi için tanısal verim sırasıyla %45.3 ve %74.5 bulunmuştur ($P < 0.001$) [972].

Melanospermi, genitoüriner sistemi tutan malign melanomun bir sonucudur ve iki olgu raporunda tanımlanmış nadir bir durumdur [973 , 974]. Gerekirse, semen örneğinin kromatografisi melanin varlığını belirleyerek ikisini ayırt etmek için kullanılabilir.

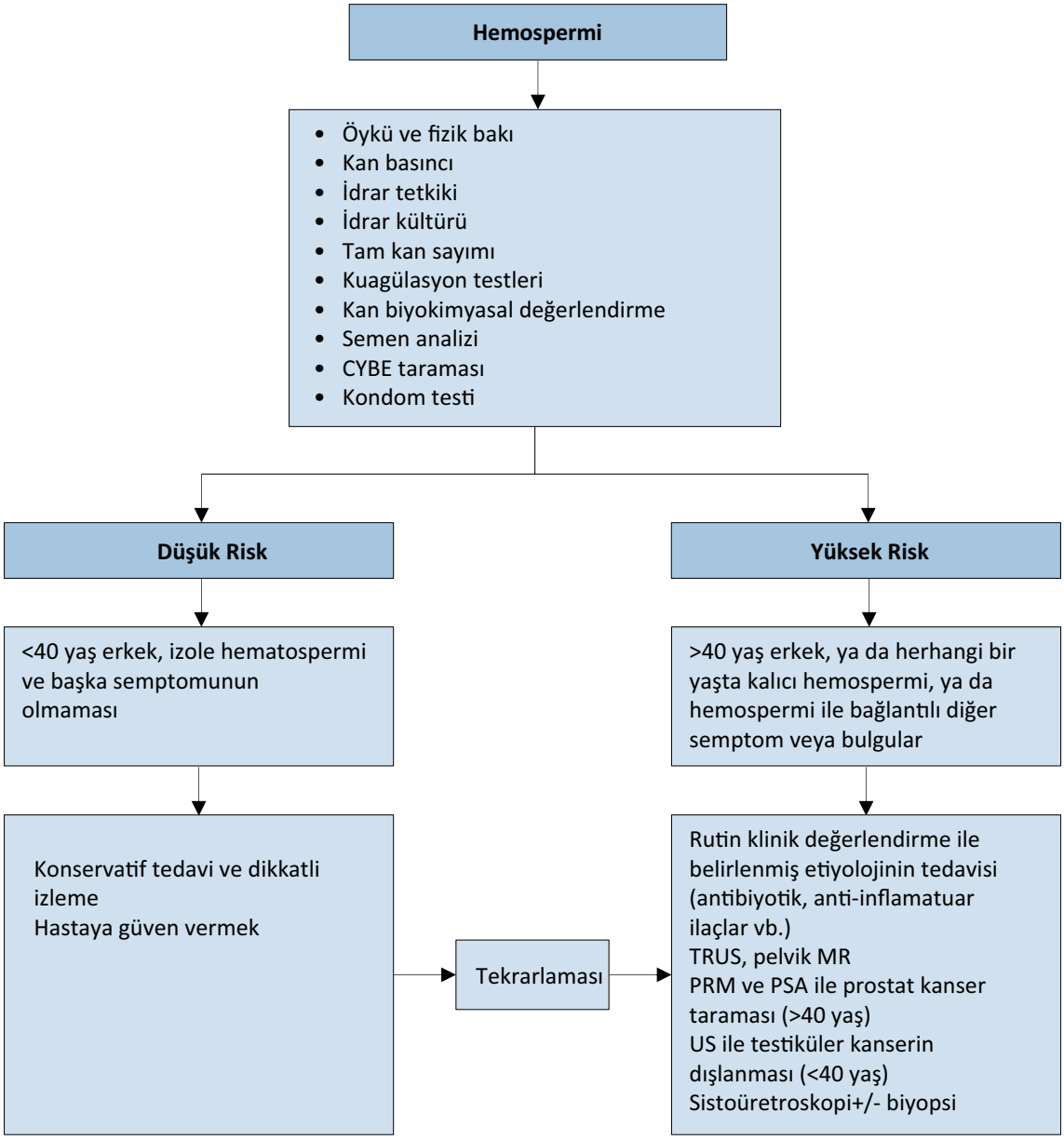
6.8.4 ***Hastalık yönetimi***

Konservatif tedavi, <40 yaş ve tek bir hemospermi atağı olan hastalarda genellikle birincil tedavi seçeneğidir. Tedavinin birincil amacı, prostat ve mesane kanseri gibi kötü huylu durumları dışlamak ve altta yatan diğer nedenleri tedavi etmektir. Herhangi bir patoloji bulunmazsa, hastaya güvence verilebilir [240 , 958].

Orta yaşlı, tekrarlayan hemospermisi olan hastalar daha agresif müdahale gerektirir. Ürogenital enfeksiyon veya CYBE olan hastalara uygun antibiyotik tedavisi verilmelidir. Uretra veya prostat varisleri veya anjiyodisplastik damarlar fülgüre edilebilirken, seminal veziküller veya prostatik uretra kistleri transrektal olarak aspire edilebilir [240]. Ejakulator kanal tıkanıklığı, kanal ağzının transüretral insizyonu ile tedavi edilir [975 , 976]. Sistemik durumlar uygun şekilde tedavi edilmelidir [959 , 962 , 977 , 978].

Hemospermi için bir yönetim algoritması tanımlamak, hastanın yaşına ve hemosperminin derecesine bağlıdır. Hastalar genellikle ejakulatta kan varlığını endişe verici bulurlar ve araştırmalar; nadiren bulunsa da altta yatan ciddi bir nedeni (örn. kanser) dışlamayı amaçlamalı, aynı zamanda aşırı incelemeyi önlemeyi ve hasta kaygısını hafifletmeyi amaçlamalıdır. Literatürde hemosperminin çok sayıda nedeni tanımlanmıştır, ancak bunların çoğu araştırmadan sonra sıklıkla bulunmaz. Bununla birlikte, erkekler aşağıdakiler dahil olmak üzere çeşitli faktörlere göre daha yüksek risk gruplarına ayrılabilir: yaş >40, tekrarlayan veya kalıcı hemospermi, PCa için gerçek risk (örn. pozitif aile öyküsü) ve eşzamanlı hematüri. Literatüre dayalı bir hasta yönetim algoritması önerilmiştir (Şekil 9) [959 , 962, 977 , 978].

Şekil 9: Hemospermi için yönetim algoritması [959,962,977,978]



CYBE = Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar; PSA = Prostat spesifik antijen; PRM = Parmakla rektal muayene; US = Ultrasonografi; TRUS = Transrektal ultrasonografi; MRI = Manyetik rezonans görüntüleme.

6.9 Tekrarlayan hemosperminin yönetimi için öneriler

Öneriler	Güç derecesi
Ayrıntılı fizik muayene ile tam bir tıbbi ve cinsel öykü alın.	Güçlü
Kalıcı hemospermisi olan 40 yaş üstü erkekler prostat kanseri için taranmalıdır.	Zayıf
Kırk yaşın üzerindeki erkeklerde veya kalıcı veya dirençli hemospermisi olan herhangi bir yaştaki erkeklerde non -invaziv görüntüleme yöntemlerini (TRUS ve MRI) düşünün.	Zayıf
İnvaziv olmayan yöntemler sonuçsuz kaldığında sistoskopi ve veziküloskopi gibi invaziv yöntemleri düşünün.	Zayıf

7. DÜŞÜK CİNSEL İSTEK VE ERKEK HİPOATİF CİNSEL İSTEK BOZUKLUĞU

7.1 Tanımı, sınıflandırılması ve epidemiyolojisi

Cinsel isteği doğru bir şekilde tanımlamak her zaman zor olmuştur, çünkü karmaşık bir doğası vardır ve birçok farklı şekilde kavramsallaştırılabilir. Uluslararası Hastalık Sınıflandırması 10. baskıya (ICD-10) göre cinsel istek eksikliği veya kaybı, ED [979] gibi eşlik eden diğer cinsel sorunların eşlik etmediği temel bir sorun olmalıdır. DSM-V'de erkek hipoaktif cinsel istek bozukluğu (HSDD), "cinsel veya erotik düşüncelerin veya fantezilerin ve cinsel aktivite isteğinin kalıcı veya tekrarlayan eksikliği (veya yokluğu)" olarak tanımlanır. Eksikliğin değerlendirilmesi, yaş ve bireyin yaşamının genel ve sosyo-kültürel bağlamları gibi cinsel işleyişi etkileyen faktörler dikkate alınarak klinisyen tarafından yapılır [216]. Dördüncü Uluslararası Cinsel Tıp Konsültasyonu'na (ICSM) göre, erkek HSSD'nin tanımı "cinsel aktivasyon için, cinsel veya erotik düşüncelerin veya fantezilerin kalıcı veya yineleyen eksikliği veya yokluğu (klinik ilke)" olarak önerilmiştir [980]. Düşük cinsel isteğin (LSD) kesin prevalansı bilinmemekle birlikte, orta yaşlı Alman erkeklerden oluşan popülasyona dayalı bir örneklem araştırmasında % 4.7'lik bir prevalans bildirilmiştir (n = 12.646) [981].

7.2 Patofizyoloji ve risk faktörleri

LSD'nin patofizyolojisine çeşitli etiyolojik faktörlerin katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Levine, cinsel isteğin dürtü (biyolojik), motivasyon (psikolojik) ve dilek (kültürel) olarak üç bileşeninin bulunduğunu öne sürmüştür [982]. Bununla birlikte hem anketlerde hem de klinik uygulamada bu üç bileşenin genellikle iç içe geçmiş olarak bulunduğuna inanılmaktadır [983].

7.2.1 Psikolojik bakış açısı

Cinsel ilişki sırasında olumsuz düşüncelerin oluşması (yani, ereksiyonla ilgili endişeler, erotik düşüncelerin eksikliği ve cinselliğe karşı kısıtlayıcı tutumlar) erkeklerde LSD'yi öngörmektedir [984, 985]. Ayrıca (ereksiyona ulaşma endişesi gibi) olumsuz cinsel düşünceler nedeniyle cinsel ilişki sırasında utanç duymak, aynı durumdaki kadınların aksine, LSD'li erkekleri karakterize eder [986]. Kriz bağlamından kaynaklanan psikopatolojik semptomlar erkek cinsel isteğini de olumsuz yönde etkilemiştir [453]. Ek olarak, erkeğin başka birine karşı (ikili) cinsel isteği en iyi cinsel doyumla açıklanıyordu [987]. LSD'nin erkeklerde kadınlardan daha az yaygın olmasına rağmen [980], çiftlerin terapisinde [988] en sık görülen yakınma olduğunu belirtmek gerekir. Bu nedenle ilişki faktörlerinin rolü ele alınmalıdır. Ek olarak, anksiyete eğilimi erkeklerde LSD ile ilişkilendirilmiştir ve erkeklerin dikkatini erotik düşüncelerden endişe verici düşüncelere kaydırması ve böylece cinsel isteği azaltması beklenmektedir [989]. Son olarak mevcut yaklaşımların eşler arasındaki cinsel istek farklılıklarına odaklandığını belirtmekte fayda var; düşük istek gösteren partner yerine farklılıklara odaklanmak sadece damgalamayı azaltmakla kalmaz, aynı zamanda ilişki bağlamında isteğin yönetimi için yeni fırsatlar da sunar [990].

7.2.2 Biyolojik bakış açısı

Testosteron bir erkeğin cinsel isteği için gerekli gibi görünmektedir; bununla birlikte cinsel istek, özellikle yaşlı erkeklerde dolaşımdaki testosteron seviyesi ile doğrudan ilişkili değildir [991]. LSD'nin patofizyolojisinde yer alan biyolojik ve psikolojik bileşenler Tablo 24'te gösterilmiştir [983, 992]. Bu faktörlere ek olarak, tiroid ve oksitosin hormonlarının rolü hakkında bazı spekülasyonlar vardır [720, 993].

Tablo 24: Erkeklerde düşük cinsel isteğin yaygın nedenleri [983, 992]

Androjen eksikliği
Hiperprolaktinemi
Öfke ve endişe
Depresyon
İlişki çatışması
İnme
Antidepresan tedavisi
Epilepsi
Travma sonrası stres sendromu
Böbrek yetmezliği
Koroner hastalık ve kalp yetmezliği
Yaşlanma

HIV enfeksiyonu
Vücut geliştirme ve yeme bozuklukları
Erektil disfonksiyon
Prostatit/kronik pelvik ağrı sendromu

7.2.3 ***Risk faktörleri***

Yirmi dokuz ülkeden 13.882 kadın ve 13.618 erkekte cinsel sorunların yaygınlığını ve korelasyonlarını tahmin etmeyi amaçlayan uluslararası bir ankette (Küresel Cinsel Tutum ve Davranış Çalışması) erkek LSD için risk faktörleri 60-69 yaş ve 70-80 yaş, kötü genel sağlık durumu, vasküler hastalıklar, mevcut sigara içiciliği, yaşlanmanın cinselliği azalttığı inancı, son üç yılda boşanmış olmak, son üç yılda yaşanan önemli finansal sorunlar, depresyon, ilişkinin geleceği hakkında endişelenmek ve bir haftada birden az cinsel ilişki olarak saptanmıştır [209]. Orta yaşlı Alman erkeklerinin katıldığı LSD ile ilişkili faktörleri belirleyen yeni bir çalışmada PE, ED ve alt üriner sistem semptomları LSD ile ilişkili bulunmuştur [981]. Buna karşılık ikiden fazla çocuğu olan, solo mastürbasyon sıklığı daha yüksek, cinselliğe daha fazla önem veren ve daha yüksek cinsel benlik saygısı olan erkeklerde LSD'ye sahip olma olasılığının daha düşük olduğu gösterilmiştir [981].

7.3 Tanısal çalışmalar

7.3.1 ***Değerlendirme anketleri***

Cinsel İstek Envanteri (SDI), cinsel isteğin gelişimini ve ifadesini etkileyen farklı bileşenleri değerlendirir [994]. Bu kendi kendine uygulanan anket, bireyin başkalarıyla ve kendi başına cinsel aktivite isteğinin gücünü, sıklığını ve önemini ölçen 14 sorudan oluşur. SDI, isteğin ikili ve yalnız istek olarak iki kategoriye ayrılabileceğini öne sürer. İkili istek "başka bir kişiyle cinsel ilişkiye girme isteği" anlamına gelirken, tek başına istek "kendi başına cinsel davranışta bulunma isteğini" ifade eder ve başkalarıyla yakınlıktan ve paylaşımdan kaçınma isteğini içerebilir [994].

Fizik muayene ve incelemeler

Diğer cinsel işlev bozukluklarına benzer şekilde, LSD'den yakınan erkeklerden kapsamlı bir tıbbi ve cinsel öykü alınmalıdır. Hastaların depresif belirtileri değerlendirilmeli [995] ve ilişki sorunları (örneğin, cinsel partnerle çatışma) sorgulanmalıdır. Endokrinolojik problemleri düşündüren eşlik eden semptomların varlığında serum total testosteron [996], prolaktin [997] ve tiroid hormonların [720] düzeyleri ölçülebilir.

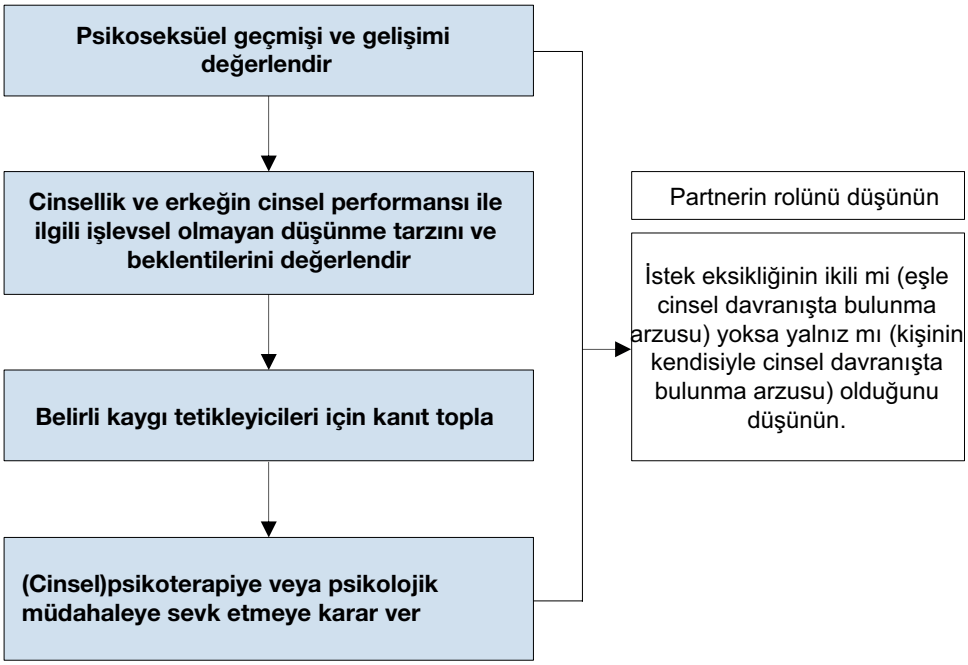
7.4 Hastalık yönetimi

LSD tedavisi altta yatan etiyolojiye göre uyarlanmalıdır.

7.4.1 ***Psikolojik müdahale***

LSD için psikolojik müdahalelerin etkinliğine ilişkin veriler azdır. Buna göre, tavsiyeler dikkatle yorumlanmalıdır. Bilişsel ve davranışsal stratejilere odaklanan psikolojik müdahaleler erkeklerde LSD için faydalı olabilir [460, 998] (Şekil 10). Farkındalık tedavileri de güçlü bir yöntem olabilir [998]. Bir çiftin her iki üyesi de aynı anda ve birbirine bağlı olarak yaşa bağlı değişiklikler yaşayabileceğinden, bireysel hastayı tedavi etmek yerine yaşlanan çiftin (LSD dahil) cinsel sağlık gereksinimlerini bir bütün olarak ele almak yardımcı olabilir [999]. Gerçekten de psikologlar cinsel istek uyuşmazlığı kavramına daha fazla önem veriyorlar. Cinsel istek uyuşmazlığı genellikle çiftlerde veya eşlerde bulunur ve yaşamın doğal bir bölümünü ve eşlerin dinamiklerini yansıtır. Bu bakış açısına dayalı klinik yaklaşımlar, cinsel istekte yaşam boyu meydana gelen normal varyasyonları göz önünde bulundurdukları için daha az damgalayıcıdır. Bu tedavi seçeneği, düşük cinsel istek sergileyen tek bir bireyi hedef almak yerine, cinsel istek tutarsızlıklarından sıkıntı çeken çiftleri hedefler [990].

Şekil 10: Düşük cinsel isteği olan hastaların psikolojik değerlendirmesinin akış şeması.



7.4.2 Farmakoterapi

Düşük testosteron seviyelerine bağlı düşük cinsel istek, farklı testosteron formülasyonları ile tedavi edilebilir. Testosteron tedavisinin cinsel motivasyon ve cinsel düşüncelerin varlığı üzerindeki olumlu etkisi bir meta-analizde gösterilmiştir [996]. Tedavinin amacı, testosteronun fizyolojik aralığına ulaşmak olmalıdır (bkz. Bölüm 3.5).

Hiperprolaktinemi de LSD'ye neden olabilir ve en ilgili etiyolojik faktörlerden biri prolaktin salgılayan hipofiz adenomlarıdır. Bu adenomlar, hipofiz bezinin MRG'si ile kolaylıkla tanınabilir ve dopamin agonisti ajanlar ile tedavi edilebilir [1000]. Hipotiroidizm, hipertiroidizm ve diyabet gibi eşlik eden diğer endokrin bozukluklar buna göre tedavi edilmelidir.

Farmakoterapi major depresyonu tedavi etmek için de kullanılabilir, ancak antidepresanların cinsel işlevi olumsuz etkileyebileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle cinsel fonksiyona etkisi daha az olan antidepresanlar seçilmelidir. Psikoterapi, özellikle LSD'si depresyona bağlı olan hastalarda farmakoterapinin etkinliğini artırabilir [1001].

7.5 Azalmış cinsel arzunuun tedavisi için öneriler

Öneriler	Güç derecesi
Doğrulanmış anketleri de içeren, tıbbi ve cinsel öyküye dayalı düşük cinsel istek (LSD) tanı ve sınıflandırmasını gerçekleştirin.	Zayıf
LSD veya diğer cinsel işlev bozuklukları, özellikle erektil disfonksiyon ile ilişkili olabilecek anatomik anormallikleri tanımlamak için LSD'nin ilk değerlendirmesine fizik muayeneyi dahil edin.	Zayıf
Endokrin bozuklukları dışlamak için laboratuvar testleri yapın.	Güçlü
Cinsel isteği olumsuz yönde etkileyebilecek kronik tedavileri modüle edin.	Zayıf
LSD, testosteron eksikliğinin belirti ve semptomları ile ilişkiliyse testosteron tedavisi sağlayın.	Güçlü

8. PENİS EĞRİLİKLERİ

8.1. Konjenital penis eğriliği (penil kurvatür)

8.1.1 Epidemiyoloji/Etiyoloji/Patofizyoloji

Konjenital penil kurvatür (CPC), bazı çalışmalarda hipospadias yokluğunda %4-10'luk daha yüksek prevalans oranları bildirmiş olsa da [1003], insidansı < %1 olarak bildirilen nadir bir durumdur[1002]. Konjenital penil kurvatür, korporeal cisimlerin tunika albugineasının orantısız gelişiminden kaynaklanır ve üretral malformasyonla ilişkili değildir. Çoğunlukla eğrilik ventral olsa da lateral ve daha nadiren de, dorsal olabilir [1004].

8.1.2 Tanısal değerlendirme

Tıbbi ve cinsel öykü almak genellikle CPC tanısı koymak için yeterlidir. Hastalık genellikle eğriliğin ereksiyonlarla daha belirgin hale geldiği ergenliğe ulaştıktan sonra ortaya çıkar ve daha şiddetli eğrilikler cinsel ilişkiyi zorlaştırabilir veya imkansız hale getirebilir. Ereksiyon sırasındaki fizik muayene (alternatif olarak fotoğrafik veya tercihen vazoaktif ilaçların intrakavernöz enjeksiyonundan [ICI] sonra) eğriliği belgelemek ve diğer patolojileri dışlamak açısından önemlidir [1004].

8.1.3 Hastalık Yönetimi

Bu bozukluğun kesin tedavisi cerrahi olup, yapılan bir araştırma olası tedavi edilmemiş ventral penis eğriliği olan erkeklerin penis görünümünden daha fazla memnuniyetsizlik, cinsel ilişkide daha fazla zorluk ve psikolojik sorunlar yaşadıklarını rapor edilmesi nedeni ile CPC'nin çocukluk çağında cerrahi olarak düzeltilmesini önerse de [1005], tedavi puberte sonrasına ertelenebilir. CPC için cerrahi tedaviler genellikle Peyronie hastalığındaki ile aynı prensiplere sahiptir. Nörovasküler demet diseksiyonu (medial/lateral) ve tam penis cilt soyulma işlemlerinin yapıldığı/yapılmadığı plikasyon teknikleri (Nesbit, 16-dot, Yachia, Essed-Schröeder ve diğerleri) tanımlanmıştır [1006-1015]. Shaeer tarafından önerilen ve daha sonra farklı teknik iyileştirmelerin yapıldığı, korporeal yapıda de-rotasyon yaparak ventral eğriliğin düzeltilmesini sağlayan, minimal penil daralma ile kısalmanın bildirildiği diğer yaklaşımlar da mevcuttur [1016-1019]. Doğrudan karşılaştırmalı çalışmaların olmaması nedeniyle tek bir tekniğin diğerinden üstün olduğu söylenemez.

8.1.4 Konjenital penis eğriliğine ait kanıtların özeti

Kanıtların Özeti	Kanıt Düzeyi
Tıbbi ve cinsel öykü genellikle CPC tanısı koymak için yeterlidir. Eğriliğin belgelenmesi ve diğer patolojilerin dışlanması için intrakavernozal enjeksiyon sonrası veya ereksiyon sırasında çekilmiş bir fotoğraf ile fizik muayenenin yapılması zorunludur.	3
CPC'nin tıbbi tedavisi yoktur. Ergenlik sonrası yaşlara ertelenebilen cerrahi tek tedavi seçeneğidir ve cinsel ilişki sırasında belirgin fonksiyonel bozukluğu olan erişkin bireylerde herhangi bir yaşta uygulanabilir.	3

8.1.5 Konjenital penis eğriliğinin tedavisi için öneri

Öneriler	Güç Derecesi
Henüz optimum bir cerrahi teknik olmamasına karşın, tatmin edici bir eğrilik düzeltmesi için, nörovasküler demet diseksiyonu (medial/lateral) olan/olmayan plikasyon tekniklerini kullanın	Güçlü

8.2 Peyronie Hastalığı

8.2.1 Epidemiyoloji/Etiyoloji/Patofizyoloji

8.2.1.1 Epidemiyoloji

Peyronie hastalığına (PD) ilişkin epidemiyolojik veriler sınırlıdır. Prevalansı %0.4-20.3'dir; ED ve diyabeti bulunan hastalarda ise prevalansı daha yüksektir [1020-1030]. [1020-1028]. Yakın tarihli bir araştırma, ABD'de kesin ve olası PD vakalarının prevalansının sırasıyla %0.7 ve %11 olduğunu göstermiştir; bu durum, PD'nin yetersiz teşhis edilen bir patoloji olduğunu düşündürmektedir [1031]. Peyronie hastalığı genellikle yaşlı erkeklerde görülür ve tipik başlangıç yaşı 50-60'dır. Bununla birlikte, yaşlı erkeklere göre daha az görülse de (%1.5-16.9) genç erkeklerde de (<40 yaş) görülebilir [1024, 1032, 1033].

8.2.1.2 Etiyoloji

PD etiyolojisi bilinmemektedir. Bununla birlikte, şu an için en yaygın olarak kabul edilen hipotez tekrarlayan mikrovasküler hasar veya tunika albuginea travmasıdır [1034]. Anormal yara iyileşmesi, bağ dokusunun

fibrotik bir plak halinde yeniden şekillenmesine yol açar [1034-1036]. Penil plak oluşumu şiddetli olduğunda cinsel ilişki sırasında penetrasyonu bozabilecek bir penil eğrilik geliştirebilir. Verilerin çoğu çelişkili olmasına ve hastalığın başlamasına veya şiddetini neyin geliştireceğine ait temel verilere sahip olmamamıza rağmen, PD ve Dupuytren hastalığını da içeren fibrotik hastalıkların genetik temelleri anlaşılmaya başlanmıştır (Tablo 25) [1037,1038].

Tablo 25: Peyronie ve Dupuytren hastalıklarına dahil olan genler (Herati ve arkadaşlarından uyarlanmış [1037])

Gen	Gen Sembolü	Kromozomun Lokasyonu	Gen Fonksiyonu
Matris Metalloproteinaz 2	MMP 2	16q12.2	Hücre dışı matrisin yıkımı
Matris Metalloproteinaz 9	MMP 9	20q13.12	Hücre dışı matrisin yıkımı
Timozin beta-10	TMSB-10	2p11.2	Spontan küresel aktin monomer polimerizasyonunu önler
Timozin beta-4	TMSB-4	Xq21.3-q22	Aktin sekestre edici protein
Kortin; Ampleksiyon	CTTN	11q13	Hücre iskeleti ve hücre yapışma yapılarını düzenler
Protein Dönüştürücü RhoA H12	RHOA	3p21.3	Hücre iskeleti dinamiklerini düzenler
RhoGDP Disasiyasyon İnhibitör	ARHGDIA	17q25.3	Rho GTPase sinyalini düzenler
Pleiotropin öncüleri; osteoblast spesifik faktörü 1	PTN/OSF-1	7q33	Fibroblastların ve osteoblastların mitojenik büyümesini uyarır
Amiloid A4 Protein öncülleri; nexin II	PN-II	21q21.3	Hücre yüzeyi reseptörü
Hücre Ölümüne Karşı Koruyucu 1	DAD1	14q11.2	Apoptozu önler
Isı Şok 27-kDa protein (HSP27)	HSP27	7q11.23	Aktin organizasyonu ve sitoplazmadan çekirdeğe translokasyon
Makrofajlara özgü uyarıcı faktör	MCSF/CSF1	1p13.3	Makrofajların üretimini, farklılaşmasını ve işlevini kontrol eder
Transkripsiyon faktörü AP-1	AP1	1p32-p31	Makrofaj eğitiminin kilit aracısı ve immünosupresif düzenleyici T hücreleri için güçlendirme noktası
İnsan Erken büyüme cevabı protein 1	hEGR1	5q31.1	Mitoz bölünmeyi teşvik eder
Monosit kemotaktik protein 1	MCP1	17q11.2-q12	Monositler ve bazofiller için kemotaktik sitokin
Kemik Proteoglikan II öncül; Decorin	DCN	12q21.33	Matris proteoglikan
T-Hücresine özgü rantes protein öncüsü	RANTES	17q12	Monositler, hafıza T hücreleri ve eozinofiller için kemoatraktan
İntegrin Beta-1	ITGB1	10p11.2	Immün cevap, doku tamiri ve hemostasisi de içeren çeşitli işlemlerde hücre yapışması ve tanınmasında yer alan membran reseptörü
Osteonektin	SPARC	5q31.3-q32	Kollajen kemikleşmesini kolaylaştıran matris proteini
Ubikuitin	RBX1	6q25.2-q27	Proteazomal bozulma için gerekli substrat proteinlerini hedefler
Transkripsiyon faktörü ATF-4	ATF4	22q13.1	Osteoblastların transkripsiyonel regülasyonu ve apoptozu teşvik etmek için apelini aşağı regüle eder
Elastaz IIB	ELA2B	1p36.21	Matriks proteinini hidrolize eden serin proteaz

c-myc	MYC	8q24.21	Hücre döngüsü ilerlemesini, apoptozu ve hücresel dönüşümleri düzenleyen transkripsiyon faktörü
60 S ribozomal protein L13A	RPL13A	19q13.3	İnflamatuvar genlerin baskılanması
Protimozin alfa	PTMA	2q37.1	Kromatinin yeniden şekillenmesini etkiler, anti-apoptotik faktör
Fibroblast tropomiyozin	TPM1	15q22.1	Çizgili ve düz kasların kasılma sisteminde yer alan aktin bağlayıcı protein
Miyozin hafif zincir	MYL2	12q24.11	Miyozin Beta ağır zinciri ile ilişkili düzenleyici hafif zincir
Filamin	FLN	Xq28	Aktin filamentlerini çapraz bağlayan ve aktin'i membran glikoproteinlerine bağlayan aktin bağlayıcı protein. İntegrinlerle etkileşime girer.
Kalsinörin A alt birimi alfa	PPP3CA	4q24	Hücre göçünü ve istilasını teşvik eder ve apoptozu inhibe eder
DNA bağlayıcı protein inhibitörü Id-2	ID2	2p25	Temel sarmal-kıvrım-sarmal transkripsiyon faktörlerinin heterodimerizasyonlarını engelleyerek fonksiyonlarını engelleyen transkripsiyon düzenleyici, hücre farklılaşmasını negatif olarak düzenler
Düz kas gama aktin	ACTA2	10q23.3	Hücre hareketliliği, yapısı ve bütünlüğünde rol oynar
Desmin	DES	2q35	Miyofibrilleri birbirine bağlayan sitoplazma içi filamentli ağ oluşturur
Kaderin FIB2	PCDHGB4	5q31	Fibroblastlardan salınan ve yara iyileşmesinde rol oynayan hücre adezyon proteinleri
Kaderin FIB1	DCHS1	11p15.4	Fibroblastlarda salınan ve yara iyileşmesinde rol oynayan hücre adezyon proteinleri
SMAD aile üyesi 7	SMAD7	18q21.1	TGFBR1 ile etkileşime girer ve bozulmasını destekler
İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayan protein 6	IGFBP6	12q13	Hücresel yaşlanmanın insan dışı fibroblastlarının negatif düzenleyicisi
Kollajen 1 alfa	COL1A1	17q21.33	Tip 1 kollajenin pro-alfa 1 zincirlerini kodlar
Transforme edici büyüme faktörü, beta 1	TGFB1	19q13.1	Çoğalma, farklılaşma, yapışma ve hücre göçünü düzenleyen sitokin

8.2.1.3 Risk faktörleri

En yaygın olarak bildirilen ilişkili komorbidite ve risk faktörleri diyabet, hipertansiyon, dislipidemiler, iskemik kardiyopati, otoimmün hastalıklar [1039], ED, sigara, aşırı alkol tüketimi, düşük testosteron seviyeleri ve pelvik cerrahidir (örn., radikal prostatektomi) [390, 1024, 1028, 1040-1042]. Dupuytren kontraktürü, PD hastalarında daha sık görülür (%8.3-39) [1025, 1043-1045]; Dupuytren kontraktürü olan hastaların ise %4-26'sında PD bulunur [1044, 1046, 1047].

8.2.1.4 Patofizyoloji

Hastalığın iki evresi vardır [1048]. Birincisi, ağrılı ereksiyonlar ve penisin tunikasında palpe edilebilen bir nodül/plak ile olabilen aktif inflamatuar fazdır (akut faz); her zaman olmamakla birlikte, bir penis eğriliği gelişmeye başlar. İkincisi, kalsifiye olabilen sert, palpe edilebilen plakların oluştuğu; hastalığın ve penil deformitenin stabilize olduğu fibrotik fazdır (kronik faz). Penil eğrilik zaman içerisinde hastaların %21-48'inde kötüleşir, %36-67'sinde stabilize olur iken, sadece %3-13'ünde spontan iyileşme olmaktadır [1040, 1049-1051]. PD'nin en sık (%52-94) görülen ilk semptomu penil deformitedir. Ağrı, hastalığın erken evrelerinde oranında ortaya çıkan ve ikinci en sık (%20-70) görülen semptomdur [1052]. Ağrı, erkeklerin %90'ında zamanla düzelme

eğilimindedir ve bu genellikle hastalığın başlangıcından sonraki ilk 12 ay içerisinde olur [1049, 1050]. Hastaların %39'unda başlangıç semptomu palpe edilebilen plaklardır ve plaklar çoğunlukla dorsal yerleşimlidir [50,1052].

Hastalarda cinsel ilişkide bozulmanın yanı sıra, önemli psikolojik sıkıntılarda görülebilir. Doğrulanmış akıl sağlığı anketleri, PD olan erkeklerin %48'inde tıbbi değerlendirmeyi gerektirecek kadar orta/şiddetli depresyon olduğunu göstermiştir [1053].

8.2.1.5 Peyronie hastalığının epidemiyolojisi/etiyolojisi/patofizyolojisine ilişkin anıtların özeti

Kanıtların Özeti	**Kanıt Düzeyi**
Peyronie hastalığı (PD), penil deformiteye yol açabilen, tunika albugineada fibrotik lezyon veya plak oluşumu ile karakterize, bir bağ dokusu hastalığıdır.	2b
İlişkili komorbidite veya risk faktörlerinin (örneğin, diyabet, hipertansiyon, lipid anormallikleri ve Dupuytren kontraktürü) PD patofizyolojisine katkısı hala belirsizdir.	3
Hastalığın iki aşaması vardır. İlk faz aktif inflamatuar fazdır (akut faz- ağrılı ereksiyonlar, nodül/plak); ikinci faz sert palpe edilebilir plakların (hastalığın stabilizasyonu) oluştuğu fibrotik/kalsifiye fazdır (kronik veya stabil faz).	2b
Kendiliğinden düzelme nadirdir (%3-13) ve çoğu hastada progresyon (%21-48) veya stabilizasyon (%36-67) görülür. Ağrı genellikle hastalığın erken evrelerinde mevcuttur; ancak, %90'ında başlangıçtan sonraki 12 ay içerisinde azalma eğilimindedir.	2a

*8.2.2 **Tanısal değerlendirme***

İlk değerlendirmenin amacı, ortaya çıkan semptomlar ve süreleri (örneğin, ereksiyonda ağrı, palpe edilebilen nodüller, deformite, penil uzunluk ile kalınlık ve erektil fonksiyon) hakkında bilgi elde etmektir. Semptomların neden olduğu sıkıntı ile ED ve PD için potansiyel risk faktörlerine ait bilgi edinmek önemlidir. Klinik pratikte ve çalışmalarda kullanılmak üzere hastalığa özgü bir anket (Peyronie hastalığı anketi [PDQ]) geliştirilmiştir. Bu ankette, psikolojik/fiziksel semptomlar, penil ağrı ve semptomatik şikayetler dahil olmak üzere üç alan ölçülür [1054].

Klinisyenler, tıbbi tedaviyi veya ameliyatın zamanlamasını etkileyeceğinden, aktif ve stabil hastalığı ayırt etmek amaçlı bir anamnez almalıdır. Semptom süresi kısa, ereksiyonda ağrısı bulunan veya penis deformitesinde yakın dönemde değişiklik olan hastalar halen aktif hastalığı bulunma olasılığı olan hastalardır. Ağrının çözülmesi ve eğriliğin en az 3 ay boyunca stabil olması, hastalığın stabilize olmasının yanı sıra, endike olduğunda, hastaların spesifik tıbbi tedaviye [1055, 1056] veya cerrahi müdahaleye sevk edilmesi [1057] açısından kabul edilmiş kriterlerdir.

Plantar fasyada olası Dupuytren kontraktürü veya Ledderhosen skarını saptamak için elleri ve ayakları da içeren genital bölgeye odaklanmış bir muayene yapılmalıdır [1050]. Palpe edilebilen bir nodül veya plak varlığını araştırmak için penil muayene yapılmalıdır. Plak boyutu ile eğrilik derecesi arasında bir ilişki yoktur [1058]. Sonraki tedavi kararları ve olası medikolegal sorunlar açısından gerilmiş veya erekte penis uzunluğunun ölçümü önemlidir [1059-1061].

Ereksiyon halindeyken penis eğriliğinin objektif değerlendirmesi zorunludur. Mevcut literatüre göre, bu işlem evde (kendi kendine) (tercihen) doğal bir ereksiyonun fotoğraflanması, vakum yardımlı ereksiyon veya vazoaktif ajanlar kullanılarak ICI dahil olmak üzere, çeşitli yöntemler ile sağlanabilir. Bununla birlikte, hastanın cinsel olarak uyarıldığında yaşayacağına benzer veya bundan daha iyi bir ereksiyon oluşturabildiği için, ICI yönteminin daha üstün olduğu öne sürülmüştür [1062-1064]. Bilgisayarlı tomografi ve MRG'nin eğriliğin tanısında sınırlı bir rolü vardır ve rutin kullanımları önerilmemektedir. Erektil fonksiyon, PD hastalarında doğrulanmamış olmasına rağmen, IIEF gibi valide edilmiş formlar kullanılarak değerlendirilebilir [1065]. PD'li hastalarda erektil disfonksiyon yaygındır (%30-70.6) [1066, 1067]. Temel olarak arteriyel veya kavernozal (venoklüzif) disfonksiyon nedenlidir [1040, 1058, 1068]. ED'nin varlığı ve hastanın psikolojik durumu verilecek tedavi kararı üzerine etki eden önemli faktörlerdir [1067].

Plak boyutunun ultrason ile ölçülmesi yanlıştır; ancak, plak varlığı, kalsifikasyonunun ve lokalizasyonunun değerlendirilmesi açısından yararlı olabilir [1069, 1070]. Penil hemodinaminin ve ED etiyolojisinin değerlendirilmesi amacıyla Doppler US kullanılabilir [1067].

8.2.2.1 Peyronie hastalığına ait tanısal kanıtlarının özeti

Kanıtların Özeti	Kanıt Düzeyi
Plak boyutunun ultrason (US) ile ölçümü yanlıştır ve uygulayıcıya bağlıdır.	3
Penil hemodinamiyi ve vasküler anatomiyi değerlendirmek için Doppler US gerekebilir.	2a
İntrakavernöz enjeksiyon yöntemi ereksiyon sırasındaki penis eğriliğinin objektif değerlendirmesi açısından diğer yöntemlere göre daha üstündür.	4

8.2.2.2 Peyronie hastalığının tanısına ilişkin öneriler

Öneriler	Güç Derecesi
Peyronie hastalığı (PD) olan hastaların hastalık süresi, ereksiyonda ağrı, penil deformite, engelleyici deformite ve erektil disfonksiyon (ED) nedeniyle vajinal/anal ilişkide zorluk dahil tıbbi ve cinsel hikayesini sorgulayın.	Güçlü
PD'li hastalarda palpe edilebilen plaklar, gerilmiş veya erekte penil uzunluk, eğrilik derecesi (kendi kendine fotoğraf çekme, vakum destekli ereksiyon testi veya farmakolojik kaynaklı ereksiyon) ve diğer ilişkili hastalıklar (örn. Dupuytren kontraktürü, Ledderhose hastalığı) dahil olmak üzere bir fizik muayene yapın.	Güçlü
Ereksiyondaki penil eğriliğin objektif değerlendirmesi için intrakavernöz enjeksiyon (IC) metodunu kullanın.	Zayıf
PD'ye özel anketi özellikle klinik çalışmalarda kullanın; ancak, günlük klinik uygulamalarda kullanımı zorunlu değildir.	Zayıf
Günlük klinik uygulamada, plak boyutunu ve deformiteyi değerlendirmek için ultrason (US), bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme kullanmayın.	Zayıf
Özellikle ameliyattan önce, ED hastasında penil hemodinami ile vasküler anatomiyi değerlendirmek; ayrıca, plakların yerleşimini ve kalsifikasyon durumunu ortaya koymak için penil Doppler US kullanın.	Zayıf

8.2.3 ***Hastalık yönetimi***

8.2.3.1 Konservatif tedavi

PD'nin konservatif tedavisi, öncelikle, hastalığın erken evresindeki hastalarda ağrıyı gidermek ve hastalığın ilerlemesini önlemek için ek bir tedavi olarak veya, aktif faz sırasında hasta diğer tedavi seçeneklerini reddeder ise, verilir [1050, 1057]. Oral farmakoterapi, intralezyonel enjeksiyon tedavisi, şok dalgası tedavisi (SWT) ve diğer topikal tedaviler dahil olmak üzere çeşitli seçenekler mevcuttur (Tablo 26).

PD için konservatif tedavi ile ilgili çalışmaların sonuçları genellikle çelişkilidir ve bu nedenle hastaya her gün tedavi alması önerisinde bulunmak zordur [1071]. Panel, pentoksifilin, E vitamini, tamoksifen, prokarbazin, potasyum para-aminobenzoat (potaba), omega-3 yağ asitleri veya E vitamini ve L-karnitin kombinasyonu dahil olmak üzere PD için verilen oral ilaçların kullanımını etkinlik eksikliğinden (tamoksifen, kolşisin, E vitamini ve prokarbazin) veya kanıt yokluğu (potaba, L-karnitin ve pentoksifilin) [1057, 1072-1074] nedeniyle desteklememektedir. Bu sonuç, mevcut araştırmalardaki çeşitli metodolojik hatalara dayanmaktadır. Bu hatalar kontrol grubunun olmaması, tedavi edilen hasta sayısının azlığı, takip süresinin kısa olması ve farklı sonuç ölçütlerinin kullanılmasıdır [1075, 1076]. Bu ajanlarla tedavi, yan etkiler görülmese de, diğer etkili tedavilerin kullanımında bir gecikmeye neden olabilir.

Tablo 26: PD'nin Konservatif Tedavileri

Oral tedaviler
Nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlar (NSAID'ler)
Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri (PDE5I'ler)
İntralezyonel tedaviler
Verapamil
Nikardipin
Clostridium kollajenaz

İnterferon α2B
Hiyaluronik asit
Botulinum toksini
Topikal tedaviler
H-100 jel
Ekstrakorporeal şok dalgası tedavisi
Diğer tedaviler
Traksiyon cihazları
Multimodal tedaviler

8.2.3.1.1 Oral tedavi

Fosfodiesteraz Tip 5 İnhibitörleri

Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri ilk olarak 2003 yılında kollajen birikimini azaltması ve transforming growth factor (TGF)-b1'in [1077-1079] inhibisyonu yoluyla apoptozu arttırması nedeniyle PD tedavisinde önerilmiştir. Altmış beş erkeği içeren retrospektif bir çalışmada PD tedavisinde alternatif olarak PDE5i'lerin kullanımı tavsiye edilmiştir. Sonuçlar tadalafil tedavisinin, kontrol grubuna göre, eğriliği azaltmada ve septal skarları yeniden şekillendirmede yardımcı olduğunu göstermiştir [1080]. Yakın tarihli bir başka çalışmada, sildenafilin PD hastalarında erektil fonksiyonu ve ağrıyı iyileştirebildiği sonucuna varılmıştır. Bu çalışmada 39 hasta 12 hafta boyunca E vitamini (400 IU) veya 50 mg sildenafil alan 2 gruba ayrılmış; sildenafil grubunda ağrı ve IIEF skoru açısından anlamlı derecede daha iyi sonuçların elde edildiği bildirilmiştir [1081].

Nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlar

Genellikle ağrının mevcut olduğu akut faz PD hastalarına ağrıyı azaltmak için nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlar (NSAID'ler) önerilebilir. Takipte ağrı seviyeleri periyodik olarak yeniden değerlendirilmelidir.

8.2.3.1.2 İntralezyonel tedavi

Farmakolojik olarak aktif ajanların doğrudan penis plaklarına enjeksiyonu başka bir tedavi seçeneğidir. Bu yöntem ile belirli bir ajan lokalize bir şekilde verilerek plak içinde daha yüksek konsantrasyonlarda ilaç bulunması sağlanmış olur. Ancak, özellikle yoğun veya kalsifiye bir plak mevcut olduğunda, bileşiğin hedef alana verilmesi zordur.

Kalsiyum kanal antagonistleri: verapamil ve nikardipin

PD'li hastalarda kanal antagonistlerinin lezyon içi kullanımının mantığı in vitro araştırmalara dayanmaktadır [1082, 1083]. Yayınlarda farklı dozların kullanılması ve çelişkili sonuçlar nedeniyle enjekte edilen kanal blokerleri olan verapamil ve nikardipinin klinik kullanımını destekleyecek kadar güçlü kanıtlar yoktur; ayrıca, plaseboya kıyasla penis eğriliğinde anlamlı bir düzelme de izlenmemiştir [1084-1089]. Aslında, çalışmaların çoğunda, gruplar arasında doğrudan istatistiksel karşılaştırma yapılmamıştır.

Clostridium histolyticum kollajenazı

Clostridium histolyticum'un kollajenazı (CCH), PD plağının birincil bileşeni olduğu bilinen kollajeni seçici olarak hedefleyen kromatografik olarak saflaştırılmış bir bakteriyel enzimdir [1090-1093]. PD tedavisinde CCH'nin intralezyonel enjeksiyonu 1985'ten beri kullanılmaktadır. 2014 yılında EMA, palpabl dorsal plağı, 30-90° eğriliği ve ventral bölge dışında plağı bulunan stabil faz PD'li erkeklerin cerrahi dışı tedavisi için CCH'nin kullanımını onaylamıştır. PD için CCH tedavisi deneyimli ve uygun şekilde eğitim almış bir sağlık çalışanı tarafından uygulanmalıdır [1094, 1095].

Tüm çalışmalardaki orijinal tedavi protokolü, 4 siklusa kadar, her 6 haftada bir, 24-72 saat arayla 0,58 mg CCH'nin iki defa enjeksiyonundan oluşur. IMPRESS (Maximal Peyronie´s Reduction Efficacy and Safety Studies Investigation) II ve II çalışmalarından [976] ve bu tedavinin etkinliği ile güvenliğini gösteren onay sonrası çalışmalardan [1096] elde edilen veriler Tablo 27'de özetlenmiştir.

Tablo 27: CCH Tedavisini Destekleyen Klinik Kanıtlar

Otör/Yıl[Ref]	Çalışma Türü	Özel Durmlar	Hasta Sayısı	Enjeksiyon Sayısı	CCH Grubunda PC'de Azalma
Gelbard ve ark.. (2013) [1097]	Faz 3 randomize çift kör kontrollü çalışma	Pilot çalışma	551	8 (hastaların % 78.8'i)	%34 (17.0 ± 14.8 derece)
Levine ve ark. (2015) [1098]	Faz 3 açık Uçlu	IMPRESS tabanlı	347	≤8	%34.4 (18.3 ± 14.02 derece)
Ziegelmann ve ark. (2016) [1099]	Prospektif çift kör deneme	IMPRESS tabanlı	69	Ortalama = 6	%38 (22.6 ± 16.2 derece)
Yang ve Bennett (2016) [1100]	Prospektif çalışma	Akut dönemdeki hastaları içeriyor	37 SP 12 AP	SP'de orta değer = 6 AP'de orta değer = 2.5	%32.4 (15.4 derece) AP = 20 derece
Nguyen ve ark. (2017) [1065]	Retrospektif çalışma	Akut dönemdeki hastaları içeriyor	126 SP 36 AP	Ortalama = 3.2	SP =%27.4 (15.2 ± 11.7 derece) AP = %27.6 (18.5 ± 16.2 derece) Grup 1 (16.7°) ve grup 2 (15.6°) deki penil eğriliğin son durumu arasındaki farklılık N/S , p = 0.654
Anaissie ve ark (2017) [1101]	Retrospektif çalışma	Akut dönemdeki hastaları içeriyor	77	Ortalama = 6.6	%29.6 (15.3 ± 12.9 derece)
Abdel Raheem ve ark. (2017) [1102]	Prospektif çalışma	Kısaltılmış protokol	53	Ortalama = 3	%31.4 (17.6 derece)
Capece ve ark. (2018) [1103]	Prospektif çok merkezli çalışma	Kısaltılmış protokol	135	Ortalama = 3	%42.9 (19.1 derece)

SP = Stabil faz; AP = Akut faz; N/S = Önemsiz.

Plasebo grubundaki %18,2'ye kıyasla eğrilikteki ortalama iyileşme %34 olmuştur. Üç hastada gelişen korporeal rüptür cerrahi olarak onarılmıştır. Eğrilikte düzelme en çok 30° ile 60° arasındaki eğrilik, daha uzun süreli hastalık, IIEF > 17 ve kalsifikasyon olmayan hastalarda olmuştur [1056]. Plasebo kolunda da başlangıca göre %18,2'lik bir iyileşme gözlenmiştir. Plasebo veya modelleme kolunda tedavi koluna göre eğrilikte daha fazla azalma görülmesi, ilaca bakılmaksızın, plak enjeksiyonu ve penil modellemenin tedavideki iddia edilen rolleriyle ilgili soruları akla getirmektedir.

IMPRESS I ve II çalışmalarının sonucu, CCH'nin PD'yi hem fiziksel hem de psikolojik olarak iyileştirdiğidir [1097]. IMPRESS çalışmalarının bir *post hoc* meta-analizi eğriliği <60°, hastalık süresi> 2 yıl, plakta kalsifikasyon olmayan ve erektil fonksiyonu iyi olan hastalarda sonuçların daha iyi olduğu göstermiştir [1096].

Bu verilerden sonra, evde penis germe, modelleme ve VED aracılığıyla yapılan multimodal yaklaşımın yerini 4 haftalık aralıklarla, maksimum eğrilik noktası etrafındaki üç hat boyunca verilen ve siklus başına bir (0.9 mg, bir şişe) enjeksiyon uygulanmasından oluşan değiştirilmiş bir kısa protokol önerilmiştir [1102]. Bu değiştirilmiş protokolden elde edilen sonuçlar, IMPRESS çalışmalarının sonuçlarıyla karşılaştırılabilir nitelikteydi ve çalışmalar randomize olmayan çalışma protokollerinden oluşsalar da tedavi maliyetini ile süresini azaltmaktaydı. Bu veriler prospektif, randomize olmayan, çok merkezli bir çalışmada daha da fazla araştırılmıştır [982]. Kısaltılmış protokolü kullanan başka bir büyük, tek kollu, çok merkezli klinik çalışmada daha uzun PD süresi, daha büyük başlangıç PC ve bazal ile dorsal plak lokalizasyonu tedavi başarısını belirleyen faktörler olarak tanımlanmıştır [1104]. Bu çalışmada, PD hastalarının CCH sonrası tedavi başarısını tahmin etmek amacıyla geliştirilen bir nomogram vasıtasıyla, daha uzun PD süresi, daha büyük bazal penil eğrilik ve bazal plak yerle-

şimi olan hastaların tedavi şansının daha yüksek olduğu ortaya konmuştur [1104]; ancak, bu bulguların başka çalışmalar ile de doğrulanması gerekmektedir.

Güvenlik açısından değerlendirildiğinde, CCH ile tedavi edilen çoğu PD hastasında penise lokalize en az bir hafif veya orta derecede yan etki [penil hematom (%50,2), penis ağrısı (%33,5), peniste şişme (%28,9) ve enjeksiyon bölgesinde ağrı (%24.1)] görülmüştür. Bunlar enjeksiyondan sonraki 14 gün içinde kendiliğinden düzelmiştir [1105]. Bu yan etki profili, uygulanan enjeksiyon sayısından bağımsız olarak her enjeksiyondan sonra benzer bulunmuştur. Tedaviyle ortaya çıkan ciddi yan etkiler (TEAE's) (%0,9) cerrahi tedavi gerektiren penil hematom ve korporeal yırtılmadır. IMPRESS verilerine ve kısaltılmış protokole göre, ciddi TEAE'leri önlemek için enjeksiyondan sonraki 4 hafta içinde cinsel ilişkiden kaçınılmalıdır. Son veriler, hastalığın akut fazında CCH tedavisinin etkili ve güvenli olabileceğini düşündürmektedir [1065, 1099, 1100, 1106-1108].

Sonuç olarak, CCH, stabil fazdaki hastalık için güvenli ve kabul edilmiş bir tedavidir. Daha yakın tarihli kanıtlar, CCH'nin aktif fazdaki hastalığın ilerlemesini engellemede bir rolü olduğunu ve böylece, yüksek bir plasebo etkisi olasılığı olmasına rağmen, CCH kullanım endikasyonlarının genişletilebileceği fikrini desteklemektedir. Ancak, kontrollü çalışmalarda traksiyon veya modellemenin büyük bir etkisinin olduğu, değiştirilmiş protokoller ile ilgili çalışmalarda hasta sayısının az olduğu ve çalışmalarda büyük ölçüde kontrol grubu bulunmadığı da akılda tutulmalıdır. Bu nedenle, hastalar kollajenazın etkinliği ve yüksek tedavi maliyeti konusunda tam olarak bilgilendirilmelidir.

Şiddetli eğriliği olan hastaların da penil kurvatürdeki azalma olması ihtimali nedeniyle, CCH enjeksiyonlarından yararlanabileceği öne sürülmüştür. Eğrilikteki azalma sonucu plak insizyonu ve greftleme yerine penil plikasyon yapılabilir ve bu şekilde, erektsiyon üzerinde daha olumsuz bir işlemden de kaçınılmış olur. Ancak, bu ilk bulguları doğrulamak için daha fazla araştırma yapılmasına ihtiyaç vardır [1065, 1100].

Panel, şirket tarafından ürünün Avrupa pazarından yakın zamanda resmi olarak geri çekilmesine rağmen, PD'li erkeklerde CCH kullanımına ilişkin tüm bilgi ve tavsiyeleri saklamayı kabul etmiştir.

İnterferon α-2b

İn vitro çalışmalarda interferon α-2b'nin (IFNα-2b), fibroblastlar tarafından oluşturulan fibroblast proliferasyonunu, hücre dışı matriks ile kollajen üretimini azalttığı ve Peyronie plaklarındaki yara iyileşme sürecini iyileştirdiği gösterilmiştir [1109]. İntralezyonel enjeksiyonlar (12 hafta süresince 2 haftada bir 10 mL salin içinde 5x10.6 ünite IFNα-2b'nin toplam altı enjeksiyonu), plaseboya kıyasla penis eğriliğini, plak boyutu ile yoğunluğunu ve ağrıyı önemli ölçüde iyileştirmiştir. Ayrıca, penil kan akımı ile ilgili parametrelerde de iyileşmeler görülmüştür [1095, 1110, 1111]. Plak lokalizasyonundan bağımsız olarak, IFNα-2b etkili bir tedavi seçeneğidir. IFNα-2b ile tedavi, plak lokalizasyonundan bağımsız olarak PD'li çoğu erkekte eğrilikte > %20'lik bir azalma sağlar [1112]. IFNα-2b enjeksiyonundan önce NSAID'ler ile etkili bir şekilde tedavi edilebilen sinüzit ve grip benzeri semptomları içeren hafif yan etkilerin olması ve mevcut verilerin orta düzeydeki kanıt seviyesi göz önüne alındığında, şu an için, IFNα-2b stabil faz PD hastalarının tedavisinde önerilmektedir.

Steroidler, hyaluronik asit ve botulinum toksini (botoks)

Betametazon'un intralezyonel uygulaması ile ilgili yapılan tek kör, plasebo kontrollü tek çalışmada, penil deformite, plak boyutu ve ereksiyon sırasındaki penil ağrıda istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir [1113]. Olumsuz etkiler arasında doku atrofisi, derinin incelmesi ve bağışıklık sisteminin baskılanması yer almaktadır [1114]. PD'li hastalarda hyaluronik asit tedavisinin etkisi son çalışmalarda araştırılmıştır [1115-1118]. Randomize olmayan bir çalışmada, akut faz PD'de intralezyonel hyaluronik asit enjeksiyonu intralezyonel verapamil ile karşılaştırılmış ve ağrı, eğrilik ile IIEF-15'te anlamlı iyileşme olduğu gözlenmiştir [1117]. Bir RKÇ'de, intralezyonel enjeksiyonla kombine edilmiş oral hyaluronik asit uygulamasının sadece intralezyonel enjeksiyona göre daha üstün olduğu; eğrilikte 7.8±3,9 derece ve plak boyutunda 3.0 mm azalma rapor edilmiştir (LE:1b) [1118]. PD'li erkeklerde intralezyonel botoks enjeksiyonları sadece bir çalışmada değerlendirdiği için, Panel, bu tedaviyi destekleyecek sağlam bir kanıt bulunmadığı sonucuna varmıştır [1119].

Platelet Zengin Plazma (PRP)

PRP'nin PD üzerindeki etkisini araştıran bir hayvan çalışmasında, plak boyutunda herhangi bir azalma gösterilememiştir; ancak, PRP kullanımı tip III/tip I kollajen oranında ve kollajen/düz kas oranında artışa neden olmuştur [1120]. İnsanlarda PRP'nin penis eğriliği, plak boyutu, PDQ ve IIEF üzerindeki etkisini inceleyen çalışmalar az sayıdadır ve kanıt düzeyi de düşüktür (LE:3) (Tablo 28). İki çalışmada penil eğrilik ve IIEF'de anlamlı bir iyileşme rapor edilmiştir. Diğer iki çalışmada, plak boyutu ve PDQ'da ilave bir iyileşme gösterilmiştir. Peyronie hastalığı olan hastalarda PRP'nin etkisi kanıtlanmamış olduğundan deneysel bir tedavi olarak kabul edilmelidir.

Tablo 28: Penis eğriliği ve/veya PD hastalarında PRP ile ilgili çalışmalar

Yazar	Hasta sayısı	Yaş (yıl)	Enjeksiyon sayısı	IIEF skoru	Kurvatür	Plak boyutunda azalma	Ağrı	PDQ
Virag ve ark. (2014) [1121]	13	57.5	4 (HA ile) (2 enjeksiyon/ ay)	Tüm hastalarda iyileşme	%30	%53	N/A	N/A
Virag ve ark. (2017) [1122]	90	N/A	4 (2 enjeksiyon/ ay)	+4.1	%39.65	-1.11 mm	N/A	iyileşme
Marcovici ve ark. (2018) [1123]	1	54	2	N/A	%20	N/A	N/A	N/A
Matz ve ark. (2018) [613]	11	46	2.1	+4.14	Subjektif iyileşme	N/A	N/A	N/A
Notsek ve ark. (2019) [1124]	59	N/A	1	iyileşme	%50	%50	%84	N/A

HA= hyaluronik asit; IIEF= Uluslararası Erektil Fonksiyon Endeksi; N/A= değerlendirilmedi; PDQ = Peyronie hastalığı anketi.

8.2.3.1.3 Topikal tedaviler

Topikal verapamil and H-100 Jel

İyontoforez (şimdi transdermal elektromotiv ilaç uygulaması olarak bilinir) kullanılarak/kullanılmadan penil şafta uygulanan topikal tedavilerin (verapamil, H-100 Jel [nikardipin, süperoksit dismutaz ve emu yağı içeren bir bileşim] veya steroidler) tunika albuginea içinde yeterli düzeyde aktif bileşik bulunmasını sağladığına dair yeterli ve kesinleşmiş bir kanıt yoktur [1125-1128]. Bu nedenle Panel, PD tedavisi için topikal tedavi uygulanmasını desteklememektedir.

Ekstrakorporeal şok dalgası tedavisi

Düşük yoğunluklu ekstrakorporeal şok dalgası tedavisinin (LI-ESWT) tetiklediği mekanik stresin neovaskülarizasyonu indüklediği ve lokal kan akışını arttırdığı kabul edilmiştir [1071]. PD için uygulanan ESWT'nin etki mekanizması hala belirsizdir; ancak, iki hipotez vardır: (i) SWT penil plağı doğrudan parçalayarak ve yeniden şekillendirerek çalışır; ve (ii) SWT ile artan makrofaj aktivitesi sonrası termodinamik değişiklikler oluşarak plakta erime ve rezorpsiyona yol açan inflamatuar bir reaksiyon gelişir;sonuçta, dokunun vaskülaritesi artar [1129, 1130].

Dört RKÇ ve bir meta-analizde [1131-1135] ESWT'nin PD'de etkinliği değerlendirilmiştir. Bu çalışmaların 3 tanesi plasebo kontrollü iken, birinde ESWT tedavisi ESWT ve PDE5i (tadalafil) kombinasyonu ile karşılaştırılmıştır [1129].

Tüm çalışmalarda ağrının hafiflemesine yönelik olumlu bulgular gösterilse de penil eğrilik ve plak boyutu üzerinde bir etki saptanmamıştır. Çalışmalar arasında dahil etme kriterleri açısından büyük farklılıklar mevcuttur ve daha fazla araştırma yapılmasına ihtiyaç vardır. Sonuçlar Tablo 29'da özetlenmiştir.

Tablo 29: PD tedavisinde ESWT'nin etkinliği

Yazar/yıl [Ref]	Vaka/ Kontrol sayısı	Dahil edilme kriterleri	Karşılaştırma	Takip	Tedavi protokolü	Sonuçlar	Yan etki
Palmieri ve ark. 2009 [1131]	50 / 50	PD < 12 ay. Önceden tedavi almamış olmak	Plasebo tedavi	6 ay	1 seans/ hafta x 4 hafta 2000 sw, 0.25 mJ/ mm^2, 4 Hz	IIEF'te değişiklik (+5.4 puan) Ağrıda azalma (-5.1 puan) Kurvatürde değişiklik (-1.4º) Plak boyutu (-0.6 inç)	Yok

Chitale ve ark. 2010 [1132]	16 / 20	Stabil PD > 6 ay. Önceden tedavi almamış olmak	Plasebo tedavi	6 ay	1 seans/ hafta x 6 hafta Bahsedi-len başka parametre yok	IIEF'te değişiklik Her iki grupta da önemli Ağrıda azalma Her iki grupta da önemli Kurvatürde değişiklik N/S Plak boyutu N/S	Yok
Palmieri ve ark. 2011 [1133]	50 / 50	PD < 12 ay Ağrılı erek-siyonlar ED varlığı	ESWT + tada-lafil 5 mg, günde bir	6 ay	1 seans/ hafta x 4 hafta 2000 sw, 0.25 mJ/ mm^2, 4 Hz	IIEF'te değişiklik Her iki grupta da önemli Ağrıda azalma Her iki grupta da önemli Kurvatürde değişiklik N/S Plak boyutu N/S	Yok
Hatzichris-todo ulou ve ark. 2013 [1134]	51/51	Stabil PD > 3 ay. Önceden başarısız oral tedavi	Plasebo tedavi	1 ay	1 seans/ hafta x 6 hafta 2000 sw, 0.29 mJ/ mm^2,	IIEF'te değişiklik N/A Ağrıda azalma (-2.5 puan)i Kurvatürde değişiklik N/S Plak boyutu N/S	Ekimoz %4,9

N/A = değerlendirilmedi; N/S =anlamlı değil; IIEF = Uluslararası Erektil Fonksiyon Endeksi; VAS = Vizüel Analog Skala; ED = Erektil disfonksiyon

Penil traksiyon tedavisi

PD'li erkeklerde penil traksiyon tedavisi (PTT) sonucu miyofibroblast aktivitesinin azalması ve matris metalloproteinaz up-regülasyonu yoluyla "kollajen remodelingi" oluştuğu rapor edilmiştir [1136, 1137].

PTT ile tedavinin amacı, PD'li hastalar için cazip olan, cerrahi dışı yolla eğriliği azaltmak, penis kalınlığını arttırmak ve kaybedilen penil uzunluğu geri kazanmaktır. Ancak, çalışmalara dahil edilen hasta sayısının azlığı (toplam 267), çalışma tasarımlarındaki heterojenlik ve standardize edilmemiş dahil etme/hariç tutma kriterleri nedeniyle tedaviyle ilgili herhangi bir kesin sonuca varmak imkansızdır; bu nedenle de, klinik kanıtlar sınırlıdır [1138 -1142].

Tedaviye alınan hastaların çoğu, tatmin edici bir cinsel ilişki amacıyla penil eğriliklerini iyileştirmek için daha fazla tedaviye ihtiyaç duyacaktır. Ayrıca, teorik olarak PTT'ye yanıt verme olasılığı daha düşük olan kalsifiye plakları, kum saati veya çentik deformiteleri olan hastalarda PTT'nin etkisi sistematik olarak çalışılmamıştır. Ek olarak, cihazın uzun bir süre (günde 2-8 saat) kullanılması nedeniyle tedavi konforsuz ve rahatsız edici olabilir; ancak, yüksek motivasyonlu hastalar tarafından tolere edilebildiği gösterilmiştir. Penis cildinde değişiklikler, ülserasyonlar, hipoestezi veya sertleşmede azalma gibi ciddi yan etkiler saptanmamıştır [1140, 1143].

Sonuç olarak; PTT, PD'li hastalar için etkili ve güvenli bir tedavi yöntemi olarak görünmektedir. Ancak, henüz monoterapi olarak kullanımıyla ilgili kesin bir öneride bulunacak kadar yeterli kanıt bulunmamaktadır.

Tablo 30: Monoterapi olarak PTT'nin klinik kanıtlarının özeti

Yazar/yıl	Çalışma türü	Cihaz	Hasta sayısı	Kullanım süresi	Sonuç
Levine ve ark. (2008)	Pilot Prospektif Kontrolsüz	Fast Size®	10	2- 8 saat 6 ay	PK'de ortalama azalma: %33 (51º-34º) SPL: + 0.5-2 cm EG: + 0.5-1 cm IIEF: + 5.3

Gontero ve ark. (2009)	Faz II Prospektif Kontrolsüz	Andropenis®	15	>5 saat 6 ay	PK'de ortalama azalma: N/S SPL: + 0.8 cm (6 ay) + 1.0 cm (12 ay)
MartinezSalamanca ve ark. (2014)	Prospesktif kontrollü açık uçlu AP'da hasta	Andropenis®	96 55 (PD) 41 (NIG)	6-9 saat (4,6 saat/gün) 6ay	PK'de ortalama azalma: 20º (33º-15º) p < 0.05. SPL: + 1.5 cm (6 ay) EG: + 0.9 cm (6 ay)
Moncada el al. (2018)	Kontrollü çok merkezli çalışma KP'da hasta	Penimaster®PRO	80 41 (PTT) 39 (NIG)	3-8 saat 3 ay	PK'de ortalama azalma: 31º (50º-15º). SPL: + 1.8 cm (3 ay) EG: + 0.9 cm (6 ay) IIEF: + 2.5
Ziegelmann ve ark. (2019) [1142]	Randomize Prospektif, Kontrollü, tek kör çalışma KP'de hasta ve kontrol grubu 3:1	Restorex®	110	30-90dk/gün 3 ay	PK'de ortalama azalma: (3 ay): 13.3º (PTT) + 1.3º (Kontrol) p < 0.001 SPL: + 1.5 cm (PTT) + 0 cm (kontrol) p < 0.001 IIEF: + 4.3 (PTT) -0.7 (kontrol) p = 0.01

NIG: müdahale dışı grup; IIEF = Uluslararası erektil fonksiyon indeksi ; N/S =Anlamlı değil;
*PD = Peyronie hastalığı; AP = Akut faz; KP = Kronik Faz; SPL - Gerilmiş penis uzunluğu; EG = Ereksiyonda penis çevresi***.**

Vakum ereksiyon cihazı

Vakum ereksiyon cihazı (VED) tedavisi, kavernöz sinüslerin genişlemesine, retrograd venöz kan akımının azalmasına ve arteriyel kan akışının artmasına neden olur [1144]. VED uygulaması ile PD patogenezindeki rolleri olan intrakorporeal moleküler belirteçlerden hipoksi ile indüklenebilir faktör-1α, TGF-β1, kollajenaz ve apoptozda azalma, endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS) ile α-düz kas aktini seviyelerinde artış meydana gelir [1145]. Penil eğriliğin düzeltmesinde VED tedavisinin tek başına etkinliği sadece bir klinik çalışmada değerlendirilmiştir; bu nedenle daha fazla araştırma yapılmasına ihtiyaç vardır [1146].

8.2.3.1.4 Multimodal tedavi

Akut faz PD'nin tedavisi için farklı oral ilaçların kombinasyonunun kullanılabileceğine dair bazı veriler vardır. Ancak, hem hangi ilaçların kombine edileceği veya optimum ilaç dozu konusunda bir fikir birliği yoktur; hem de farklı ilaç kombinasyonlarının bir karşılaştırması yapılmamıştır.

Multimodal tıbbi tedavinin (antioksidanlar ve lokal diklofenak ile birlikte enjekte edilebilir verapamil) PD hastalarının tedavisindeki rolünü değerlendiren uzun süreli bir çalışmada uygulanan tedavi etkili bulunmuştur. Yazarlar, kombinasyon tedavisinin ağrıyı tek başına verapamilden daha etkili bir şekilde azalttığı ve bu nedenle spesifik kombinasyon tedavisinin monoterapiye kıyasla daha etkili olduğu sonucuna varmıştır [1145]. Ayrıca, CCH gibi ajanlardan oluşan enjektabl tedavileri içeren kombinasyon protokolleri çeşitli kontrollü çalışmalarda incelenmiştir. PTT ve VED'nin tedaviye eklenmesi tarif edilse de veriler kısıtlıdır [1147].

Çalışmalarda interferon, verapamil veya CCH ile yapılan intralezyonel enjeksiyon tedavilerine penil traksiyon tedavisinin eklenmesinin sonuçları değerlendirilmiştir [1085, 1148, 1149]. Bu çalışmalarda, cihazı günde > 3 saat [1149] kullanan erkeklerde peniste 0,4 cm'lik bir uzunluk artışının saptandığı bir alt grup dışında, penil uzunluk veya eğrilikte önemli bir iyileşme görülmemiştir. Bir meta-analizde, PTT'yi cerrahi veya enjeksiyon tedavisine ilave olarak kullanan erkeklerde PTT kullanmayan erkeklere kıyasla, gerilmiş penis uzunluğunda (SPL) 1 cm'lik artış olduğu gösterilmiştir. İki grup arasında kurvatürde önemli bir değişiklik olmamıştır [1150].

CCH enjeksiyonları arasında VED'nin kombine kullanımına ilişkin çalışmalarda penil eğrilikte azalma (-17°) ve uzunlukta artış (+0.4 cm) gösterilmiştir. Bununla birlikte, kontrol gruplarının eksikliği nedeniyle VED'nin tek başına etkisini belirlemek mümkün değildir [1102, 1150].

Son veriler, CCH tedavisinin (VED ile kombine kısaltılmış protokol) PDE5i (sildenafil günde iki kez 25 mg) ile kombinasyonunun, penil eğriliği ve erektil fonksiyonu iyileştirmede tek başına CCH'den daha üstün olduğunu göstermiştir. Bu bulguları doğrulamak için daha fazla çalışma gereklidir.

8.2.3.1.5 Peyronie hastalığında konservatif tedavi için kanıtların özeti

Kanıtların özeti	Kanıt Düzeyi
PD için konservatif tedavinin primer amacı öncelikle hastalığın erken evresindeki hastaların semptomlarını hafifletmek ve ilerlemeyi önlemektir.	3c
Karnitin asetil esterleri, E vitamini, potasyum para-aminobenzoat (potaba) ve pentoksifilin ile oral tedaviyi destekleyen tatmin edici bir kanıt yoktur.	3c
Yan etkileri nedeniyle, oral tamoksifen ile tedavi artık önerilmemektedir.	3c
Akut fazda ağrıyı tedavi etmek için nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar kullanabilir.	5
Kalsiyum kanal antagonistleri olan verapamil ve nikardipin ile intralezyonel tedavi çelişkili sonuçlar nedeniyle artık önerilmemektedir.	1b
Stabil hastalığı olan erkeklerde kollejenaz clostridium histolyticum ile intralezyonel tedavi penis eğriliği, plak çapı ve plak uzunluğunda önemli azalmalara neden olmuştur.	1b
İnterferon ile intralezyonel tedavi penis eğrilik, plak boyutu ve yoğunluğu ile ağrıyı iyileştirebilir.	2b
Steroidlerle intralezyonel tedavi doku atrofisi, deride incelme ve immünosupresyon gibi yan etkiler nedeniyle artık önerilmemektedir.	3c
İntralezyonel hyaluronik asit veya botulinum toksini ile tedaviyi destekleyecek sağlam bir kanıt bulunmamaktadır.	3c
Ağrı, penis eğriliği ve IIEF skorlarını iyileştirmek için intralezyonel hyaluronik asit kullanılabilir.	2b
Oral ve intralezyonel hyaluronik asit tedavisinin kombinasyonu, penis eğriliğini ve plak boyutunu iyileştirir	1b
Penil şafta uygulanan topikal tedaviler sonucunda tunika albuginea içinde yeterli seviyelerde aktif bileşik oluştuğuna dair bir kanıt yoktur.	3c
Etkinliğine ait verilerinin olmaması nedeniyle iyontoforez kullanımı önerilmemektedir.	3c
Penil ağrıyı tedavi etmek için ekstrakorporeal şok dalgası tedavisi önerilebilir; ancak, penis eğriliğini ve plak boyutuna olumlu etkisi yoktur.	2b
Çalışmalarda sınırlamalar olmasına rağmen penil traksiyon terapisi, tek başına veya multimodal yaklaşımın bir parçası olarak, enjektabl tedavi ile kombinasyon halinde penil eğriliği azaltabilir ve penil uzunluğu arttırabilir.	3c

8.2.3.1.6 Peyronie hastalığında ameliyatsız tedavi önerileri

Öneriler	Güç Derecesi
Ameliyatın uygun olmadığı veya hasta tarafından kabul edilmediği durumlarda konservatif tedavi önerin.	Güçlü
Herhangi bir tedaviye başlamadan önce hastalarla mevcut tüm tedavi seçeneklerini ve beklenen sonuçlarını tartışın.	Güçlü
Peyronie hastalığında (PD) E vitamini, potasyum paraaminobenzoat (potaba), tamoksifen, pentoksifilin, kolşisin ve karnitin asetil esterleri ile oral tedavi önermeyin.	Güçlü
PD'nin akut fazında penil ağrıyı tedavi etmek için nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar kullanılabilir.	Güçlü
PD'nin akut fazında penil ağrıyı tedavi etmek için ekstrakorporeal şok dalgası tedavisi (ESWT) kullanılabilir.	Zayıf
Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri, eşlik eden erektil disfonksiyonu tedavi etmek için veya deformite penetrasyonda zorluğa neden oluyor ise penetrasyonu optimize etmek için kullanılabilir.	Zayıf
Dorsal veya lateral > 30º stabil eğriliği olan ve minimal invaziv bir prosedür arzulayan hastalarda interferon alfa-2b ile intralezyonel tedavi önerilebilir.	Güçlü
Cerrahi dışı tedavi talep eden stabil ve dorsal veya lateral eğriliği >30º olan PD hastalarına, plasebo etkileri yüksek olmasına rağmen, kollajenaz clostridium histolyticum ile intralezyonel tedavi önerilebilir.	Güçlü
Penis eğriliğini, plak boyutunu veya ağrıyı azaltmak için intralezyoner steroid tedavisini önermeyin.	Güçlü
Penil eğriliği, plak boyutunu veya ağrıyı azaltmak için intralezyonel trombositten zengin plazma veya hyaluronik asiti – tek başına veya oral tedaviyle birlikte – klinik araştırmalar dışında kullanmayın.	Zayıf

Penis eğriliğini iyileştirmek ve plak boyutunu azaltmak için ESWT önermeyin.	Güçlü
Sonuçlarına ait veriler kısıtlı olsa da, penil deformiteyi azaltmak için veya multimodal terapi yaklaşımının bir parçası olarak, penil traksiyon cihazları ve vakum cihazları önerilebilir.	Zayıf

8.2.3.2 Cerrahi tedavi

PD için verilen konservatif tedavi çoğu erkekte ağrılı ereksiyonları ortadan kaldırsa da hastaların sadece küçük bir yüzdesinde penis eğriliğinde belirgin azalma görülür. Ameliyatın amacı eğriliği düzeltmek ve penetrasyona imkan sağlamaktır. Cerrahi ciddi penil deformitesi bulunan ve ilişkide zorlanan hastalarda endikedir. Hastalar 3-6 ay boyunca (veya PD başlangıcından sonra 9-12 aydan fazla süre geçmiş) stabil bir hastalığa sahip olmalıdır [1048, 1057, 1151]. Bunlara ek olarak, başarısız konservatif veya tıbbi tedaviler, yaygın penil plaklar veya hastalık stabil iken hastanın tercihi gibi diğer durumlarda da cerrahi düşünülebilir [1152, 1153].

Rekonstrüktif cerrahiyi düşünmeden önce, penis plaklarının boyutu ve yeri, eğrilik derecesi, karmaşık deformiteleri (çentik veya kum saati), penis uzunluğu ve ED'nin varlığı/yokluğu dokümante edilmelidir. Hastanın bilgilendirilmiş bir karar verebilmesi için cerrahinin potansiyel amaçları ve riskleri tam olarak anlatılmalıdır [1151]. Bu görüşme sırasında belirtilmesi gereken özel konular penil kısalma riski, ED, penil uyuşma ve gecikmiş orgazm, eğriliğin tekrarlama riski, deri altındaki düğüm ve dikişlerin palpasyon ihtimali, ameliyat sırasında sünnet yapılması gerekebilirliliği, rezidüel eğrilik ve kısaltma prosedürleriyle daha fazla penil kısalma oluşma riskidir [1057, 1154]. En uygun cerrahi müdahalenin seçimi penis uzunluğuna, eğrilik şiddetine ve ED vakalarında farmakoterapiye yanıt da dahil olmak üzere erektil fonksiyonun durumuna bağlıdır [1057]. Ameliyattan öncesi hastanın beklentileri de değerlendirilmelidir. Ameliyatın temel amacı "işlevsel olarak düz" bir penis elde etmektir. Ameliyattan sonra mümkün olan en iyi memnuniyet sonuçlarını elde etmek için bu bilginin hasta tarafından tam olarak anlaşılması sağlanmalıdır [1151, 1155].

PD için üç ana rekonstrüksiyon düşünülebilir: (i) tunikal kısaltma; (ii) tunikal uzatma; ve, (iii) birlikte ED ve rezidüel eğrilik var ise ek düzleştirme teknikleri uygulayarak/uygulamadan penil protez implantasyonu [1156, 1157].

Tunikal kısaltma işlemlerinde penisin daha uzun konveks tarafı diğer tarafla eşit hale gelmesi için kısaltılır. Tunikal uzatma prosedürlerinde penisin konkav tarafında plağa bir insizyon/kısmi eksizyonu yapıldıktan sonra defekt bir greft ile kapatılır. Tunikal uzatma prosedürlerinde, nadiren penis boyunda uzun süreli bir artış sağlamasına karşın, tunika albuginea plikasyonundan kaynaklanan penil kısalmanın en aza indirilmesi ve kompleks deformitelerin düzeltilmesi amaçlanır. Pratikte, tunikal uzatma işlemleri sırasında rezidüel eğriliği düzeltmek için sıklıkla penil plikasyon veya kısaltma işlemleri yapılır [1158]. Medikal tedavilere yanıt vermeyen ED'li PD hastalarında ilave teknikler (modelleme, plikasyon veya greftleme ile insizyon/eksizyon) ile eğriliğin düzeltilmesi ve penil protez implantasyonu düşünülebilir.

Her ne kadar modifikasyonları tanımlanmış olsa da sünnetle birlikte penil degloving (ameliyat sonrası fimozisi önleme amacıyla) tüm cerrahiler için standart yaklaşım olarak düşünülmelidir. Sadece bir çalışma sirkümsizyonun her zaman gerekli olmadığını ileri sürmüştür (örn. ameliyat öncesi sünnet derisinin normal olduğu durumlarda) [1159]. Non-degloving tekniklerin subkoronal sirkümsizyon sonrası iskemi ve lenfatik komplikasyonları önlediği de gösterilmiştir [1160, 1161].

Cerrahi sonuçların değerlendirilmesi için standart bir anket bulunmamaktadır. İyi tasarlanmış prospektif çalışmalardan elde edilen veriler azdır ve kanıt düzeyleri düşüktür. Veriler, temel olarak karşılaştırmalı ve randomize olmayan, retrospektif, tek merkezli çalışmalara veya uzman görüşüne dayanmaktadır [1057, 1162]. Bu nedenle, cerrahi sonuçlar dikkatle ele alınmalıdır.

8.2.3.2.1 Tunika kısaltma işlemleri

Tunikal kısaltma işlemi erektil fonksiyonu iyi, penis uzunluğu yeterli, kum saati veya çentik tipi daralma anormallikleri gibi karmaşık deformiteleri ve ileri derece eğriliği olmayan erkekler için uygundur. Eksizyonel, insizyonel ve plikasyon teknikleri olarak 3 alt grubu olsa da çok sayıda farklı teknik tanımlanmıştır.

1965'te Nesbit, CPC tedavisi için non-elastik korporal segmentin olduğu maksimum eğrilik noktasının karşısında bulunan tunikadan eliptik dokuların çıkarılmasını tanımladı [1163]. Daha sonra bu teknik, PD nedenli penil eğrilik için de başarılı bir tedavi seçeneği haline geldi [1164]. Bu işlemde tunika albuginea'da 5-10 mm enine eliptik eksizyon veya her 10° eğrilik için ~1 mm eliptik eksizyon yapılır. Nesbit tekniğinin kısa ve uzun vadeli sonuçları mükemmeldir [1165-1169]. Bazı modifikasyonlarında da (tunika dokusunun kısmi tıraşlanması; underlapped U insizyonu) benzer sonuçlar raporlanmıştır; ancak, bunlar randomize olmayan çalışmalardır [1170-1174].

Yachia tekniği, penisin konveks tarafını kısaltmak için, uzunlamasına bir tunikal insizyonun enine kapatıldığı Heinke-Mikowitz ilkesini kullandığı için, tamamen farklı bir konsepte dayanmaktadır. İlk olarak 1984'te Lemberger tarafından tanımlanan bu teknik, 1990'da Yachia tarafından 10 vakalık bir seri bildirildikten sonra popüler hale gelmiştir [1175-1180].

Saf plikasyon tekniklerinin uygulanması daha basittir. Ameliyat tekniği veno-oklüziv mekanizmada oluşabilecek olası hasarı en aza indirmek için eksizyon veya insizyon yapılmadan gerçekleştirilen tek veya çoklu plikasyonlara dayanır [1059, 1181-1197]. '16-nokta' tekniği olarak tanımlanan bir başka modifikasyon, eğrilik derecesine bağlı olarak az ya da çok gerilmiş, iki çift, paralel Essed-Schroeder plikasyonu uygulamasından oluşur [1174, 1198-1200]. Emilmeyen sütürlerin veya daha uzun ömürlü emilebilen sütürlerin kullanılması eğriliğin tekrarını azaltabilir (Panel uzman görüşü). Sonuçlar ve memnuniyet oranları, insizyon/eksizyon prosedürlerine benzerdir.

Genel olarak, bu tunika kısaltma teknikleri uygulanan hastaların > %85'inde peniste tam düzleşme elde edilir. Eğrilik rekürrensi ve penil hipoestezi nadirdir (~%10); ameliyat sonrası ED riski düşüktür. Bu işlemin en sık rapor edilen sonucu penil kısalmadır. Hastaların %22-69'unda 1-1.5 cm kısalma bildirilmiştir ve bu durum nadiren ameliyat sonrası cinsel işlev bozukluğuna neden olur. Hastalar penil uzunluk kaybını gerçekte olduğundan daha fazla olarak algılayabilirler. Bu nedenle, kullanılan teknik ne olursa olsun, düzleştirme prosedüründen önce ve sonra perioperatif olarak penil uzunluğun ölçülmesi ve belgelenmesi şiddetle tavsiye edilmektedir (Tablo 31).

Yukarıda bahsedildiği gibi, küçük modifikasyonlar içeren birden fazla teknik vardır, ancak çoğu çalışma teknikler arası karşılaştırmanın yapılmadığı retrospektif çalışmalar olduğundan bir yöntemi diğerlerine tercih etmek için yeterli kanıt bulunmamaktadır.

Tablo 31: PD için tunikal kısaltma işlemlerinin sonuçları (farklı, karşılaştırmalı olmayan çalışmalardan elde edilen veriler) [1059, 1170-1197]

	Tunikal kısaltma işlemleri				
	Nesbit	**Modifiye Nesbit**	**Yachia**	**16-nokta/ modifiye 16-nokta**	**Basit plikasyon**
Hasta/Çalışma Sayısı	652 / 4	387 / 5	150 / 6	285 / 5	1068 / 18
Ciddi penil kısalma(%)*†	%8.7 (5-39)	%3.2 (0-13)	%3.5 (0-10)	%5.9 (0-6)	%8.9 (0-55)
Herhangi bir penil kısalma(%)*	%21.8 (9-39)	%58 (23-74)	%69 (47-97)	%44.6 (40-52)	%33.4 (0-90)
Penil düzleşme (%)*	%88.5 (86-100)	%97.6 (92-100)	%95.5 (93-100)	%96.9 (95-100)	%94.7 (85-100)
Postoperatif de novo ED (%)*	%6.9 (0-17)	%3 (0-13)	%9.6 (0-13)	%3.8 (0-13)	%8.1 (0-38)
Penil hipoestezi(%)*	%11. 8 (2-60)	%5.6 (0-31)	%1 (0-3)	%8.2 (6-13)	%9 (0-47)
Genel memnuniyet (%)*	%83.5 (76-88)	%95.4 (87-100)	%86.8 (78-100)	%94 (86-100)	%86.4 (52-100)
Takip (aylar)*	(69-84)	(19-42)	(10-24)	(18-71)	(12-141)

**Veriler ağırlıklı ortalama olarak ifade edilmiştir. † , > 30 derece eğrilik olarak tanımlanır. Aralıklar parantez içindedir. ED = Erektil disfonksiyon*

8.2.3.2.2 Tunika uzatma işlemleri

Tunikal uzatma ameliyatı belirgin penis kısalığı, şiddetli eğrilik ve/veya kompleks deformiteleri (kum saati veya çentik) olan ve ED'si bulunmayan hastalarda tercih edilir. Şiddetli eğrilik, hiçbir çalışmada doğrulanmasa da >60° olarak öne sürülmüştür. Ancak, literatürde böyle bir eşiğin cerrahi sonuçları öngörebileceği konusunda fikir birliği olmamasına rağmen, hastalar ve klinisyenler için cerrahinin tartışılması ve planlanmasında bilgilendirici bir rehber olarak kullanılabilir (Panel uzman görüş birliği görüşü). Penisin konkav tarafında, genellikle plağın bulunduğu yere denk gelen, maksimum eğrilik noktasındaki tunika albuginea

insize edilir ve greft konulur. Komplet plak çıkarma veya eksizyonunda, venöz kaçak nedeniyle, daha yüksek oranlarda postoperatif ED görülebilir; ancak, florid kalsifikasyon vakalarında kısmi eksizyon yapılabilir [1201, 1202]. Preoperatif ED'si olmayan hastalar, postoperatif %50'ye varan ED görülme riski konusunda bilgilendirilmelidir [1154].

PD tedavisinde dermal greftin kullanıldığı ilk çalışmanın yayınlandığı 1974 yılından bu yana [1203], çok sayıda farklı greft kullanılmıştır. İdeal greft traksiyona dirençli, sütürasyonu ve manipüle edilmesi kolay, esnek (anevrizmal dilatasyonlardan kaçınmak için çok fazla değil), kolay ulaşılabilir, uygun maliyetli ve özellikle de otogreftler kullanıldığında, morbiditesi minimum olmalıdır. Hiçbir greft materyali bu koşulların tamamını karşılamaz. Ayrıca, yapılan çalışmalarda, farklı greft tipleri ile biyomateryaller karşılaştırılmadığından ve sıklıkla tek merkezli retrospektif çalışmalar olduğundan cerrahlar için önerilebilecek tek bir greft yoktur [1204]. Greftleme işlemi sonrası uzun dönemde %50'ye varan oranlarda ED görülür. Ameliyat öncesi ED'nin varlığı, büyük greft kullanımı, >60 yaş ve ventral eğrilik ED açısından kötü prognostik faktörler olarak kabul edilir [1157]. Penil kısalma riski Nesbit, Yachia veya plikasyon prosedürlerine göre daha az görülse de bir sorun olarak devam ettiğinden hastalar uygun şekilde bilgilendirilmelidir [1156]. Bu operasyonlardan sonra daha yüksek oranlarda (%3-52) penil hipoestezi görüldüğü de bildirilmiştir. Çünkü (çoğunlukla) dorsal kurvatürlerde nörovasküler demetin hasar görmesi kaçınılmazdır. Yakın tarihli bir prospektif çalışma, hastaların %21'inin 1. haftada, %21'inin 1. ayda, %8'inin 6. ayda ve %3'ünün 1. yılda çeşitli derecelerde duyu kaybı yaşadığını göstermiştir [1205]. Egydio tarafından tanıtılan geometrik ilkelerin kullanılması, insizyonun kesin yerinin ve greftlenecek defektin şekil ve boyutunun belirlenmesine yardımcı olabilir [1206].

PD cerrahisi için kullanılan greftler dört tipte sınıflandırılabilir (Tablo 31) [1049]:

- Otogreftler: Kişinin kendisinden alınan deri, ven, temporal fasya, fasya lata, tunika vajinalis, tunika albuginea ve bukkal mukoza.
- Allogreftler: İnsan kadavrasından elde edilen perikard, fasya lata ve dura mater.
- Ksenogreftler: Farklı hayvan türleri ve dokularından elde edilen sığır perikardı, domuz ince bağırsak submukozası, sığır ve domuz dermisi ve TachoSil® (at kollajen matrisi) gibi greftler.
- Sentetik greftler: Dacron® ve Gore-Tex®.

Tüm otolog greftlerde greft elde etmenin olası bazı komplikasyonları mevcuttur. Dermal greftler ile, adaptasyon sağlanamaması nedeniyle sıklıkla (%20) veno-oklüzif ED meydana geldiğinden güncel serilerde kullanılmamışlardır [1203, 1204, 1207-1217]. Ven greftleri, alttaki kavernozal dokuya greftlendiğinde, endotel-endotel temasının teorik avantajına sahiptir. Safen ven en sık kullanılan damar grefti olmuştur [1218-1233]. Bazı geniş albuginea defektleri için birden fazla insizyon gerekebilir. Tunika albuginea greftleri mükemmel histolojik özelliklere sahiptir; ancak, greft olarak alınabilecek boyut, penis desteğinde zayıflama riski ve gelecekteki prosedürleri (penil protez implantasyonu) daha karmaşık hale getirmesi gibi bazı sakıncaları vardır [1234-1236]. Tunika vaginalisin alınması kolaydır ve düşük metabolik gereksinimleri nedeniyle kontraksiyon eğilimi azdır; ancak, vasküler flep kullanıldığında daha iyi sonuçlar alınabilir [1237-1241]. Son zamanlarda bukkal mukozal greft, korpus kavernozum üzerine yerleştirildiğinde submukoza tabakasının beslenebileceği ve daha hızlı yapışma olacağı düşüncesiyle kullanılmış ve kısa vadede iyi sonuçlar elde edilmiştir [1242-1248].

Kadavra dura materi enfeksiyon olasılığına ilişkin endişeler nedeniyle artık kullanılmamaktadır [1249, 1250]. Kadavra perikardı (Tutoplast©) ile ilgili mükemmel gerilme kuvveti ve %30'a kadar çok yönlü elastikiyeti/genleşme nedeniyle iyi sonuçlar rapor edilmiştir [1139, 1202, 1213, 1251, 1252]. Kadavra kaynaklı veya otolog fasya lata/temporal fasya biyolojik stabilite ve mekanik rezistans özelliklerine sahiptir [1253-1255].

Ksenogreftler son yıllarda daha popüler olmuştur. Domuz ince bağırsağının submukozal tabakasından türetilen tip I kollajen bazlı bir ksenojenik greft olan ince bağırsak submukozasının (SIS) dokuya özgü rejenerasyon ile anjiyogenezi uyardığı, konakçı hücre göçünü, farklılaşmasını ve endotel hücrelerinin büyümesini desteklediği; sonuçta, orijinal dokuya yapısal ve işlevsel olarak benzer doku meydana geltirdiği bildirilmiştir [1256-1265]. Yukarıda bahsedildiği gibi, perikard'ın (sığır) traksiyon direnci, adaptabilitesi ve konak toleransı iyidir [1233, 1266-1269]. PD'de kollajen kaplama (TachoSil©) ameliyat süresinde azalma, kolay uygulama ve ek hemostatik etki gibi bazı önemli avantajlara sahiptir [1270-1275].

Genellikle artan enfeksiyon riskleri, doku fibrozisine neden olan sekonder greft inflamasyonu, greft kontraktürleri ve allerjik reaksiyon olasılığı nedeniyle, polyester (Dacron®) ve politetrafloroetilen (Gore-Tex®) dahil olmak üzere, sentetik greftlerden kaçınılması önerilmektedir [1178, 1276-1279].

Bazı yazarlar, cerrahi sonuçlara katkıda bulunmak için ameliyat sonrası penil rehabilitasyonu önermektedir. Bazı çalışmalarda, 1.5 cm'ye kadar ulaşan bir penil uzunluk kaybının önüne geçilebilmesi için VED ve PTT'nin kullanılması önerilmiştir [1280]. Her gün PDE5i'nin verilmesi gece ereksiyonlarını ve greftin kanlanmasını arttırır; ameliyat sonrası ED gelişme riskini azaltabilir [1281]. Yara iyileşmesi tamamlandıktan sonra penil masaj ve germe yapılması da tavsiye edilmiştir.

Tablo 32: PD tedavisinde tunikal uzatma işlemlerinin sonuçları (farklı, karşılaştırmalı olmayan çalışmalardan elde edilen veriler) [1139, 1178, 1202, 1203, 1207-1275, 1282, 1283]

	Yayınlanma yılı	Hasta/Çalışma sayısı	Başarı(%)*	Penil kısalma (%)*	De novo ED (%)*	Takip (ay)*
Otolog greftler						
Dermis	1974-2019	718 / 12	%81.2 (60-100)	% 59.9 (40-75)	%20.5 (7-67)	(6-180)
Ven greftleri	1995-2019	690 / 17	% 85.6 (67-100)	%32.7 (0-100)	%14.8 (0-37)	(12-120)
Tunika albuginea	2000-2012	56 / 3	%85.2 (75-90)	%16.3 (13-18)	%17.8 (0-24)	(6-41)
Tunika vajinalis	1980-2016	76 / 5	% 86.2 (66-100)	%32.2 (0-83)	%9.6 (0-41)	(12-60)
Temporal fasya/ Fasya lata	1991-2004	24 / 2	%100	%0	%0	(3-10)
Bukkal mukoza	2005-2016	137 / 7	%94.1 (88-100)	%15.2 (0-80)	%5.3 (0-10)	(12-45)
Allogreftler (kadavradan)						
Perikard	2001-2011	190 / 5	% 93.1 (56-100)	%23.1 (0-33)	%37.8 (30-63)	(6-58)
Fasiya lata	2006	14 / 1	%78.6	%28.6	%7.1	31
Dura mater	1988-2002	57 / 2	%87.5	%30	%17.4 (15-23)	(42-66)
Ksenogreftler						
Domuz SIS	2007-2018	429 / 10	%83.9 (54-91)	%19.6 (0-66)	%21.9 (7-54)	(9-75)
Sığır perikardı	2002-2020	318 / 6	%87.4 (76.5-100)	%20.1 (0-79.4)	%26.5 (0-50)	(14-67)
Sığır dermisi	2016	28 / 1	%93	%0	%25	32
Domuz dermisi	2020	19 / 1	%73.7	%78.9	%63	85
TachoSil®	2002-2020	529 / 7	%92.6 (83.3-97.5)	%13.4 (0-93)	%13 (0-21)	(0-63)

**Veriler ağırlıklı ortalama olarak ifade edilmiştir. Aralıklar parantez içindedir.*
ED=Erektil disfonksiyon; SIS=İnce bağırsak submukozası

Tunikal kısaltma ve uzatma işlemlerinin sonuçları Tablo 31 ve 32'de sunulmuştur. PD'de cerrahi sonuçları karşılaştıran hiçbir RKÇ'nin olmadığı vurgulanmalıdır. Penis uzatma prosedürlerinde ED riskinin daha fazla olduğu görünmektedir [1057]. Tekrarlayan eğrilik, muhtemelen hastalık stabil olana kadar beklememenin, stabil dönem sonrası hastalığın re-aktivasyonunun veya onarımın ardından, yeterli güç sağlayan bir fibrozis gelişmeden önce, gücünü kaybeden erken emilen (örn., Vicryl) sütürlerin kullanılmasının sonucu olabilir. Bu nedenle, sadece emilmeyen sütürlerin veya yavaş emilen sütürlerin (örn. polidioksanon) kullanılması tavsiye edilmektedir. Emilemeyen sütür kullanıldığında penis derisinin rahatsız edici iritasyonunu önlemek için düğüm gömülmelidir; ancak, bu sorun yavaşça emilebilen sütürlerin (örn., polidioksanon) kullanılmasıyla azaltılabilir [1165]. Penil uyuşma hissi, dorsal nörovasküler demetin mobilizasyonunu içeren herhangi bir cerrahi prosedürün potansiyel bir riskidir. Bu genellikle dorsal duyu sinirlerinin zedelenmesinden kaynaklanan geçici bir nöropraksidir. Klasik deformitenin bir dorsal deformite olduğu göz önüne alındığında, bu komplikasyona neden olma olasılığı en yüksek prosedür uzatma (greftleme) prosedürüdür veya (nadir de olsa) ventral deformiteli hastalarda da görülür [1156].

8.2.3.2.3 Penil protez

Penil protez (PP) implantasyonu tipik olarak, konvansiyonel tıbbi tedaviye (PDE5i veya intrakavernöz vazoaktif ajan enjeksiyonları) yanıt vermeyen ED'si mevcut PD hastalarına uygulanır [1057]. Şişirilebilir protezlerin (IPP'ler) genel ED'li popülasyonda daha etkili olduğu düşünülse de, bazı çalışmalar benzer memnuniyet oranlarına sahip malleable protezlerin kullanılmasını önermektedir [1057, 1284, 1285]. Kanıtlar, mevcut IPP'ler arasında belirgin bir fark olmadığını göstermektedir [1286]. Cerrahlar hangi tip protezin hastaya en uygun olduğu konusunda tavsiye verebilir ve vermelidir; ancak, implante edilecek protezi eninde sonunda seçecek olan hastadır [692].

Hafif veya orta derecede eğriliği olan çoğu hastada basitçe bir silindir yerleştirilmesi mükemmel bir sonuç verebilir [11231, 1287]. Protezin yerleştirilmesinden sonra kalan eğrilik < 30° ise başka bir işlem yapılması gerek-

mez; çünkü, protezin kendisi sonraki 6-9 ay boyunca eğriliği düzeltmek için bir internal doku genişletici işlevi görecektir. Rezidüel eğrilik > 30° ise, birinci basamak tedavi, protez maksimum şişirilmiş durumda iken biçimlendirme olacaktır (genellikle bir çatırdama sesinin duyulduğu, 90 saniye boyunca eğriliğin karşı tarafından penisin elle bükülmesi) [1288, 1289]. Bu manevrayı gerçekleştirdikten sonra, > 30°'lik bir eğrilik devam ederse, sonraki adımlar kollajen kılıfla kaplama yaparak veya yapmadan (kusur küçük ise, açık bırakılabilir) insizyon veya plak insizyonu ile birlikte greftleme [1290-1295] olacaktır. Bununla birlikte, defekt büyükse kapatılabilir ve bu amaçla (yukarıda açıklanan) defektte skarlaşma oluşturarak herniasyonu ve tekrarlayan deformiteyi önleyen greftlerden yaygın olarak tercih edilen bir tanesi kullanılabilir [1296]. Komplikasyon riski (enfeksiyon, malformasyon vb.) genel popülasyona kıyasla fazla değildir. Bununla birlikte, şişirilmiş protez üzerinde 'biçimlendirme' manevrası yapılan hastalarda düşük bir üretral perforasyon riski (%3) bildirilmiştir [1288].

ED ve belirgin penis kısalığı olan son dönem PD vakalarında, eşzamanlı PP implantasyonu ve "sliding" tekniği gibi penis uzunluğunu arttıran bir işlem yapılmaktadır [1297]. Nörovasküler demet ve üretranın birlikte serbestlenmesi nedeniyle glans nekrozu vakaları görüldüğü için "sliding" tekniği önerilmemekle birlikte, son zamanlarda MoST (Modifiye Sliding Tekniği), MUST (Multiple-Slit Tekniği) veya MIT (Multipl-İnsizyon Tekniği) teknikleri gibi yeni yaklaşımlar tanımlanmıştır ancak; bu işlemler yalnızca deneyimli, ameliyat sayısı fazla cerrahlar tarafından ve hasta ile tam bir fikir birliği sağlandıktan sonra uygulanmalıdır [1298-1301].

Genel popülasyonda PP implantasyonu sonrası hasta memnuniyeti yüksek iken, PD olanlarda memnuniyet oranlarının anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur. Buna rağmen, PD hastalarında PPI sonrası depresyon oranları azalmıştır (%19.3-10.9) [1302]. Genel popülasyonda PPİ sonrası görülen memnuniyetsizliğin ana nedeni penis uzunluğundaki kısalmadır. Bu nedenle, PP cerrahisi uygulanacak PD hastaları; protezlerin önceki penis uzunluğunu geri kazandırmak için tasarlanmadığı konusunda bilgilendirilmelidir [1302, 1303].

8.2.3.2.4 Peyronie hastalığı cerrahi tedavi için kanıtların özeti

Kanıtların özeti	**Kanıt Düzeyi**
PD cerrahisi, sadece fonksiyonel bozukluğu olan stabil hastalığı olan vakalarda önerilmelidir.	2b
Medikal tedaviye yanıt vermeyen ED'nin bulunduğu PD hastalarında, ek düzleştirme manevraları ile beraber veya tek başına, penil protez implantasyonu tercih edilmelidir.	2a
Diğer durumlarda, bir tunikal kısaltma veya uzatma tekniğine karar vermek için penis uzunluğu, ereksiyon sertliği, eğrilik derecesi, karmaşık deformitelerin varlığı ve hastanın tercihi gibi faktörler dikkate alınmalıdır.	3

8.2.3.2.5 Penis eğriliğinin cerrahi tedavisi için öneriler

Öneriler	**Güç Derecesi**
Ameliyatı yalnızca Peyronie hastalığı (PD) en az üç ay boyunca stabil olduğunda (ağrısız veya deformitede kötüleşme olmadan), bu genellikle semptomların başlangıcından on iki ay sonra olan durumdur ve deformite nedeniyle cinsel ilişki sıkıntıya girdiğinde yapın.	Güçlü
Ameliyattan önce penis uzunluğunu, eğrilik şiddetini, erektil fonksiyonu (erektil disfonksiyon [ED] durumunda farmakoterapiye verilen yanıt dahil) ve hasta beklentilerini değerlendirin.	Güçlü
Konjenital penil kurvatür ile yeterli penil uzunluğuna ve sertliğe sahip, eğriliğin az olduğu, karmaşık deformitelerin (kum saati veya çentik) olmadığı PD hastaları için ilk tedavi seçeneği tunikal kısaltma prosedürleridir. Herhangi bir prosedürün bir diğerine üstünlüğü kanıtlanmadığından, kullanılan prosedürün türü cerrah ve hastanın tercihine bağlıdır.	Zayıf
PD'si ve normal erektil fonksiyonu olan, yeterli penis uzunluğu olmayan, şiddetli eğriliği veya karmaşık deformiteleri (kum saati veya çentik) olan hastalar için tunikal uzatma prosedürlerini kullanın. Herhangi bir greftin bir diğerine üstünlüğü kanıtlanmadığından kullanılan greftin tipi cerraha ve hastaya bağlıdır.	Zayıf
Sliding tekniklerini çok dikkatli kullanın; çünkü, ciddi oranlarda yaşama etki eden komplikasyon riski vardır (örneğin glans nekrozu).	Güçlü
PD rekonstrüktif cerrahisinde sentetik greft kullanmayın.	Güçlü
Farmakoterapiye yanıt vermeyen ED'si olan PD hastalarında, herhangi bir ek işlemle (modelleme, plikasyon, greftlemeli veya greftsiz insizyon veya eksizyon) veya işlemsiz, penil protez implantasyonu yapın.	Güçlü

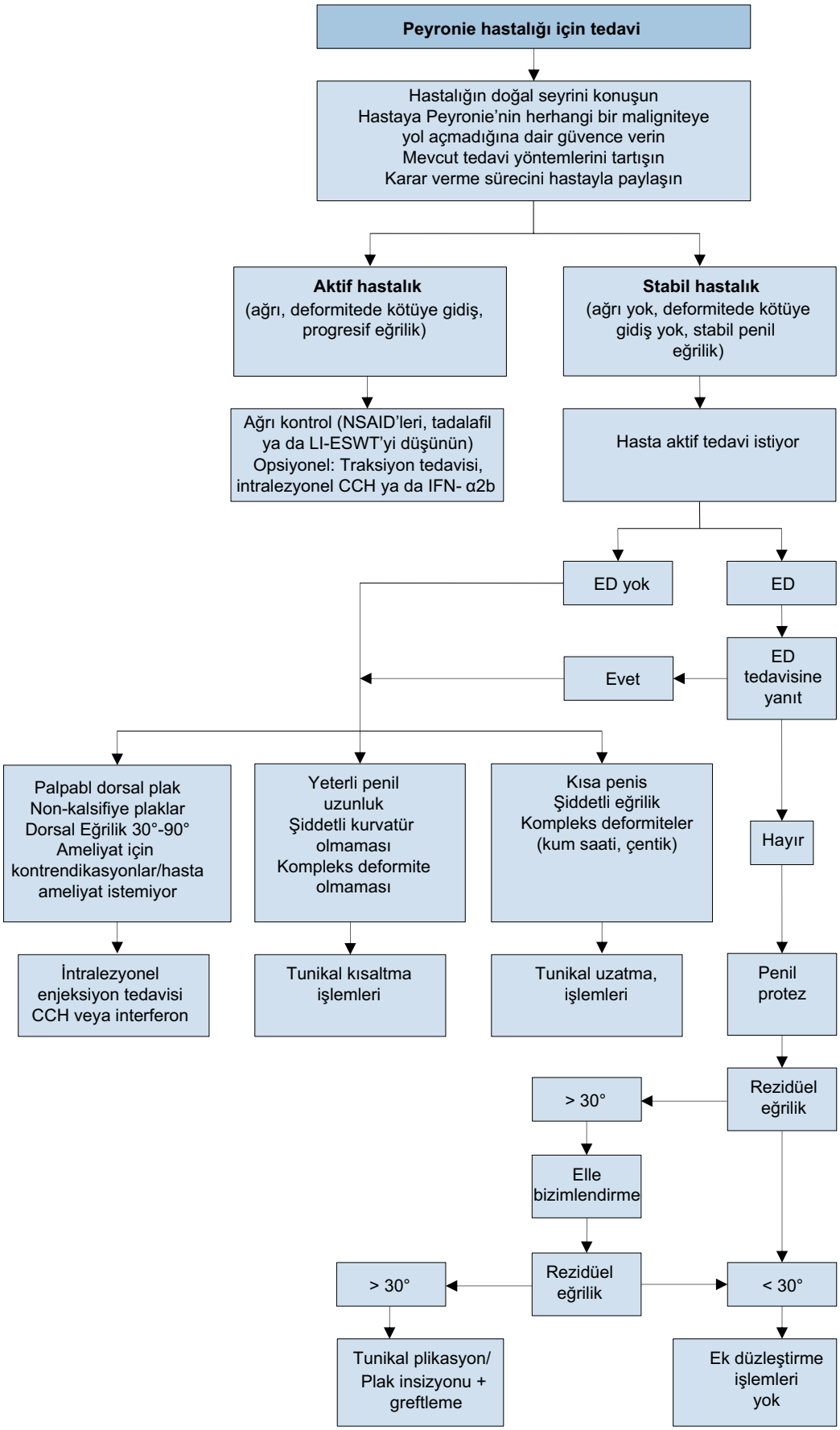
8.2.3.3 Tedavi algoritması

Yukarıda bahsedildiği gibi, hastalığın aktif fazında, çoğu tedavi deneyseldir veya kanıt düzeyi düşüktür. Ağrı durumlarında LI-ESWT, tadalafil ve NSAID'ler önerilebilir. Eğrilik veya peniste kısalma bulunan vakalarda traksiyon tedavisi iyi sonuçlar vermiştir.

Hastalık stabil olduğunda intralezyonel tedaviler (esas olarak CCH) veya cerrahi kullanılabilir. İntralezyonel tedaviler cerrahi endikasyon ihtimalini azaltabilir veya uygulanacak tekniği değiştirebilir; ancak, bu tedaviler ancak hastaya maliyet-yarar konusunu da içeren tam bir bilgilendirme yapıldıktan sonra uygulanmalıdır.

Penis eğriliğini düzeltmek için en uygun cerrahi işleme ameliyat öncesi penil uzunluk, kurvatür derecesi ve erektil fonksiyon durumu değerlendirilerek karar verilir. Kompleks ve ciddi olmayan deformitelerde, tunikal kısaltma prosedürleri uygundur ve genellikle de tercih edilen yöntemdir. Buna tipik örnek CPC vakalarıdır. Eğer şiddetli eğrilik veya kompleks deformasyon varsa (kum saati veya çentik deformitesi) veya (tercihen farmakolojik tedavi uygulanmadan) erektil fonksiyonu iyi olan hastalarda penis boyu önemli ölçüde kısalmış ise daha önce bahsedilen greftlerden herhangi biri kullanılarak tunikal uzatma yapılabilir. Hastada farmakolojik tedaviye yanıt vermeyen ED varsa en iyi seçenek peniste düzleştirme işlemi (modelleme, plikasyon, greftli veya greftsiz insizyon veya eksizyon) ile veya düzleştirme işlemi yapılmadan penil protez implantasyonudur. Tedavi algoritması Şekil 11'de sunulmuştur.

Şekil 11: Peyronie hastalığı için tedavi algoritması



ED = erektil disfonksiyon; LI-ESWT = Düşük yoğunluklu ekstrakorporeal şok dalga tedavisi; NSAIDs =non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar; CCH = Kollejenaz klostridium histoliticum; IFN-α2b = Interferon-α2b.

9. PRİAPİZM

Kanıt Edinme ve sınırlamalar
Panel, iskemik ve non-iskemik priapizmin tıbbi ve cerrahi yönetimine ilişkin sistematik incelemeler ve orak hücre hastalığına bağlı priapizmin genel yönetimine yönelik özel bir sistematik inceleme yürütmüştür. Bu sistematik derlemelerin sonuçları aşağıda kılavuzlarda sunulmakta ve değerlendirilen çalışmaların sınırlılıkları vurgulanmaktadır.

Çoğu çalışmada aynı sınırlamalar ve metodolojik yanlılık vardı: yayınlanmış protokollerin olmaması, geriye dönük ve genellikle tek kollu dizayn, randomizasyon ve körleme eksikliği, eksik sonuç verileri ve seçici raporlama mevcuttur. Ek olarak, çoğu çalışma az sayıda hasta içermekle birlikte standardize edilmemiş hasta özellikleri ve kısa (hatta rapor edilmemiş) takip süreleri barındırıp, genel olarak tek ünite uygulamalarını yansıtmaktadır.

Priapizm ve gidişat süreci (başarı ve ilgili komplikasyonlar gibi) literatürde tutarsız olup, araştırmaların birkaçı, sistematik incelemelerde kullanılmak üzere Panel tarafından belirlenen net tanımları karşılamaktadır. Bu nedenle, klinik olarak anlamlı sonuçlar çıkarmaya ve literatürün sistematik değerlendirmesine dayalı kanıta dayalı rehberlik sunmaya yönelik herhangi bir girişim zorluklar barındırmaktadır. Bu sınırlamalar, ilgili kılavuzları ve klinik uygulama önerilerini desteklemek için sağlam kanıtların geliştirilebilmesi için gelecekte araştırmacılar tarafından kullanılması gereken durum ve sonuçların açık ve yaygın olarak kabul edilen tanımlarına olan acil ihtiyacı vurgulamaktadır.

Panel kanıtla ilgili sınırlamaları kabul edip, Avrupa Üroloji Derneği Kılavuz Ofisi tarafından onaylanan GRADE yaklaşımına uygun olarak, ilgili tavsiyeleri tamamlamadan önce fayda/zarar dengesini ve hasta ideallerini, görüşlerini ve tercihlerini de dikkate almıştır (için/karşı, zayıf/güçlü).

Priapizm, cinsel uyarı olmaksızın kalıcı veya uzun süreli ereksiyondur. İskemik, non- iskemik ve kekeme priapizm olarak üçe ayrılabilir.

9.1 İskemik (Düşük Akımlı veya Veno-oklüsif) Priapizm

9.1.1 Epidemiyoloji, etiyoloji, patofizyoloji ve Tanı

İskemik priapizm, korpus kavernozumun rijiditesi ve kavernöz arteriyel kan akışının çok az olması veya hiç olmaması ile karakterize dirençli bir ereksiyondur [1304]. İskemik priapizm, tüm priapizm olgularının> %95'ini oluşturan en yaygın alt tiptir [1304,1305]. Proksimalde distale göre az akımla kompanse edilmiş yüksek hız tablosu olmasına rağmen klinik olarak intrakavernöz arteriyel akışın olmaması veya azalması ile karakterize ağrılı sert bir ereksiyonla ortaya çıkar [1306]. İskemik priapizmde, korpus kavernozumda giderek hipoksi, hiperkapni, glukopeni ve asidoza yol açan zamana bağlı metabolik değişiklikler vardır [1307,1308].

Dört saatten uzun süren iskemik priapizm, bir kompartman sendromu olup, kavernozal dolaşımı ciddi şekilde bozacak korpus kavernozum içinde iskemi gelişimi ile karakterizedir. Düz kas nekrozu, fibrozis ve kalıcı erektil disfonksiyon (ED) gelişimi gibi geri dönüşü olmayan sonuçları en aza indirmek için acil tıbbi müdahale gereklidir [1309,1310]. İskemik priapizm süresi, ED gelişimi için en önemli prediktif faktördür. Bu bağlamda, 48-72 saatten sonraki müdahaleler ereksiyon ve ağrıyı hafifletmeye yardımcı olabilmekle birlikte uzun süreli ED'yi önlemede çok az klinik faydası vardır [1311].

Korporal düz kas biyopsilerinin histolojik analizi, 12. saatte interstisyel ödem, 24 saat içinde de sinüzoidal endotelin yıkımı, bazal membranın açığa çıkması ve trombosit agregasyonuna kadar giden özellikte belirlenmektedir. 48 saatte, sinüzoidal boşluklarda trombüs ve fibroblast benzeri hücre transformasyonu ile düz kas nekrozu belirgindir [1312]. Bu, 48 saate kadar, düz kas nekrozu ve bu iskemik değişikliklerin geri dönüşümsüzlüğünün görüldüğü anlamına gelir. Otopsilerden alınan kontrol grubu penil dokuları ile 48-72 saat süren priapizmli hastalardan alınan korporal biyopsileri karşılaştıran bir vaka-kontrol çalışması, elastik liflerde ve kollajende bir artışla birlikte önemli ölçüde daha düşük düz kas lif yüzdesini ortaya koymuştur [1309,1313].

Yaygın etiyolojik faktörler arasında orak hücre hastalığı (OHA), hematolojik diskraziler, neoplastik sendromlar ve çeşitli farmakolojik ajanlar (intrakavernozal PGE1 gibi) belirlenebileceği gibi, iskemik priapizm vakalarının çoğunda spesifik patofizyolojik neden belirlenememektedir (örn. Tablo 32). İskemik priapizm, erektojenik ajanların intrakavernozal enjeksiyonundan sonra (%0,4-35) ortaya çıkabilir [585, 1304, 1309, 1315, 1316]. Papaverin bazlı kombinasyonlarda risk daha yüksektir [1317], prostaglandin E1 enjeksiyonunu takiben priapizm riski <%1'dir [1318].

İkinci kuşak antipsikotikler (%33,8), diğer ilaçlar (%11,3) ve alfa-adrenerjik antagonistler (%8,8), yayınlanan ilaca bağlı priapizm vakalarının en büyük yüzdesini oluşturur [1319]. PDE5I alan erkeklerde izole priapizm vakaları tanımlanmıştır [1304]. FDA Olumsuz Raporlama Sistemi Public Dashboard'dan, PDE5I kaynaklı priapizmin ilaca bağlı priapizmin sadece %2,9'unu oluşturduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, bu erkeklerin çoğunda priapizm için başka risk faktörleri de vardı ve PDE5'lerin tek başına iskemik priapizme neden olup olmayacağı açık değildir [1304]. PDE5I tedavisini takiben priapizm gelişen erkeklerin çoğunda iskemik priapizm için ek risk faktörleri bulunduğundan, PDE5I kullanımı genellikle tek başına bir risk faktörü olarak kabul edilmez. Hemoglobinopatiler açısından, OHA, çocukluk çağındaki priapizmin olgularının %63'ünü oluşturan en sık nedenidir. OHA, erişkin vakaların %23'ünde de birincil etiyoloji faktör olup [1318] OHA'li erkeklerin yaşam boyu iskemik priapizm geliştirme olasılığı %29-42'dir [1318, 1320, 1321] (LE: 4).

OHA ile ilişkili priapizm mekanizmalarında,nitrik oksit sentaz (NOS) ve Rho ile ilişkili protein kinaz (ROCK) yolağın korpus kavernozumdaki vazodilatasyonu inhibe edememesi ve artan oksidatif stres ile ilişkili olarak nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz yolallağı etkili olabilmektedir. Hipoksiye yanıt olarak aşırı adenosin ve opiorfinlerin up-regülasyonu, PDE5 gen ekspresyonunu ve aktivitesini azaltır ve peniste NO biyoyararlanımını bozar. Aşırı oksidatif/nitrozatif stres ve RhoA/Rho-kinaz kontraksiyon yolunun azalmış aktivitesi priapizmi daha da artırır. Genel kabulün aksine, fizyolojik testosteron düzeylerinin korunması priapizme neden olmaz, bunun yerine penil homeostazisi korur ve normal erektil fonksiyonu destekler [1322, 1323]. OHA'lı hastalarda yaygın saptanabilen, testosteron eksikliği tartışmalı bir risk faktörü olarak kabul edilmekle birlikte, son kanıtlar bunun başlı başına bir priapizm risk faktörü olmadığını göstermektedir [1324].

Tümör tarafından metastatik veya bölgesel infiltrasyondan kaynaklanan priapizm nadirdir ve genellikle primer kanser bölgeleri olarak mesane ve prostatı içeren infiltratif bir süreci yansıtır [1325]. Yakın zamanda iskemik priapizmi olan 412 hastalık geniş bir retrospektif çalışmada, on bir hastada (%3.5) malign priapizm belirlenmiş olup; bunlardan yedisinde lokal invazyonun, diğerlerinde ise hematolojik maligniteye sekonder priapizm ortay çıktığı saptanmıştır [1326]. Bu olgularda, konvansiyonel farmakolojik tedavilerin etkili olması muhtemel olmayıp, olgular penise yönelik MRG ile değerlendirilmeli ve primer kanserleri için destekleyici bakım ve tıbbi müdahale uygulanmalıdır. Palyatif tedavi seçeneklerinin penis ağrısını kontrol edemediği seçilmiş vakalarda palyatif penektomi düşünülebilir.

Kısmi priapizm veya korpus kavernosum'un idiyopatik kısmi segmental trombozu nadir görülen bir durumdur. Genellikle iskemi olmaksızın tek bir krura ile sınırlı bir priapizm alt tipi olarak sınıflandırılır, ancak korpus kavernozum içinde bir trombüs bulunur. Etiyolojisi bilinmemektedir, ancak bisiklete binme, travma, uyuşturucu kullanımı, cinsel ilişki, hematolojik hastalıklar ve alfa-bloker alımının tümü kısmi segmental tromboz ile ilişkilendirilmiştir [1327]. Korpus içinde kongenital web varlığı da bir risk faktörüdür [1328].

Tablo 33: Priapizm gelişimi için etiyolojik faktörler

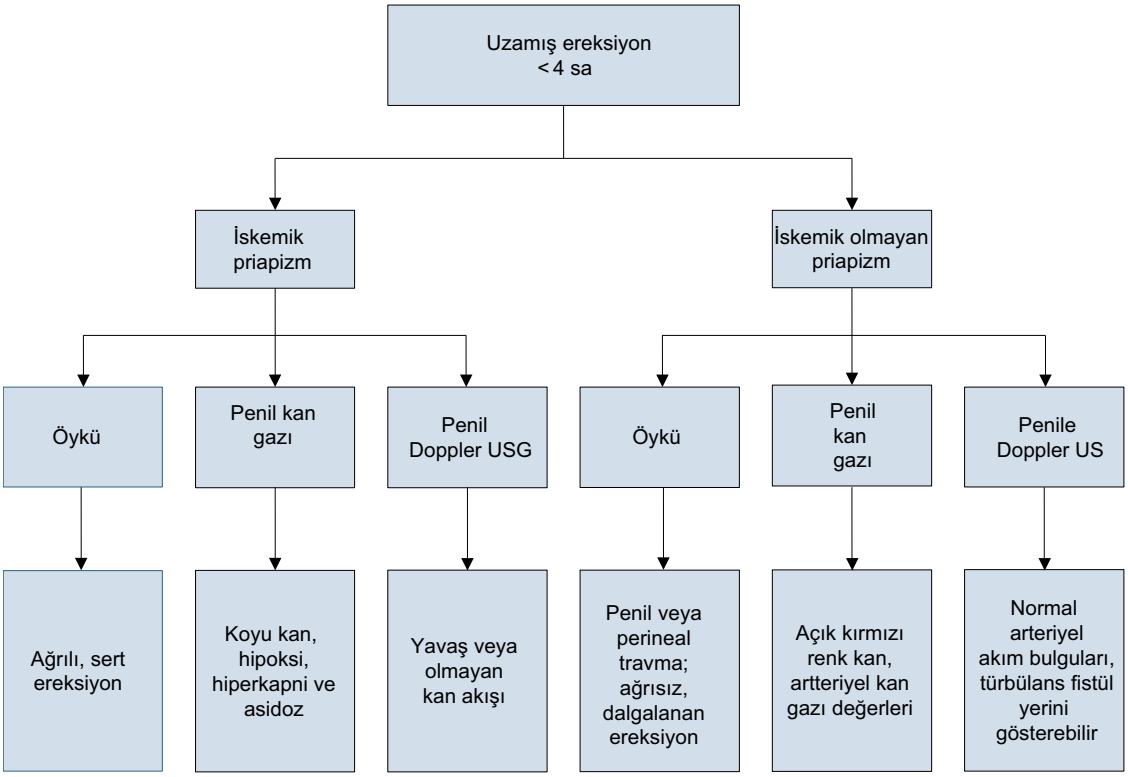
İdiyopatik	Hematolojik diskraziler Vasküler ve diğer bozukluklar	Enfeksiyonlar (toksin aracılı)	Metabolik bozukluklar	Nörojenik bozukluklar	Neoplazmalar (metastatik veya bölgesel infiltrasyon)	İlaçlar
	-OHA, - talasemi, - lösemi; - multipl miyelom, -hemoglobin -Olmsted varyantı, - -hiperalimentasyon sırasında yağ embolisi, -hemodiyaliz, -glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği, - faktör V Leiden mutasyonu - damar vasküliti (örn. Henoch-Schonlein purpurası; Behçet hastalığı; antifosfolipid antikor sendromu)	- akrep sokması, - örümcek ısırığı, - kuduz, - sıtma	- amiloidoz, -Fabry hastalığı, -gut	- sifiliz, - omurilik yaralanması, - cauda equina sendromu, - otonom nöropati, - lumbar disk hernisi, - spinal stenoz, - serebrovasküler olay, - beyin tümörü, - spinal anestezi	- prostat, - üretra, - testis, - mesane, - rektal, - akciğer, - böbrek	- Vazoaktif erektil ajanlar (yani papaverin, fentolamin, prostaglandin E1/alprostadil, intrakavernöz tedavilerin kombinasyonu) - a-adrenerjik reseptör antagonistleri (yani, prazosin, terazosin, doksazosin ve tamsulosin) - Anksiyete önleyici maddeler (hidroksizin) - Antikoagülanlar (heparin ve varfarin) - Antidepresanlar ve antipsikotikler (yani trazodon, bupropion, fluoksetin, sertralin, lityum, klozapin, risperidon, olanzapin, klorpromazin, tioridazin, fenotiyazinler ve metilfenidat) - Antihipertansifler (yani hidralazin, guanetidin ve proprano-lol) - Hormonlar (yani, gonadotropin salgılatıcı hormon ve testosteron) - Eğlence amaçlı uyuşturucular (yani alkol, esrar, kokain [burun içi ve topikal] ve crack, kokain)

9.1.1.1 Epidemiyoloji, etiyoloji ve patofizyoloji ile ilgili kanıtların özeti ve iskemik priapizmin patofizyolojisi

Kanıt özeti	Kanıt Düzeyi
İskemik priapizm, tüm vakaların %95'inden fazlasını oluşturan en yaygın tiptir.	1b
İskemik priapizm çoğu hastada idiyopatik olarak tanımlanırken, orak hücre hastalığı çocukluk çağında en sık nedendir.	1b
İskemik priapizm, papaverin bazlı kombinasyonların intrakavernöz enjeksiyonlarından sonra nispeten sık (yaklaşık %5) ortaya çıkarken, prostaglandin E1 monoterapisinden sonra nadirdir (<%1).	2a
Fosfodiesteraz Tip 5 İnhibitörleri alan erkeklerde priapizm nadirdir ve sadece sporadik vakalar bildirilmiştir.	4

9.1.2 *Tanısal değerlendirme*

Şekil 12: Priapizmin ayırıcı tanısı



9.1.2.1 *Özgeçmiş*

Priapizm tanı ve tedavisinde kapsamlı bir öykü alınması kritik öneme sahiptir [1304,1329]. Tıbbi öyküde özellikle OHA veya diğer hematolojik anormallikler [1330, 1331] ve pelvik, genital veya perineal travma öyküsü hakkında bilgi alınmalıdır. Cinsel anamnezde; ereksiyonun süresi, ağrının varlığı ve derecesi, önceki ilaç tedavisi, priapizm öyküsü ve son priapizm epizodundan önceki erektil işlevi sorgulanmalıdır (Tablo 33). Öykü, altta yatan priapizm alt tipini belirlemeye yardımcı olabilir (Tablo 34). İskemik priapizm klasik olarak ilerleyici penis ağrısı ile ilişkilidir ve ereksiyon serttir. Bununla birlikte, non-iskemik priapizm sıklıkla ağrısızdır ve ereksiyon rijitidesi değişkendir.

Tablo 34: Priapizm hastalarının anamnezindeki önemli noktalar (Broderick et al. [1304]'den uyarlanmıştır)

Ereksiyon süresi
Ağrının varlığı ve şiddeti
Önceki priapizm atakları ve tedavi yöntemleri
Mevcut erektil fonksiyon, özellikle herhangi bir erektojenik tedavi reçetesi veya besin takviyesi kullanımı
İlaç ve eğlence amaçlı uyuşturucu kullanımı
Orak hücre hastalığı, hemoglobinopatiler, hiper pıhtılaşma durumları, damar vasküliti
Pelvis, perine veya penis travması

9.1.2.2 *Fizik muayene*

İskemik priapizmde korpus kavernozumlar tamamen sert ve hassastır, ancak glans penisi yumuşaktır. Hasta şiddetli ağrıdan şikâyet eder. Pelvik muayene, altta yatan bir pelvik veya genitoüriner maligniteyi ortaya çıkarabilir [1326].

9.1.2.3 *Laboratuvar testleri*

Laboratuvar testleri, anemiyi değerlendirmek ve hematolojik anormallikleri saptamak için tam kan sayımı, beyaz kan hücresi sayımı, trombosit sayımı ve pıhtılaşma profilini içermelidir [1304,1329].

Brezilyalı hastalarda yapılan genom çalışmasında, LINC02537 ve NAALADL2'de priapizm ile önemli ölçüde ilişkili dört tek nükleotid polimorfizmi tanımlamış olmakla birlikte bu değerlendirme klinik uygulamada rutin olarak önerilmemektedir [1332].

Korpus kavernozumdan kan aspirasyonunda genellikle koyu iskemik bir kan şeklinde belirlenir (Tablo 33) (LE: 2b). İskemik ve non- iskemik priapizmi ayırt etmek için kan gazı analizi gereklidir (Tablo 34). Daha ileri laboratuvar testleri öykü, klinik muayene ve laboratuvar bulgularına göre yönlendirilmelidir. Bunlar, OHA veya diğer hemoglobinopatilerin teşhisi için spesifik testleri (örneğin, hemoglobin elektroforezi) içerebilir.

9.1.2.4 Penil görüntüleme

Penis ve perinenin renkli Doppler US'si klinik tanıdan sonra önerilir ve kan gazı analizine alternatif veya ek olarak iskemik ve iskemik olmayan priapizmi ayırt edebilir [1306, 1333-1335] (LE: 2b). Renkli Doppler US %100 duyarlılık ve %73 özgüllük ile fistülün varlığını tanımlayabilir [1335].

Düşük akımlı priapizm için müdahaleden sonra non- iskemik tabloyu veya reperfüzyon tablosunu taklit edebilen anormal kan akışını belirlemek için, iskemik priapizmde kavernozal kan aspirasyonundan önce penisin ultrason görüntülemesi yapılmalıdır [1336].

Renkli Doppler US değerlendirmesinde iskemik priapizmde kavernozal arterlerde kan akımı olmayacaktır. Kavernöz arter dalga formunun geri dönüşü başarılı bir detümesansı gösterir [1304, 1335, 1337]. Aspirasyondan sonra proksimalde yüksek arter akımı ile reaktif hiperemi gelişebilir ve bu yanıltıcı olarak non- iskemik priapizm karışabilir.

Penil MRG, priapizmin tanısal değerlendirmesinde kullanılabilir ve seçilmiş iskemik priapizmle vakalarında korpora kavernozanın canlılığını ve penil fibrozis varlığını değerlendirmek için yardımcı olabilir. Özellikle, dirençli priapizm veya gecikmiş olgularda (> 48 saat), düz kas vitalitesi dolaylı olarak değerlendirilebilir. İskemik priapizmli 38 hastayı kapsayan prospektif bir çalışmada, korpus kavernozum biyopsileri ile, MRG'nin düz kası nekrozunu öngörmedeki duyarlılığı %100 korele olarak saptanmıştır [1336]. Bu çalışmada, MRG'de düz kas nekrozo saptanmayan tüm hastaların klinik takibinde erektil fonksiyonlarını koruduğu ve nekroz saptanan olgularda ise erken protez önerildiği bildirilmiştir.

Tablo 35: Priapizmde önemli bulgular (Broderick et al. [1304)

	İskemik priapizm	**Non- iskemik priapizm**
Korpus kavernozum tamamen sert	Tipik	Nadiren
Penis ağrısı	Tipik	Nadiren
Anormal penil kan gazı	Tipik	Nadiren
Hematolojik anormallikler	Ara sıra	Nadiren
İntrakavernozal enjeksiyon	Ara sıra	Ara sıra
Perine travması	Nadiren	Tipik

Tablo 36: Tipik kan gazı değerleri (Broderick et al.[1304])

Kaynak	**pO_2 (mmHg)**	**pCO_2 (mmHg)**	**pH**
Normal arteriyel kan (oda havası) (benzer değerler arteriyel priapizmde bulunur)	>90	<40	7.40
Normal karışık venöz kan (oda havası)	40	50	7.35
İskemik priapizm (ilk corporal aspirasyon)	<30	>60	<7.25

9.1.2.5 İskemik priapizm tanısı için öneriler

Öneriler	**Güç derecesi**
Priapizm alt tipini belirlemeye yardımcı olabilecek tanıyı oluşturmak için kapsamlı bir öykü alın.	Güçlü
Tanısal değerlendirmeye cinsel organların, perinenin ve karın bölgesinin fizik muayenesini dahil edin.	Güçlü
Laboratuvar testleri tam kan sayımı, kan hücresi diferansiyeli ile beyaz kan hücresi sayımı, trombosit sayımı ve pıhtılaşma profilini içerir. Öykü, klinik ve laboratuvar bulgularına bağlı olarak yönlendirilmiş ileri laboratuvar testleri yapılmalıdır. Priapizmli çocuklarda olası tüm nedenlerin eksiksiz bir değerlendirmesini yapın.	Güçlü

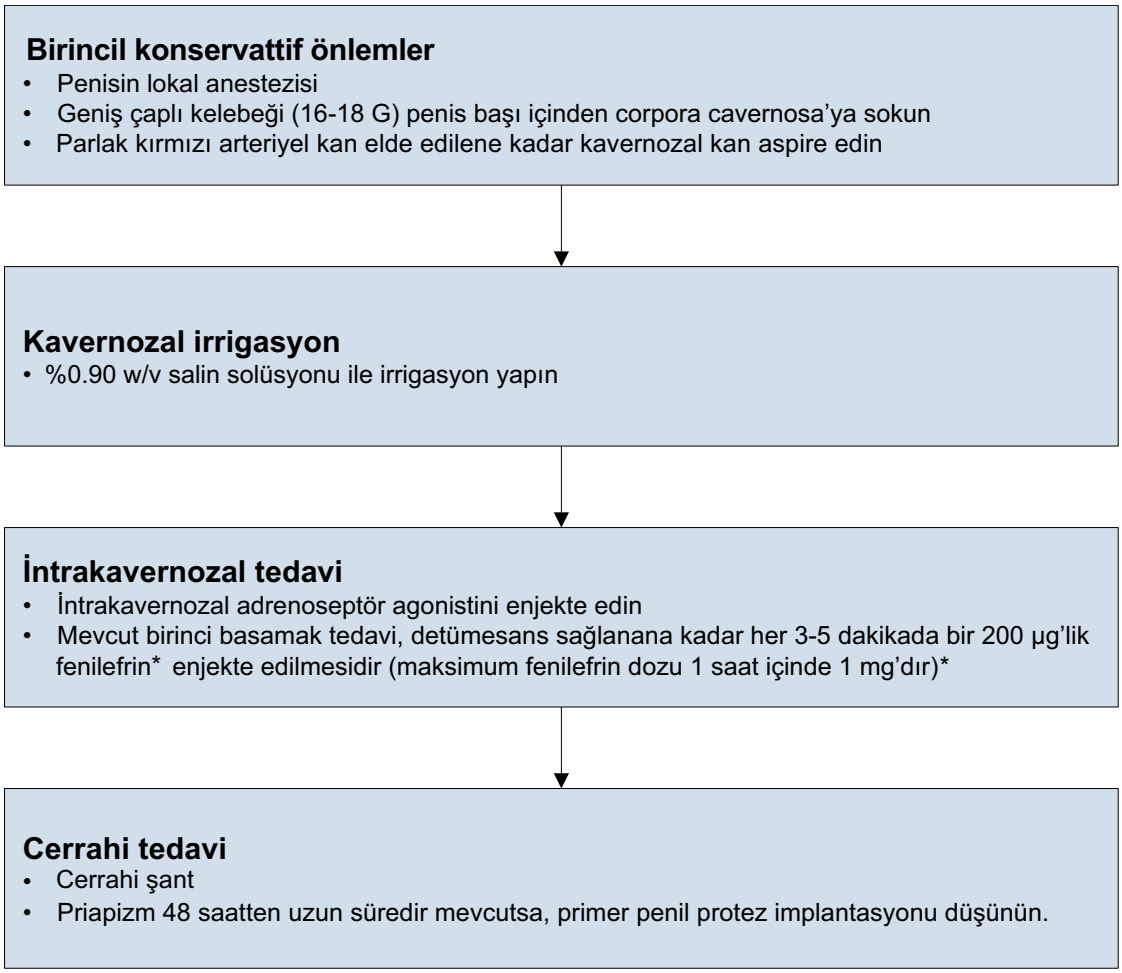
İskemik ve non- iskemik priapizmi ayırt etmek için penisten aspire edilen kandaki kan gazı parametrelerini analiz edin.	Güçlü
İskemik ve non- iskemik priapizmi ayırt etmek için aspirasyondan önce penisin ve perinenin renkli dupleks ultrasonunu yapın.	Güçlü
Uzamış iskemik priapizm veya refrakter priapizm vakalarında, düz kas canlılığını teyid etmek için ek olarak penisin manyetik rezonans görüntülemesi kullanılabilir.	Güçsüz
Non- iskemik priapizm tedavisi için embolizasyon planlandığında selektif pudendal arteriyogramı gerçekleştirin.	Güçlü

9.1.3 ***Hastalık yönetimi***

Akut iskemik priapizm tıbbi bir acil durumdur. Acil müdahale zorunludur ve basamak yaklaşımı izlemelidir. Herhangi bir tedavinin amacı, korporal düz kas fibrozunu ve ardından ED'yi önlemek için ağrısız penil detümesansı sağlamaktır.

Şekil 13: İskemik priapizmin tıbbi ve cerrahi tedavisi

Tedavi basamak şeklinde sıralıdır ve tedavi başarısız olursa hekimler bir sonraki aşamaya geçmelidir.



(*) Çocuklarda fenilefrin dozu azaltılmalıdır.Ciddi hipertansiyona neden olabilir ve kardiyovasküler hastalığı olan erkeklerde dikkatli kullanılmalıdır. Uygulama sırasında ve sonrasında bir saat boyunca tüm hastalarda nabız ve kan basıncının izlenmesi tavsiye edilir. Serebrovasküler hastalık öyküsü ve ciddi hipertansiyonu olan erkeklerde kullanımı kontrendikedir.

9.1.3.1 Tıbbi yönetim

Kanıt Toplama

Medikal tedaviye ilişkin bu literatür taramasında kullanılan ve soyut tarama sonucunda belirlenen çalışmalar Ek 1'deki tabloda sunulmaktadır. Bu çalışmaların çoğu, mevcut bir protokolü olmayan retrospektif vaka serile-

ridir. Ek olarak, değerlendirmeleri sırasında küçük çalışma örnekleri, kısa süreli takip veya hiç rapor edilmemiş sonuçların seçici olarak raporlanması, koşulların belirsiz tanımları, müdahaleler ve sonuçlar dahil olmak üzere çeşitli sınırlamalarla karşılaşıldı. Bu nedenle, klinisyenlere sağlam kanıtlara dayalı net öneriler sunmak mümkün değildir. Panelin sistematik incelemesine dahil edilen çalışmalara dayanarak, priapizmin tıbbi yönetimi, bildirildiğinde tıbbi tedaviye yanıt verenlerde cinsel işlev bozukluğu ve komplikasyon oranlarının çok yüksek olmadığı görülse de geniş bir etkinlik yelpazesi göstermektedir. Aşağıda tartışılan cerrahi yönetim çalışmalarına dahil edilen hastaların çoğunun tıbbi yanıt vermeyenleri temsil ettiği vurgulanmalıdır. Bu tek kollu çalışmalarda cerrahi tedavide tanım gereği var olan seçim yanlılığı, tıbbi müdahalenin gerçek etkinliğinin tahmin edilmesini zorlaştırmaktadır.

9.1.3.1.1 Birinci basamak tedaviler

Dört saatten uzun süreli iskemik priapizmin birinci basamak tıbbi tedavileri, herhangi bir cerrahi tedaviden önce güçlü bir şekilde önerilir (LE: 4). Bunun aksine, 48 saatten sonra uygulanacak birinci basamak tedaviler, priapizmi sonlandırabilir ancak potens koruma açısından etkinlikler çok az olacaktır (LE: 4). Bunun, yaklaşık 48 saatlik doku hipoksisi [1309-1311] ile oluşmaya başlayan irreversbl düz kas nekrozu sonucu olması muhtemeldir. Bir in vitro priapizm modelinde, irreversbl düz kas hücresi disfonksiyonu nedeniyle fonksiyonel erektil dokunun iyileşmesinin olası olmadığı durumlarda terapötik müdahalenin etkin olma fırsatının ortaya çıkabileceği bir pencere aralığının olduğu gösterilmiştir [1307]. Bu bulguya paralel olarak, ortalama 66 ay boyunca başarıyla tedavi edilen ve takip edilen düşük akımlı priapizmli 50 hastadan oluşan bir seride, 48 saatten uzun süren priapizm hastalarında önemli bir ED riski olduğu gösterilmiştir. 1309].

Tarihsel olarak, egzersiz, boşalma, buz paketleri, soğuk banyolar ve soğuk su lavmanları dahil olmak üzere birkaç birinci basamak tedavi tanımlanmıştır [1304]. Bununla birlikte, bu tür önlemlerin yararına dair sınırlı kanıt vardır ve bunlar OHA hastalarında krizi alevlendirebilir. Tek başına bu konservatif önlemlerin başarı oranları nadiren bildirilmiştir. Örneğin küçük bir seride, soğuk su lavmanlarının on vakadan altısında detümesansı indüklediği bildirilmiştir [1338]. Başka bir çalışmada, 122 hastanın %24.5'i, penisin ve perinenin soğutulması ve yukarı merdiven çıkarak 6 saatten fazla süren priapik atakları takiben detümesans elde edildiği gösterilmiştir [1320]. Priapizmli OHA hastalarında, hasta yönetimini optimize etmek için üroloji ekibinin hematoloji ekibiyle yakın iş birliği içinde çalışması önerilir.

Parsiyel priapizm genellikle analjezik tedavi ile kendiliğinden düzelirken, cerrahi müdahaleye nadiren ihtiyaç duyulur [1339].

9.1.3.1.2 Penil anestezi/analjezi

Herhangi bir anestezi olmadan kan aspirasyonu ve sempatomimetik bir ajanın intrakavernöz enjeksiyonunu yapmak mümkündür. Ancak şiddetli penis ağrısı olduğunda anestezi gerekebilir. Anestezinin iskemik ağrıyı hafifletemeyeceği kabul edilirken, kutanöz anestezi sonraki tedavileri kolaylaştırır. Penil anestezi/sistemik analjezi için tedavi seçenekleri şunları içerir:

- dorsal sinir bloğu;
- çevresel penil blok;
- deri altı lokal penil şaft bloğu;
- oral sedasyon (pediatrik hastalar için).

9.1.3.1.3 Aspirasyon ± serum fizyolojik ile irrigasyon

4 saatten uzun süren bir priapizm epizodu için ilk müdahale, korpus kavernozum içindeki kompartman sendromu benzeri durumu gidermeyi mümkün kılmak için, korpus kavernozumlardaki kan stazını boşaltmayı sağlayacak kan aspirasyonundan oluşur (LE: 4). Kan aspirasyonu, 16 veya 18 G anjiyo-kateter veya kelebek iğne kullanılarak,glans penis veya proksimal penil şaftın lateral yüzüne perkütan yolla girilerek, intrakorporeal alanın drenajı ile gerçekleştirilebilir.(LE: 4).

Bazı klinisyenler drenajı hızlandırmak için aynı anda iki anjiyokateter veya kelebek iğne kullanılmasını ve aynı anda bir salin solüsyonu ile aspirasyon ve irrigasyon yapılmasını önermektedir [1320] (LE: 4). Aspirasyona parlak kırmızı, oksijenli kan aspire edilinceye kadar devam edilmelidir (LE: 4).

Çoğu vakada aspirasyon ve irrigasyon, sempatomimetik ajanların intrakavernozal enjeksiyonu ile kombine edilmiş olsa da birkaç vaka serisi birinci basamak tedavilerin sonuçlarını bildirmiştir, bu durum tek başına aspirasyon + irrigasyonun başarı oranı hakkında sonuçlar çıkarmayı zorlaştırmaktadır. Bir RKÇ'de, intrakavernozal enjeksiyona sekonder ve 6 saatten uzun süren iskemik priapizmli 70 hasta, aspirasyona ek olarak farklı sıcaklıklarda salin irrigasyonu ile tedavi edilmiştir [1320]. Yazarlar, kan aspirasyonundan sonra 10°C'lik bir salin infüzyonu kullanılarak elde edilen optimum sonuçlarla %85'lik bir başarı oranı bildirdiler.

Bu yaklaşımın priapizmde detümesansı sağlama oranı %30 kadardır. Aspirasyonun ardından salin intrakorporeal irrigasyonun tek başına aspirasyondan daha etkili olup olmadığını belirlemek için yeterli veri yoktur (LE: 4).

9.1.3.1.4 Aspirasyon ± serum fizyolojil ile irrigasyonun, farmakolojik ajanların intrakavernözal enjeksiyonu ile kombinasyonu

Bu kombinasyon şu anda iskemik priapizm tedavisi için standart yaklaşım olarak kabul edilmektedir [1304, 1340, 1341] (LE: 4). Farmakolojik ajanlar, sempatomimetik ilaçları veya alfa-adrenerjik agonistleri içerir. İntrakavernöz sempatomimetik ajanlar, fenilefrin, etilefrin, efedrin, epinefrin, norepinefrin ve %80'e varan çözünürlük oranına sahip metaraminol içerir [1304,1340,1342-1349] (LE: 2b). Tek başına intrakavernöz adrenalin enjeksiyonunun kullanımı da sporadik olarak bildirilmiştir [1350]. AUA'dan yapılan bir derlemede, intrakavernozal aspirasyon veya irrigasyon ile birlikte sempatomimetik ajan kullanımının, yalnızca sempatomimetik enjeksiyon uygulananlara göre %58'e oranla %77'lik bir detümesans oranına sahip olduğunu ortaya koymuştur [1341].

Fenilefrin

Adrenerjik agonistler, kavernozal düz kas ve arteriolardeki post-sinaptik α-1 -adrenerjik reseptörler üzerinde etki ederek vazokonstriksiyonu uyarıp, korpus kavernozumlara arteriel akışta azalma ve düz kas kasılmasına yol açarlar [1351]. Ayrıca, bu grup ilaçlar, β2-adrenerjik reseptör aktivitesini uyararak venöz drenajı da arttırırlar [1348].

Fenilefrin, intrakavernozal enjeksiyon olarak verildiğinde priapizmde detümesans oluşturmada etkili olduğu küçük vaka serilerinde gözlemlenen seçici bir alfa1-adrenerjik reseptör agonistidir [1348, 1352]. Fenilefrin, alfa-1-adrenerjik reseptör için yüksek seçiciliği nedeniyle, beta reseptör aracılı inotropik ve kronotropik kardiyak etkiler olmaksızın, tercih edilen ve önerilen adrenerjik agonist ilaçtır [1342,1346,1347] (LE: 4).

Fenilefrin normal salin içinde 100-500 µg/mL konsantrasyona seyreltilir. Genellikle her üç ila beş dakikada bir doğrudan korpus kavernozuma 200 µg verilir. Maksimum doz 1 saat içinde 1 mg'dır (LE: 4). Çocuklar ve ciddi kardiyovasküler hastalıkları olan hastalar için daha düşük bir konsantrasyon veya hacim uygulanabilir (LE: 4).

Küçük retrospektif vaka serilerinde [1346, 1347, 1353, 1354] daha yüksek dozlarda fenilefrin herhangi bir yan etki olmaksızın kullanılmıştır, ancak daha yüksek dozların etkinliğini kanıtlamak için daha fazla kanıta ihtiyaç vardır. Kavernozal düz kasta önemli miktardaki apoptozdan dolayı, konvansiyonel dozların başarısız olduğu durumlarda, yüksek fenilefrin dozlarının faydalı olma ihtimalinin düşük olduğunu ortaya koyan in vitro veriler mevcuttur [1355].

Fenilefrinin potansiyel kardiyovasküler yan etkileri vardır [1304, 1340, 1342, 1343, 1346, 1347] ve enjeksiyondan sonra 1 saat boyunca her on beş dakikada bir kan basıncının ve nabzın izlenmesi önerilir. Bu, özellikle önceden kardiyovasküler hastalıkları olan yaşlı erkeklerde önemlidir. Enjeksiyondan sonra, ponksiyon bölgesi komprese edilmeli ve ilaç dağılımını kolaylaştırmak için korpus kavernozuma masaj yapılmalıdır.

İntrakavernöz fenilefrinin (ve diğer sempatomimetik ajanların) tedaviyle ilişkili potansiyel yan etkileri baş ağrısı, baş dönmesi, hipertansiyon, refleks bradikardi, taşikardi- çarpıntı ve sporadik subaraknoid kanamayı içerir [380]. Sempatomimetik ajanların intrakavernöz uygulaması sırasında kan basıncı ve nabız takibi yapılmalıdır.

İntrakavernöz sempatomimetik ajan uygulanmasının hipertansiyona neden olabileceği göz önüne alındığında, Panel, bu farmakolojik ajanların priapizm için kullanımını takiben önemli kardiyovasküler ve nörolojik komplikasyonlara ilişkin vaka raporlarından dolayı, bu ajanların malign veya kontrolsüz hipertansiyonu olan hastalarda kontrendike olduğu kanısındadır [1343, 1356, 1357]. Benzer şekilde, sempatomimetik ajanların monoamin oksidaz inhibitörleri ile birlikte verildiğinde hipertansif krize neden olduğunu gösteren veriler vardır, bu nedenle bu ilaçlar birlikte kullanılmamalıdır [1358] (LE: 4).

Etilefrin

Etilefrin hem alfa hem de beta adrenerjik reseptörleri doğrudan uyaran bir adrenerjik agonisttir [1341]. Priapizm tedavisinde etilefrin kullanımını tanımlayan literatürün çoğu OHA'lı erkeklerle ilgilidir, ancak iyatrojenik nedenlere sekonder priapizm için yararlarını bildiren küçük retrospektif vaka serileri vardır [1359, 1360]. Etilefrin, 1-2 mL normal salin içinde 2,5 mg konsantrasyonda intrakavernöz enjeksiyon yoluyla uygulanan en yaygın ikinci sempatomimetik ajandır [1343] (LE: 3).

Metilen mavisi
Metilen mavisi, guanilat siklaz inhibe ederek endotel aracılı kavernöz düz kas relaksasyonunu potansiyel olarak inhibe eder. Küçük retrospektif vaka serileri, farmakolojik olarak indüklenen kısa süreli priapizmin tedavisinde başarılı kullanımını bildirmiştir [1361, 1362] (LE: 3). Metilen mavisi, 50-100 mg [1361], intrakavernöz olarak uygulandıktan sonra ve beş dakika beklenip, aspire edilir. Bu arada penise beş dakika kompresyon uygulanır [1362]. Tedaviye bağlı yan etkiler arasında geçici bir yanma hissi ve peniste mavi renk değişikliği yer alır.

Adrenalin
Adrenalin hem alfa-adrenerjik reseptör agonisti etki gösterir hem de alfa-adrenerjik reseptör aktivitesi ortaya çıkartır. Vazoaktif ajanların intrakavernöz enjeksiyonuna bağlı iskemik priapizmli hastalarda intrakavernozal adrenalin (2 mL 1/100.000 adrenalin solüsyonu 20 dakikalık bir süre içinde beş defaya kadar [1350]) kullanılmıştır. Sınırlı literatür verileri [1350, 1363], adrenalinin kısa süreli priapizmde detümesans sağlayabildiğini, küçük bir vaka serisinde ise tek bir enjeksiyondan sonra %50'nin üzerinde bir başarı oranı, tekrarlanan enjeksiyonlarla %95'lik bir genel başarı oranı belirleneceği bildirilmektedir [1350,1363] (LE: 3).

β-2-agonistler
Oral terbutalin, minör beta-1 etkileri ve bir miktar alfa-agonist aktivitesi olan bir beta-2-agonistidir. Etki mekanizması henüz tam olarak anlaşılmamasına rağmen, vazoaktif ajanların intrakavernöz enjeksiyonundan sonra 2,5 saatten fazla süren uzun süreli ereksiyonları tedavi etmek için 5 mg'lık bir doz önerilmiştir [1364-1366] (LE: 1b). Terbutalinin ana kullanımı, tekrarlayan uzun süreli ereksiyon ataklarının önlenmesi içindir. Terbutalin, koroner arter hastalığı, artmış intravasküler sıvı hacmi, ödem veya hipokalemisi olan hastalarda dikkatle verilmelidir [1366]. Çok merkezli tek bir prospektif çalışmada, başka bir beta-2-agonisti olan salbutamolün, erektojenik ajanların intrakavernöz enjeksiyonundan sonra uzun süreli ereksiyon (3 saatten fazla) vakalarının %34'ünde detümesansı indüklediği bildirilmiştir [1367]. Bununla birlikte, iskemik priapizm tedavisi için oral salbutamol önermek için daha sağlam verilere ihtiyaç vardır.

Anti-trombotik ajanlar
Ramstein ve ark. fenilefrinli ve fenilefrinsiz korporal aspirasyon uygulanan hastalarda antitrombotik tedavi (tek doz subkutan heparin veya 325 mg aspirin) kullanımına ilişkin retrospektif veriler bildirmiştir. Antitrombotik tedavi, aspirasyonu takiben daha sonraki priapizm epizodlarında anlamlı bir azalma ve aspirasyonun başarısız olduğu olgularda T-şant başarısına etkili olmaktadır. Bununla birlikte, bu bulgular küçük bir kohort grubuna (n = 18) dayanmaktadır. Antitrombotik tedavinin dozları ve türleri heterojendir ve priapizm epizodlarının kesin zamanlaması tam olarak ölçülememiştir. Bu durumda, iskemik priapizm tedavisinde tedavi veya ek tedavi için antitrombotik ajanların önerilmesinden önce daha ileri prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır [1368].

Tablo 37: İskemik priapizmin tıbbi tedavisi

Drug	Doz/Kullanım talimatları
Fenilefrin	· Her 3-5 dakikada bir 200 µg intrakavernöz enjeksiyon. · Maksimum doz 1 saat içinde 1 mg'dır. · Çocuklarda ve ciddi kardiyovasküler hastalıkları olan hastalarda daha düşük dozlar önerilir.
Etilefrin	· 1-2 mL normal salin içinde 2,5 mg konsantrasyonda intrakavernozal enjeksiyon.
Metilen mavisi	· 50-100 mg intrakavernöz enjeksiyon, 5 dakika latent süre. Daha sonra aspire edilir ve penis 5 dakika daha kompresyon uygulanır.
Adrenalin	· 20 dakikalık bir süre içinde beş defaya kadar 2 mL 1/100.000 adrenalin solüsyonunun intrakavernöz enjeksiyonu.
Terbutalin	· Vazoaktif ajanların intrakavernöz enjeksiyonundan sonra 2,5 saatten uzun süren priapizm için 5 mg oral uygulama.

Orak hücre hastalığına bağlı priapizm tedavisi
Panel, orak hücre hastalığına bağlı priapizmin genel tedavisi hakkında sistematik bir inceleme yaptı. Ancak, yalnızca OHA olan hastalar üzerinde az sayıda çalışma yapılmış olup mikst popülasyonlar üzerinde yapılan çalışmalarda da genellikle OHA hastaları hakkında ayrı veriler rapor edilmemiştir. Hasta özelliklerinin, müdahalelerin, sonuçların net ve sistematik olarak bildirilmesi eksik ve çalışmalarda eğer rapor edilmişse takip süresi arasında önemli ölçüde farklılık bulunmaktadır. Genel olarak, yüksek kaliteli, kanıta dayalı öneriler için çalışmaların kalitesi düşük olarak kabul edildi.

Acil müdahale şarttır (KD: 4) ve genel yaklaşım, diğer iskemik priapizm vakaları için tarif edilene benzer şekildedir ve bir hematolog ile koordine edilmelidir [1355,1369,1370] (KD: 4).

Bununla birlikte, diğer hematolojik bozukluklarda olduğu gibi, başka terapötik müdahalelerin de uygulanması gerekebilmektedir [1369-1371]. OHA ile ilişkili priapizm için özel önlemler, hastayı aspirasyon ve irrigasyon için hazırlarken intravenöz hidrasyon ve narkotik analjeziyi içermektedir. Bunlara ilaveten, ek oksijen uygulaması ve bikarbonat ile alkalizasyon yararlı olabilir [1321,1355].

Akut priapizmli tüm OHA hastalarında hemoglobin S (HbS) yüzdesi ölçülmelidir. Oksijenin dokuya iletimini arttırmak amacıyla kan değişimi de önerilmiştir [1372]. Transfüze edilen kan, orak hücre hemoglobin negatif ve Rh ve Kell antijeni uyumlu olmalıdır [1373]. Bununla birlikte, kan değişiminin kendisinin priapizmi çözmeye yardımcı olup olmadığına yönelik kanıtlar yetersizdir. Sistematik bir incelemede ortalama detümesans süresinin konvansiyonel tedavi ile sekiz güne kıyasla, değişim transfüzyonları ile on bir gün olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, kan transfüzyonunun bir sonucu olarak 9 ASPEN sendromu vakası (orak hücre hastalığı, priapizm, kan değişimi ve nörolojik olaylar birlikteliği) görülmüştür [1374].

Konsensüs önerisi: OHA hastalarında iskemik priapizm için birincil tedavi olarak kan değişimi kullanılmamalıdır.
Birkaç raporun kan değişimi transfüzyonunun ciddi nörolojik sekellerle sonuçlanabileceğini öne sürmesine karşın [1374], OHA ile ilişkili priapizmi olan 10 hastadan oluşan bir seri, kan değişimi yapmanın güvenli olduğunu göstermiştir [1372]. Bu nedenle bu hasta grubunda OHA kaynaklı semptomların olması durumu dışında kan değişimi rutin olarak birincil tedavi olarak önerilmemektedir (KD: 4). Bununla birlikte, tıbbi tedavinin başarısız olduğu hastalarda, cerrahiden önce genel anestezinin güvenli bir şekilde uygulanabilmesi için transfüzyon gerekebilmektedir [1375].

9.1.3.2 Cerrahi yönetim
Kanıt toplama
Cerrahi tedavi için belirlenen çalışmaların çoğunun retrospektif olduğu ve randomize olmadığı görülmektedir. Mevcut raporların önemli bir kısmı da genellikle düşük hasta sayılarını içeren (<20) bir veya iki belirli cerrahi prosedür tipini bildiren vaka serileridir (Ek 2). Çalışmalar, önceden konservatif tedavi görmüş hastaların oranı, ilk başarının raporlanması ve takip süresi dahil olmak üzere geniş bir veri çeşitliliği göstermektedir. Cerrahi komplikasyonlar da tutarlı bir şekilde bildirilmemiştir. Sistematik incelemelere dair raporlar priapizmin düzelmesi, cinsel işlev durumu ve cerrahi komplikasyonlara dair sonuçları içermektedir. Bununla birlikte, verilerin heterojenliği nedeniyle, başarı oranlarının ve uzun vadeli sonuçların doğrudan karşılaştırılması konusunda dikkatli olunmalıdır.

9.1.3.2.1 İkinci basamak tedaviler
İkinci basamak müdahale tipik olarak refrakter veya gecikmiş iskemik priapizm için penil şant cerrahisi ve penil implant yerleştirilmesi şeklindeki cerrahi müdahaleyi ifade etmektedir ve yalnızca diğer konservatif tedavi seçenekleri başarısız olduğunda düşünülmelidir (KD: 4). Birinci basamak tedaviden sonra ameliyata geçmeden önceki zaman aralığını ayrıntılı olarak gösteren bir kanıt yoktur, ancak cerrahi müdahale öncesinde bir saat süreyle birinci basamak tedavi uygulanması ve detümesans durumunun oluşmaması halinde cerrahi girişime geçilmesi düşünülebilir (KD: 4).

Devamlılık gösteren kavernozal sertlik, kavernozal asidoz, anoksi, şiddetli glukopeni, penil renkli doppler ultrason ile kavernozal arter akışının olmaması ve yüksek intrakorporal basıncın da dahil olduğu bir dizi klinik gösterge birinci basamak tedavinin başarısız olduğunu göstermektedir [1376]. İskemik durumdaki penisin renkli doppler ultrasonu da bu durumun belirlenmesi açısından yardımcı olabilir, ancak ereksiyonun tümesans fazında kan akışının devam edebileceğine dikkat edilmelidir [1377] (KD: 4).

9.1.3.2.1.1 Penil şant ameliyatı
Penil şant cerrahisi, korpus kavernozumdan iskemik kan için bir çıkış oluşturmayı ve böylece bu yapılar içinde normal dolaşımın yeniden yapılanmasını sağlamayı amaçlar. Şant bu şekilde tunika albuginea, glans, korpus spongiosum veya bir vende kanın boşalması için bir açıklık oluşturmaktadır (Tablo 37) [1304,1340, 1378].

Şant prosedürünün tipi, cerrahın tercihine ve prosedüre aşinalığına göre seçilir. Proksimal şant düşünülmeden önce distal şant prosedürlerinin denenmesi alışılagelmiştir (KD: 4). Düz kas nekrozunu teşhis etmek için gadolinyumla güçlendirilmiş penil MRG [1336] ve kavernozal düz kas biyopsisi kullanılmaktadır (nekroz varlığı şantın muhtemelen başarısız olacağını düşündürür) ve refrakter veya sebat eden (> 48 saat) vakalarında

hemen penil protez yerleştirilmesine karar verilmesi ve hasta bilgilendirilmesi konusunda yardımcı olabilmektedir (bkz: alt bölüm).

Penil rijiditenin doğrudan gözlemlenmesi veya tekrarlanan testlerle (örn. kavernöz kan gazı analizi) cerrahinin başarısını değerlendirmek önem arz etmektedir (KD: 4) [1304, 1340, 1379, 1380]. Penil renkli US kullanımı iskemik durumdan sonra dekompresyonu takip eden hiperemik (reperfüzyon) periyot nedeniyle uygun bilgi vermeyebilir [1377].

Uzun süreli priapizm epizodlarını takiben şant cerrahisi geçiren erkeklerde erektil fonksiyonun düzelme oranları düşüktür ve priapizm süresi, ameliyat öncesi erektil durum ve yaşla doğrudan ilişkilidir [1379-1381]. Erektil fonksiyonu korumak için şant cerrahisine kadar geçen priapizm süresinin ne kadar olduğu yüksek düzeyde kanıt içeren çalışmalara dayanmamaktadır. İskemik priapizm, başlangıcından sonraki 24 saat içinde düzelirse, hastaların %78-100'ünün spontan fonksiyonel ereksiyonları (PDE5 inhibitörü kullanımı olsun veya olmasın) yeniden kazandığı bildirilmiştir. Buna karşılık, diğer çalışmalar, 36-48 saatten fazla süren priapizmin, daha kötü sonuçlar (ED> %90) ile birlikte, kavernozal düz kas üzerinde hem yapısal hem de işlevsel etkilere yol açtığını göstermiştir [1379, 1382]. Genel olarak, bu zaman periyodundan (36-48 saat) sonra yapılan şant prosedürleri, erektil fonksiyon üzerinde herhangi bir yararlı etki olmaksızın sadece ağrıyı sınırlamaya hizmet edebilmekte ve bu durumda erken protez yerleştirilmesi düşünülebilmektedir [1311,1383].

Dört şant prosedürü kategorisi bildirilmiştir [1304, 1341, 1378, 1383]. Sınırlı mevcut veriler, sonuçlara dayalı olarak herhangi bir prosedürün diğerine karşı önerilmesini engellemektedir, ancak distal şantlar daha az invazivdir ve daha düşük postoperatif ED oranları ile ilişkilidir ve bu nedenle tercih edilen ilk cerrahi müdahale olarak önerilmektedir (Tablo 37) (KD: 4).

Perkütan distal (korpora-glanuler) şantlar
Winter'ın prosedüründe, glans penis ile her bir korpus kavernozum arasında bir fistül oluşturmak için bir Trucut biyopsi iğnesi kullanılmaktadır [1304, 1318, 1341, 1377, 1384] (KD: 3). Ameliyat sonrası sekel gelişimi nadirdir [1385]. Winter şantının uygulanması kolaydır, ancak distal şant oluşturulmasında en az başarılı operasyon olarak bildirilmiştir [1380]. Bunun nedeni Trucut iğnesinin çapının sadece 1,6 mm (14-18 g) olması ve bu nedenle post-iskemik hiperemiden dolayı artan kan akışının karşılanamaması nedeniyle zayıf drenaj ve artmış intrakavernöz basınç nedeniyle şantın erken kapanması durumudur [1377].

Ebbehoj'un tekniği, perkütan yolla birkaç kez 11 numaralı bistüri ile glans ve korpus kavernozumun her bir ucu arasında çoklu tunikal insizyon pencereleri yapmayı içermektedir [1304, 1341, 1377,1386,1387] (KD: 3).

T-Şant uygulaması, üretral meatusun hemen lateralindeki glans penis alanından 10 numara bir bistüri ile bilateral olarak korpus kavernozuma girilmesini içeren bir cerrahi prosedürdür. Bistüri daha sonra üretral meadan 90° uzaklaşacak şekilde (lateral tarafa) döndürülür ve geri çekilir [1304, 1341, 1377,1388] (KD: 3). İşlem başarısız olursa, prosedür karşı tarafta da tekrarlanmalıdır. T-şant uygulamasını glanstan korpus kavernozuma yerleştirilen 8/10 boyutunda bir Hegar dilatatörü ile gerçekleştirilecek bir tünel prosedürü takip edebilir ve bu uygulama üretral yaralanmayı önlemek için US kılavuzluğunda da yapılabilir [1388]. Detümesansın ardından glanstaki cerrahi giriş alanları sutürize edilir. Priapizm süresi >48 saat olan hastalarda 7 mm metal sonda veya 7/8 Hegar dilatatör ile kavernozal tünel açılması gerekmektedir. Tünel açma, korpus kavernozumun proksimal drenajı ile distal ve proksimal şantların faydalarını birleştirmesi ve korpus kavernozumda göllenmiş kirli kanın profibrotik etkisini azaltması açısından potansiyel olarak çekici bir prosedürdür [1381,1383,1388].

Açık distal (korpora-glanuler) şantlar
Al-Ghorab'ın prosedürü, glans penis yoluyla distal tunika albugineadan dairesel ve konik olarak yapılan açık bilateral eksizyonu ve ardından emilebilir sütürler ile glansın kapatılmasını içerir. Glans üzerinde uygulanacak enine bir kesi, arteriyel kan akışını distal derin dorsal arterlerin glansta uzunlamasına seyir etmesi nedeniyle tehlikeye atabilmektedir [1304,1341,1377,1389-1391] (KD: 3).

Burnett'in tekniği (Yılan manevrası), Al-Ghorab corpora-glanuler şantın bir modifikasyonudur. Bu metot orijinal Al-Ghorab glanüler eksizyonu üzerinden her korpus kavernozumun distal ucuna bir 7/8 Hegar dilatörünün retrograd olarak yerleştirilmesi işlemini içermektedir. Dilatatörün korpus kavernozumdan çıkarılmasından sonra, manuel olarak penisin proksimalden distale doğru sıkıştırılmasıyla kan tahliyesi kolaylaştırılır. Detümesanstan sonra penis başı Al-Ghorab prosedüründe olduğu gibi kapatılır [1304,1341,1377,1392,1393] (KD: 3). Bildirilen komplikasyonlar arasında yara enfeksiyonu, penil cilt nekrozu ve üretrokutanöz fistül yer almaktadır [1393].

Tablo 38: İskemik priapizmde distal şant işlemleri

Bilimsel Çalışma	N: (şant/ şant + tünel açma)	Priapizm süresi (şant/ şant + tünel açma)	Ameliyat türü	Detümesans oranı (şant/şant + tünel açma)	Ameliyat sonrası ED oranı (şant/şant + tünel açma)
Ercole ve ark. [1389]	7(7/0)	2,6 g / Uygulanmadı	Al-Ghorab	%100/ Uygulanmadı	%57 / Uygulanmadı
Macaluso ve ark. [1385]	12(12/0)	58 sa / Uygulanmadı	Winter	%100/ Uygulanmadı	%17/ Uygulanmadı
Nixon ve ark. [1380]	14(14/0)	42 sa / Uygulanmadı	Winter	%14/ Uygulanmadı	%90 / Uygulanmadı
Lund ve ark. [1387]	18(18/0)	20 saatten 8 aya kadar/ Uygulanmadı	Ebbehoj	%61/ Uygulanmadı	%39 / Uygulanmadı
Brant ve ark. [1388]	13(6/7)	50 sa/80 sa	T-şant/T-şant + tünel açma	%46 / %92	%16 / %57
Segal ve ark. [1393]	10(0/10)	Uygulanmadı /60 sa	Al-Ghorab + tünel açma	Uygulanmadı /%80	Bulunmuyor/ /%40
Zacharakis ve ark. [1383]	45 (0/45)	Uygulanmadı /96 sa	T-şant + tünel uygulaması	Uygulanmadı %/64	Bulunmuyor/ /%93
Ortaç ve ark. [1381]	19(6/13)	48 sa / 70 sa	T-şant/T-şant + tünel uygulaması	%31 / %94	%83 / %85
Özet	138(63/75)	52 sa / 76 sa		%60 / %82	%50 / %68

ED = erektil disfonksiyon; sa = saat; g = gün

Açık proksimal (korpora-spongiosal) şantlar

Quackles'ın tekniğinde trans-skrotal veya perineal bir yaklaşım kullanılmaktadır. Bu teknik bir proksimal açık şant tekniği olup, korpus kavernozum ile korpus spongiozum arasında bir bağlantı oluşturmaktadır. Bu teknik sonrasında sık görülen komplikasyonlar; üretro-kavernöz fistül, üretral darlık ve kavernozittir [1304, 1341, 1378, 1394]. Korpus spongiosum bulbusuna uygulanacak perineal yaklaşımla üretral yaralanma riski daha düşüktür (KD: 3). Proksimal şantlar daha invaziv olup, bu şantlarda ED oranlarının daha yüksek olduğu belgelenmiştir [1376].

Peno-skrotal dekompresyon

Son zamanlarda yüksek başarı oranları ile glansı korumayı amaçlayan bir proksimal dekompresyon tekniği tanımlanmıştır. Bu teknik, bir aspiratör ucu kullanılarak proksimal ve distal tünel uygulaması ile birlikte proksimal korpus kavernozumun açılmasına dayanmaktadır [1395]. 25 hastadan oluşan bir kohort çalışması incelendiğinde; 12'sinin daha önce korpora-glanüler şant ameliyatı geçirmiş olduğu görülmüş ve tek taraflı penoskrotal dekompresyonu olan 25 hastanın ikisinde nüks gözlenmiştir. Takip verileri olan 15 hastanın %40'ında ED bulunmuştur. PSD, her ne kadar umut verici bir teknik olarak görülse de dirençli priapizm vakalarında, penil kısalma ve protez enfeksiyonu gibi komplikasyonlar nedeniyle cerrahi sonuçları olumsuz olarak etkileyebilmekte ve penil protez yerleştirilmesini daha da geciktirebilmektedir.

Anti-trombotik ajanlar

Şant prosedürleri, tunika albuginea boyunca kesi yapılmasını gerektirir ve kollajeni penil kandaki pıhtılaşma faktörlerine maruz bırakarak kan pıhtılaşma kaskadını aktive etmektedir. Priapizm tablosunun düzelmesini kolaylaştırmak için perioperatif anti-koagülan tedavi uygulaması savunulmaktadır. Başarısız sonuçlanmış aspirasyon işlemi sonrasında peri-prosedürel anti-trombotik tedavi almayan grupla karşılaştırıldığında peri-prosedürel antitrombotik tedavi (preoperatif 325 mg asetilsalisilik asit, intraoperatif 5000 IU heparin ve postoperatif 5 gün boyunca 81 mg asetilsalisilik asit ve 75 mg klopidogrel) uygulanan şant grubunda priapizm rekürrensinde %84 azalma görülmüştür [1368].

Ven anastomozları/şantları

Grayhack'in prosedüründe safen ven, femoral venin birleşiminin altında mobilize edilir ve bu damarla uçtan uca korpus kavernozum üzerine anastomoz oluşturulmaktadır. Venöz şantlar safenofemoral trombüs oluşumu ve pulmoner emboli nedeniyle komplike olabilmektedirler [1304,1341,1396-1398] (KD: 3).

Acil penil protez implantasyonu

Penil implantasyon cerrahisi ile ilgili literatür Ek 3'te gösterilmiştir. Burada tanımlanan çalışmalar esas olarak geriye dönük randomize olmayan vaka serileridir ve bir çalışma dışında tüm hastalarda, hastalara önceden cerrahi olmayan tedavi uygulanmıştır. Takip süresi değişken olmakla birlikte, tüm çalışmalarda priapizm düzelme oranı, cinsel fonksiyon ve cerrahi yan etkiler tanımlanmıştır.

Refrakter, tedaviye dirençli, akut iskemik priapizm veya 48 saatten uzun süren epizodlar genellikle uzun vadede önemli penil deformite ile birlikte tam ED ile sonuçlanır. Bu durumlarda acil penil protez cerrahisi önerilmektedir [1399-1402] (KD: 3).

Korporal fibrozis varlığında gecikmiş protez cerrahisinin zorluk ve komplikasyonlarından kaçınmak için bükülebilir bir penil protezin hemen yerleştirilmesi tavsiye edilir. Erken penil protez implantasyonunu tehlikeye atabilecek potansiyel komplikasyonlar arasında distal erozyon ve enfeksiyonun yanında [1399, 1401] düşük oranda revizyon cerrahisi de [1399] yer almaktadır. Erken cerrahi ayrıca penis uzunluğunu ve kalınlığını koruma ve kavernozal fibrozis nedeniyle penis eğriliğini önleme fırsatı sunmaktadır. Protez, daha sonraki bir tarihte şişirilebilir bir protezle değiştirilebilir, bu da implant silindirlerinin büyütülmesine olanak sağlayabilmektedir [1403].

Akut iskemik priapizmli erkeklerde hemen penil protez implantasyonu için net bir endikasyon yoktur, ancak bu seçenek gecikmiş veya refrakter priapizmli erkeklerde düşünülebilir (bkz.alt bölüm [1340]).

Konsensüs tavsiyesi [1304] (KD: 4):
Göreceli endikasyonlar şunları içermektedir:

- 48 saatten uzun süredir var olan iskemi;
- Gecikmiş priapizmde (> 48 saat) aspirasyon uygulaması sonrasında başarısızlık ve sempatomimetik intrakavernöz enjeksiyonlar;
- Manyetik rezonans görüntüleme veya kavernozal düz kas nekrozunun kavernozal biyopsi ile kanıtı [1304, 1399] (KD: 4);
- Uygulanan şant prosedürünün başarısızlığı (gecikmiş vakalarda [> 48 saat] olsa da şant cerrahisinden önce implantasyon düşünülebilir);
- Şant ameliyatı geçirmiş hastalarda dirençli priapizm.

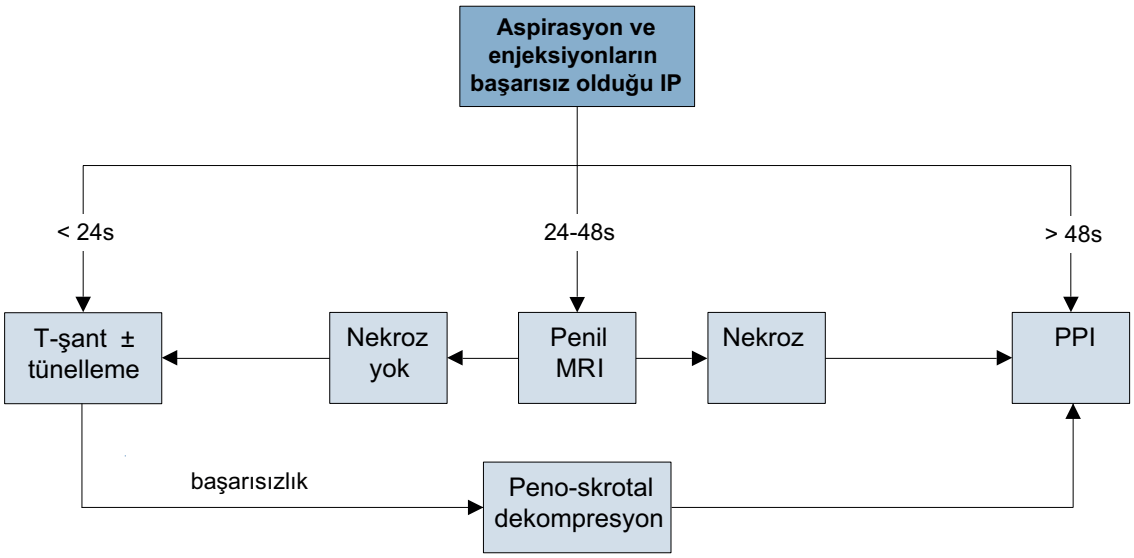
İmplantasyon için en uygun zaman, priapizm epizodundan sonraki ilk üç haftadır [1311, 1376, 1404]. Şant ameliyatı yapılmışsa, ödemin azalması, yara iyileşmesi ve protez enfeksiyon riskinin azaltılmasına izin vermek için penil protez implantasyonu daha da geciktirilebilir. Bu bekleme süresi boyunca fibrozis ve penis kısalmasını önlemek için bir vakum cihazı kullanılabilir [1405].

Hangi tip implantın yerleştirileceğine ilişkin karar, hastanın uygunluğuna, cerrahların deneyimine ve ekipmanın bulunabilirliğine ve maliyetine bağlıdır. Bükülebilir ve şişirilebilir penil protezlerin etkinlik ve komplikasyon oranlarını karşılaştıran randomize bir çalışma yoktur. Priapizm tablosu sonrası protez uygulanan hastalarda elektif penil protez uygulananlara göre daha yüksek enfeksiyon oranı olmasına rağmen, motivasyonu iyi olan ve işlem öncesi danışmanlık verilen hastalarda, sıklıkla semi-rijit implantı daha uygun olsa da bu hastalara erken dönemde şişirilebilir penil protez implantasyonu da gerek implantasyon işlem kolaylığı gerek ameliyat süre kısalığı ve buna bağlı olarak protez enfeksiyonu riski azaltması nedeniyle uygulanabilmektedir. Şişirilebilir penil protezin erken uygulaması ilgili bir başka sorun da fibröz bir kapsülün oluşmasını ve sonrasında büzülmesini önlemek için hastanın cihazı hemen işlevsel konuma sokma gerekliliğidir. Şişirilebilir bir penil protezin erken işlevselliği, penis eğriliğini ve kısalmasını önler [1311].

İskemik priapizm sonrası akut olmayan sekel cerrahisi
İskemik priapizmden sonra, kavernozal doku nekrozu ve bunun sonucunda penil skarlaşma, megalofallik deformiteler, penis kısalması ve nadiren penis kaybı ile sonuçlanan fibrozis gibi yapısal değişiklikler meydana gelebilmekte [1378, 1399,1406,1407] ve erektil disfonksiyon da sıklıkla gözlenmektedir [1304,1408]. Ne yazık ki, penil detümesansa yönelik uygulanan görünüşte başarılı birinci veya ikinci basamak tedaviye rağmen bu sonuçlar yine de ortaya çıkabilmektedir.

Penil protez implantasyonu, şiddetli ED'si olan OHA hastalarında genellikle endikedir, çünkü PDE5 inhibitörleri ve intrakavernöz enjeksiyonlar gibi diğer terapötik seçeneklerden daha fazla priapizm olayına neden olabilme potansiyelleri nedeniyle kaçınılmaktadır [1304, 1340]. Şiddetli korporal fibrozis durumlarında, yerleştirilme kolaylığı ve daha az dilatasyon gereksinimi nedeniyle dar tabanlı protez cihazları tercih edilmektedir [1399] (KD: 3). Komplike deformitelerin eşlik ettiği penil bozulma ve hatta penil doku kaybı ile sonuçlanan şiddetli priapizm sonrası cerrahi teknikte değişiklik yapılması gerekebilmektedir. Çoklu korporotomiler, korporal ekskavasyon, optik korporotomi- Shaeer tekniği, Carrion-Rosello kavernotomu ile dilatasyon, Uramix veya Mooreville kavernotom, skar dokusunun çıkarılması ve küçük çaplı protez kullanımı veya eşzamanlı protez implantasyonu planlanması durumunda greft kullanılarak penis rekonstrüksiyonu yapılabilmektedir [1382,1409] (KD: 3). Penil protezin erken implantasyonu, daha düşük enfeksiyon oranları ile ilişkilidir (%6-7'ye karşı %19-30). Geç implantasyon ile karşılaştırıldığında peniste kısalma (%3'e karşı %40) ve revizyon gereksinimi (%9' a karşı %27) erken implantasyonda daha düşüktür. Erken implantasyon için genel memnuniyet oranı (%96), geç implantasyona (%60) göre daha yüksek bulunmuştur [1311] (Ek 4).

Şekil 14: Priapizmin cerrahi tedavisinde algoritma



IP = iskemik priapizm; MRI = Manyetik rezonans görüntüleme; PPI = penil protez implantasyonu.

9.1.4 İskemik priapizmin tedavisi için kanıtların özeti

Kanıt özeti	Kanıt Düzeyi
İskemik priapizm için acil müdahale zorunludur.	2b
Tedavinin amacı ağrısız penil detümesansı sağlamak ve korpus kavernozumun kronik fibrozisini önlemektir.	3
Erektil fonksiyonun korunması, iskemik priapizm süresi, yaş ve preoperatif ereksiyon durumu ile doğrudan ilişkilidir.	2b
Fenilefrin, diğer ilaçlara kıyasla kardiyovasküler sistemdeki olumlu güvenlik profili nedeniyle önerilen ilaçtır. Fenilefrin genellikle 100-500 pg/mL konsantrasyonda serum fizyolojik içinde seyreltilir ve her üç ila beş dakikada bir 200 pg dozlarda doğrudan korpus kavernozuma verilir. Bir saat içinde verilebilecek maksimum dozaj 1 mg'dır. Kardiyovasküler riski yüksek olan hastalara daha düşük dozlar verilmelidir. Hastanın takibi şiddetle tavsiye edilir.	2b
Gadolinyum destekli MRG, gecikmiş veya dirençli priapizm vakalarında düz kas nekrozunu teşhis etmek için faydalı olabilir.	3
Şant prosedürleri, priapizmi çözmede ve ağrının giderilmesinde etkilidir. Bir şant türünün diğerine üstünlüğü konusunda net bir öneri verilemez. Distal şantlar daha az invazivdir ve daha düşük erektil disfonksiyon oranı ile ilişkilidir.	2b
Ameliyat öncesi ve sonrası antikoagülan profilaksi (ameliyat öncesi 325 mg asetilsalisilik asit, ameliyat sırasında 5.000 III heparin ve ameliyat sonrası beş gün boyunca 81 mg asetilsalisilik asit ve 75 mg klopidogrel) priapizmin tekrarını önleyebilir.	3
Erektil disfonksiyon, uzun süreli vakalarda veya iskemik priapizmde neredeyse kaçınılmazdır. Penis protezinin erken implantasyonu, geç implantasyona kıyasla daha düşük enfeksiyon oranları ve komplikasyonları ile ilişkilidir.	2b

9.1.5 İskemik priapizm tedavisi için öneriler

Öneriler	Güç derecesi
İskemik priapizm yönetimine mümkün olduğu kadar erken (4 ila 6 saat içinde) başlayın ve aşamalı bir yaklaşım izleyin.	Güçlü
İlk olarak, korpus kavernozumu penil aspirasyonla dekomprese edin ve taze kırmızı kan elde edilene kadar yıkayın.	Güçlü
Vazoaktif ajanların intrakavernöz enjeksiyonlarına sekonder priapizmde, ilk adım olarak kan aspirasyonu yerine sempatomimetik bir ilacın intrakavernöz enjeksiyonunu uygulayın	Güçlü

Aspirasyona rağmen devam eden priapizmde, sempatomimetik bir ilacın intrakavernöz enjeksiyonu olan bir sonraki adıma geçin.	Güçlü
Sempatomimetik bir ilacın aspirasyonuna ve intrakavernöz enjeksiyonuna rağmen devam eden durumlarda, cerrahi müdahaleyi düşünmeden önce bu adımları tekrarlayın.	Güçlü
Orak hücre hastalığı ile ilişkili iskemik priapizmi idiyopatik iskemik priapizm ile aynı şekilde tedavi edin. Diğer destekleyici önlemleri alın (intravenöz hidrasyon, bikarbonat ile alkalizasyon ile oksijen uygulaması, kan değişimi transfüzyonları), ancak penise ilk tedaviyi geciktirmeyin.	Güçlü
Cerrahi tedaviye sadece kan aspirasyonu ve sempatomimetik ilaçların intrakavernöz enjeksiyonu başarısız olduğunda devam edin.	Güçlü
Önce distal şant cerrahi prosedürlerini gerçekleştirin ve gerekirse bunları tünelleme ile birleştirin.	Güçsüz
Proksimal prosedürler, distal şant yetmezliği durumunda (<48 saat) veya hemen penil implant yerleştirmeye devam etmek istemeyen hastalarda kullanılabilir.	Güçsüz
Peri- ve post-operatif antikoagülasyon, priapizm nüksünü azaltabilir.	Güçsüz
Özellikle gecikmiş (>48 saat) veya dirençli priapizmde proksimal şant yerine penil protez tercih edilebilir.	Güçsüz
Gecikmiş sunumda (> 48 saat) ve enjeksiyon tedavisine ve distal şantlara dirençli bu durumlarda protez implantasyonu düşünülebilir.	Güçsüz
Şant uygulanmışsa, enfeksiyon ve implant erozyonu riskini en aza indirmek için penil protez implantasyonu ertelenmelidir.	Güçlü
Hangi tip implantın yerleştirileceğine ilişkin karar, hastanın uygunluğuna, cerrahların deneyimine ve ekipmanın bulunabilirliğine ve maliyetine bağlıdır. Bükülebilir penis protezi implante edilirse, daha sonra şişirilebilir bir penis implantı ile değiştirilebilir.	Güçlü
Refrakter priapizmin gecikmeli olarak ortaya çıktığı her vakada, hastalara implant yerleştirmenin riskleri ve yararları konusunda tam olarak bilgi verilmelidir.	Güçsüz

9.2 Priapizm için özel durumlar

9.2.1 ***Kronik (tekrarlayan veya aralıklı) priapizm***

9.2.1.1 Epidemiyoloji/etyoloji/patofizyoloji

Tekrarlayıcı priapizme ilişkin güçlü epidemiyolojik çalışmalar yeterli değildir [1410, 1411]. Bununla birlikte, OHA'lı erkeklerde tekrarlayan priapizm atakları sık görülürken (%42-64) [1412, 1413], ergenlerde ve genç erkeklerde ise priapizm insidansı %35 olup, bunların %72'sinde tekrarlayıcı priapizm öyküsü vardır [1410].

Tekrarlayıcı priapizmin etiyolojisi iskemik priapizme benzer. OHA en sık neden olmakla birlikte, idiyopatik ve nörolojik bir bozukluğa bağlı olgular da bildirilmiştir. Özellikle uzamış (4 saatten fazla) akut iskemik priapizmi olan erkekler, tekrarlayıcı priapizm gelişme riski altındadır [1408].

Birkaç çalışma, tekrarlayıcı priapizm için inflamasyon, hücresel adezyon, NO metabolizması, vasküler reaktivite ve pıhtılaşmayı içeren alternatif mekanizmalar önermiştir [1304, 1322, 1355, 1414, 1415]. Spesifik olarak, endotelyal NO'daki bir defekt, korporal düz kas tonusunda düzensizlik ile sonuçlanan siklik guanozin monofosfata (cGMP) bağımlı bir protein kinaz ve PDE5'te azalmaya neden olur [1416]. Ayrıca azalan NO seviyesi, penis detümesans için önemli faktörler olan RhoA (Ras homolog gen ailesi) ve Rho-kinazı azaltır ve adenosin sinyalini bozar [1417]. cGMP'yi düzenleyecek mekanizmaların olmaması, azalmış vazokonstriksiyon ile birlikte, kavernozal düz kas tonusunu azaltarak uyaranlara artan ve orantısız bir tepkiye yol açar. NO gibi,Adenozin de güçlü bir vazodilatör ve penil tümesansın düzenleyicisidir. Stres, hipoksi ve iskemi koşullarında seviyesi artar, bu da priapik durumun patogenezinde önemli bir rolü olduğunu düşündürür [1418]. Son olarak, tartışılmalı olsa da androjenlerin de priapizm ile bir ilişkisi olduğu gözlemlenmiştir [1419]. Androjenler hem merkezi hem de periferik olarak ereksiyonlara aracılık etmede önemli bir rol oynamaktadır. Lokal erektil dokunun çeşitli bölümlerinin hem NO sentaz hem de PDE5 ekspresyon ve aktivitesinin temel düzenlenmesine katkıda bulundukları bilinmektedir [1420]. Bu nedenle, terarlayıcı priapizmin tedavi seçeneklerden biri, tekrarlayan priapizmin tetiklenmesinde rol oynadığına inanılan androjenle ilişkili mekanizmaları baskılayacak olan serum testosteron seviyelerini hipogonadal seviyelere indirmektir.

9.2.1.1.1 Tekrarlayan priapizmin epidemiyolojisi, etiyolojisi ve patofizyolojisine ilişkin kanıtların özeti

Kanıt özeti	**Kanıt Düzeyi**
Tekrarlayıcı priapizm, düşük akımlı ve iskemik olması ve tedavi edilmediği takdirde ciddi penil fibrozis ile sonuçlanabilmesi açısından iskemik priapizme benzer ve OHA en yaygın nedendir.	3

9.2.1.2 Sınıflandırma

Aralıklı veya tekrarlayan priapizm olarak da adlandırılan tekrarlayıcı priapizm, tekrarlayan ve ağrılı uzamış ereksiyon atakları ile karakterize ayrı bir durumdur. Ereksiyonlar, araya giren detümesans dönemleri ile kendini sınırlar [1355, 1414]. Bunlar, tekrarlayan iskemik priapizm ataklarına benzer. Tekrarlayıcı priapizmde ereksiyonların süresi genellikle iskemik priapizmden daha kısadır [1341]. Bu atakların sıklığı ve/veya süresi değişkendir ve tek bir atak bazen uzun süreli iskemik priapizme ilerleyebilir.

9.2.1.3 Tanısal değerlendirme

9.2.1.3.1 Anamnez

Kapsamlı bir öykü zorunludur ve Tablo 33'te açıklanan ilkelerin aynısı takip edilir. Tekrarlayan uzun süreli ereksiyon atakları öyküsü vardır. Bu ataklar; birkaç ayda bir birkaç günlük olaydan izole olaylara kadar, sürekli olarak veya sonrasında ataksız, süresi bilinmeyen, hatta aylar ve yıllar boyunca ortaya çıkabilir. [1421]. Priapik atakların başlangıcı genellikle uyku sırasında meydana gelir ve uyandıktan sonra detümesans oluşmaz. Bu ataklar ağrılı olabilir ve hastanın öncelikli olarak tıbbi yardım istemesinin nedeni olabilir. Priapizm, üzüntü, utanç, korku ve bitkinlik yaşayan hastalarda zihin sağlığında önemli bozulmalara neden olabilir. [1422].

9.2.1.3.2 Fizik muayene

Ereksiyonlar ağrılıdır ve iskemik priapizmde olduğu gibi penis serttir, ancak atakların süresi genellikle daha kısadır. Ereksiyonlar arasında penis genellikle normaldir, ancak bazı durumlarda fibrozis belirtileri bulunabilir. Nadiren, peniste megalo-phallus olarak bilinen bir büyüme olabilir.

9.2.1.3.3 Laboratuvar testleri

Laboratuvar testlerinde, diğer iki priapizm tipinde olduğu gibi aynı ilkeler takip edilir. Olası nedenlerin belirlenmesi önerilir ve öykü, klinik ve laboratuvar bulgularına göre yönlendirilmelidir.

9.2.1.3.4 Penil görüntüleme

Tekrarlayan priapizm için görüntülemede spesifik bir bulgu yoktur. Penis ve perinenin renkli dopler US ve MRG'si önerilir ve bunlar da iskemik olmayan priapizm biçimlerini iskemik formlardan ayırt edebilir.

9.2.1.3.5 Tekrarlayan priapizmin teşhisi için öneriler

Bölüm 9.1.2.5'te açıklanan önerilerin aynısı geçerlidir. Tekrarlayan priapizmi, tekrarlayıcı veya aralıklı bir iskemik priapizm türüdür.

9.2.1.4 Hastalık yönetimi

Tekrarlayıcı priapizmi olan hastaların tedavisinde asıl amaç, sonraki atakların önlenmesi ve klasik tedavi seçeneklerine dirençli uzun süreli iskemik priapizm gelişme olasılığının sınırlandırılmasıdır. Çoğu durumda, tekrarlayıcı priapizm, tekrarlayan atakların sıklığını ve şiddetini azaltmayı hedefleyen farmakolojik yöntemile tedavi edilebilir. Her bir akut atağın tedavisi, iskemik priapizmdekine benzer şekilde; aspirasyon/irrigasyonun a-adrenerjik agonistlerin intrakavernöz enjeksiyonları ile kombinasyonu şeklindedir. Ne yazık ki, tıbbi literatüre göre önerilen çeşitli tedavi yöntemlerinin etkinliği ve güvenliği yeterince gösterilememiştir. Spesifik olarak, çoğu yayın küçük vaka serilerinden oluşmuştur ve Panelin, bu tedavilerin etkinliği ve güvenliği hakkında yayınlanmış, iyi tasarlanmış, kontrollü herhangi bir çalışmadan bilgisi yoktur [1321,1355,1414,1421].

9.2.1.4.1 α-Adrenerjik agonistler

Oral α-adrenerjik agonistlerle ilgili çalışmalarda, tedavi için bu ajanların günlük kullanımında bazı profilaktik yararlar gösterilmiştir [1423]. Yan etkiler taşikardi ve çarpıntıyı içermektedir. Psödoefedrin, oral dekonjestan olarak yaygın olarak kullanılmakta olup ve tekrarlayan priapizmde birinci basamak tedavi seçeneği olabilir [1365]. Bununla birlikte, korporal düz kas üzerindeki etkisi tam olarak anlaşılamamıştır. Etilefrin, OHA'nın neden olduğu tekrarlayan priapizmi önlemek için başarıyla kullanılmıştır. Genellikle günde 5-10 mg'lık dozlarda ağızdan alınır ve yanıt oranları %72'ye ulaşır. [1424-1426]. Etilefrin ve efedrin ile tıbbi profilaksiyi karşılaştıran randomize, plasebo kontrollü bir klinik çalışmada, iki ilaç arasında etkinlik açısından bir fark bulunmamıştır.

9.2.1.4.2 Dolaşımdaki testesteronların hormonal manipülasyonu

Hormonal manipülasyonun amacı, androjenlerin penil ereksiyon üzerindeki etkisini bastırmak için dolaşımdaki testosteron seviyelerini aşağı çekmektir [1321, 1355, 1427]. Bu etki, GnRH agonistleri veya antagonistleri, antiandrojenler veya östrojenler ile elde edilebilir [1428, 1429] (KD: 4). Potansiyel yan etkiler arasında sıcak basması, jinekomasti, ED, libido kaybı ve asteni sayılabilir. Östrojenlerin potansiyel kardiyovasküler toksisitesi klinik kullanımlarını sınırlarken, tüm yaklaşımlar benzer bir etkinlik profiline sahiptir (KD: 4) Sınırlı başarı elde edilmiş olan alternatif endokrin yaklaşımlar arasında 5-a-redüktaz inhibitörleri, [1430,1431] (KD: 3) ve adrenal ve testiküler androjen üretimini azaltan bir mantar önleyici madde olan ketokonazol bulunur [1427,1432] (KD: 4).

Tekrarlayan priapizmin etkili bir şekilde baskılanması için hormonal tedavi süresi sorunludur. Doz, tedavi süresi ve etkinlik hakkında herhangi bir sonuca varmak mümkün değildir. Ergenlik öncesi ve ergenlere hormonal tedaviler reçete edilirken pediatrik endokrinologlardan uzman tavsiyesi alınması şiddetle tavsiye edilir. Benzer şekilde, hormonal ajanların kontraseptif bir etkisi vardır ve normal cinsel olgunlaşma ve spermatogeneze etki eder ve doğurganlığı etkiler. Bu nedenle erkeklere hormon tedavisi uygulanmadan önce hamile kalmaya çalışan eşiyle birlikte kapsamlı bir şekilde danışmanlık verilmelidir. Ayrıca, anti-androjen tedavinin doğurganlık üzerindeki olası etkilerini azaltmak için sperm dondurularak saklanması göz önünde bulundurulmalıdır.

9.2.1.4.3 Digoksin

Digoksin, bir kardiyak glikozit olup konjestif kalp yetmezliğini tedavi etmek için kullanılan pozitif inotroptur. Digoksin, düz kas tonusunu, penil detümesansa yol açan birkaç farklı yolla düzenler [1321,1355, 1433]. İdiyopatik tekrarlayıcı priapizminde idame digoksin dozlarının (0.25-0.5 mg/gün) kullanımı hastane başvuru sayısını azaltır ve yaşam kalitesini iyileştirir [1355]. Küçük serili, klinik, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, digoksin, plazma testosteron, östrojen ve LH seviyelerinde herhangi bir önemli değişiklik yapmadan, penis sertliğinde bir azalma ile birlikte cinsel istek ve heyecanı azaltmıştır [1433] (KD: 2b). Yan etkiler arasında libido azalması, anoreksi, bulantı, kusma, konfüzyon, bulanık görme, baş ağrısı, jinekomasti, döküntü ve aritmi yer alır.

9.2.1.4.4 Terbutalin

Terbutalin, vazodilatasyona yolu ile vasküler düz kas gevşemesine neden olan bir beta-agonisttir [1321,1355] ve alprostadil kaynaklı priapizm hastalarında %36'lık detümesans oranlarıyla tekrarlayıcı priapizmi önlemek için kullanılmıştır [1365] (KD: 3). Farmakolojik olarak indüklenen priapizmi olan hastalarda yapılan randomize, plasebo kontrollü tek çalışmada (n = 68), plasebo ile tedavi edilen grupta sadece %15 gözlenen detümesansa kıyasla terbutalin ile tedavi edilen grubun %42'sinde detümesans gösterildi [1366] (KD: 1b). Yan etkiler arasında sinirlilik, titreme, uyuşukluk, çarpıntı, baş ağrısı, baş dönmesi, sıcak basması, mide bulantısı ve halsizlik bulunur.

9.2.1.4.5 Gabapentin

Gabapentin antikonvülsan, antinosiseptif ve anksiyolitik özelliklere sahip olup yaygın olarak analjezik ve anti-epileptik ajan olarak kullanılmaktadır. Önerilen etki mekanizması, sinaptik iletimi, [1427] testosteron ve FSH düzeylerini azaltan [1434] voltaj kapılı kalsiyum kanallarının inhibe edilmesidir. Günde dört kez 400 mg'lık dozda, günde maksimum 2.400 mg olacak şekilde, tam penil detümesans oluşana kadar verilir ve ardından günde 300 mg idame uygulaması yapılır [1435] (KD: 4). Yan etkiler arasında anorgazmi ve bozulmuş erektil fonksiyon bulunur.

9.2.1.4.6 Baklofen

Baklofen, kas gevşetici ve anti-kas spazmı ajanı olarak işlev gören bir gama-aminobütirik asit (GABA) türevidir. GABA aktivitesi aracılığıyla penis ereksiyonunu ve boşalmayı engelleyebilir ve nörolojik hastalıklardan kaynaklanan tekrarlayan refleksojenik ereksiyonları veya uzun süreli ereksiyonları önler [1321]. Oral baklofen çok az etkinliğe sahip olup genellikle tekrarlayan priapizmde kullanılmaz ancak intratekal uygulama daha etkilidir [1355, 1436-1438] (KD: 4). Yan etkiler arasında uyuşukluk, kafa karışıklığı, baş dönmesi, halsizlik, yorgunluk, baş ağrısı, hipotansiyon ve mide bulantısı bulunur.

9.2.1.4.7 Hidroksiüre

Hidroksiüre, S fazındaki hücreleri durdurma etkisine sahip olan ribonükleotid redüktazı inhibe ederek deoksiribonükleik asit (DNA) sentezini bloke eder [1427, 1439]. Hidroksiüre, OHA'yı iyileştirmek ve yaşam beklentisini düzeltmek için bilindik bir tedavidir [1369, 1440]. Tekrarlayan priapizmi olan hastalar için, hidroksiürenin profilaktik bir rolü olduğunu gösteren sınırlı kanıt vardır (KD: 3), [1427, 1439, 1441]. Yan etkiler, oligo-zoospermi ve bacak ülserlerini içerir.

9.2.1.4.8 Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri

Düşük dozlarda PDE5I'lerin idiyopatik ve AKÖ ile ilişkili priapizmi olan hastalarda başta olmak üzere tekrarlayan priapizmi ataklarını azaltma ve önlemede paradoksal bir etkisi vardır [1321, 1355, 1416, 1442-1446] (KD: 3). Tedaviye, akut bir atak sırasında değil, penis flask durumdayken başlanması gerektiğini hatırlamak önemlidir. Tedavinin etkili olması için bir haftalık bekleme süresi vardır. Erkek cinsel işlevinde herhangi bir bozulma bildirilmemiştir (KD: 3). Tekrarlayıcı priapizminin fosfodiesteraz tip 5 inhibitörü tedavisine, NO'in işlevsiz bir durumda olduğu düz kastaki cGMP konsantrasyonundaki artışın aracılık etmesi muhtemeldir. Bu, priapizmde meydana gelen kavernozal PDE5'in seviyesinin azalması ile böylece korpus kavernozumda cGMP'nin tamamen bozulmasını önleyebilen NO yolunda bir değişiklik ile sonuçlanabilir [1321,1355,1416,1442].

9.2.1.4.9 İntrakavernozal enjeksiyonlar

İstenmeyen ereksiyonların tekrarını önlemek için sistemik tedaviye başlanan tekrarlayıcı priapizmi olan bazı hastalarda, terapötik faydaları hemen görülmeyebilir ve geçici olarak evde sempatomimetik ajanlarla intrakavernöz self enjeksiyon gerekebilir [1321,1355]. En sık kullanılan ilaçlar fenilefrin ve etilefrindir (iskemik priapizm tedavisinde anlatıldığı gibi) [1304, 1341, 1411, 1425] (KD: 3). Yan etkiler hipertansiyon, koroner iskemi ve kardiyak aritmileri içerir.

Doku plazminojen aktivatörü (TPA), pro-enzim plazminojeni bir fibrinolitik enzim olarak işlev gören plazmine dönüştüren salgılanan bir serin proteazdır. Sınırlı klinik veriler, tek bir intrakavernöz TPA enjeksiyonunun inatçı priapizmli hastaları başarılı bir şekilde tedavi edebileceğini ileri sürmüştür [1427, 1447] (KD: 3). Hafif kanama en sık gözlenen yan etkidir.

9.2.1.4.10 Penil protez

Tıbbi olarak dirençli tekrarlayıcı priapizmi olan hastalar, acil servise sıklıkla başvurma ihtiyacı duyabilirler ve her zaman bir penil protez yerleştirilmesiyle azalabilen büyük bir iskemik atak riski altındadırlar. [1382, 1402, 1448]. Bununla birlikte, tekrarlayıcı priapizmi önlemek için penil protez medikal tedaviden önce önerilmemeli ve son çare olarak sadece dikkatle seçilmiş hastalarda uygulanmalıdır [1382]. Tekrarlayıcı priapizm nedeniyle kalıcı ED'si olan hastalarda, ED için tıbbi tedaviler (PDE5Is veya intrakavernozal enjeksiyon) iskemik atak oluşturma riski nedeniyle dikkatli kullanılmalı ve bu hastalarda penil protez bir seçenek olarak düşünülebilir [1382,1449].

9.2.1.5 Tekrarlayan priapizm tedavisi için kanıt özeti

Kanıt özeti	**Kanıt Düzeyi**
Tekrarlayıcı priapizmi olan hastaların tedavisinde birincil hedef, genellikle farmakolojik olarak düzeltilebilen gelecekteki atakların önlenmesidir.	2b
Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri, özellikle idiyopatik ve orak hücre hastalığı ile ilişkili priapizmi olan hastalarda tekrarlayıcı priapizmi azaltma ve önlemede paradoksal bir etkiye sahiptir.	3
Diğer sistemik ilaçlar (digoksin, a-adrenerjik agonistler, baklofen, gabapentin ve terbutalin, hidroksiüre) ile ilgili kanıtlar sınırlıdır.	3

9.2.1.5 Tekrarlayan priapizminin tedavisi için öneriler

Öneriler	**Güç Derecesi**
Her akut atağı iskemik priapizmdekine benzer şekilde yönetin.	Güçlü
Sık relapsları olan hastalarda gelecekteki atakların önlenmesi için hormonal tedaviler (esas olarak gonadotropin-reseptör hormon agonistleri veya antagonistleri) ve/veya anti-androjenler kullanın. Cinsel olgunlaşmaya ulaşmadan bunları kullanmayınız.	Zayıf
Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri ile tedaviye yalnızca penis flask durumdayken başlayın.	Zayıf
Digoksin, a-adrenerjik agonistler, baklofen, gabapentin veya terbutalin'i yalnızca sık ve kontrolsüz nüksü olan hastalarda kullanın.	Zayıf
İskemik priapizm azalıncaya kadar akut atakların tedavisi için evde geçici olarak sempatomimetik ilaçların intrakavernöz self enjeksiyonlarını kullanın.	Zayıf

9.2.1.7 Takip

Tekrarlayıcı priapizmin takibi, tedavinin erektil olayları önleme veya azaltmadaki etkinliğinin yanı sıra erektil fonksiyon ve penil fibrozisi değerlendirmeye yönelik öykü ve klinik muayeneyi içerir.

9.2.2 Çocuklarda priapizm

Çocuklarda priapizm sınıflandırması yetişkinlerdekine benzer. İskemik, tekrarlayıcı ve iskemik olmayan priapizme ek olarak dördüncü bir çeşit olan yenidoğan priapizmi de tanımlanmıştır [1304]. Çocuklarda priapizm, prevalansı hakkında veri bulunmadığından nadir olarak kabul edilir. Orak hücre hastalığı, çocuklarda priapizmin başlıca nedeni olup, bunu lösemi (%10), travma (%10), idiyopatik nedenler (%19) ve ilaçlar (%5) izlemektedir [1450]. Bir çalışmada, Çocukların %25'inin puberte öncesi dönemde OHA ile ilişkili priapizm yaşadığı bir çalışmada gösterilmiştir [1451]. Başka bir çalışma, OHA'lı erkeklerin %90'ının ilk priapizm atağını 20 yaşından önce yaşadığını ortaya koymuştur [1413]. Tedavi edilmeyen iskemik priapizm yetişkinlikte ED ve psikoseksüel bozukluklara yol açabileceğinden, çocuklardaki priapizm zamanında değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir [1452]. Uzman hematolog ve pediatrik endokrinologlardan oluşan multidisipliner bir ekip yaklaşımı kullanılmalıdır.

9.3 İskemik olmayan (yüksek akımlı veya arteriyel) priapizm

Tanımlanan çalışmaların çoğu, esas olarak travma sonrası iskemik olmayan priapizmde embolizasyonun rolünü bildiren küçük retrospektif vaka serileridir (Ek 5). Bu, durumun olağandışı doğasını yansıtabilir. Başarı oranları ve ereksiyon işlevi tüm yayınlarda iyi bir şekilde gösterilmiştir. Bazı çalışmalar, embolizasyon için kullanılan ajana (örn., mikrokoil veya otolog pıhtı) dayalı olarak sonuçları sınıflandırmaya çalışmıştır, ancak düşük hasta sayılarına sahip vaka serilerini yorumlarken dikkatli olunmalıdır.

9.3.1 Epidemiyoloji/etyoloji/patofizyoloji

İskemik olmayan priapizmle ilgili epidemiyolojik verilerin çoğu düşük vaka serilerinden elde edilmiştir [1304, 1335, 1337, 1453, 1454]. İskemik olmayan priapizm, tüm priapizm vakalarının sadece %5'ini oluşturmakta olup iskemik tipten önemli ölçüde daha az yaygındır [1304]. İskemik olmayan priapizmin en sık nedeni künt perineal veya penil travmadır [1455]. Yaralanma, kavernozal arter veya dallarda bir laserasyon ile sonuçlanır ve arter ile sinüzoidal laküner boşluklar arasında bir fistüle yol açar [1454]. Bunun sonucunda artan kan akışı, kalıcı ve uzun süreli bir ereksiyona neden olur [1456].

Travma ile priapizm gelişimi arasında genellikle iki ila üç haftaya kadar sürebilen bir zaman vardır [1457], Bu durumun yaralı arter spazmını veya iskemik nekrozunu yansıttığı ve fistülün yalnızca spazm düzeldiğinde veya iskemik segment "patladığında" geliştiği düşünülmektedir. Priapizm tipik olarak gece ereksiyonundan veya cinsel aktiviteye bağlı ereksiyondan sonra ortaya çıkar ve kavernöz arterlerde kan akışı ve basıncın ani artışına neden olur [1458]. Hasta tipik olarak tamamen rijit olmayan aynı zamanda venöz drenaj tehlikeye girmediği, penil doku iskemik hale gelmediği için ağrı ile ilişkili olmayan bir ereksiyon bildirir [1459].

Akut omurilik yaralanmasından sonra, muhtemelen sempatik uyarı kaybı nedeniyle, baskın parasempatik uyarıya ve artan arteriyel akışa yol açan iskemik olmayan priapizm ortaya çıkabilir [1460]. Ayrıca internal üretrotomi [1461], Nesbit prosedürü [1462], sünnet [1463], transrektal prostat biyopsisi [1464] ve prostat kanseri için brakiterapi [1465] sonrasında da meydana geldiği bildirilmiştir. İskemik priapizm için uygulanan şant prosedürlerini takiben de yırtılmış bir kavernozal arter (düşük akımın yüksek akımlı priapizme dönüşümü) nedeniyle bazı vakalar tarif edilmiştir [1466-1468]. Genellikle OHA iskemik priapizm ile ilişkili olmasına rağmen, bazen yüksek akımlı priapizm vakaları da bildirilmiştir; bununla birlikte, patofizyolojik mekanizma belirsizliğini koruyor [1469]. Son olarak, penise olan metastatik malignite de nadiren iskemik olmayan priapizme neden olabilir [1470,1471] (Tablo 38).

Tablo 39: Arteriyel priapizm nedenleri

Perine veya penil travma
Omurilik yaralanması
İyatrojenik nedenler (örn. iskemik priapizm için şant prosedürü)
Orak hücre hastalığı
Penise metastatik malignite

9.3.1.1 Arteriyel priapizmin epidemiyolojisi, etiyolojisi ve patofizyolojisine ile ilgili kanıtların özeti

Kanıt özeti	**KD**
İskemik olmayan priapizm, iskemik priapizmden önemli ölçüde daha az yaygındır.	2b
İskemik olmayan priapizm genellikle künt perineal veya penil travma sonrası ortaya çıkar.	2
İskemik olmayan priapizm tedavi edilmezse zamanla erektil disfonksiyona neden olabilir.	3

9.3.2 ***Sınıflandırma***

İskemik olmayan priapizm, düzensiz kavernöz arteriyel akışın neden olduğu kalıcı bir ereksiyondur [1304]. Etyolojiye göre non-iskemik priapizm dört tipte sınıflandırılabilir: travmatik, nörojenik, iyatrojenik ve idiyopatik kökenli.

9.3.3 ***Tanısal değerlendirme***

9.3.3.1 Anamnez

İskemik olmayan priapizm tanısında kapsamlı bir öykü zorunludur ve Tablo 33'te açıklanan ilkelerin aynısını takip eder. Hasta, penis ağrısı olmadan (rahatsızlık hissi olabilir) kalıcı, tam sert olmayan bir ereksiyon ile pelvik, perineal veya genital travma öyküsü bildirdiğinde arteriyel priapizmden şüphelenilmelidir (Tablo 34). Korpus kavernozum cinsel uyarı ile tam rijit hale hale gelebilir, bu nedenle cinsel ilişki genellikle engellenmez. İlk yaralanmayı takiben iskemik olmayan priapizmin başlangıcı, birkaç saatten birkaç haftaya kadar gecikebilir [1304].

9.3.3.2 Fizik muayene

İskemik olmayan priapizmde korpuslar dolgundur ancak tamamen sert değildir. Karın, penil ve perineal muayene travma izlerini ortaya çıkarabilir (Tablo 34) [1304]. Nörojenik bir etiyolojiden şüpheleniliyorsa nörolojik muayene endikedir.

9.3.3.3 Laboratuvar testleri

Laboratuvar testleri, beyaz kan hücresi ayrımı ile birlikte bir kan sayımı ve anemi ile diğer hematolojik anormallikleri değerlendirmek için bir pıhtılaşma profilini içermelidir. Korpus kavernozumdan kan aspirasyonu arteriyel priapizmde parlak kırmızı arteriyel kan gösterirken, iskemik priapizmde kan koyu renklidir (Tablo 34) (LE: 2b). İskemik olmayan ve iskemik priapizm arasında ayrım yapmak için kan gazı analizi gereklidir. Yüksek akımlı priapizmde kan gazı değerleri normal arteriyel kanı gösterir [1304] (Tablo 35).

9.3.3.4 Penil görüntüleme

Penis ve perine için renkli dupleks US önerilir ve bu iskemik olmayan priapizmi iskemik priapizmden ayırt edebilir [1333-1335]. Ultrason intrakavernozal vazoaktif ilaç enjeksiyonu yapılmadan uygulanmalıdır [1472]. İskemik olmayan priapizmde US, fistül bölgesinin lokalize edilmesine yardımcı olur ve Doppler analizinde karakteristik bir renk kızarması ve türbülanslı yüksek hızlı akış olarak görünür [1473]. İskemik olmayan priapizmli hastalar kavernöz arterlerinde normalden yükseğe kadar değişen kan hızlarına sahiptirler [1306,1474].

Selektif pudendal arteriyografi, arteriyel priapizmde yaralanma bölgesinde karakteristik bir kırmızılaşma ortaya çıkarabilir [1475, 1476]. Ancak, invaziv olması nedeniyle embolizasyon düşünüldüğünde iskemik olmayan priapizm tedavisi için ayrılmalıdır [1304,1329].

Priapizmin tanısal değerlendirmesinde MRG'nin rolü tartışmalıdır. İskemik olmayan priapizmdeki rolü sınırlıdır, çünkü küçük penil damarlar ve fistüller kolayca gösterilemez [1477].

9.3.3.5 İskemik olmayan priapizm tanısı için öneriler

Öneriler	**Güç derecesi**
Priapizm alt tipini belirlemeye yardımcı olabilecek tanıyı belirlemek için kapsamlı bir öykü alın.	Güçlü
Tanısal değerlendirmeye cinsel organların, perinenin ve karın bölgesinin fizik muayenesini dahil edin.	Güçlü
Nörojenik iskemik olmayan priapizmden şüpheleniliyorsa nörolojik muayeneyi dahil edin.	Güçlü
Laboratuvar testleri için, beyaz kan hücresi ayrımı ile tam kan sayımı ve pıhtılaşma profilini dahil edin.	Güçlü
İskemik ve iskemik olmayan priapizmi ayırt etmek için penisten aspire edilen kandaki kan gazı parametrelerini analiz edin.	Güçlü
İskemik ve iskemik olmayan priapizmi ayırt etmek için penisin ve perinenin renkli dupleks ultrasonunu yapın.	Güçlü
İskemik olmayan priapizm için embolizasyon planlandığında seçilen pudendal arteriyografiyi gerçekleştirin.	Güçlü

9.3.4 ***Hastalık yönetimi***

Korpus kavernozum iskemik kan içermediği için iskemik olmayan priapizm tedavisinin acil bir durum olmadığı şeklindeki geleneksel inanışa rağmen, son veriler iskemik olmayan priapizm süresinin erektil işlevi de etkileyebileceğini göstermektedir. Bir in vitro modelde, yüksek pO2 seviyelerine tabi tutulmuş pre-kontrakte tavşan korpus kavernozum şeritleri kullanılarak yüksek akımlı priapizm oluşturulmuştur. Burada, on iki saat boyunca süper füzyon sonrası geri dönüşü olmayan düz kas disfonksiyonuna işaret eden, düz kas tonusunda %43 oranında azalma olduğu gösterilmiştir [1478]. Yüksek akımlı priapizmli altı hastadan oluşan bir vaka serisinde, ortalama 4,5 (2-12) haftalık takipten sonra tüm hastalarda ED veya distal penil gevşeklik geliştiği bildirilmiştir [1403]. Tedavinin amacı fistülün kapatılmasıdır. İskemik olmayan priapizm konservatif olarak veya direkt perineal kompresyon ile tedavi edilebilir. Konservatif tedavinin başarısızlığı, selektif arteriyel embolizasyon gerektirir [1479]. Konservatif tedavi ile arteriyel embolizasyon arasındaki optimal zaman aralığı halen tartışmalıdır. Hastalığın kesin yönetimi, tedavi eden doktorun takdir yetkisinde gerçekleştirilebilir ve tedavinin risklerini anlayabilmeleri için bu durum hastalarla tartışılmalıdır [1304,1329].

9.3.4.1 Konservatif tedavi

Konservatif yönetim, US kılavuzluğunda yapılan perineye buz uygulanmasını veya perineal kompresyonu içerebilir. Fistül bazen kendiliğinden kapanır. Fistülün açık kaldığı vakalarda bile ilişki halen mümkündür [1335, 1453, 1480, 1481]. Spontan ve uykuyla ilişkili ereksiyonları azaltarak fistül kapanmasını etkinleştirmek için vaka serilerinde androjen yoksunluk tedavisi (örn., löprolid enjeksiyonları, bikalutamid ve ketokonazol) bildirilmiştir [1482]. Ancak bu tedavilere bağlı cinsel işlev bozuklukları mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Hastalarda konservatif tedavi görürken ED veya distal penil gevşeklik gelişebilir [1403].

Arteriyel priapizm tedavisinde kan aspirasyonu yararlı değildir ve potansiyel ciddi yan etkiler (örneğin, ilacın sistemik dolaşıma geçmesi gibi) nedeniyle a-adrenerjik antagonistlerin kullanımı önerilmez.

9.3.4.2 Selektif arteriyel embolizasyon

Selektif arteriyel embolizasyon, otolog kan pıhtısı [1483-1485] ve jel köpüğü [1484, 1486] gibi geçici maddeler veya mikrokoiller [1484, 1486-1488], etilen-vinil alkol kopolimeri (PVA) ve N-bütil-siyanoakrilat (NBCA) gibi kalıcı maddeler kullanılarak gerçekleştirilebilir. [1489]. Geçici embolizasyonun, daha yüksek başarısızlık/nüks oranları dezavantajıyla birlikte, ED riskini azalttığı varsayılmaktadır; bu başarısızlık ve nüks geçici materyallerin kullanılmasıyla arter rekanalizasyonunun sonucu olabilmektedir. Ancak, bu hipotezi destekleyecek yeterli kanıt yoktur. Yakın zamanlı sistematik olmayan bir literatür incelemesinde, ilk arteriyel embolizasyondan sonra %61,7 ile %83,3 arasında değişen başarı oranları ve %0-33.3 arasında değişen ED oranları bildirilmiştir; bu inceleme yazısı şunu göstermiştir ki; başarısızlık/nüks oranları, geçici embolizasyon materyallerinin kullanımı ile önemli ölçüde yüksek olmayabilir ve erektil fonksiyonun korunması anlamında iki modalite arasında farklılık yoktur [1458]. Arteriyel embolizasyonun diğer potansiyel komplikasyonları arasında penil gangren, gluteal iskemi, kavernozit ve perineal apse yer alır [1304,1490]. Tekrarlanan embolizasyon hem etkinlik hem de güvenlik açısından iskemik olmayan priapizmin tedavisi için makul bir seçenektir [1458].

9.3.4.3 Cerrahi yönetim

Fistülün cerrahi ligasyonu, intraoperatif Doppler US kullanılarak transkorporeal veya inguinoskrotal yaklaşımla mümkündür. Cerrahi teknik olarak zorludur ve özellikle ED ile ilgili önemli risklerle ilişkilidir [1491]. Cerrahi nadiren yapılır ve yalnızca selektif embolizasyon için kontrendikasyonlar olduğunda, embolizasyon mümkün olmadığında veya tekrarlanan embolizasyonlar başarısız olduğunda düşünülmelidir. Eğer hasta daha kesin tedavi istiyorsa ve cinsel olarak aktif değilse veya önceden ED varsa, cerrahi müdahale uygun bir seçenek olabilir [1458]. İskemik olmayan priapizm ve tedavisini takiben %0-50 arasında değişen erektil disfonksiyon oranları rapor edilmekte olup, cerrahi ligasyon bildirilen en yüksek oranlara sahiptir [1458]. Uzun vadede ED için hastalara penil protez implantasyonu gerekebilir [1382].

9.3.4.4 Arteriyel priapizm tedavisi için kanıt özeti

Kanıt özeti	**Kanıt Düzeyi**
İskemik olmayan priapizm zamanla erektil disfonksiyona neden olabilir ve erken kesin tedavi uygulanmalıdır.	3
Perineye buz uygulayan konservatif yönetim veya bölgeye özgü perineal kompresyon tüm vakalar için bir seçenektir. Androjen yoksunluğu tedavisinin kullanılması, spontan ve uyku ile ilgili ereksiyonları azaltarak fistülün kapanmasını sağlayabilir.	3

Geçici veya kalıcı maddeler kullanılarak selektif arter embolizasyonu yüksek başarı oranlarına sahiptir. Cinsel işlevin korunması ve başarı oranı açısından embolizasyon için en iyi madde hakkında kesin bir açıklama yapılamaz.	3
İskemik olmayan priapizmin tedavisi için tekrarlayan embolizasyon mantıklı bir seçenektir.	2b
Fistülün seçici cerrahi ligasyon, çoklu embolizasyonların başarısız olduğu durumlarda son tedavi seçeneği olarak saklanmalıdır.	3

9.3.4.5 Arteriyel priapizm tedavisi için öneriler

Öneriler	**Güç derecesi**
İskemik olmayan priapizm acil bir durum olmadığından, tedaviyi yapan doktorun kararına bağlı olarak kesin tedavi uygulayın.	Güçsüz
İlk basamak olarak bölgeye özgü perineal kompresyon uygulayın. Androjen yoksunluğu tedavisini yalnızca yetişkinlerde düşünün.	Güçsüz
Konservatif tedavi başarısız olduğunda seçici arteriyel embolizasyon gerçekleştirin.	Güçlü
Geçici malzeme kullanarak ilk seçici arteriyel embolizasyonu gerçekleştirin.	Güçsüz
Seçici arteriyel embolizasyonu takiben tekrarlayan iskemik olmayan priapizm için prosedürü geçici veya kalıcı malzeme ile tekrarlayın.	Güçsüz
Tekrarlanan arteriyel embolizasyonlar başarısız olduğunda, bir fistülün seçici cerrahi ligasyonu son bir tedavi seçeneği olarak akılda tutulmalıdır.	Güçsüz

9.3.4.6 Çocuklarda yüksek akımlı priapizm

İskemik olmayan priapizm özellikle çocuklarda nadir görülen bir durumdur. Çocukların bu konu hakkında ebeveynleriyle konuşurken yaşayabilecekleri utanç, yanlış teşhise ve bu durumun yaygınlığının hafife alınmasına yol açabilir [1492]. Etiyoloji, klinik görünüm ve tanısal ve terapötik ilkeler erişkinlerdeki arteriyel priapizm ile karşılaştırılabilir. Bununla birlikte, bazı ayırt edici özelliklere dikkat edilmelidir.

Çocukların önemli bir yüzdesinde idiyopatik iskemik olmayan priapizm bulunabilir [1493]. Başparmakla perine kompresyonu, özellikle çocuklarda iskemik ve iskemik olmayan priapizmi ayırt etmek için yararlı bir manevra olabilir, ki bu durum kompresyonun kaldırılmasıyla ardından ereksiyonun geri gelmesini takip eden ani detümesans ile sonuçlanabilir [1458]. Perineye uygulanan buz veya bölgeye özgü perineal kompresyon kullanılarak uygulanan konservatif tedavi, özellikle çocuklarda başarılı olabilir [1494, 1495]. Başarılı olarak bildirilmesine rağmen, çocuklarda embolizasyon teknik olarak zordur ve uzman bir pediatrik vasküler radyoloji bölümünde tedavi gerektirir [1345,1496].

9.3.4.7 Takip

İskemik olmayan priapizmin konservatif tedavisi sırasında, fizik muayene ve renkli dupleks US, tedavinin etkinliğini değerlendirmek için faydalı araçlar olabilir. Renkli dupleks US ve MRI kullanılarak yapılan yakın takip, distal penil fibrozisin saptanmasına yardımcı olabilir ve erken dönemde embolizasyonla araya girerek müdahale etme konusundaki klinik kararda yararlı olabilir [1403]. Selektif arteriyel embolizasyon sonrası takip, klinik muayene, renkli dupleks US ve erektil fonksiyon değerlendirmesini içermelidir. Şüphe durumunda, tekrar arteriyografi gereklidir. Hedefler, tedavinin başarılı olup olmadığını, nüks belirtilerini belirlemek ve herhangi bir anatomik ve fonksiyonel sekel olup olmadığını doğrulamaktır [1472].

9.4 Priapizm yönetiminde tartışmalar ve gelecekteki odak alanları

Düşük akımlı priapizm cerrahi bir acil durum olarak düşünülmelidir. Yüksek akımlı priapizm tedavisi ertelenebilir olsa da müdahalede bir gecikmenin korpus kavernozumda uzun süreli fibrozis ile sonuçlanabileceğini gösteren bazı kanıtlar vardır.

Literatürdeki kanıtlar esas olarak geriye dönük tek merkezli kohort çalışmalarından oluşur ve bu nedenle düşük kalitededir. Güncel kılavuzları desteklemek için yüksek düzeyde kanıt geliştirmek için ileriye dönük çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kekeme priapizminin profilaksisi de dahil olmak üzere bir dizi tartışmalı alan vardır ve tek bir farmasötik maddenin diğerine üstünlüğünü gösteren gerçek bir kanıt yoktur. Özellikle, düşük akımlı priapizme bağlı olarak geri dönüşü olmayan kavernozal düz kas nekrozunun meydana geldiği zaman noktasının anlaşılması sınırlıdır; bu nedenle, gecikmiş veya refrakter priapizmin kesin yönetimi tartışmalıdır (yani, hemen protez implantasyonuna karşı penoskrotal dekompresyona karşı şant). Bu nedenle, bu nadir fakat yıkıcı durumu daha iyi anlamak için çok merkezli ortak çalışmaların yapılması güçlü şekilde tavsiye edilmektedir.

10. ERKEK İNFERTİLİTESİ

10.1 Tanım ve Sınıflandırma

İnfertilite, bir çiftin 1 yıl boyunca korunmasız cinsel ilişkiye rağmen spontan gebelik oluşturamaması olarak tanımlanmaktadır [1497]. Primer infertilite, daha önce çocuk sahibi olmamış bir çiftin 1 yıl boyunca korunmasız cinsel ilişkiye rağmen spontan gebelik oluşturamaması, sekonder infertilite ise en az bir kez spontan gebelik oluştumuş olan bir çiftin (aynı ya da farklı bir cinsel partner ile) 1 yıl boyunca korunmasız cinsel ilişkiye rağmen spontan gebelik oluşturamaması olarak tanımlanmaktadır. Tekrarlayan gebelik kaybı ise infertiliteden farklıdır ve en az 2 gebelik kaybı varlığını ifade eder [1498,1499].

10.2 Epidemiyoloji/ Etiyoloji/ Patofizyoloji/ Risk Faktörleri

10.2.1 Giriş

Çiftlerin yaklaşık %15'i 1 yıl içinde gebelik sağlayamamakta ve infertilite için tedavi arayışına girmektedir. Çiftlerin 1/8'i ilk çocuklarına sahip olmaya çalışırken bu problemle karşılaşırken, /6'sı ise ikinci çocuğunda sahip olmaya çalışırken bu problemle karşılaşmaktadır [1500]. Çocuk sahibi olamamış olan çiftlerin yaklaşık %50'sinde, genellikle bozulmuş semen parametrelerinin eşlik ettiği, erkek infertilitesiyle ilişkili faktörler bulunmaktadır [1497]. Bu sebeple, infertil çiftlerdeki erkek partnerler, erkek üreme sağlığı üzerine eğitimli ürologlar tarafından değerlendirilmelidir.

Erkek infertilitesi aşağıdaki faktörlere bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir [1497];

- Konjenital ya da akkiz ürogenital anomaliler;
- Gonadotoksik maruziyeti (radyoterapi, kemoterapi gibi);
- Maligniteler;
- Ürogenital trakt enfeksiyonları;
- Artmış skrotal sıcaklık (varikosel gibi sebeplere bağlı);
- Endokrin bozukluklar;
- Genetik anormallikler;
- İmmünolojik faktörler.

Vakaların %30-40'ında sperm parametrelerindeki bozulmayı açıklayacak erkek faktörü bulunamamaktadır ve bu tarihsel olarak idiyopatik erkek infertilitesi olarak adlandırılmaktadır. Bu erkekler semen analizinde patolojik bulgular izlenmesine rağmen; fertiliteyi etkileyecek herhangi bir öyküsü olmayan, fizik muayene ile endokrin, genetik ve biyokimyasal laboratuvar testlerinde anormallik saptanmayan hastalardır (10.3.2'nci bölüme bakınız). Açıklanamayan infertilite, normal sperm parametreleri ve partner değerlendirmesinde anormallik saptanmamasına rağmen olan infertilite olarak tanımlanmaktadır. İdiyopatik erkek infertilitesinin; çevresel kirliliğin sonucu olarak ortaya çıkan endokrin bozukluklar, reaktif oksijen ürünleri (ROS)/sperm DNA hasarı ya da genetik ve epigenetik anormallikler ile ilişkili ancak bunlarla sınırlı olmayan, daha önce tanımlanmamış patolojik faktörlerle ilişkili olabileceğine inanılmaktadır [1501].

İlerlemiş erkek partner yaşı, progresif olarak artan erkek infertilitesi prevalansı ile ilişkili ana risk faktörlerinden biri olarak ortaya çıkmaktadır [1502-1509]. Aynı şekilde, ilerlemiş kadın partner yaşı her infertil çift için değerlendirilmeli ve erkek partnerin tanı-tedavi stratejileri sürecinde karar verilirken göz önünde bulundurulmalıdır [1510,1511]. Tedavi stratejisi (Yardımcı Üreme Teknikler, (YÜT) vs cerrahi girişim) ve zamanlama üzerinde karar verilirken belirleyici etkisi olan kadın partnerin yaşı ve ovaryan rezervini içeren faktörlerin değerlendirilmesi gerekmektedir. Tablo 40'ta erkek infertilitesiyle ilişkili ana faktörler özetlenmiştir.

Tablo 40: Erkek infertilitesi sebepleri ve ilişkili faktörlerin 10,469 hasta üzerindeki dağılımları [1512]

Tanı	Seçilmemiş hastalar (n = 12,945)	Azoospermik hastalar (n = 1,446)
Hepsi	100%	11.2%
Bilinen (muhtemel) sebebi olan infertilite	42.6%	42.6%
İnmemiş testis	8.4	17.2
Varikosel	14.8	10.9
Sperm oto-antikorları	3.9	-
Testis tümörü	1.2	2.8
Diğer	5.0	1.2
İdiyopatik infertilite	30.0	13.3
Hipogonadizm	10.1	16.4
Klinefelter sendromu (47, XXY)	2.6	13.7
XX erkek	0.1	0.6
Sebebi bilinmeyen primer hipogonadizm	2.3	0.8
Sekonder (hipogonadotropik) hipogonadizm	1.6	1.9
Kallmann sendromu	0.3	0.5
İdiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm	0.4	0.4
Hipofiz cerrahisi sonrası rezidü	< 0.1	0.3
Geç başlangıçlı hipogonadizm	2.2	-
Yapısal puberte gecikmesi	1.4	-
Diğer	0.8	0.8
Genel/sistemik hastalıklar	2.2	0.5
Malign hastalık nedeniyle kriyoprezervasyon	7.8	12.5
Testis tümörü	5.0	4.3
Lenfoma	1.5	4.6
Lösemi	0.7	2.2
Sarkom	0.6	0.9
Ereksiyon/ejakülasyon bozuklukları	2.4	-
Obstrüksiyon	2.2	10.3
Vazektomi	0.9	5.3
Kistik fibrozis (konjenital bilateral vas deferens yokluğu)	0.5	3.0
Diğer	0.8	1.9

10.2.2 Epidemiyoloji ve etyoloji önerileri

Öneriler	Güç Derecesi
İnfertilite nedenini kategorize etmek için her iki partneri eş zamanlı olarak değerlendirin.	Güçlü
Kadın partner yaşı >35 olan durumlarda, 6 aylık korunmasız ilişki sonrası gebeliğe ulaşılamamışsa infertilite araştırılmaya başlanmalıdır.	Zayıf
Ürogenital anormallikleri ve anormal semen parametreleri olan erkekler dahil, infertilite için tedavi arayışında olan bütün erkekleri muayene edin.	Güçlü

10.3 Tanısal Çalışmalar

Erkek hastaların ayrıntılı değerlendirmesi; tıbbi ve üreme sağlığı öyküsü, fizik muayene, semen analizi (dünya sağlık örgütü (DSÖ) referans değerlerine bağlı kalınarak [1513]) ve hormonal değerlendirmeyi içermelidir. Diğer değerlendirmeler (genetik inceleme ve görüntüleme) klinik özellikler ve semen parametrelerine göre gerekli durumlarda uygulanmalıdır.

10.3.1 Tıbbi/üreme sağlığı anamnezi ve fizik muayene

10.3.1.1 Tıbbi/üreme sağlığı anamnezi

Tıbbi öykü erkek infertilitesini etkileyebilecek; yaşam tarzı, aile öyküsü (testis kanseri dahil), eşlik eden hastalıklar (hipertansiyon, diyabet, obezite, MetS gibi sistemik hastalıklar ve testis kanseri vb.), genitoüriner enfek-

siyonlar (cinsel yolla bulaşan hastalıklar dahil), testiküler operasyon öyküsü ve bilinen potansiyel gonadotoksinler gibi risk faktörlerini ve davranış paternlerini içermelidir [1514].

İnfertiliteyle başvuran hastaların öyküsünde rastlanılan tipik bulgular:
- İnmemiş testis (tek ya da çift taraflı);
- Testiküler torsiyon veya travma;
- Genitoüriner enfeksiyonlar;
- Çevresel toksinlere maruziyet;
- Gonadotoksik ilaçların kullanımı (anabolik steroidler, kemoterapötik ajanlar vb.)
- Radyasyon veya sitotoksik ajanlara maruziyet.

10.3.1.2 Fizik Muayene

İnfertilite açısından değerlendirilen bütün erkeklere sekonder seks karakteri incelemesini de içeren ayrıntılı fizik muayene yapılması zorunludur. Testislerin boyut, kıvam ve doku özellikleri mutlaka değerlendirilmelidir. Klinik pratikte testis boyutu Prader orşiometrisiyle değerlendirilir [1515]. Orşiometrik değerlendirme US ile karşılaştırıldığında daha büyük değerler elde edilmesine neden olabilir [1516]. Popülasyon bazlı çalışmalarda elde edilen farklı sonuçlar nedeniyle (coğrafi alan, beslenme, ırk ve çevresel faktörler ile ilişkili olarak) Prader orşiometrisi ile elde edilen testis hacmi değerlendirmesi için tek çeşit referans değerleri yoktur [1515-1517]. Avrupa popülasyonunda Prader orşiometrisiyle elde edilen ortalama testis hacmi 20 ± 5 mL olarak bildirilirken [1515], infertil hastalarda ortalama testis hacmi 18 ± 5 mL olarak bildirilmiştir [1515, 1518, 1519]. Vas deferenslerin varlığı, varikosel varlığı ve epididimlerin dolgunluğu değerlendirilmelidir. Penis anomalileri (fimozis, kısa frenulum, fibrotik nodül, epispadias, hipospadias), anormal vücut kıllanması ve jinekomasti gibi diğer fiziksel farklılıklar da değerlendirilmelidir.

Testiküler yetmezlik olduğunu düşündüren tipik fizik muayene bulguları:
- Anormal sekonder seks karakterleri;
- Anormal testis hacmi yada kıvamı;
- Testis kitlesi (kanser açısından şüpheli);
- Testis yokluğu (tek ya da çift taraflı);
- Jinekomasti;
- Varikosel.

10.3.2 ***Semen Analizi***

Semen analizinde anormallikler saptansa da saptanmasa da bütün infertil çiftler için kapsamlı bir androlojik değerlendirme yapılması gereklidir [1520]. Önemli tedavi kararları semen analizi sonuçlarına göre verilmekte ve bir çok çalışmada semen parametreleri erkek infertilitesi değerlendirmesinin yerine kullanılmaktadır. Ancak semen parametreleri fertil ve infertil erkekleri kesin olarak birbirinden ayıramaz [1521]; bu yüzden bütüncül laboratuvar değerlendirmesi gereklidir (Tablo 41). Modern semen analizinin bu kılavuzları mutlaka takip etmesi gerektiğinde dair görüş birliği mevcuttur. Semen analizi, DSÖ tarafından standardize edilmiş ve DSÖ İnsan Semeni Değerlendirme ve İşleme El Kitabı'nın güncel versiyonu yayımlanarak duyurulmuştur. DSÖ İnsan Semeni Değerlendirme ve İşleme El Kitabı'nın 6. versiyonu [1522] Haziran 2021'de yayımlanmıştır ve son 11 yıldır kullanılan 5. versiyona [1523] göre bazı farklılıklar içermektedir. Bu yüzden dünya genelinde yeni versiyonun klinik pratikte kullanımı peyderpey yaygınlaşacaktır.

DSÖ El Kitabı 6. versiyonu klinik kılavuzdan ziyade bir teknik kılavuzdur. Üç bölümden oluşur: i) semen değerlendirmesi; ii) sperm hazırlanması ve kriyoprezervasyon; iii) kalite değerlendirmesi ve kalite kontrol.

Genel olarak, semen değerlendirme prosedürleri 3 bölüme ayrılır:
- Temel incelemeler; önceki versiyondan daha az inceleme içerir. Adım adım prosedürlere ve kanıta dayalı tekniklere bağlı olarak her laboratuvar tarafından gerçekleştirilmelidir.
- Genişletilmiş analiz; laboratuvar seçimi veya klinisyenin özel isteğine bağlı gerçekleştirilen incelemeler.
- İleri incelemeler; temel olarak araştırma yöntemleri ve diğer ortaya çıkan teknolojilerin yanı sıra çok özel odaklı olarak sınıflandırılan incelemeler.

Genel olarak 5. ve 6. versiyonlar arasında birkaç farklılık izlenmiştir.

Temel İnceleme:

- Sperm sayılarının değerlendirilmesi: Laboratuvar, 5. baskıda önerildiği gibi düşük konsantrasyonlardaki (2 milyon/mL) sperm sayısını değerlendirmeyi durdurmamalıdır, ancak düşük konsantrasyonlarda az sayıdaki spermatozoanın sayımıyla ilişkili hataların çok yüksek olabildiği bilinmelidir. Güncel versiyonda, ejakülat başına toplam sperm sayısının (sperm çıkışı) sperm konsantrasyonundan daha fazla tanısal değere sahip olduğu kabul edilmektedir; bu nedenle semen hacmi doğru bir şekilde ölçülmelidir.
- Sperm hareketliliğinin değerlendirilmesi: Sperm hareketliliği kategorileri tekrar ileri hareketli, yavaş hareketli, yerinde hareketli ve hareketsiz (a,b,c ve d derecelemesi) olarak düzenlenmiştir. Çünkü, ileri hareketli sperm varlığı (ya da yokluğu) nın klinik öneme sahip olduğu kabul edilmektedir.
- Sperm morfolojisi değerlendirmesi: Altıncı versiyon Papanicolau sperm boyamasına uyarlanmış Tygerberg kriterlerinin kullanımını önermektedir.

Ayrıca sperm canlılığı testi tüm örneklerde yapılmamalıdır, ancak sadece birkaç hareketli sperm bulunursa yapılmalıdır.

Genişletilmiş Analiz

Bu bölüm; lökositlerin ve diğer genitoüriner yol enfeksiyonu markerlarının, sperm antikorlarının, çoklu sperm defekt indekslerinin, ejakülasyon sekanslarının, sperm anöploidilerinin, semen biyokimyasının ve sperm DNA fragmantasyonlarının tespit edilmesini içerir.

İleri İncelemeler

İnsan oosit ve insan zona pellucida bağlanması, hamster oosit penetrasyon testleri gibi eski testler tamamen kaldırıldı. Araştırma testleri; ROS ve oksidatif stres, membran iyon kanalları, akrozom reaksiyonu, sperm kromatin yapısı/stabilitesinin değerlendirilmesini ve bilgisayar destekli sperm analizini (CASA) içerir.

Referans Aralıkları ve Referans Limitleri

Beşinci versiyonda, 12 aylık süre içerisinde doğal gebelik oluşmasını sağlayabilmiş olan yaklaşık 1800 erkeğin semen analizi değerlerinin dağılımını sunulmakta ve bu dağılımda 5.persentil, normal ve anormal sperm parametreleri ayrımı için eşik değer olarak kabul edilmekteydi [1513].

Altıncı versiyon, referans erkeklerden elde edilen verilerin dağılımının fertil ve subfertil bireylerin ayrımı için eşik değerler sunmadığına dikkat çekmektedir [1522]. Aslında güncel versiyonda, 5. versiyonda sunulan veriler ileri incelemeye tabii tutulmuş ve 12 ülkeden yaklaşık 3500 erkeğin verileri ile genişletilmiştir [1520]. Sonuçların 2010 derlemesinden çok da farklı değildir. Tablo 41, semen parametrelerinin 2010 ve 2021'deki DSÖ El Kitaplarına göre en düşük referans değerlerini göstermektedir.

Yeni DSÖ El Kitabı'na göre referans popülasyonun en düşük beşinci persentili, fertil ve infertil erkekler arasında bir sınır oluşturmaz (Tablo 41). Canlı doğumu ön görebilmek için erkek ve kadın partnerin reproduktif potansiyellerinin çok yönlü olarak değerlendirilmesi gerekmektedir.

Özellikle doğal gebelik veya YÜT teknikleriyle elde edilen gebeliklerin tekrarlayan kayıplarında veya açıklanamayan infertilitesi olan erkeklerde, günlük klinik uygulamada semen analizinden daha karmaşık testlerin gerekli olabileceği çalışmalardan açıkça anlaşılmaktadır. Çalışmaların heterojenliği göz önüne alındığında, kesin sonuçlara varılamasa da bu hastalarda sperm DNA hasarı varlığına ve bunun gebelik başarısızlığına yol açabileceğine dair kanıtlar vardır [1501, 1524, 1525] (Aşağıya bakınız).

Tablo 41: Semen özellikleri için alt referans limitleri (5. persentiller ve bunların %95 güven aralıkları)

Parametre	2010 En düşük referans limitler (%95 GA)	2021 En düşük referans limitler (%95 GA)
Semen hacmi (mL)	1.5 (1.4-1.7)	1.4 (1.3-1.5)
Total sperm sayısı (10^6/ejakülat)	39 (33-46)	39 (35-40)
Sperm konsantrasyonu (10^6/mL)	15 (12-16)	16(15-18)
Toplam hareketlilik (İleri + yerinde, %)	40 (38-42)	42 (40-43)
İleri hareketli (%)	32 (31-34)	30 (29-31)
Canlılık (%)	58 (55-63)	54 (50-56)
Sperm morfolojisi (normal form, %)	4(3.0-4.0)	4 (3.9-4.0)

Konsensusa varılan diğer eşik değerler		
pH	>7.2	>7.2
Peroksidaz pozitif lökositler (10^6/mL)	<1.0	<1.0
Sperm Antikor Testi		
MAR testi (bağlı partiküllü hareketli spermatozoa, %)	<50	Kanıta dayalı referans değerleri yoktur. Her laboratuvar, yeterince fazla sayıda normal doğurganlığa sahip erkeği test ederek normal referans aralıklarını tanımlamalıdır.
İmmünobead testi (bağlı partiküllerle hareketli spermatozoa, %)	≤50	Kanıta dayalı referans değerleri yoktur.
Aksesuar Gland Fonksiyonları		
Seminal çinko (µmol/ejakülat)	≥2.4	≥2.4
Seminal fruktoz (µmol/ejakülat)	≥2.4	≥2.4
Seminal nötral α-glukozidaz (mU/ejakülat)	≥20	≥20

GA = Güven aralığı; MAR = karışık antiglobulin reaksiyonu
** Popülasyondan elde edilen verilerin dağılımı, tek taraflı aralıklarla sunulur (referans popülasyon verilerinin aşırı uçları). En düşük 5. persentil, referans popülasyondaki erkeklerin yalnızca %5'inin altında bulunduğu seviyeyi temsil eder.*

DSÖ kriterlerine göre semen analizi normal ise tek bir test yeterlidir. Sonuçlar en az iki testte anormal ise, ileri androlojik incelemelerin yapılması gerekliliği oluşur. DSÖ referans kriterlerine 5. versiyonuna göre, aşağıdakilerin ayrımını yapmak önemlidir [1523];

- oligozoospermi: < 15 milyon spermatozoa/mL;
- astenozoospermi: < %32 ileri hareketli sperm;
- teratozoospermi: < %4 morfolojik normal form.

Bireysel sperm parametrelerinin hiçbiri (örn., konsantrasyon, morfoloji ve hareketlilik), kendi başına kısırlık için tanısal değildir. DSÖ referans kriterleri 6. versiyonunda bu alt bölüm bildirilmemiştir, ancak EAU Kılavuzları paneli bu ilave ayrımın günlük klinik uygulamada önemli olduğunu düşünmektedir.

Sıklıkla bu üç sperm anomalisi birlikte görülür ve buna oligo-asteno-teratozoospermi (OAT) sendromu adı verilir. Azoospermi vakalarında (semende hiç sperm bulunmamasına verilen ad) ve ciddi oligospermiler (spermatozoa<5 milyon/mL) [1526] erkek genital yolunun tıkanması ve genetik anormallikler insidansında artış vardır. Böyle vakalarda, hormonal profilin daha kapsamlı değerlendirmesinin yapılması ayırıcı tanıda yardımcı olacaktır.

Semen analizinde normal ejakülat hacmi ve santrifüj sonrası azospermi izlenebilir. Böyle durumlarda önerilen bir yöntem; semenin 15 dakika boyunca 3.000 g'de santrifüjü ve ×200 büyütmede faz kontrast optikleriyle kapsamlı bir mikroskobik incelemedir. Tüm numuneler boyanabilir ve mikroskobik olarak yeniden incelenebilir [1522]. Bu sayede potansiyel olarak sitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) için kullanılabilecek az miktardaki spermin tespit edilmesi sağlanabilir. Böylece cerrahi müdahale ihtiyacını azaltabilir.

10.3.3 Sperm DNA Fragmantasyon İndeksi (DFI) ölçümü

Semen analizi tanımlayıcı bir değerlendirmedir ve fertil ve infertil erkeklerin spermleri arasında ayrım yapamayabilir. İnfertilite sorunu yaşayan erkeklerde sperm DNA hasarı var olabileceği artık aşikardır. Tek ve çift zincirli DNA kırıklarının birikmesi ve sperm DNA fragmantasyon seviyesindeki bir artışın, doğal gebe kalma şansını azalttığı gösterilmiştir. Sperm DNA hasarının infertil çiftlerin klinik yönetimi üzerindeki etkisini kesin ve doğrudan test eden hiçbir çalışma olmamasına rağmen, sperm DNA hasarı infertil erkeklerde daha yaygındır. Sperm DNA hasarının erkek infertilitesinde ve YÜT denemelerinden; bozulmuş embriyo gelişimi [1527], düşük, tekrarlayan gebelik kaybı [1524, 1525, 1529] ve doğum kusurları [1527] gibi başarısız sonuçların alınmasında önemli rolü olduğu düşünülmektedir [1527, 1528]. Sperm DNA hasarına; hormonal anomaliler, varikosel, kronik enfeksiyon ve yaşam tarzı (örneğin, sigara) gibi çeşitli faktörler neden olabilir [1528].

Sperm DNA hasarını ölçmek için çeşitli testler tanımlanmıştır. Sperm DNA bütünlüğünü değerlendirmek için kullanılan mevcut yöntemlerin hala ART'den elde edilen tedavi sonuçlarını güvenilir bir şekilde öngörmediği öne sürülmüştür ve bunların klinik kullanım için rutin olarak önerilip önerilmeyeceği konusunda tartışmalar vardır [1528, 1530]. Bunlardan, terminal deoxynucleotidyl transferase mediated deoxyuridine triphosphate nick end labelling (TUNEL) ve alkaline comet test (COMET) DNA hasarını doğrudan ölçer. Tersine, sperm chromatin structure assay (SCSA) ve sperm chromatic dispersion test (SCD) DNA parçalanma değerlendirmesi için dolaylı araçlardır. SCSA hala en çok çalışılan ve DNA hasarını saptamak için en yaygın kullanılan tekniklerden biridir [1531, 1532]. SCSA'da, DNA hasarı olan hücrelerin sayısı DNA fragmantasyon indeksi (DFI) [1533] ile gösterilirken, histon-toprotamin geçişinde defekt olan olgunlaşmamış sperm oranı yüksek DNA boyanması ile gösterilir [1534]. SCSA ile ölçüldüğü gibi DFI'de %25'lik bir eşi doğal veya intra-uterin inseminasyon (IUI) yoluyla düşük gebelik oranları ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir [1532]. Ayrıca, SCSA'da > %50 olan DFI değerleri, in vitro fertilizasyondan (IVF) daha kötü sonuçlar ile ilişkilidir. Yakın zaman önce, ortalama COMET skoru ve DNA hasarına sahip sperm oranlarının erkek kısırlığının teşhisinde değerli olduğu ve hem IVF hem de ICSI canlı doğumların tahmini için ek bilgiler sağladığı gösterilmiştir [1528].

Testiküler spermin, ejakülat sperm ile karşılaştırıldığında daha düşük sperm DFI seviyelerine sahip olduğu bildirilmektedir [1535]. DFI değerleri test edilmemiş rastgele erkek popülasyonundan seçilip, partnerleriyle birlikte değerlendirmeye tabii tutulan çiftlerden yüksek DNA fragmantasyonuna sahip olanların testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) ve ICSI kombinasyonundan (TESE-ICSI) fayda görebileceği bildirilmiştir [1532, 1535]. Bununla birlikte, rutin klinik ortamda bu uygulamayı desteklemek için daha fazla kanıt gereklidir [1535].

10.3.4 ***Hormonal Değerlendirmeler***

Testiküler yetmezliği, bir diğer deyişle hipergonadotropik hipogonadizmi (primer hipogonadizm olarak da adlandırılır) olan erkeklerde düşük testosteron seviyeleri olsun veya olmasın genellikle yüksek seviyelerde FSH ve LH mevcuttur. Genel olarak, FSH seviyeleri spermatogonia sayısı ile negatif korelasyon gösterir [1536]. Spermatogonium olmadığında veya belirgin şekilde azaldığında, FSH seviyesi genellikle yükselir; spermatogonia sayısı normal olduğunda, ancak spermatosit veya spermatid düzeyinde matürasyon arresti olması durumunda, FSH düzeyi genellikle normal aralıktadır [1536]. Ancak TESE uygulanan hastalarda, FSH seviyeleri, spermatogenezin varlığını doğru bir şekilde öngöremeyebilir. Histolojide matürasyon arresti olan erkeklerde hem normal FSH düzeyi hem de normal testis hacmi bulunabilir [1537, 1538]. Ayrıca, non-obstrüktif azospermisi (NOA) ve yüksek FSH seviyeleri olan erkekler, TESE veya mikrodiseksiyon TESE (mTESE) sırasında yine de spermatogenez odaklarını barındırabilirler [1538, 1539].

10.3.5 ***Genetik testler***

Androloji alanında çalışan tüm ürologlar, infertilite tedavisi arayan çiftlere doğru tavsiyelerde bulunabilmek için, infertilite ile ilişkili olarak en sık karşılaşılan genetik anormallikleri anlamalıdır. Azoospermi vakalarında ve düşük sperm sayısına sahip erkeklere IVF, ICSI ve TESE kullanılarak makul bir babalık şansı sunulabilir. Bununla birlikte, infertil erkeklerin spermleri; artan bir anöploidi oranı, yapısal kromozomal anormallikler ve DNA hasarı göstererek genetik anormalliklerin bir sonraki nesle aktarma riskini taşır. Mevcut rutin klinik uygulama, periferik kan örneklerinden genomik DNA'nın taranmasına dayanmaktadır. Bununla birlikte, spermatozoadaki (sperm anöploidi) kromozomal anomalilerin taranması da mümkündür ve seçilmiş vakalarda (örn., tekrarlayan düşük) uygulanabilir [1540-1542].

10.3.5.1 Kromozomal anomaliler

Kromozomal anomaliler; sayısal (ör. trizomi) veya yapısal (ör. inversiyonlar veya translokasyonlar) olabilir. Toplam 9.766 infertil erkeğin dahil olduğu 11 yayından toplanan veriler değerlendirildiğinde, kromozomal anomalilerin insidansı %5.8 olarak saptanmıştır [1543]. Bunların %4.2'sini sex kromozomu anomalileri, %1.5'ini ise otozomal anomaliler oluşturuyordu. Üç seriden toplanan veriler değerlendirildiğinde, toplam 94.465 yeni doğan erkek bebekte kromozomal anomalilerin insidansı %0.38 idi [1543]. Bunların 131'inde (%0,14) seks kromozom anomalileri, 232'sinde ise (%0,25) otozomal anomalileri bulunmaktaydı [1543]. Testiküler yetmezlik daha şiddetli hale geldikçe kromozomal anomalilerin sıklığı artmaktadır. Sperm sayısı < 5 milyon/mL olan hastalar, genel popülasyonla karşılaştırıldığında halihazırda 10 kat daha yüksek oranda otozomal yapısal anomali insidansı (%4) göstermektedir [1544, 1545]. NOA'lı erkekler, özellikle seks kromozomal anomalileri (örn., Klinefelter sendromu) açısından en yüksek risk altında olan gruptur [1546, 1547].

Farklı sperm konsantrasyonuna sahip hastalarda kromozomal anomalilerin sıklığına dayalı olarak, şu anda azoospermi veya oligozoospermi (spermatozoa < 10 milyon/mL) olan erkeklerde karyotip analizi endikedir [1545]. Bu geniş seçim kriteri, önerilen eşiğin düşük bir duyarlılığa, özgüllüğe ve ayırt etme yetisine (sırasıyla %80, %37 ve %59) sahip olduğu bulgusu ile yakın zamanda harici olarak doğrulanmıştır [1548].

Bu bağlamda, karyotip değişikliklerinin daha dikkatli bir şekilde tespit edilmesini sağlayan, %2 olasılık sınırı olan yeni bir nomogram geliştirilmiştir [1548]. Bununla birlikte sperm sayısının <10 milyon/mL olması, kromozomal anomalilere (örneğin düşükler ve konjenital anomalileri olan çocuklar) bağlı advers olayların maliyetlerinin değerlendirildiği maliyet-etkinlik çalışmaları yapılana kadar geçerli bir eşik olarak kalacaktır [1549]]. Ailede tekrarlayan spontan düşükler, malformasyonlar veya zeka geriliği öyküsü varsa, sperm konsantrasyonu ne olursa olsun karyotip analizi istenmelidir.

10.3.5.1.1 Cinsiyet kromozom anomalileri (Klinefelter sendromu ve varyantları [47,XXY; 46,XY/47,XX mozaizm])

Klinefelter sendromu en sık görülen cinsiyet kromozom anomalisidir [1550]. Klinefelter sendromlu yetişkin erkeklerde genellikle primer hipogonadizm özellikleriyle birlikte küçük sert testisler bulunur. Fenotip, genetik, hormonal ve yaşa bağlı faktörlerin kombinasyonunun nihai sonucudur [15]. Fenotip, normal olarak virilize bir erkekten, androjen eksikliği stigmalarına sahip bir erkeğe kadar kadar değişir. Çoğu durumda infertilite ve küçük testisler saptanabilen tek klinik özelliktir. Klinefelter sendromlu erkeklerde Leydig hücre işlevleri de sıklıkla bozukluk gösterebilir ve bu nedenle testosteron eksikliği genel popülasyondan daha sık gözlenir [1551], ancak peri-pubertal dönemde testosteron eksikliği nadiren izlenir ve bu dönem genellikle normal geçer [15, 1552]. Nadiren, hipogonadizmin daha belirgin işaret ve semptomları, kalp ve böbrek sorunları dahil olmak üzere doğuştan gelen anormallikler ile birlikte mevcut olabilir [1553].

Klinefelter sendromlu erkeklerde germ hücrelerinin varlığı ve sperm üretimi değişkendir. 46,XY/47,XXY gibi mozaisizmde germ hücreleri ve sperm üretimi daha sık görülür. Seks kromozomal anormalliklerinin ve otozomal anöploidi (kromozom 13, 18 ve 21 için dizomi) sıklığının arttığını gösteren sperm floresan in situ hibridizasyon (FISH) çalışmalarına dayanarak, ICSI yoluyla oluşturulan embriyoların kromozomal açıdan normalliği hakkında endişeler dile getirilmiştir. [1554]. 24,XY sperm üretimi, Klinefelter mozaisizmi [1555, 1556] olan erkeklerin %0.9 ve %7.0'ında ve somatik karyotip 47,XXY [1557-1560] olan erkeklerin %1.36-25'inde bildirilmiştir. Azospermili hastalarda, TESE veya mTESE terapötik seçeneklerdir çünkü vakaların %50'sine spermatozoa elde edilebilir [1561, 1562]. Veriler şuan için yeterli olmasa da [1562], TESE veya mTESE'nin daha genç yaşta yapıldığında daha yüksek sperm elde etme oranları sağladığına dair artan kanıtlar mevcuttur [1546, 1563].

Bir 47,XXY fetüs vakası bildirilmiş olsa da, ICSI kullanılarak implantasyon öncesi genetik tanı (PGD) olmadan çok sayıda sağlıklı çocuk doğmuştur [1550]. Şimdiye kadar yayınlanan verilere bakıldığında, Klinefelter sendromu olan bir erkeğin olduğu çiftlerde, ICSI kullanılarak gebe kalınan çocuklarda anöploidi prevalansında genel popülasyona kıyasla herhangi bir fark bildirmemiştir. Ancak, infertilite tedavisi gören Klinefelter sendromlu erkeklere, yavrularındaki potansiyel genetik anormallikler konusunda danışmanlık sağlanması gerekmektedir.

Klinefelter sendromlu erkeklere düzenli tıbbi takip yapılması önerilir. Doğurganlık sorunları çözüme kavuşturulduktan sonra, testosteron düzeyleri hipogonadal aralıktaysa testosteron tedavisi verilmesi düşünülebilir [1564]. Klinefelter sendromu birkaç genel sağlık sorunuyla ilişkili olduğundan hastaların bu açılardan da takibi önemlidir [16, 1565, 1566]. Özellikle venöz tromboembolizm (VTE) dahil olmak üzere metabolik ve kardiyovasküler hastalıklar (CVD) açısından daha yüksek risk altında oldukları unutulmamalıdır. Bu nedenle, Klinefelter Sendromlu erkekler, özellikle testosteron tedavisine başlarken bu riskten haberdar edilmelidir [1567]. Ek olarak, Klinefelter sendromlu erkeklerde daha yüksek hematolojik malignite riski bildirilmiştir [16].

Peri-pubertal veya puberte öncesi Klinefelter Sendromu tanılı erkek çocuklara TESE uygulanarak testiküler spermatogenik kök hücrelerin kriyoprezervasyonunun sağlanması deneysel bir tedavi olarak kabul edilmektedir ve yalnızca araştırma şartlarında uygulanmaktadır [1568]. Aynı durum, doğurganlık potansiyelleriyle ilgilenmeyen daha büyük erkek çocuklarda sperm ekstraksiyonu için de geçerlidir [1569].

10.3.5.1.2 Otozomal anomaliler

Erkek partnerde otozomal karyotip anormalliği olan durumlarda, infertilite tedavisi (IVF/ICSI dahil) arayışında olan tüm çiftlere genetik danışmanlık sunulmalıdır. En yaygın otozomal karyotip anormallikleri Robertsonian translokasyonları, resiprokal translokasyonlar, parasentrik inversiyonlar ve marker kromozomlarıdır. Bu yapısal kromozom anomalilerini araştırmak önemlidir çünkü fetüste anöploidi veya kromozom sayısı dengesizliğiyle ilişkili risk artışına sebep olur. Klinefelter sendromunda olduğu gibi, sperm FISH analizi etkilenen yavrular için daha doğru bir risk tahmini sağlar. Bununla birlikte, bu genetik testin kullanımı, bu analizi gerçekleştirebilecek laboratuvarların varlığıyla büyük ölçüde sınırlıdır [1570]. Translokasyonlu erkekler için IVF/ICSI yapıldığında, PGD veya amniyosentez yapılmalıdır [1571, 1572].

10.3.5.2 Kistik fibroz gen mutasyonları

Kistik fibroz (KF), otozomal resesif geçişli bir hastalıktır [1573]. Caucasianslar arasında en sık görülen genetik hastalıktır. Populasyonun %4'ü 7p kromozomu üzerinde bulunan CF transmembran iletkenlik düzenleyici (CFTR) genini içeren gen mutasyonlarının taşıyıcılarıdır. Bu gen, bir iyon kanalı olarak işlev gören ve ejakulatuar kanal, seminal vezikül, vas deferens ve epididimin distal üçte ikisinin oluşumunu etkileyen bir zar proteinini kodlar. Yaklaşık 2.000 CFTR gen mutasyonu tanımlanmıştır ve herhangi bir CFTR değişikliği, konjenital bilateral vas deferens yokluğuna (CBAVD) yol açabilir. Ancak, sadece homozigot mutasyonları olanlar KF hastalığı sergiler [1574]. CBAVD, infertil erkeklerin %1'inde ve obstrüktif azospermisi olan erkeklerin %6'sında bulunan erkek faktörlü infertilitenin nadir bir nedenidir [1575]. Vas deferens yokluğu klinik tanısının gözden kaçırmak kolaydır, bu yüzden azospermisi olan tüm erkekler, özellikle semen hacmi < 1.0 mL ve asidik pH < 7.0 olanlarda CBAVD'yi dışlamak için dikkatle incelenmelidir [1576-1578]. Sadece CBAVD veya KF olan hastalarda TESA, mikrocerrahi epididimal sperm aspirasyonu (MESA) veya TESE, ICSI ile gebelik elde etmek için kullanılabilir. Bununla birlikte sadece CBAVD olan hastalarda, KF hastalarıyla karşılaştırıldığında daha yüksek sperm kalitesi, daha kolay sperm alımı ve daha iyi ICSI sonuçları daha olasıdır [1574].

En sık bulunan mutasyonlar F508, R117H ve W1282X'tir, ancak bunların sıklığı ve diğer mutasyonların varlığı büyük ölçüde hastanın etnik kökenine bağlıdır [1579, 1580]. CFTR'nin kodlanmayan bölgesindeki bir DNA varyantının (5T aleli) işlevsel ilişkisi [1581] göz önüne alınmış ve bunun artık bir polimorfizmden ziyade hafif bir CFTR mutasyonu olarak kabul edilmesi kararlaştırılmıştır ve bu her CBAVD hastasında analiz edilmelidir.

Daha fazla mutasyon tanımlanıp test edildiğinden, CBAVD'li hemen hemen tüm erkeklerin mutasyona sahip olduğu bulunacaktır. Bilinen tüm mutasyonları test etmek pratik değildir, çünkü çoğu belirli bir popülasyonda düşük prevalansa sahiptir. Rutin testler genellikle bir mutasyon panelinin analizi yoluyla belirli bir topluluktaki en yaygın mutasyonlarla sınırlıdır. CBAVD'li erkekler genellikle hafif klinik KF stigmaları taşır (örneğin, göğüs enfeksiyonu öyküsü). Bir erkeğin CBAVD'si olduğunda, partnerini de KF mutasyonları için test etmek önemlidir. Kadın partnerin CFTR mutasyonlarının taşıyıcısı olduğu tespit edilirse, çift, erkeğin spermini kullanarak ICSI'ye devam edip etmeyeceğini dikkatlice düşünmelidir. Çünkü KF veya CBAVD'li bir çocuğa sahip olma riski, ebeveynler tarafından taşınan mutasyonların tipine bağlı olarak %50 olacaktır. Kadın partner bilinen mutasyonlar için negatifse, bilinmeyen mutasyonların taşıyıcısı olma riski yaklaşık %0,4'tür [1582].

10.3.5.2.1 Vas deferensin tek veya çift taraflı yokluğu/anormalliği ve böbrek anomalileri

Vas deferens'in (CUAVD) konjenital tek taraflı yokluğu, genellikle böbreğin ipsilateral yokluğu ile ilişkilidir ve muhtemelen farklı bir genetik nedene sahiptir [1583]. Sonuç olarak, bu hastalarda CFTR mutasyon taraması endike değildir. CUAVD'li erkekler genellikle fertildir ve kişinin CUAVD'ye sahip olduğu en sık vazektomi değerlendirmesi sırasında tesadüfi olarak anlaşılır. CFTR gen mutasyonu taraması, normal böbrekleri olan tek taraflı vas deferens yokluğu olan erkeklerde endikedir. CBAVD ve CFTR mutasyonları olan hastalarda renal anomalilere nadiren rastlanır [1584]. CFTR mutasyonları olmaksızın tek taraflı veya iki taraflı vas deferens yokluğu olan hastalara abdominal US yapılmalıdır. Bulgular CUAVD ile birlikte böbreğin ipsilateral yokluğundan, bilateral vasküler ve renal anormalliklere (pelvik böbrek gibi) kadar değişebilir [1585]

10.3.5.3 Y mikrodelesyonları – Parsiyel ve komplet

Y kromozomundaki mikrodelesyonlar AZFa, AZFb ve AZFc delesyonları olarak sınıflandırılır [1586]. Klinik olarak anlamlı delesyonlar; bir veya daha fazla AZF bölgesinin kısmen veya çoğu durumda tamamen ortadan kalktığı durumlardır. Bu delesyonlar, şiddetli oligozoospermi ve azoosperminin en sık görülen moleküler genetik nedenidir [1587]. Her AZF bölgesinde birkaç spermatogenez adayı gen vardır [1588]. Delesyonlar en blok halinde (yani, birden fazla genin çıkarılması) meydana gelir, AZF delesyon fenotipinden tek bir AZF geninin rolünü belirlemek mümkün değildir ve hepsinin spermatogeneze katılıp katılmadığı açık değildir. Tek bir geni ortadan kaldıran gene özgü delesyonlar yalnızca AZFa bölgesinde rapor edilmiştir ve USP9Y genini ilgilendirmektedir. Bu çalışmalar, USP9Y'nin sperm üretiminin "ince ayarlayıcısı" olma olasılığının yüksek olduğunu ve spesifik taramasının yapılmasını tavsiye etmemektedirler [1589]. Bazı ticari laboratuvarların, Y kromozomu mikrodelesyon testlerinde AZF a, b ve c bölgeleri üzerinde sınırlı sayıda primer seti kullanabildiği gözlemlenmiştir. Bu, nihayetinde daha küçük mikrodelesyonları kaçırabilir ve klinisyenler, testis cerrahisi planlanan hastaların yönetimi konusunda dikkatli olmalıdır [1590, 1591].

10.3.5.3.1 Y mikrodelesyonlarının klinik etkileri

Yq mikrodelesyonlarının klinik önemi şu şekilde özetlenebilir:

- Normozoospermik erkeklerde bulunmazlar, bu da Y-delesyonları ile spermatojenik başarısızlık arasında kesin bir neden-sonuç ilişkisi olduğunu kanıtlar [1592].
- En yüksek Y-delesyon sıklığı azoospermik erkeklerde (%8-12), ardından oligozoospermik (%3-7) erkeklerde bulunur [1593, 1594].

- Sperm konsantrasyonu > 5 milyon/mL olanlarda delesyonlar son derece nadirdir (~%0,7) [1595].
- AZFc delesyonları en yaygın olanıdır (%65-70), ardından AZFb ve AZFb+c veya AZFa+b+c bölgelerinin Y-delesyonları (%25-30) gelir. AZFa bölgesi delesyonları ise nadirdir (%5) [1596].
- AZFa bölgesinin tamamen silinmesi Sertoli cell only sendromu) ile, AZFb bölgesinin tamamen silinmesi ise spermatojenik arrest ile ilişkilidir. AZFa ve AZFb bölgelerini içeren tam delesyonlar, TESE sırasında sperm elde etmek için kötü prognostik göstergelerdir ve bu hastalarda TESE sırasında sperm bulunamaz. Bu nedenle bu hastalarda TESE denenmemelidir [1597, 1598].
- AZFc bölgesinin silinmesi, azoospermiden oligozoospermiye kadar değişen bir fenotipe neden olur.
- AZFc mikrodelesyonu olan erkeklerin %50-75'inde sperm bulunabilir [1597-1599].
- AZFc mikrodelesyonu olan, oligo-zoospermik olan veya TESE sırasında sperm bulunan erkeklere delesyonun her erkek çocuğa geçeceği konusunda bilgi verilmelidir.
- Klasik (tam) AZF delesyonları kriptorşidizm veya testis kanseri için bir risk oluşturmaz [1595,1600].

Yukarıda bildirilen özellikler ve genotip/fenotip korelasyonu, Y-mikrodelesyon analizinin testiküler sperm elde edilmesinde hem tanısal hem de prognostik bir değere sahip olduğu anlamına gelir [1600].

10.3.5.3.1.1 Y mikrodelesyonları için test

Tarihsel olarak, AZF delesyon taraması endikasyonları sperm sayısına dayanır ve azospermi ve şiddetli oligozoospermiyi (spermatozoa sayısı < 5 milyon/mL) içerir. Oligo-zoospermik erkeklerde Y kromozomu üzerindeki mikrodelesyonların prevalansını değerlendiren, 37 Avrupa ve Kuzey Amerika çalışmasının (n = 12.492 oligo-zoospermik erkek) dahil edildiği yakın tarihli bir meta-analiz, mikrodelesyonların çoğunluğunun sperm konsantrasyonu < 1 milyon/mL olan erkeklerde meydana geldiğini göstermiştir. Sperm konsantrasyonu > 1 milyon/mL olan erkeklerde ise Y mikrodelesyonu oranının < %1 izlendiği bildirilmiştir [1595]. Bu bağlamda, klinik testler için mutlak bir eşik evrensel olarak verilemese de, sperm sayısı < 5 milyon/mL ise hastalara Y mikrodelesyon testi önerilebilir, ancak sperm sayısı < 1 milyon/mL ise mutlaka Y mikrodelesyon tesi yapılmalıdır.

Avrupa Androloji Akademisi (EAA) kılavuzları ve Avrupa Moleküler Genetik Kalite Ağı dış kalite kontrol programının çabalarıyla (http://www.emqn.org/emqn/), Yq testi farklı sıradan genetik laboratuvarlarda daha güvenilir hale geldi. EAA kılavuzları, klinik olarak anlamlı delesyonların > %95'ini tespit edebilen bir dizi primer sağlamaktadır [1601].

10.3.5.3.1.2 AZF delesyonları için genetik danışmanlık

Döllenmeden sonra, tüm Y delesyonları erkek çocuğa geçmektedir ve bu nedenle genetik danışmanlık zorunludur. Çoğu durumda, baba ve oğul aynı mikrodelesyona sahip olacaktır [1601], ancak bazen oğul daha kapsamlı bir delesyona sahip olabilir [1602]. Spermatojenik başarısızlığın derecesi (hala azoo-/oligo-zoospermi aralığında) farklı genetik arka plan ve reproduktif sistem üzerinde potansiyel toksisiteye sahip çevresel faktörlerin varlığı veya yokluğu nedeniyle, oğulda tam anlamıyla tahmin edilemez. Tam AZFc delesyonu olan erkeklerden elde edilen spermlerin önemli bir kısmı cinsiyet kromozomlarından yoksundur [1603, 1604], bu da herhangi bir yavruda 45,X0 Turner sendromu ve ambiguous genitalia dahil olmak üzere cinsiyet kromozomu mozaikliği ile ilişkili diğer fenotipik anomalileri geliştirme potansiyeline işaret eder [1605]. Bu teorik riske rağmen, Yq mikrodelesyonlarından etkilenen babalardan doğan bebekler fenotipik olarak normaldir [1600, 1601]. Bunun nedeni, 45,X0 karyotip taşıyan embriyoların düşük implantasyon oranı ve spontan düşük riskinin daha yüksek olması olabilir.

10.3.5.3.1.3 Y-kromozomu: 'gr/gr' delesyonları

AZFc bölgesinde gr/gr delesyonu olarak bilinen yeni bir Yq delesyonu türü tanımlanmıştır [1606]. Bu delesyon, AZFc bölgesinin gen içeriğinin yarısının kaybolmasına neden olarak, bu bölge içindeki çok kopyalı gen haritalama dozajını etkiler. Bu tür bir delesyon, oligozoospermi [1601, 1607-1609] için 2.5-8 kat artmış riske neden olur. Oligozoospermik hastalarda gr/gr delesyon sıklığı yaklaşık %5'tir [1610].

Dört meta-analize göre gr/gr delesyonu bozulmuş sperm üretimi için önemli bir risk faktörüdür [1608-1610]. Hem gr/gr delesyonunun sıklığının hem de fenotipik ifadesinin, Y kromozom arka planına bağlı olarak farklı etnik gruplar arasında farklılık gösterdiğini belirtmekte fayda var. Örneğin, bazı Y haplo gruplarında, delesyon sabittir ve spermatogenez üzerinde olumsuz bir etkisi olmadığı görülmektedir. Sonuç olarak, özellikle farklı etnik ve coğrafi popülasyonlara hizmet veren laboratuvarlarda, gr/gr delesyonu için rutin tarama hala tartışmalı bir konudur. Çok merkezli geniş bir çalışma, gr/gr delesyonunun testiküler germ hücreli tümörler için potansiyel bir risk faktörü olduğunu göstermiştir [1581]. Ancak, bu verilerin etnik ve coğrafi olarak uyumlu bir vaka kontrol çalışması ortamında doğrulanması gerekir. Genetik danışmanlık sağlanırken, kısmi AZFc delesyonlarının (gr/gr ve b2/b3 gibi) gelecek nesilde AZFc delesyonunu tamamlamaya yatkın olabileceğini belirtmekte fayda vardır [1611].

10.3.5.3.1.4 Şiddetli fenotipik anormallikler ve infertilite ile kendini gösteren otozomal defektler

Şiddetli veya önemli jeneralize anormallikler ve infertiliteyle ilgili birkaç kalıtsal hastalık mevcuttur (örn., Prader-Willi sendromu [1612], Bardet-Biedl sendromu [1613], Noonan sendromu, Miyotonik distrofi, baskın polikistik böbrek hastalığı [1614, 1615] ve 5 α-redüktaz eksikliği [1616-1619], vb.). Otozomal kromozomal defektleri olan erkeklerde YÜT sonuçlarını iyileştirmek için implantasyon öncesi genetik tarama gerekli olabilir [1620, 1621].

10.3.5.4 Sperm kromozomal anormallikleri

Hem normal karyotipli hem de anomalili erkeklerde FISH kullanılarak spermlerin kromozom yapısı incelenebilir. Spermde anöploidi, özellikle seks kromozomu anöploidisi, spermatogenezde ciddi hasarla ilişkilidir [1543, 1622-1624]. Translokasyonlarla birlikte ise tekrarlayan gebelik kayıplarına (RPL) veya tekrarlayan implantasyon başarısızlıklarına [1625] yol açabilir. Geniş bir retrospektif seride, implantasyon öncesi genetik taramada (PGS) normal sperm FISH testi sonucu olan çiftler, IVF ve ICSI açısından benzer sonuçlara sahipti. Bununla birlikte, anormal FISH sperm testi sonucu olan çiftler, PGS'den sonra daha iyi klinik sonuçlara sahipti ve bu, spermin embriyodaki anöploidik anormalliklere potansiyel bir katkısı olduğunu düşündürdü [1626]. Sperm anöploidisi olan erkeklerde, IVF ve ICSI ile birlikte PGS'nin kombine edilmesi halinde, canlı doğum şansı artırılabilir [1542].

10.3.5.5 Oksidatif Stres Ölçümü

Oksidatif stresin; spermlerin kalitesini, fonksiyonlarını ve bütünlüğünü etkileyerek erkek kısırlığında merkezi bir rol oynadığı düşünülmektedir [1627]. Oksidatif stres; zayıf embriyo gelişimi, düşük ve infertilite ile ilişkili olan sperm DNA hasarına ve zayıf DNA bütünlüğüne yol açabilir [1628, 1629]. Spermatozoa oksidatif strese karşı savunmasızdır ve hasarlı DNA'yı onarmak için sınırlı kapasiteye sahiptir. Oksidatif stres genellikle kötü yaşam tarzı (örneğin sigara) ve çevresel maruziyet ile ilişkilidir. Bu nedenle antioksidan rejimler ve yaşam tarzı değişiklikleri DNA fragmantasyon riskini azaltabilir ve sperm kalitesini iyileştirebilir [1630]. Ancak, bu veriler RKÇ'ler tarafından desteklenmemiştir. Ayrıca, ROS düzeyi ölçümü ve antioksidan tedavilerin süresi için henüz bir standart oluşmamıştır. ROS, çeşitli deneylerle ölçülebilmesine rağmen (örneğin, kemilüminesans), ROS testinin rutin ölçümü bu testler RKÇ'lerle doğrulanana kadar deneysel aşamada kalmalıdır [1631].

10.3.5.6 Yardımcı üreme teknolojisinden elde edilen sonuçlar, erkek partner ile doğacak çocuklarının uzun dönem sağlıkları üzerine olan etkileri

1978'de ilk başarılı IVF uygulamasından bu yana 4 milyondan fazla bebeğin YÜT ile dünyaya geldiği tahmin edilmektedir [1632]. YÜT uygulanan çiftlerin sayısı arttıkça [1633, 1634], YÜT ile ilgili güvenlik endişeleri de artış göstermiştir. Yardımcı üreme teknolojisi ile gebe kalınan bebekler, doğal olarak gebe kalınanlara kıyasla; daha düşük doğum ağırlığı, daha düşük gestasyonel yaş, erken doğum ve daha yüksek hastaneye yatış gibi kötü prenatal sonuçlara sahiptir [1635, 1636]. Bununla birlikte, bu komplikasyonlara neden olan mekanizmalar belirsizliğini korumaktadır. Ayrıca doğumsal defektlerin YÜT yoluyla gebe kalınan çocuklarda daha fazla olduğu bildirilmiştir [1637-1639]. Meta-analizler, YÜT ile bağlantılı olarak majör malformasyonlarda %30-40'lık bir artış olduğunu göstermiştir [1640-1642]. Bununla birlikte, artan doğum defektleri riskinin ebeveyn yaşı, YÜT veya infertil erkeklerde spermatogenezdeki içsel kusurlarla ilişkili olup olmadığı konusunda tartışmalar devam etmektedir [1643-1648].

Uzun vadeli sonuçlara bakıldığında, doğum sonrası büyüme paternleri çoğunlukla YÜT ile ilişkili değildir [1637, 1649, 1650]. Bununla birlikte, bir dizi çalışma YÜT çocuklarının daha uzun olduğunu göstermiştir [1651, 1652]. YÜT ile dünyaya gelen çocuklarda, erken çocukluk döneminde hızlı kilo alımının daha yüksek kan basıncı seviyeleri ile bağlantılı olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur ve bu önemli olabilir [1653]. YÜT ile dünyaya gelen çocukların, doğal yollarla dünyaya gelen çocuklara kıyasla benzer çocukluk hastalıkları ve benzer hastane başvuru oranlarına sahip olduğu da ileri sürülmektedir [1654-1656]. Bazı çalışmalar, YÜT sonrası çocuklarda retinoblastom [1657] ve hepatoblastom riskinde artış olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte bu bulguları desteklemeyen başka çalışmalar da mevcuttur [1658]. YÜT ile dünyaya gelen çocuklarda kanser riskine ilişkin mevcut kanıtlar yetersizdir ve daha ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir [1659, 1660]. Son olarak, bazı karmaşık özelliklerin ve hastalıkların moleküler temeli olabilecek birkaç epigenetik değişikliğin YÜT'den kaynaklandığı düşünülmektedir [1661].

10.3.6 İnfertil erkeklerde görüntüleme

Fizik muayeneye ek olarak, skrotal US şu durumlarda yardımcı olabilir: (i) testis hacminin ölçülmesi; (ii) US paternleri ile testis anatomisinin ve yapısının değerlendirilmesi, böylece sıklıkla bozulmuş spermatogenez (örn., non-homojen testis yapısı ve mikrokalsifikasyonlar) ve testis tümörleri ile ilgili testiküler disgenezi belirtilerini tespit etmek; ve (iii) dolaylı obstruksiyon belirtilerinin bulunması (örneğin, rete testis genişlemesi, kistik lezyonlarla birlikte genişlemiş epididim veya vas deferens yokluğu) [1516]. Klinik uygulamada; Prader orşidometri ile ölçülen testis hacmi, US ile ölçülen testis hacminin güvenilir bir göstergesi olarak kabul edilmektedir.

Prader orşidometri; düşük maliyetli ve kolay uygulanabilen bir yöntemdir [1515]. Bununla birlikte, Prader'in orşidometresi güvenilir olmadığında (örneğin, büyük hidrosel, inguinal testis, epididimal genişleme/fibrozis, kalınlaşmış skrotal cilt; epididimin toplam testis hacmine kıyasla büyük olduğu küçük testis) skrotal US'nin testis hacmi değerlendirmesinde önemli bir rolü vardır. [1515, 1516]). Ultrasonda testiküler homojenitenin kaybolması [1662, 1663] genellikle yaşlanma ile ilişkilidir, ancak aynı zamanda testiküler atrofi ve fibrozis ile de ilişkili olduğu rapor edilmiştir [1516]. Şu anda testiküler homojenitenin bozulduğu saptandığında tanısal testis biyopsisi yapılması önerilmemektedir [1662, 1663].

10.3.6.1 Skrotal Ultrason

İnfertilitenin testis kanseri için ek bir risk faktörü olduğu anlaşıldığı için, oligo-zoospermi veya azoospermi hastalarında günlük klinik uygulamada skrotal US yaygın olarak kullanılmaktadır [1664, 1665]. Skrotal US, testis tümörleri ve varikosel gibi infertiliteye neden olan çeşitli hastalıkların tanısında faydalı bilgiler sağlamaktadır.

10.3.6.1.1 Testiküler neoplazmalar

Bir çalışmada, infertil erkeklerin testis kanseri riskinin normal populasyona göre 3.3 kat fazla olduğu saptanmıştır. Semen parametrelerine göre ayrı ayrı değerlendirilme yapıldığında, oligo-zoospermik erkeklerin, fertil kontrol grubuna kıyasla kanser riskinde 11.9 kat artış olduğu izlenmiştir [1666]. Yakın tarihli bir sistematik derlemede, testis mikrokalsifikasyonu (TM) olan infertil erkeklerin testis kanseri prevalansının yaklaşık 18 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır [1667]. Bununla birlikte, US'nin infertilitesi olan erkeklerde testis kanserini saptamak için rutin bir tarama aracı olarak faydası tartışma konusu olmaya devam etmektedir [1664, 1665].

Bu hasta kohortunda testis neoplazmaları için rutin tarama yapılmasındaki bir sorun, overdiagnosis ve testisteki belirsiz lezyonların artan tespitidir. Bu testis lezyonları genellikle infertil erkeklerin tanısal incelemesi sırasında saptanır ve boyut, vaskülarite ve ekojenite dahil olmak üzere yalnızca US kriterlerine dayalı olarak benign veya malign olarak karakterize edilmesi zordur.

İyi huylu ve kötü huylu testis kitlelerini lezyon boyutu açısından kesin olarak ayırt edebilen bir cut-off değeri şu anda mevcut değildir. Bununla birlikte; lezyon boyutu < 10 mm olan 81 hasta ile yapılan bir çalışmada, histolojik inceleme sonuçlarına göre bu lezyonların üçte biri malign iken, 56'sının (%69) iyi huylu lezyonlar olduğu gösterildi. Bu çalışmada çapı < 5 mm olan tüm lezyonların ise iyi huylu olduğu saptanmıştır [1668]. Mevcut veriler, lezyon ne kadar küçükse, malign olma olasılığının o kadar düşük olduğunu [1669] ve malignite olasılığı düşük olduğundan < 5 mm lezyonların izlenebileceğini düşündürmektedir.

Küçük hipoekoik/hiperekoik alanlar; sonra testis içi kistler, fokal Leydig hücre hiperplazisi, fibrozis veya daha önce var olan patolojik durumlara bağlı olarak oluşmuş fokal testiküler lezyonlar olarak değerlendirilebilir. Bu nedenle, özellikle malignite için ek risk faktörleri mevcutsa (örneğin, kısırlık, bilateral TM, kriptorşidizm öyküsü, testiküler atrofi, non-homojen parankim, testis tümörü öyküsü,/kontralateral tümör öyküsü) dikkatli periyodik US değerlendirmesi ve takibi gereklidir [1516].

Bir lezyonun aralıklı büyümesi ve/veya malignite için ek risk faktörlerinin varlığı durumunda, kanıtlar sınırlı olsa da testis biyopsisi/cerrahi düşünülebilir. Azospermi nedeniyle başvuran hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada; testis biyopsisi öncesi US yapılan 145 erkeğin 49'unda (%34) fokal sonografik anormallik izlenmiş; bunların 20'sinde (%14) hipoekoik lezyon, 10'unda (%7) hiperekoik lezyon görülmüş; 19'unda (%13) ise testis parankiminde heterojen bir görünüm izlenmiştir. Değerlendirilebilir 18 hastanın 11'inde < 5 mm lezyon izlenmiş ve bunların hepsinin iyi huylu lezyonlar olduğu doğrulanmıştır. US'de hiperekoik veya heterojen alanları olan ve daha sonra doku tanıları konan diğer tüm hastalarda da iyi huylu lezyonlar olduğu saptanmıştır. Yazarlar şiddetli infertilitesi olan erkeklerde saptanan insidental testis lezyonlarının; < 5 mm ve tümör belirteçleri negatif olması halinde seri skrotal US incelemeleriyle takip edilebileceğini, ancak büyüyen veya daha büyük boyutlu lezyonların biyopsi için değerlendirilebileceği sonucuna varmıştır [1670].

Diğer çalışmalar, renkli Doppler US'de bir testis lezyonunun hiperekoik, non-vasküler olması ve negatif tümör belirteçleri olması durumunda, malignite olasılığının düşük olduğunu ve radikal cerrahiye alternatif olarak düzenli takibin düşünülebileceğini ileri sürmüştür. Buna karşılık, hipoekoik ve vasküler lezyonların malign olma olasılığı daha yüksek olduğu belirtilmiştir [1671-1675]. Bununla birlikte, çoğu lezyon US ile karakterize edilememekte ve histolojik inceleme tek kesin tanı aracı olmaya devam etmektedir. Bu nedenle bu hastalarda invaziv tanı yöntemlerinin de ele alındığı multidisipliner bir ekip değerlendirmesi düşünülmelidir.

Bazı yazarlar tanısı konulamamış testis lezyonlarının intraoperatif tanısında US kılavuzluğunda frozen-section incelemenin kıymetli olduğunu öne sürmüş olsa da, bu tartışmalı bir konudur [1676]. Hasta ile verilen kara ve multidisipliner değerlendirmeden sonra öngörülen tedavi radikal orşiektomi olsa da, radikal orşiektomi-

ye alternatif olarak frozen-section incelemeyi içeren US kılavuzluğunda bir biyopsi önerilebilir ve infertilite tedavisi arayışında ya da hipogonadizmi olan bir hastada potansiyel olarak testisin çıkarılması ihtiyacını ortadan kaldırabilir. Semen parametrelerinde (örneğin, azospermi) ciddi anormallikleri olan erkeklerde, tanısal biyopsi sırasında eşzamanlı bir mTESE de yapılabilir.

Özetle, infertil bir erkekte tesadüfen US'de belirsiz bir lezyon saptanırsa, multidisipliner değerlendirme şiddetle tavsiye edilir. Güncel literatüre göre boyutu < 5 mm olan lezyonların benign olması muhtemeldir ve seri US ve kendi kendine muayene ile takip edilebilir. Bununla birlikte; daha büyük (> 5 mm), hipoekoik veya vasküler lezyonları olan erkekleriçin, US kılavuzluğunda açık testis biyopsisi, tümör enükleasyonu ile frozen inceleme ve testis koruyucu cerrahi veya radikal orşiektomi düşünülebilir. Bu nedenle; takip veya müdahale için kesin bir tedavi kararı verirken lezyonun boyutu, ekojenitesi, vaskülaritesi ve hastanın öyküsü (örn. kriptorşidizm, önceki germ hücreli tümör öyküsü [GCT]) dikkate alınmalıdır. Şiddetli hipospermatogenezisi olan (örneğin azospermi) erkeklerde girişim yapılacaksa, eş zamanlı TESE de uygulanabilir.

10.3.6.1.2 Varikosel

Şu anda varikoselin klinik yönetimi hala esas olarak fizik muayeneye dayanmaktadır; yine de skrotal renkli Doppler US, palpasyonun güvenilir olmadığı durumlarda venöz reflü ve çapın değerlendirilmesinde ve/veya cerrahi sonrası nüks/devamlılığın saptanmasında faydalıdır [1516]. Tedavi kararında reflü ve ven çapına ilişkin kanıtlar kullanılabilir (bkz. Bölüm 10.4.3.1 ve 10.4.3.2).

10.3.6.1.3 Diğer

Skrotal US, obstruksiyon nedeniyle seminal yolun proksimal kısmında meydana gelen değişiklikleri tespit edebilir. Özellikle CBAVD hastaları için skrotal US, epididimin anormal görünümünü saptamak için uygun bir seçenektir. CBAVD hastalarında üç tip epididimal bulgu tanımlanmıştır: tübüler ektazi (petek görünümü), ağ yapısı ve epididimin tam veya kısmi yokluğu [1677, 1678].

10.3.6.2 Transrektal Ultrason

Düşük seminal hacmi, asidik pH'ı ve obstrüksiyondan şüphelenilen şiddetli oligozoospermi veya azoospermisi olan hastalar için, skrotal ve transrektal US ile CBAVD, epididim ve/veya seminal veziküllerin yoklugu veya anormalligi saptanabilir. Benzer şekilde, transrektal US (TRUS), CBAVD'ye sekonder obstrüktif azospermiyi (OA) veya ejakülatör kanal kistleri, seminal veziküler dilatasyon veya hipoplazi/atrofi gibi ejakülatör kanalların tıkanmasına bağlı anomalileri değerlendirmede önemli bir role sahiptir. Ancak retrograd ejakülasyon ayırıcı tanıda olarak dışlanmis olmalıdır [1516, 1679].

*10.3.7 **Erkek infertilitesinde tanısal çalışmalar için öneriler***

Öneriler	**Güç Derecesi**
İnfertil erkeğin teşhisi ve tedavisi sırasında kadın partnerin yumurtalık rezervi de dahil olmak üzere doğurganlık durumunun eş zamanlı değerlendirmesini yapın. Çünkü bu, terapötik stratejileri (örn. cerrahi müdahale) ve zamanlamayı değiştirebilir.	Güçlü
Tam bir tıbbi öykü, fizik muayene ve semen analizi, erkek infertilitesi değerlendirmesinin temel bileşenleridir.	Güçlü
Prader'in orşidometri ile ölçülen testis hacmi, günlük klinik uygulamada ultrason (US) ile ölçülen testis hacminin güvenilir bir temsilidir.	Zayıf
Semen analizlerini en son DSÖ İnsan Semeninin İncelenmesi ve İşlenmesine İlişkin Laboratuvar El Kitabı (6. baskı) endikasyonları ve referans kriterlerine göre yapın. Yeni yayınlanan değerlerin resmi ve tam olarak benimsenmesine kadar önceki versiyona (5. baskı) göre uygulamaya devam edilebilir.	Güçlü
İnfertil çiftlerin parçası olan tüm erkeklerde, ardışık en az iki testte semen analizi anormal olduğunda tam bir androlojik değerlendirme yapın.	Güçlü
İnfertil erkekler veya anormal semen parametreleri ile ilişkili sağlık riskleri olan erkekler için danışmanlık sağlayın.	Zayıf
Oligozoospermi ve azospermi vakalarında, serum total testosteron ve Folikül Uyarıcı Hormon/Luteinizan Hormon dahil olmak üzere hormonal bir değerlendirme yapılmalıdır.	Zayıf
Azospermi ve oligozoospermisi (spermatozoa < 10 milyon/mL) olan tüm erkeklere tanı amaçlı standart karyotip analizi ve genetik danışmanlık önerin.	Güçlü
Spermatogenez normal olacağından, saf obstrüktif azospermisi olan erkeklerde Y kromozomu mikrodelesyonları için test yapmayın.	Güçlü

Y-kromozom mikrodelesyon testi, sperm konsantrasyonu < 5 milyon sperm/mL olan erkeklerde önerilebilir, ancak sperm konsantrasyonu < 1 milyon sperm/mL olan erkeklerde zorunludur.	Güçlü
Yq mikrodelesyonu olan erkekleri ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) ile devam etmek isteyen partnerlerini, mikrodelesyonların oğullarına geçeceği ancak kızlarına geçmeyeceği konusunda bilgilendirin.	Güçlü
aZFa ve aZFb bölgelerini de içeren tam delesyonları olan hastalarda testiküler sperm ekstraksiyonu (herhangi bir tip) denenmemelidir, çünkü bunlar ameliyatta sperm elde etmek için oldukça kötü bir prognostik göstergelerdir.	Güçlü
Vas deferens yapısal anormallikleri olan erkekleri (renal agenezi olmayan tek taraflı veya iki taraflı yokluk) ve partnerini kistik fibroz transmembran iletkenlik düzenleyici gen mutasyonları için test edin. Bu test, sık nokta mutasyonlarını ve 5T alelini içermelidir.	Güçlü
Klinik veya genetik incelemede genetik anormalliği bulunan tüm çiftlere ve kalıtsal bir hastalık taşıma potansiyeli olan hastalara genetik danışmanlık sağlayın.	Güçlü
Klinefelter sendromlu erkekler için uzun süreli endokrin takibi ve uygun tıbbi tedavi önerin.	Güçlü
İnfertil bir çiftin erkek partnerinin tanı ve tedavisinde reaktif oksijen ürünlerini rutin olarak test etmeyin.	Zayıf
Doğal gebelik ve YÜT sonrası tekrarlayan gebelik kaybı olan çiftlerin veya açıklanamayan infertilitesi olan erkeklerin değerlendirilmesinde sperm DNA fragmantasyon testi yapılmalıdır.	Güçlü
Testis kanseri riski daha yüksek olduğu için infertilitesi olan hastalarda skrotal US yapın.	Zayıf
US tarafından tanımlanamayan lezyonların varlığında, özellikle malignite gelişimi için ek risk faktörleri varsa, multidisipliner değerlendirme yapılarak invaziv tanı yöntemleri dahil seçenekler değerlendirilmelidir (izlem – US kılavuzluğunda testis biyopsisi – radikal orşiektomi).	Zayıf
Kısmi veya tam bir distal obstrüksiyondan şüpheleniliyorsa transrektal US yapın.	Güçlü
Vas deferens yapısal anormallikleri olan ve kistik fibroz transmembran iletkenlik düzenleyici anormalliklere dair kanıt bulunmayan erkeklerde böbrek anormallikleri için görüntülemeyi değerlendirin.	Güçlü

10.4 Özel Durumlar ve İlgili Klinik Antiteler

10.4.1 ***Kriptorşidizm***

Kriptorşidizm, erkek genital organlarının en sık görülen doğumsal anomalisidir; 1 yaşında tüm term erkek bebeklerin yaklaşık %1'inde kriptorşidizm vardır [1680]. İnmemiş testislerin yaklaşık %30'u palpe edilemez ve karın boşluğu içinde bulunuyor olabilir. Bu kılavuz yalnızca yetişkinlerde kriptorşidizm yönetimi ile ilgilidir.

10.4.1.1 Sınıflandırma

Kriptorşidizmin sınıflandırılması, durumun süresine ve testislerin anatomik pozisyonuna dayanmaktadır. İnmemiş testis doğumdan itibaren varsa, o zaman konjenital olarak adlandırılırken, edinilmiş kriptorşidizm tanısı, daha önce testislerin skrotum içinde yer aldığı belirtilmiş olan erkekleri ifade eder. Kriptorşidizm, iki taraflı veya tek taraflı olup olmamasına ve testislerin konumuna (inguinal, karın içi veya ektopik) göre sınıflandırılır.

Çalışmalar, konjenital ve edinilmiş kriptorşidizm tedavisinin benzer hormonal profiller, semen analizi ve testis hacimleri ile sonuçlandığını göstermiştir [1681, 1682]. Bununla birlikte, konjenital bilateral kriptorşidizm tedavisi gören erişkinler, tek taraflı kriptorşidizm tedavisi gören erişkinler ile karşılaştırıldığında testis hacmi ve hormonal fonksiyon yönünden daha geridedir [1683].

10.4.1.1.1 Etiyoloji ve patofizyoloji

Kriptorşidizmin, hamileliğin erken döneminde çevresel ve/veya genetik etkilerin veya endokrin sisteme toksik etkileri olan kimyasallara maruziyetin neden olduğu, gonadların gelişimsel bir bozukluğu olan testiküler disgenezi sendromunun (TDS) bir parçası olabileceği varsayılmıştır. Kriptorşidizmin yanı sıra TDS, hipospadias, infertilite, malignite riskinin artması ve Leydig/Sertoli hücre işlev bozukluğunu içerir [1684]. Kriptorşidizm ayrıca annenin gebelikte sigara içmesi [1685] ve erken doğum [1686] ile ilişkilendirilmiştir.

10.4.1.1.2 İnmemiş testislerde patofizyolojik etkiler

10.4.1.1.2.1 Germ hücrelerinin dejenerasyonu

İnmemiş testislerdeki germ hücrelerinin dejenerasyonu, yaşamın ilk yılından sonra bile belirgindir ve testislerin konumuna bağlı olarak değişmektedir [1687]. İkinci yıl boyunca, germ hücrelerinin sayısı azalır. Bu nedenle, spermatogenez ve hormon üretimini korumak ve ayrıca tümör riskini azaltmak için erken tedavi (cerrahi sonraki yıl içinde yapılmalıdır) önerilir [1688]. Cerrahi tedavi en etkili seçenektir. GnRH ve hCG ile tıbbi tedavi uygulanmasına ilişkin meta-analizler, zayıf başarı oranları göstermiştir [1689, 1690]. Ayrıca, hCG tedavisinin gelecekteki spermatogenez için zararlı olabileceği bildirilmiştir; bu nedenle, inmemiş testislerin tedavisine ilişkin Nordic Consensus bildirgesi, hCG'nin rutin olarak kullanılmasını önermemektedir [1691]. Ayrıca EAU Pediatrik Üroloji Kılavuzlarına göz atabilirsiniz [1692].

Tek taraflı inmemiş testiste, kontralateral normal inen testisin de daha küçük hacim, daha yumuşak kıvam ve gelecekteki doğurganlık potansiyelinin azaltılmış belirteçleri (spermatogonyum/tübül oranı ve koyu spermatogonia) dahil olmak üzere yapısal anormalliklere sahip olabileceğine dair artan kanıtlar vardır [1681, 1693]. Bu, tek taraflı kriptorşidizmin karşı testisi etkileyebileceği ve hastalara ve ebeveynlere uygun şekilde danışmanlık verilmesi gerektiği anlamına gelir.

10.4.1.1.2.2 Doğurganlıkla ilişki

Semen parametreleri, kriptorşidizm öyküsü olan erkeklerde sıklıkla bozulur [1694]. Erken cerrahi tedavinin sonraki doğurganlık üzerinde olumlu bir etkisi olabilir [1695]. Tek taraflı kriptorşidizm öyküsü olan erkeklerde babalık oranı, kriptorşidizmi olmayan erkeklerle (%93.7) neredeyse eşittir (%89.7). Bilateral kriptorşidizmi olan erkeklerin yaklaşık %31'inde oligozoospermi, %42'sinde azospermi bulunduğu bildirilmiştir. Bilateral kriptorşidizm vakalarında babalık oranı %35-53'e düşmektedir [1696]. Kriptorşidizm hastalarında hipogonadizmi taramak da önemlidir. Çünkü kriptorşidizm uzun dönem sekeli olan hipogonadizm, doğurganlığın bozulmasına, testosteron eksikliği ve MetS gibi potansiyel sorunlara katkıda bulunabilir [1697].

10.4.1.1.2.3 Germ hücreli tümörler

TDS'nin bir bileşeni olarak kriptorşidizm, testis kanseri için bir risk faktörüdür. Testis mikrokalsifikasyonları ve önceden testislerin karsinoma in situ (CIS) olarak bilinen intratübüler germ hücreli neoplazisi (GCNIS) ile ilişkilidir. Testis kanserlerinin %5-10'unda kriptorşidizm öyküsü vardır [1698]. Kriptorşidizm öyküsü olan erkeklerde germ hücreli tümör riski genel popülasyona göre 3,6-7,4 kat daha fazladır ve %2-6'sında testis tümörü gelişmektedir [1680]. Ergenlik başlangıcından önce yapılan orşiopeksinin testis kanseri riskini azalttığı bildirilmiştir [1699]. Bununla birlikte, erken orşidopeksi geçiren erkeklerin bile kriptorşidizmi olmayan erkeklere göre testis kanseri riskinin daha yüksek olduğunu gösteren kanıtlar vardır [1700]. Bu nedenle kriptorşidizm öyküsü olan tüm erkekler, testis kanseri geliştirme riskinin yüksek olduğu konusunda uyarılmalı ve düzenli olarak kendi kendine testis muayenesi yapmalıdır [1701]. Kriptorşidizmin, seminomun klinik evresinin kötüleşmesi için bir risk faktörü olabileceğini düşündüren gözlemsel çalışma verileri de vardır, ancak bunun gelecekteki prospektif çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir [1702].

10.4.1.2 Hastalık yönetimi

10.4.1.2.1 Hormonal tedavi

hCG veya GnRH, yetişkinlikte kriptorşidizm tedavisi için önerilmemektedir. Bazı çalışmalar, doğurganlığın korunmasını iyileştirmek için orşiopeksiye ek olarak hormonal stimülasyonun kullanılmasını önermiş olsa da, bu ilaçların kullanımı ile spermatogenezde bozulmaya ilişkin uzun vadeli veriler ve endişeler vardır [1703].

10.4.1.2.2 Cerrahi tedavi

Adolesan dönemde, malignite riski nedeniyle karın içi testisin kontralateral normal testis varlığında alınması önerilebilir [1704]. Palpe edilebilen inmemiş testis ve normal işleyen karşı testis (yani biyokimyasal olarak ögonadal) olan erişkinlerde, inmemiş testisin daha yüksek GCNIS riski ve gelecekte GCT gelişimi [1705] riski nedeniyle orşiektomi önerilebilir. Bu hastalarda kendi kendine testis muayenesi ile takip bir seçenek değildir. Tek taraflı inmemiş testis (UDT) ve biyokimyasal hipogonadizm ve/veya bozulmuş sperm üretimi (infertilite) varlığında, yani karşı taraf testis fonksiyonlarında bozulma olan hastalarda, androjen üretimini ve doğurganlığı korumak için orşiopeksi önerilebilir. Bununla birlikte, Panel konsensüsüne dayalı olarak, orşiopeksi sırasında, GCT'nin gelecekteki gelişiminin prognostik bir göstergesi olarak intra-testiküler GCNIS'yi dışlamak için multiple UDT biyopsisi önerilir. Yukarıda belirtildiği gibi, bilateral kriptorşidizmin düzeltilmesi, yetişkinlikte bile, önceden azospermik erkeklerde sperm üretimine yol açabilir ve bu nedenle bu hastalarda veya doğurganlığın korunmasına yüksek değer veren hastalarda düşünülebilir [1706]. Orşiopeksinin en ciddi komplikasyonu vaskuler yaralanmadır ve vakaların %1-2'sinde testiküler atrofiye neden olabilmektedir. Palpe edilemeyen testisi olan erkeklerde, skrotal pozisyon verilmesine olanak sağlayan uzun vasküler pedikülü olan

vakalarda ameliyat sonrası atrofi oranı %12 idi. Aşamalı orşiopekside ise ameliyat sonrası testiküler atrofi hastalarda %40'a varan oranlarda bildirilmiştir [1707]. GCT tedavisinde orşiektomi sırasında, GCNIS için yüksek risk altındaki hastalara (yani, kriptorşidizm öyküsü, <12 mL testis hacmi, zayıf spermatogenez [1708]) karşı testis biyopsisi önerilmelidir.

10.4.1.3 Kriptorşidizm için önerilerin kanıt özeti

Kanıt özeti	Kanıt Düzeyi
Kriptorşidizm multifaktöriyel bir hastalıktır. Gebeliğin ereken döneminde maruz kalınan endokrin bozukluklar ya da genetik faktörlere bağlı oluşabilir.	2a
Kriptorşidizm sıklıkla testisküler disgenezis ile ilişkilidir ve bu durum infertilite ve germ hücreli tümörler için bir risk faktörüdür. Hastalara buna göre uygun danışmanlık verilmelidir.	2b
Tek taraflı kriptorşidizmi olan ögonadal erkeklerin bablık şansı, kirptorşidizmi olmayan erkeklerinkine neredeyse eşittir.	1b
Bilateral kriptorşidizm babalık şansını önemli ölçüde düşürür,bu yüzden hastalara uygun şekilde danışmanlık verilmelidir.	1b

Öneriler	Güç Derecesi
Puberte sonrası kriptorşidizm için hormonal tedavi kullanmayın.	Güçlü
Eğer yetişkin dönemde orşiopeksi uygulanırsa eş zamanlı testis biyopsisi yapılarak in situ intratubular germ hücre neoplazisi varlığı araştırılmalıdır.	Güçlü
Tek taraflı inmemiş testisi olup normal hormonal ve spermatojenik fonksiyonları olan hastalara orşiektomi önerilmelidir.	Güçlü
Tek taraflı ya da iki taraflı inmemiş testisi olan ve hipogonadizmi veya spermatojenik başarısızlığı olan (infertilite gibi) erkeklere teknik olarak mümkünse tek taraflı ya da iki taraflı orşiopeksi önerilebilir.	Zayıf

10.4.2 ***Germ hücreli malignite ve erkek infertilitesi***

Testiküler germ hücreli tümör (TGCT), 15-40 yaş arası Caucasian erkeklerinde en sık görülen malignitedir ve subfertil erkeklerin yaklaşık %1'ini etkilemektedir [1709]. TGCT'nin yaşam boyu riski etnik gruplara ve ülkelere göre değişir. En yüksek yıllık TGCT insidansı beyaz ırkta görülür ve bu oran 10/100.000 (örneğin Danimarka ve Norveç'te) ile 2/100.000 (örneğin Finlandiya ve Baltık ülkelerinde) arasında değişir. Genel olarak, seminomatöz ve ve non-seminomatöz tümörlerden önce GCNIS gelişir. Tedavi edilmemiş GCNIS sonunda invaziv kansere doğru ilerler [1710-1712]. Batı ülkelerinde erkek üreme sağlığında genel bir kötüleşme ve testis kanserinde bir artış olmuştur [1713, 1714]. Güvenilir kanser kayıtları olan hemen hemen tüm ülkelerde, testis kanseri insidansı artmıştır [1600, 1715]. Bu durumun, gebelikte maruz kalına çevresel ve/veya genetik etkilerden kaynaklanan testislerin gelişimsel bir bozukluğu olan TDS ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Yukarıda detaylandırıldığı gibi, TDS'nin olumsuz sekelleri arasında kriptorşidizm, hipospadias, infertilite ve artmış testis kanseri riski yer alır [1684]. Endokrin sisteme toksik etkileri olan kimyasallar ayrıca cinsel işlev bozukluğu [1716] ve anormal semen parametreleri [1717] ile ilişkilendirilmiştir. Bu kanserler, premalign gonositlerden veya GCNIS'den kaynaklanır [1718]. US'de görülen testiküler mikrokalsifikasyonlar, testislerin TGCT ve GCNIS'si ile ilişkili olabilir [1667, 1719, 1720].

10.4.2.1 Testisin germ hücreli kanseri ve üreme fonksiyonu

Sperm kriyoprezervasyonu, yalnızca testis kanseri olanlarda değil, genel olarak kanserli hastalarda standart uygulama olarak kabul edilir [1721, 1722]. Bu nedenle, kanserli tüm erkeklere gonadotoksik ajanların terapötik kullanımından veya spermatogenezi veya boşalmayı bozabilecek ablatif cerrahiden (yani kemoterapi, radyoterapi veya retroperitoneal cerrahi) önce sperm kriyoprezervasyonu önerilmesi gerektiğini vurgulamak önemlidir.

TGCT'li erkeklerde, kanser tedavisinden önce bile semen kalitesini düşüktür. Azospermi TGCT'li erkeklerin %5-8'inde [1723], oligospermi ise yaklaşık %50'sinde [1724] gözlenmektedir. Testis kanseri için ortalama 10 yıllık sağkalım oranının %98 olduğu ve üreme potansiyeli olan erkeklerde en sık görülen kanser olduğu göz önüne alındığında, herhangi bir gonadotoksik tedaviden önce doğurganlığın korunmasına ilişkin danışmanlığın dahil edilmesi zorunludur [1724, 1725]. Bu nedenle, herhangi bir gonadotoksik kanser tedavisinden önce tüm hastalara semen analizi ve kriyoprezervasyon önerilir. Ejakülasyonla elde edilen spermler veya hastanın

azoospermik veya ciddi şekilde oligozoospermik olduğu durumlarda, cerrahi olarak sperm çıkarılması (örn., c/mTESE) ve kriyoprezervasyonu önerilmelidir. İlk başvuru anında testis kanserli erkeklerin önemli bir kısmında herhangi bir tedaviden önce bile ciddi semen anormallikleri (yani, şiddetli oligozoospermi/azoospermi) olduğu göz önüne alındığında [1718], orşiektomi öncesinde sperm kriyoprezervasyonu önerilir. Yukarıda bahsedildiği gibi ya azoospermik ya da şiddetli oligo-zoospermik olanlarda bu, potansiyel gonadotoksik/ablatif cerrahiden önce TESE gerçekleştirme fırsatı sağlayacaktır [1724]. Kriyoprezervasyonun, potansiyel gonadotoksik tedavi gören hastalarda doğurganlığın korunması için en maliyet etkin strateji olduğu gösterilmiştir [1726, 1727]. Orşiektomi uygulanacak azospermi vakalarında, hastanın doğurganlık (onco-TESE) potansiyelini korumak için testiküler sperm elde edilebilir. Onco-TESE'deki cerrahi prensipler, infertilite (örn. NOA) nedeniyle uygulanan TESE tekniğinden farklı değildir [1728, 1729]. Bu bağlamda, böyle hastaların sperm kriyoprezervasyonu imkanları olan mikrocerrahi konusunda uzman bir üroloğa sevk edilmesi arzu edilir.

Semen analizi ve kriyoprezervasyonun yetersiz kullanıldığı bildirilmiştir ve bu durum doğurganlığı koruyucu prosedürlerden (örn. orşiektomi sırasında onco-mTESE) fayda görebilecek azospermik ve ciddi oligozoospermik hastaların ayırt edilememesine neden olmaktadır. Bu nedenle, doğurganlığın korunması hakkında danışmanlık bir önceliktir ve testis kanserli erkeklerde daha erken verilmesi gereklidir [1724]. Orşiektomiden önce kriyoprezervasyon yapmanın sonraki tedaviyi geciktirebileceği ve sağkalım üzerinde olumsuz bir etkisi olabileceği konusunda tartışmalar vardır. Bu bağlamda, kriyoprezervasyon olanakları yoksa veya tedavide potansiyel bir gecikme varsa orşiektomi gereksiz yere geciktirilmemelidir.

TGCT tedavisi, ek olarak semen kalitesinde bozulmaya [1730] ve gonadotoksik tedaviyi takiben iki yıla kadar artan sperm anöploidisine [1731] neden olabilir. Kemoterapi ayrıca DNA hasarı ve artan DNA fragmantasyon oranları ile ilişkilidir [1732]. Bununla birlikte, sperm anöploidi seviyeleri genellikle tedaviden 18-24 ay sonra tedavi öncesi seviyelere düşer [1731]. Kanserden kurtulanların yavrularını inceleyen birkaç çalışma, kemoterapi ve radyoterapi alanlarda genetik anormallik riskinde önemli bir artış izlenmediğini bildirmektedir [1733].

Spermatojenik başarısızlığa ek olarak, TGCT'li hastalarda karşı testiste bile Leydig hücre işlev bozukluğu olduğu saptanmıştır [1734]. Bu nedenle, TGCT için tedavi edilen erkeklerde hipogonadizm riski artabilir. Tedavi öncesi testosteron, SHBG, LH ve östradiol düzeylerinin ölçümü, hipogonadizm riski yüksek olan hastaları sınıflandırmaya yardımcı olabilir ve tedavi sonrası hipogonadizm için bir bazal değer oluşturabilir. TGCT'si olan ve düşük-normal androjen düzeyleri olan erkekler testosteron üretiminde yaşa bağlı azalmanın bir sonucu olarak hipogonadizm geliştirme riskinin yüksek olabileceği ve bunu destekleyen uzun dönem veriler olmasa da potansiyel olarak MetS geliştirebileceği konusunda uyarılmalıdır. Testis kanseriden sağ kalanlarda hipogonadizm riski artmaktadır ve bu hastaların tedavisi sırasında serum testosteron düzeyleri değerlendirilmelidir [1735]. Bununla birlikte, bu risk tedaviden 6-12 ay sonra en fazladır ve tedaviden sonra Leydig hücre fonksiyonunda bir miktar iyileşme olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, hasta testosteron eksikliğinin belirtilerini veya semptomlarını gösterene kadar testosteron tedavisinin başlatılmasını geciktirmek mantıklıdır [1710]. TGCT hastalarında düşük libido ve ED riski de artar [1736]. Ayrıca TGCT için tedavi edilen hastalar artmış KVH riski altındadır [1732]. Bu nedenle hastalar multidisipliner bir tedavi yaklaşımı gerektirebilir ve bu bağlamda psikolojik, tıbbi ve sosyal ihtiyaçları göz önünde bulunduran, hastalara bütüncül bir bakış açısı içeren sağkalım programları faydalı olabilir. Doğurganlık potansiyeline yüksek değer veren hastalarda; testosteron tedavisi kullanımını düşündüren TDS semptomlar, kötüleşen spermatogenez ile dengelenmelidir. Bu hastalarda seçici östrojen reseptör modülatörlerinin (SERM'ler; örn., klomifen) veya gonadotropin analoglarının (örn., hCG) kullanımı düşünülebilir, ancak bunlar bu özel klinik durumda endikasyon dışı tedavilerdir.

10.4.2.2 Testiküler mikrokalsifikasyon (TM)

Testiküler parankim içindeki mikrokalsifikasyonlar, testiküler US için başvuran erkeklerin %0.6-9'unda bulunabilir [1737, 1738]. Genel popülasyonda TM'nin gerçek insidansı bilinmemekle birlikte, büyük olasılıkla nadirdir. TGCT, kriptorşidizm, infertilite, testis torsiyonu ve atrofisi, Klinefelter sendromu, hipogonadizm, erkek psödohermafroditizm ve varikosel olan erkeklerde TM'nin ultrason bulguları izlenmiştir [1685]. Bildirilen insidans, yüksek frekanslı US makinelerinde daha yüksek izlenmiştir [1739]. TM ve infertilite arasındaki ilişki belirsizdir, ancak dejenere hücrelerin obstrukte bir seminifer tübül içine dökülmesi, Sertoli hücrelerinin debrisi fagosite edememesi ve testiküler disgenezi ile ilgili olabilir. Daha sonra, hidroksiapatit kristallerinin oluşması ile kalsifikasyon meydana gelir. Testiküler mikrokalsifikasyon, malignite gelişim riski taşıyan testislerde de bulunur. TGCT'li erkeklerde TM insidansı %6-46 [1740-1742] olarak bildirilmiştir. Vaka kontrol çalışmalarının yakın tarihli bir sistematik incelemesi ve meta-analizi, infertil erkeklerde TM varlığının, testis kanseri için ~18 kat daha yüksek olasılık oranı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (havuzlanmış OR: 18.11, %95 CI: 8.09, 40.55; $p < 0,0001$) [1667].

Bu nedenle testis mikrokalsifikasyonları bu durumda premalign olarak kabul edilmeli ve hastalara buna göre danışmanlık verilmelidir. TM olan erkeklerden alınan testis biyopsilerinde, özellikle bilateral mikrokalsifikasyonu olanlarda, daha yüksek bir GCNIS prevalansı bulmuştur [1743]. Bununla birlikte, TM benign testis koşullarında da ortaya çıkabilir ve mikrokalsifikasyonun kendisi malign değildir. Bu nedenle, TM ve TGCT ilişkisi tartışmalıdır. Burada asıl zorluk GCNIS'i barındırma riski ve gelecekteki TGCT riski altındaki erkekleri belirlemektir. TM ve GCNIS arasındaki ilişkinin daha fazla araştırılması, TGCT için risk faktörleri olan/olmayan ve TGCT belirtileri olmayan geniş erkek serilerinde testis biyopsileri gerektirir. Bununla birlikte, klinisyenler ve hastalara, asemptomatik TM'li erkeklerin çoğunda testis kanseri gelişmeyeceği konusunda güvence verilmelidir [1720]. Mevcut veriler, yalnızca US tarafından TM bulunan ve TGCT riski yüksek olan erkeklere GCNIS'i dışlamak için testis biyopsisi önerilmesi gerektiğini göstermektedir. Potansiyel olarak GCNIS barındırma veya geliştirme riski yüksek olan erkekler arasında; infertilite, atrofik testis, inmemiş testis, TGCT öyküsü ve kontralateral TM bulunanlar vardır ve bu risk faktörlerine sahip erkeklere testis biyopsisi önerilebilir [1714, 1719]. Normal ortalama testis hacminin 12-30 mL olduğu tahmin edilmektedir ve <12 mL olan testisler küçük olarak kabul edilmektedir [1737]. Kontralateral testiste TGCT ve TM öyküsü olan hastaların ve subfertil hastaların artmış GCNIS riskine sahip oldukları gösterilmiştir [1720]. Kriptorşidizm öyküsü olan ve TM saptanan hastalarda GCNIS riskinin arttığını gösteren yalnızca bir kaç adet çalışma mevcuttur [1714, 1738, 1744]. Testiküler biyopsiden fayda görebilecek yüksek GCNIS riski taşıyan hastaları sınıflandırmak için yararlı bir algoritma önerilmiştir [1714]. Ancak, bu durumda biyopsi yapılırken, bu stratejiyi benimsemenin tüm riskleri ve komplikasyonları hastaya açıklanmalıdır. Büyük kohort çalışmalarının olmaması nedeniyle, bu hastalarda aşırı tedavi (yani biyopsi) riski göz önüne alınmalı ve bu öneriler dikkatle uygulanmalıdır.

Decastro et al. [1745], 5 yıllık bir takip sırasında TM'li erkeklerin çoğunda (%98.4) testis kanserinin gelişmeyeceğini öne sürmüştür. Bu nedenle, kapsamlı bir tarama programı yalnızca önemli risk altındaki erkeklere fayda sağlayacaktır. Bu bağlamda TM ve testis kanseri için risk faktörleri olan hastalara en azından düzenli testis muayenesi yaptırmaları tavsiye edilir. Her ne kadar genç hasta kohortunda takip protokollerini uygulamak zor olsa da, bu hastalara ayrıca bir ürolog tarafından yıllık fizik muayene ve US takibi önerilebileceği öne sürülmüştür [1685]. Testiküler atrofi ve infertilite testis kanseri ile ilişkisi olduğundan, bazı yazarlar TM görülürse biyopsi veya US takibini önermektedir [1714]. Bununla birlikte, azospermik hastaların çoğuna terapötik biyopsi (yani, sperm alımının özel amacı ile) yapılacaktır ve bu nedenle kesin bir teşhis yapılabilir. Testiküler atrofi ve TM olan hastalarda testis kanseri prevalansının daha yüksek olduğunu gösteren yeterli kanıt yoktur. İnsidental TM'li hastalarda GCNIS riski düşüktür ve mantıklı bir yaklaşım hastalara düzenli olarak kendi kendine testis muayenesi yapmaları talimatını vermektir.

10.4.2.3 Germ hücreli malignite ve testis mikrokalsifikasyonu için öneriler

Öneriler	**Güç Derecesi**
Testiküler mikrokalsifikasyonu (TM) olan erkekler, ek risk faktörleri olmadan bile kendi kendine muayene yapmayı öğrenmelidir, böylece, testis germ hücreli tümörünün (TGCT) erken saptanmasına neden olabilir.	Zayıf
Yalnızca TM'i olan ve başka risk faktörü olmayan (infertilite, kriptorşidizm, atrofik testis, testis kanseri) erkeklere; testis biyopsisi,skrotal ultrason (US) takibi, biyokimyasal tümör belirteci takibi, abdominal ya da pelvik tomografi uygulamayın.	Güçlü
Yüksek risk gruplarından birine ait olan (spermatojenik başarısızlık (infertilite), bilateral TM, atrofik testisler (< 12 mL), inmemiş testis öyküsü ve TGCT) TM'li infertil erkeklerde testis biyopsisi önerilebilir.	Zayıf
TM olan hastalarda fizik muayene veya US'de şüpheli bulgular varsa, inguinal cerrahi eksplorasyon ie testis biyopsisi yapın veya multidisipliner değerlendirme sonrası orşiektomi önerin.	Güçlü
TGCT için tedavi edilen erkekler; hipogonadizm, cinsel işlev bozukluğu ve kardiyovasküler risk geliştirme riski altındadır. Bu hastalar, geç etkilerin de göz önüne alındığı multidisipliner bir ekip ortamında yönetilmelidir.	Zayıf
Testis kanserli erkeklerde önemli semen anormallikleri (azospermi dahil) olabileceğinden, planlı orşiektomiden önce sperm kriyoprezervasyonu yapılmalıdır.	Zayıf
Testis kanseri ve azospermisi olan veya semen parametrelerinde ciddi anormallikler olan erkeklere radikal orşiektomi sırasında onko-testiküler sperm ekstraksiyonu (onco-TESE) önerilebilir.	Zayıf

10.4.3 ***Varikosel***

Varikosel, aşağıdaki androlojik koşullarla ilişkili olabilen yaygın bir konjenital anormalliktir:

- erkek sub-fertilitesi;
- ipsilateral testis büyüme ve gelişimin bozukluğu;
- ağrı ve rahatsızlık belirtileri;
- hipogonadizm.

10.4.3.1 Sınıflandırma

Aşağıdaki varikosel sınıflandırması [1497] klinik uygulamada yararlıdır:

- Subklinik: istirahatte veya Valsalva manevrası sırasında palpe edilemez veya görünmez, ancak özel testlerle gösterilebilir (Doppler US).
- Derece 1: Valsalva manevrası sırasında hissedilir.
- Derece 2: istirahatte palpe edilebilir.
- Derece 3: istirahatte görünür ve elle hissedilir.

Yapılan bir çalışmada varikosel prevalansı %48 olarak saptanmıştır. 224 hastanın 104'ünde tek taraflı, 120'sinde iki taraflı varikosel; 62'sinde (%13.30) 3. derece, 99'unda (%21.10) 2. derece ve 63'ünde (%13.60) 1. derece varikosel saptanmıştır [1746]. Kötüleşen semen parametreleri, daha yüksek dereceli varikosel ve yaş ile ilişkili bulunmuştur [1747, 1748].

10.4.3.2 Tanısal değerlendirme

Varikosel tanısı fizik muayene ile konur. Fizik muayene sonuç vermezse veya varikosel onarımından sonra, semen analizi persistent veya rekürren varikoseli belirlemek için yetersiz kalırsa Skrotal Doppler US endikedir [1497, 1749]. Ayaktayken ve Valsalva manevrası sırasında > 3 mm'lik bir maksimum ven çapı, ve > 2 saniye süren venöz reflü, klinik olarak anlamlı bir varikoselin varlığı ile ilişkilidir [1750, 1751]. Testis hacmini hesaplamak için Lambert formülü (V=U x G x Y x 0.71) kullanılmalıdır, çünkü infertilite ve/veya varikosel olan hastalarda testis fonksiyonu ile korelasyon gösterir [1752]. İzole klinik sağ varikoseli olan hastalar abdominal, retroperitoneal ve konjenital patoloji ve anomaliler açısından daha ileri tetkik edilmelidir.

10.4.3.3 Temel hususlar

10.4.3.3.1 Varikosel ve doğurganlık

Varikosel, normal erkek popülasyonunun yaklaşık %15'inde, anormal semen analizi olan erkeklerin %25'inde ve infertilite ile başvuran erkeklerin ise %35-40'ında mevcuttur [1497, 1747, 1753, 1754]. Primer infertilitesi olan erkeklerde varikosel insidansı %35-44 olarak tahmin edilirken, sekonder infertilitesi olan erkeklerde insidansı %45-81'dir [1497, 1754].

Azalmış erkek doğurganlığı ve varikosel arasındaki kesin ilişki bilinmemektedir. Artan skrotal sıcaklık, hipoksi ve toksik metabolitlerin geri akışı, DNA hasarı nedeniyle testis disfonksiyonuna ve infertiliteye neden olabilir [1754].

Bir meta-analiz, anormal parametreleri olan erkeklerde semen parametrelerindeki iyileşmelerin genellikle cerrahi düzeltmeden sonra gözlemlendiğini göstermiştir [1755]. Varikoselektomi ayrıca sperm DNA hasarını tersine çevirebilir ve OS seviyelerini iyileştirebilir [1753, 1754].

10.4.3.3.2 Varikoselektomi

Varikosel onarımı birkaç on yıldır tartışma konusu olmuştur. RKÇ'lerin meta-analizi ve yapılan gözlemsel çalışmalar, sadece klinik varikoselleri olan erkeklerde cerrahi varikoselektominin, hipospermatogenezli NOA'lı veya testis patolojisinde gaç maturasyon (spermatid) arresti olan erkekler de dahil olmak üzere anormal semen parametreleri olan erkeklerde semen parametrelerini önemli ölçüde iyileştirdiğini göstermiştir [1753, 1756-1759]. Varikoselektomi sonrası ağrının düzelmesi hastaların %48-90'ında görülür [1760]. Yakın tarihli bir sistematik derleme, yüksek dereceli varikosellerde daha fazla iyileşme olduğunu göstermiştir ve bu, hastalara danışmanlık verilirken dikkate alınmalıdır [1761].

RKÇ'lerde, subklinik varikoseli olan erkeklerde varikosel onarımının, spontan gebelik şansını artırmada etkisiz olduğu bildirilmiştir [1762]. Ayrıca, esas olarak normal semen parametreleri olan erkekleri içeren randomize çalışmalarda, gözleme yerine tedaviyi destekleyen hiçbir fayda bulunamamıştır. 2012'de yapılan bir Cochrane incelemesi, başka türlü açıklanamayan subfertilitesi olan çiftlerin erkeklerinde varikosel tedavisinin bir çiftin spontan gebelik şansını artırabileceğini gösteren kanıtlar olduğu sonucuna varmıştır [1763]. Klinik varikoseli, oligozoospermisi olan ve infertilitesi başka şekilde açıklanamayan erkeklerde gözlem veya tedavinin değerlendirildiği 2 yeni RKÇ metaanalizin sonucuna göre bu hastalarda tedavi seçeneği tercih edilmelidir (2.39-4.15'in birleşik OR'si (%95 CI: 1.56-3.66) ve %95 GA: sırasıyla 2,31-7,45))[1759, 1763]. Semen parametrele-

rinde ortalama iyileşme süresi iki spermatojenik döngüye kadardır [1764, 1765] ve spontan gebelik varikoselektomiden sonra 6 ila 12 ay arasında meydana gelebilir [1766, 1767]. Başka bir meta-analiz, OR'si 1,69 (%95 CI: 0,95-3,02) olan oligozoospermik erkeklerde varikoselektominin YÜT sonrası sonuçları iyileştirebileceğini bildirmiştir [1768].

10.4.3.3.3 Profilaktik varikoselektomi

Varikoseli olan adolesanlarda aşırı tedavi riski vardır. Çünkü varikoseli olan adolesanların çoğu yaşamın sonraki dönemlerinde fertilite iel ilgili sorun yaşamayacaktır [1769]. Profilaktik tedavi sadece, seri klinik veya Doppler US incelemeleri ve/veya anormal semen analizi ile teyit edilen belgelenmiş testiküler büyüme bozulması durumunda tavsiye edilir [1770, 1771].

NOA, hipogonadizm ve DNA hasarı olan hastalarda varikoselektomi için daha yeni düşünceler aşağıda açıklanmıştır:

Varikoselektomi ve NOA

Birkaç çalışma, varikoselektominin azospermisi olan erkeklerde ejakülatta sperm görünmesine yol açabileceğini öne sürmüştür. Bu çalışmalardan birinde, NOA'lı erkeklerde mikrocerrahi varikoselektomi, ameliyat sonrası ejakülatta sperm oluşmasına ve ardından doğal veya yardımlı gebelik oluşturma şansında artışa neden olduğu bildirilmiştir [1772]. Sperm elde etme oranları (SRR'ler) ve ICSI sonuçları üzerinde başka yararlı etkiler de vardır. Meta-analizler bu bulguları daha da doğrulamıştır; NOA ve varikosel tanısı alan 468 hastaya cerrahi varikosel onarımı veya perkütan embolizasyon uygulanmış ve varikoselektomi yapılan hastalarda, varikosel onarımı yapılmayanlara kıyasla SRR'ler arttığı saptanmıştır (OR: 2.65; %95 GA: 1.69-4.14; $p < 0.001$). Hastaların %43.9'unda (aralık: %20.8-55.0) ameliyat sonrası ejakülatta sperm saptanmıştır. Bu bulgular, NOA ve klinik varikoseli olan hastalarda varikoselektominin, daha iyi SRR ile ilişkili olduğunu ve genel olarak tedavi edilen erkeklerin %44'ünde ejakülatta sperm saptanması nedeniyle, ek girişim ihtiyacını ortadan kaldırabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, mevcut kanıtların kalitesi düşüktür ve tedavi girişimine başlamadan önce, NOA ve klinik olarak anlamlı bir varikoseli olan hasta ile varikosel onarımının riskleri ve yararları tam olarak tartışılmalıdır [1757]. İnfertil çifti mutlaka birlikte değerlendirilmelidir. Özellikle olası bir SRR için gereken süre ve kadın partnerin temel özellikleri (yani yaş, tıbbi geçmiş, anti-Müllerian hormon (AMH) seviyeleri = yumurtalık rezervi vb.) göz önüne alınmalıdır.

Varikoselektomi ve hipogonadizm

Kanıtlar ayrıca klinik varikoseli ve hipogonadizmi olan erkeklerin varikosel müdahalesinden fayda görebileceğini düşündürmektedir. Bir meta-analiz, 712 erkeğin ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası serum testosteronunu karşılaştırarak varikosel müdahalesinin etkinliğini inceledi. Yedi çalışmanın birleşik analizi, ameliyat sonrası ortalama serum testosteronunun ameliyat öncesi seviyelerine kıyasla 34.3 ng/dL (%95 GA: 22.57-46.04, $p < 0.00001$, $I^2 = \%0$) arttığını göstermiştir. Ameliyat ve tedavi edilmeyen kontrol sonuçlarının analizi, hipogonadik hastalarda ortalama testosteronun 105.65 ng/dL (%95 GA: 77.99-133.32 ng/dL) artarak varikoselektomiyi desteklediğini göstermiştir [1773]. Bununla birlikte, sonuçlar dikkatli bir şekilde ele alınarak cerrahi müdahalenin testosteron tedavisine göre risklerini ve faydalarını belirlenmesi, yeterli maliyet-fayda analizlerinin yapılması gerekmektedir. Klinik olarak anlamlı varikoselleri olan hipogonadal erkeklere varikoselektomi önerilebilirse de hastalara bu durumda tedavinin tüm yararlarının ileriye dönük RKÇ'ler ile daha fazla değerlendirilmesi gerektiği konusunda bilgi verilmelidir.

10.4.3.3.4 Yardımcı üreme teknolojisi ve artmış DNA fragmantasyonu için varikoselektomi

Varikoselektomi, ortalama %-3,37'lik bir farkla (%95 GA: %-2,65 ila %-4,09) sperm DNA bütünlüğünü iyileştirebilir [1769]. Varikosel tedavisinin DNA fragmantasyonunu ve YÜT sonuçlarını iyileştirebileceğine dair artan kanıtlar vardır [1768, 1769]. Sonuç olarak, daha yakın zamanlarda, varikosel müdahalesi endikasyonlarının, yüksek DNA fragmantasyonu olan erkekleri kapsayacak şekilde genişletilmesi gerektiği öne sürülmüştür. Bir hasta YÜT'te başarısız olduysa (örn., implantasyon başarısızlığı, embriyogenez veya tekrarlayan gebelik kaybı), DNA hasarının yüksek olması durumunda, kapsamlı danışmanlıktan sonra varikosel müdahalesinin [1774] ve diğer nedenlerin dışlanmasının düşünülebileceği yönünde bir tartışma vardır[1769, 1775]. İkilem, artmış DNA fragmantasyonu ve normal semen parametreleri olan erkeklerde varikosel tedavisinin endike olup olmadığıdır.

Estevez ve arkadaşları tarafından; klinik varikoseli olan, azospermik olmayan ve ICSI uygulanan infertil erkeklerin değerlendirildiği dört retrospektif çalışma dahil edilerek bir meta-analiz oluşturulmuştur. Bu metaanaliz toplamda ve 870 döngü içermektedir (438'i varikoselektomi ile ICSI'ye tabi tutulmuş ve 432'si daha önce varikoselektomi yapılmamış). Bu metaanaliz sonuçlarına göre; varikoselektomi uygulandıktan

sonra ICSI uygulanan grupla varikoselektomi uygulanmadan ICSI uygulanan grup karşılaştırıldığında, varikoselektomi uygulanan grup lehine klinik gebelik oranlarında (OR = 1.59, %95 GA: 1.19-2.12, I2 = %25) ve canlı doğum oranlarında (OR = 2.17, %95 GA: 1.55-3.06, I2 = %0) önemli bir artış vardı. Daha ileri bir çalışma, erkek partnerde oligo-azoospermi/azospermi ve varikoseli olan erkek partnerlerde YÜT uygulanan infertil çiftlerde varikosel onarımının etkilerini ve gebelik ve canlı doğum oranları üzerindeki etkisini değerlendirdi [1768]. 1.241 hastada bir meta-analiz, varikoselektominin oligospermik (OR = 1.699) erkekler ve kombine oligo-azoospermik/azoospermik gruplar (OR = 1.761) için canlı doğum oranlarını iyileştirdiğini göstermiştir. Azospermik grupta (OR = 2.336) ve kombine oligoazoospermik/azoospermik gruplarda (OR = 1.760) gebelik oranları daha yüksekti. Müdahale sonrası IUI uygulanan hastalarda canlı doğum oranları daha yüksekti (OR = 8.360).

10.4.3.4 Hastalık yönetimi

Varikosel için çeşitli tedaviler mevcuttur (Tablo 42). Mevcut kanıtlar mikrocerrahi varikoselektominin farklı varikoselektomi teknikleri arasında en etkilisi olduğunu göstermektedir [1769, 1776]. Ne yazık ki, varikosel için uygulanan çeşitli müdahalelerin etkinliğini karşılaştıran geniş çaplı prospektif RKÇ yoktur. Bununla birlikte, mikrocerrahi onarım, vaka serilerine dayalı diğer tekniklere kıyasla daha az komplikasyon ve daha düşük nüks oranları ile sonuçlanmaktadır [1777]; ancak bu prosedür mikrocerrahi eğitimi gerektirir. Diğer varikoselektomi tekniklerinde nüks ve hidrosel oluşumu daha sık görünse de hala uygulanabilir seçenekler olarak kabul edilmektedir [1778].

Radyolojik tekniklerde (skleroterapi ve embolizasyon), mikroskobik varikoselektomiye kıyasla daha yüksek nüks oranları bildirilmiş olsa da (%4-27) yaygın olarak kullanılan minimal invaziv yaklaşımlardır [1754]. Robot yardımlı varikoselektomi, mikroskobik varikoselektomi tekniğine kıyasla benzer bir başarı oranına sahiptir, ancak en etkili yöntemi belirlemek için daha geniş prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır [1779-1781].

Tablo 42: Varikosel tedavisiyle ilgili rekürrens ve komplikasyon oranları

Tedavi	Referanslar	Rekürrens/ persistens %	Bütün Komplikasyonlar	Spesifik Komplikasyonlar
Antegrad Skleroterapi	[1782, 1783]	5-9	Hidrosel (%5.5), hematom, enfeksiyon, skrotal ağrı, testiküler atrofi, epididimit	Teknik başarısızlık %1-9, sol flank eritemi
Retrograd Skleroterapi	[1784, 1785]	6-9.8	Hidrosel (%3.3), yara yeri enfeksiyonu, skrotal ağrı	Teknik başarısızlık %6-7.5, kontrast madde reaksiyonu, yan ağrısı, dirençli tromboflebit, venöz perforasyon
Retrograd Embolizasyon	[1784, 1786]	3-11	Hidrosel (%10), hematom, yara yeri enfeksiyonu	Teknik başarısızlık %7-27, tromboflebite bağlı ağrı, kontrast madde reaksiyonu, koillerin yanlış yerleştirlmesi ya da migrasyonu (femoral ven ya da sağ atriyuma), retroperitoneal hemoraji, fibrozis, üreter darlığı, venöz perforasyon
Açık Operasyon				
Skrotal Operasyon		-	Testiküler atrofi, arter yaralanması (devaskularizasyon ve testiküler gangren riski), skrotal hematom, hidrosel	

İnguinal Yaklaşım	[1787, 1788]	2.6-13	Hidrosel (%7.3), testiküler atrofi, epididimorşit, yara yeri komplikasyonları	Eksternal oblik fasya insizyonuna bağlı post-op ağrı, genitofemoral sinir hasarı
Açık Retroperitoneal Yüksek Ligasyon	[1776, 1789]	15-29	Hidrosel (%5-10), testiküler atrofi, skrotal ödem	Eksternal spermatik ven ligasyonunda başarısızlık
Mikrocerrahi inguinal/ subinguinal	[1777, 1787, 1790, 1791]	0.4	Hidrosel (%0.44), skrotal hematom	
Laporoskopi	[1748, 1776, 1777, 1792, 1793]	3-6	Hidrosel (%7-43), epididimit, yara enfeksiyonu, kanama, testiküler arter yaralanmasına bağlı testiküler atrofi	Eksternal spermatik ven ligasyonunda başarısızlık, intestinal, vaskuler ve sinirsel hasar, pulmoner emboli, pnömo-skrotum, peritonit, sağ omuzda post-op ağrı (pnömoperitonum sırasında diyafram gerilmesine bağlı)

10.4.3.5 Varikosel için kanıt ve önerilerin özeti

Kanıt Özeti	**Kanıt Düzeyi**
Bazı erkeklerde varikosel varlığı, ergenlikten itibaren ilerleyici testis hasarı ve bunun sonucunda fertilitede azalma ile ilişkilidir.	2a
Ergenlerde varikosel tedavisi etkili olabilse de varikoseli olan erkek çocukların çoğunda ileriki yaşamlarında fertilite sorunu olmayacağından aşırı tedavi görme riski vardır.	3
Varikosel onarımı, anormal semen parametreleri, klinik bir varikosel ve başka türlü açıklanamayan erkek faktörü kısırlığı olan erkeklerde etkili olabilir.	1a
Bunu değerlendiren prospektif randomize çalışma olmamasına rağmen, meta-analizler varikosel onarımının nonobstrüktif azospermisi olan erkeklerin ejakülatında sperm görülmesine yol açtığını ileri sürmektedir.	2
Mikroskobik yaklaşım (inguinal/subinguinal), mikroskopik olmayan yaklaşımlardan (retroperitoneal ve laparoskopik) daha düşük nüks ve komplikasyon oranlarına sahip olabilir, ancak henüz hiçbir RKÇ mevcut değildir.	2a
Varikosel, artmış DNA fragmantasyonu ile ilişkilidir ve müdahalenin DNA fragmantasyonunu azalttığı gösterilmiştir.	2a

Öneriler	**Güç Derecesi**
Testis hacminde ipsilateral azalma ve ilerleyici testis disfonksiyonu kanıtı olan ergenlerde varikosel tedavi edilmelidir.	Zayıf
Semen analizi normal olan infertil erkeklerde ve subklinik varikoseli olan erkeklerde varikosel tedavisi uygulanmamalıdır.	Zayıf
Kadın partnerin iyi yumurtalık rezervine sahip olduğu bir çiftte, klinik varikosel, anormal semen parametreleri ve başka türlü açıklanamayan infertilitesi olan erkekleri doğurganlık oranlarını iyileştirmek için tedavi edin.	Güçlü
Varikoselektomi, artmış DNA fragmantasyonu olan, başka türlü açıklanamayan infertilitesi olan veya tekrarlayan gebelik kaybı, embriyogenez ve implantasyon başarısızlığı dahil olmak üzere yardımcı üreme tekniklerinin başarısızlığından muzdarip olan erkeklerde düşünülebilir.	Zayıf

*10.4.4 **Erkek aksesuar bez enfeksiyonları ve kısırlık***

10.4.4.1 Giriş

Erkek ürogenital yolunun enfeksiyonu, erkek kısırlığının potansiyel olarak tedavi edilebilir bir nedenidir [1794-1796]. DSÖ üretrit, prostatit, orşit ve epididimiti erkek aksesuar gland enfeksiyonları (MAGI'ler) olarak değerlendirmektedir [1794]. Semptomatik veya asemptomatik enfeksiyonların sperm kalitesi üzerindeki etkisi çelişkilidir [1797]. Cinsel yolla bulaşan hastalıklar ile erkek infertilitesi ilişkisinin değerlendirildiği bir sistematik derlemede; Chlamydia trachomatis, genital mikoplazmalar, Neisseria gonorrhoeae, Trichomonas vaginalis ve çeşitli virüsler gibi cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar ile erkek infertilitesi arasında, raporlanan bilgilerin sınırlı kalitesi nedeniyle güçlü bir ilişki kurulamamıştır [1798].

10.4.4.2 Tanısal değerlendirme

10.4.4.2.1 Semen analizi

Semen analizi (bkz. Bölüm 10.3.2), prostatın MAGI'nin bir parçası olup olmadığını netleştirir ve sperm kalitesi hakkında bilgi sağlar. Lökosit analizi, inflamatuar ve non-inflamatuar kronik pelvik ağrı sendromu (KP/KPAS) arasında ayrım yapılmasını sağlar (KP/KPAS için NIH IIa ve NIH 3b Ulusal Sağlık Enstitüleri sınıflandırması).

10.4.4.2.2 Mikrobiyolojik bulgular

İYE'nin (üretrit dahil) dışlanmasından sonra, her mililitre ejakülatta > 10^6 peroksidaz pozitif lökosit(WBC) görülmesi, bir enflamatuar süreci gösterir. Bu durumlarda, yaygın idrar yolu patojenleri için bir semen kültürü veya polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) analizi yapılmalıdır. Ejakülatta > 10^3 CFU/mL idrar yolu patojeni konsantrasyonu izlenmesi, anlamlı bakteriyosperminin göstergesidir [1799]. Örnekler aynı gün laboratuvara teslim edilmelidir, çünkü örnek alınma zamanı semendeki pozitif mikroorganizmaların oranını ve farklı suşların izolasyon sıklığını etkileyebilir [1800]. Semende C. trachomatis izolasyonu için ideal tanısal test henüz belirlenmemiştir [1801], ancak en doğru yöntem PCR'dir [1802-1804].

Tarihsel veriler, Ureaplasma urealyticum'un yalnızca yüksek konsantrasyonlarda (> 10^3 CFU/mL ejakulat) patojenik olduğunu göstermektedir. Ureaplasma için analiz edilen örneklerin %10'undan daha azının bu konsantrasyonu aştığı bildirilmiştir [1805]. Üretranın normal kolonizasyonu, mikoplazma ile ilişkili ürogenital enfeksiyonların anlamlı bir enfeksiyon haline gelmesini engeller [1806].

Bir meta-analiz, Ureaplasma parvum ve Mycoplasma genitalium'un erkek infertilitesi ile ilişkili olmadığını, ancak U. urealyticum (OR: 3.03 %95 GA: 1.02-8.99) ve Mycoplasma hominis (OR: 2.8; %95 CI: 0.93–3.64) ile infertilite arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir [1807].

Genel popülasyonda semende human papilloma virüsü (HPV) prevalansı %2 ila %31 arasında değişmekteyken, açıklanamayan infertilitesi olan erkeklerde (%10-35.7) bu oran daha yüksektir [1808, 1809]. Son sistematik incelemeler; erkek infertilitesi, daha kötü gebelik sonuçları ve semen HPV pozitifliği arasında bir ilişki olduğunu bildirmiştir [1810-1812]. Bununla birlikte, HPV enfeksiyonunun semendeki klinik etkisini net bir şekilde tanımlamak için verilerin prospektif olarak doğrulanması gerekmektedir. Ek olarak, infertil erkeklerde Herpes Simplex virüsü (HSV)-2'nin seminal varlığı, HSV-negatif infertil erkeklere kıyasla daha düşük sperm kalitesi ile ilişkili olabilir [1797]. Bununla birlikte, anti-viral tedavinin bu erkeklerde doğurganlık oranlarını iyileştirip iyileştirmediği net değildir.

10.4.4.2.3 Beyaz kan hücreleri

Ejakülatta artan lökosit konsantrasyonunun klinik önemi tartışmalıdır [1813]. Lökositospermi bir inflamasyon belirtisi olmasına rağmen, mutlaka bakteriyel veya viral enfeksiyonlarla ilişkili değildir ve bu nedenle güvenilir bir gösterge olarak kabul edilemez [1814]. DSÖ sınıflamasına göre lökositospermi > 10^6 WBC/mL olarak tanımlanır. Sadece iki çalışma, kanıtlanmış prostatiti olan hastaların ejakülatındaki lökositlerde meydana gelen değişiklikleri analiz etmiştir [1815, 1816]. Her iki çalışmada da prostatitli erkeklerde, inflamasyonu olmayanlara göre daha fazla lökosit bulunmuştur (CPPS, tip NIH 3b). Ayrıca, meni üzerinde bir peroksidaz testi yapılarak lökositospermi doğrulanmalıdır. Şu anda, enfektif organizma kanıtı olmaksızın tek başına lökositosperminin tedavisinin gebe kalma oranlarını iyileştirdiğine dair bir kanıt yoktur [1817].

10.4.4.2.4 Sperm kalitesi

Kronik prostatitin (KP/KPAS) sperm konsantrasyonu, motilitesi ve morfolojisi üzerine olan zararlı etkileri, vaka-kontrol çalışmalarına dayanan yakın tarihli bir sistematik derlemede gösterilmiştir [1818]. Hem C. trachomatis hem de Ureoplazma spp. sperm konsantrasyonunun ve hareketliliğinin azalmasına, morfolojinin değişmesine ve artan DNA hasarına neden olabilir. Yakın tarihli bir retrospektif kesitsel çalışmadan elde edilen veriler, U. urealyticum'un asemptomatik infertil erkeklerin semeninde en sık görülen tek patojen olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada pozitif semen kültürü, hem tek değişkenli ($p < 0.001$) hem de çok değişkenli ($p = 0.04$) olarak değerlendirildiğinde, düşük sperm konsantrasyonu ile ilişkiliydi [1819]. Human papilloma virüsü ayrıca sperm konsantrasyonunda, hareketliliğinde ve DNA hasarında değişikliklere neden olabilir [1808, 1809]. Mikoplazma spp. motilitenin azalmasına ve antisperm antikorlarının gelişmesine neden olabilir [1797].

10.4.4.2.5 Seminal plazma değişiklikleri

Seminal plazma elastazı, ejakülattaki polimorfonükleer lökosit aktivitesinin biyokimyasal bir göstergesidir [1796, 1820, 1821]. İnflamasyonda çeşitli sitokinler rol oynamaktadır ve bunlar sperm fonksiyonunu etkileyebilir. Birkaç çalışma ile; interlökin (IL) konsantrasyonu, lökositler ve sperm fonksiyonu arasındaki ilişkiyi farklı yollardan araştırılmış, ancak hiçbir korelasyon bulunamamıştır [1822-1824].

Prostat, seminal plazmadaki IL-6 ve IL-8'in ana çıkış yeridir. Sitokinler; özellikle IL-6, erkek aksesuar glandların inflamatuar sürecinde önemli bir rol oynar [1825]. Bununla birlikte, yüksek sitokin seviyeleri, eksprese edilen prostat sekresyonundaki lökositlerin sayısına bağlı değildir [1826].

10.4.4.2.6 Glandüler sekretuar disfonksiyon
Prostat bezinin salgılama işlevi, seminal plazma pH'sı, sitrik asit veya y-glutamin transpeptidaz seviyeleri ölçülerek değerlendirilebilir. Bu faktörlerin seminal plazma konsantrasyonları genellikle enfeksiyon ve inflamasyon sırasında değişir. Ancak bu faktörlerin MAGI'ler için tanısal belirteçler olarak kullanımı önerilmez [1827].

Reaktif oksijen ürünleri
Asemptomatik C. trachomatis ve M. hominis enfeksiyonu olan infertil hastalarda reaktif oksijen ürünleri (ROS) artabilir ve ardından antibiyotik tedavisi ile ROS'ta azalma meydana gelebilir. Bununla birlikte, menide asemptomatik C. trachomatis ve M. hominis bulunan infertil hastalarda ROS seviyeleri düşüktür, bu da kesin sonuçlara varmayı zorlaştırmaktadır [1828]. Kronik ürogenital enfeksiyonlar da artmış lökosit sayılarıyla ilişkilidir [1829]. Ancak bunun prostatitteki biyolojik önemi belirsizliğini korumaktadır [1796].

10.4.4.2.7 Hastalık yönetimi
KP/KPAS tedavisi genellikle semptomları hafifletmeyi hedeflemektedir [1830, 1831]. Tedavinin endikasyonları ve amaçları şunlarıdır:
- prostat salgıları ve menideki mikroorganizmaların azaltılması veya yok edilmesi;
- inflamatuar parametrelerin (örn. lökositler) ve salgı parametrelerinin normalleşmesi;
- fertilite ile ilişkili sperm parametrelerinin iyileştirilmesi [1832].

Sadece kronik bakteriyel prostatitin antibiyotik tedavisi (sınıflandırmaya göre NIH II), semptomatik rahatlama, mikroorganizmaların eradikasyonu ve ürogenital sekresyonlarda hücresel ve hümoral inflamatuar parametrelerde azalma sağlamıştır. Antibiyotikler sperm kalitesini iyileştirebilse de [1832], KP/KPAS tedavisinin doğal gebe kalma olasılığını artırdığına dair bir kanıt yoktur [1796, 1833].

Semende asemptomatik C. trachomatis ve M. hominis varlığı, bozulmuş sperm kalitesiyle ilişkili olabilir ve antibiyotik tedavisinden sonra düzelme gösterir. Ancak bu bulguları doğrulamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır [1828].

10.4.4.3 Epididimit
Epididim iltihabı, genellikle akut başlangıçlı, tek taraflı ağrı ve şişmeye neden olur. <35 yaşındaki cinsel açıdan aktif erkekler arasında en sık epididimit etkenleri C. trachomatis veya N. gonore'dir [1834, 1835]. Cinsel yolla bulaşan bir enfeksiyona bağlı oluşan epididimite genellikle üretrit eşlik eder. Cinsel yolla bulaşmayan epididimit ise İYE'lerle ilişkilidir ve >35 yaş erkeklerde daha sık görülür [1836].

10.4.4.3.1 Tanısal değerlendirme
10.4.4.3.1.1 Ejakülat analizi
İnsan Menisinin İncelenmesi ve İşlenmesi için DSÖ Laboratuvar El Kitabı (6. baskı) kriterlerine göre semen analizi, kalıcı inflamatuar aktiviteyi gösterebilir. Sperm sayılarında ve progresif motilitede geçici azalmalar gözlemlenebilir [1834, 1837, 1838]. Semen kültürü, patojenik mikroorganizmaların tanımlanmasına yardımcı olabilir. Epididim kanallarında stenoz gelişimi, sperm sayısında azalma ve azospermi, bilateral epididimit takibinde dikkate alınması gereken daha önemli potansiyel sekellerdir (bkz. Bölüm 10.3.2).

10.4.4.3.1.2 Hastalık yönetimi
Epididimit tedavisi aşağıdakilerle sonuçlanası beklenir:
- enfeksiyonun mikrobiyolojik tedavisi;
- klinik belirti ve semptomların iyileştirilmesi;
- potansiyel testis hasarının önlenmesi;
- enfeksiyonun başkasına geçmesinin önlenmesi;
- potansiyel komplikasyonların azaltılması (örneğin infertilite veya kronik ağrı).

N. gonorrhoeae veya C. trachomatis'in neden olduğu bilinen veya şüphelenilen epididimitli hastalara, değerlendirme ve tedavi için cinsel partnerlerini de yönlendirmeleri söylenmelidir [1839].

10.4.4.4 Erkek aksesuar bez enfeksiyonlarına ilişkin kanıt ve önerilerin özeti

Kanıt Özeti	Kanıt Düzeyi
MAGI'ler, doğal yolla gebe kalmadaki başarısızlık ile açıkça ilişkili değildir.	3
Antibiyotik tedavisi genellikle sadece mikroorganizmaları yok eder; inflamatuar değişiklikler üzerinde olumlu bir etkisi yoktur. Fonksiyonel eksiklikleri ve anatomik anormallikleri tersine çeviremez.	2a
MAGI'ler için antibiyotik tedavisi sperm kalitesinde iyileşme ile sonuçlanabilse de gebe kalma olasılığını arttırmaz.	2a

Öneriler	Güç Derecesi
MAGI'leri tedavi etmek, gebe kalma olasılığını artıramasa da sperm kalitesini iyileştirebilir.	Zayıf
Veriler, lökositospermili infertil erkeklerin tedavisi için antibiyotiklerin ve antioksidanların doğurganlık sonuçlarını iyileştirip iyileştirmediği sonucuna varmak için yetersizdir.	Zayıf
Cinsel yolla bulaşan hastalıkların neden olduğu bilinen veya şüphelenilen MAGI olan hastaların cinsel partnerlerini değerlendirme ve tedavi için yönlendirin.	Güçlü

10.5. Non-İnvaziv Erkek İnfertilite Yönetimi

*10.5.1. **İdiyopatik erkek infertilitesi ve oligo-asteno-terato-zoospermi***

Oligo-asteno-teratozoospermi (OAT), ejakülatta az sayıda spermatozoa bulunan ve aynı zamanda azalmış sperm motilitesi ve morfolojisi ile de karakterize edilen klinik bir durumdur; genellikle OAT sendromu (OATS) olarak adlandırılır. Önemli sayıda vakada etiyoloji bilinmemekle birlikte birçok durum OATS'ye neden olabilir [96 , 1665].

*10.5.2. **Ampirik tedaviler***

10.5.2.1. Yaşam tarzı

Çalışmalar, çevresel ve yaşam tarzı faktörlerinin, duyarlı bir genetik zemin üzerinde ek olarak hareket eden idiyopatik infertiliteye katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir [96 , 1665]. Bu nedenle, yaşam tarzının iyileştirilmesi sperm parametreleri üzerinde olumlu bir etkiye sahip olabilir (aşağıya bakınız).

10.5.2.1.1. Kilo kaybı

Birkaç yazar, kilo kaybının erkek doğurganlık sonuçları üzerindeki rolünü araştırmıştır. Kontrolsüz çalışmalar, kilo kaybının sperm parametrelerinde iyileşme ile sonuçlanabileceğini öne sürdü [96 , 1840 , 1841]. Ancak, RCT'lerden elde edilen veriler daha çelişkilidir. 28 kohort çalışması ve 1.022 hastadan oluşan bir meta-analiz, bariatrik cerrahinin morbid obez erkeklerde sperm kalitesini ve işlevini iyileştirmediğini belgelemiştir [1842]. ART sonuçlarıyla ilgili veriler eksiktir. Bununla birlikte, kilo kaybının obezite ile ilişkili ikincil hipogonadizmi iyileştirebileceğini, bu da infertilite için tıbbi tedavi arayan çiftlerde daha iyi sonuçlara yol açabileceğini ve erkek partnerin genel sağlığı için önemli olduğunu bilmek önemlidir [1840 ,1842].

10.5.2.1.2. Fiziksel aktivite

Birtakım uzun vadeli kronik hastalık riskini önlemek ve azaltmak için WHO tarafından düzenli fiziksel aktivite tavsiye edilmektedir [1843]. Yakın tarihli bir meta-analiz, orta yoğunlukta (20-40 metabolik eşdeğer [MET]/hafta) veya hatta yüksek yoğunlukta (40-80 MET-saat/hafta) eğlence amaçlı fiziksel aktivitenin daha iyi semen parametreleriyle sonuçlanabileceğini belgelemiştir [1844]. Ek olarak, kilo kaybındakine benzer şekilde, hormonal profilde de iyileşmeler bildirilmiştir [1840].

10.5.2.1.3. Sigara

Epidemiyolojik veriler, üreme çağındaki yaklaşık üç erkekten birinin sigara içtiğini ve tüm WHO bölgeleri arasında en yüksek yaygınlığın Avrupa'da gözlendiğini göstermektedir [1845]. 5.865 katılımcıyla yapılan 20 çalışmanın geniş bir meta-analizinden elde edilen veriler, sigara içme ve sperm parametreleri arasında negatif bir ilişki olduğunu açıkça göstermektedir [1845]. Sıçanlarda yapılan deneysel çalışmalar, nikotinin sperm üzerinde doza bağlı zararlı bir etkiye sahip olduğunu ve bunun nikotinin kesilmesiyle iyileştirilebileceğini göstermiştir [1846]. Erkeklerdeki veriler eksiktir ve sadece bir vaka raporu, 3 aylık bir sigara bırakma programından sonra sperm parametrelerinde iyileşme olduğunu göstermiştir [847]. Yakın zamanda yapılan kontrolsüz bir çalışmada da erkek partner sigarayı bıraktıktan sonra ART üzerinde olası bir yarar gösteren benzer veriler bildirilmiştir [1848].

10.5.2.1.4. Alkol tüketimi

15 kesitsel çalışmayı ve 16.395 erkeği içeren yakın tarihli bir meta-analizden elde edilen veriler, orta düzeyde alkolün semen parametrelerini olumsuz etkilemediğini, buna karşın yüksek alkol alımının erkek doğurgan-

lığı üzerinde zararlı bir etkisi olabileceğini öne sürdü [1849]. Kilo kaybı için bildirilenlere benzer şekilde; ağır kronik alkol tüketimi (günde > 2 içecek [1850] olarak tanımlanır), alkolün kesilmesiyle düzelebilecek olan testosteron düzeylerini azaltabilir [1851].

10.5.2.2. Antioksidan tedavi

Enflamasyon, potansiyel zararlı uyaranların üstesinden gelmek için insan vücudunun olumlu bir tepkisidir. Bununla birlikte, kronik inflamasyon, çeşitli tıbbi durumların gelişimine katkıda bulunan çeşitli olumsuz biyokimyasal ve metabolik etkilere neden olabilir. Oksidatif stres, idiyopatik infertilitenin patogenezinde en önemli katkıda bulunan faktörlerden biri olarak kabul edilir. OS'nin son ürünleri olan reaktif oksijen türleri, sperm motilitesini etkileyebilen plazma membran lipid peroksidasyonu, akrozom reaksiyonu ve artan DNA parçalanmasına yol açan kromatin olgunlaşması dahil olmak üzere çeşitli seviyelerde sperm fonksiyonunu bozabilir [1852]. Buna göre, seminal ROS seviyeleri, ART sonuçları ile negatif olarak ilişkilendirilmiştir [1853]. Buna rağmen, erkek infertilitesinde antioksidan tedavinin rolüne dair kanıtlar hala çelişkilidir. Çeşitli antioksidan bileşiklerin kullanıldığı 34 RKÇ ve 2.876 çifti içeren bir Cochrane sistematik incelemesi ve meta-analizde, antioksidan tedavinin ART döngüleri geçiren subfertil çiftlerde canlı doğum ve gebelik oranları üzerinde olumlu bir etkisi olduğu sonucuna varılmıştır [1854]. 18-65 yaşları arasındaki 6.264 infertil erkekle yapılan 61 çalışmayı içeren en son meta-analizde de benzer sonuçlar bildirilmiştir [1855]. Daha yakın zamanlarda, Erkekler, Antioksidanlar ve Kısırlık (MOXI) denemesi, erkek faktörü kısırlığına sahip kısır erkeklerde antioksidanların semen parametrelerini veya DNA bütünlüğünü plaseboya kıyasla iyileştirmediğini buldu. Ayrıca, kümülatif canlı doğum oranı, antioksidan ve plasebo grupları arasında 6. ayda farklılık göstermedi (%15'e karşı %24) [1856]. Bununla birlikte, yukarıda bahsedilen çalışmaların tümü aynı zamanda önemli sınırlamaları da kabul etmiştir: veriler, kötü randomizasyon raporlama yöntemleri nedeniyle ciddi kayırma hatası riski taşıyan düşük kaliteli RKÇ'lerden elde edilmiştir; canlı doğum ve klinik gebelik oranları dahil olmak üzere klinik sonuçların raporlanmaması; yüksek yıpranma oranları; ve genellikle düşük olay oranları ve küçük toplam örnek boyutları nedeniyle belirsizlik [1855]. Sperm parametrelerini ve gebelik oranını iyileştirmek için kullanılacak spesifik antioksidanlar ve/veya terapötik rejimler hakkında net sonuçlar elde edilememiştir [1855].

10.5.2.3. Seçici östrojen reseptör modülatörleri

Seçici östrojen reseptör modülatörleri (SERM'ler), erkek idiyopatik infertilitesinde olası bir ampirik tedavi olarak savunulmaktadır. İleri sürülen etki mekanizması, bu bileşiklerin, hipotalamus düzeyinde östrojen reseptörlerini bloke etme aktivitesine dayanmaktadır; bu, hipofiz gonadotropin salınımında bir artışa yol açan GnRH sekresyonunun uyarılmasıyla sonuçlanır. İkinci etki, spermatogenezi uyararak, sperm sayısı azalmış hastalara SERM uygulaması için rasyonel temeli sunar [1857]. Sadece 5'inin plasebo kontrollü olduğu 11 RKÇ'yi içeren bir ilk meta-analizde, analiz edilen 459 hastada SERM'lerin artan gebelik oranı ile ilişkili olmadığı sonucuna varıldı [1858]. Hormonal parametreler üzerine olumlu etkiler belgelenmesine rağmen, 1 yıl sonra yayınlanan bir Cochrane incelemesinde, bu bulgular daha fazla sayıda çalışmada (n = 10 ve 738 erkek) doğrulandı. Daha yakın zamanlarda, Chua ve ark., 11 RKÇ'den elde edilen meta-analiz verileri ve SERM'lerin önemli ölçüde artan gebelik oranı ile ilişkili olduğunu gösterdi [1859]. Ek olarak, sperm ve hormonal parametrelerde önemli bir iyileşme tespit edildi. 16 çalışmanın en son güncellenmiş meta-analizinde benzer sonuçlar doğrulandı [1857]. Ancak, dahil edilen makalelerin kalitesinin düşük olduğu ve yalnızca birkaç çalışmanın plasebo kontrollü olduğu kabul edilmelidir. Sonuç olarak, idiyopatik infertilitesi olan erkeklerde SERM kullanımına ilişkin bazı olumlu sonuçlar bildirilmiş olsa da, mevcut kanıtların kalitesiz olması nedeniyle kesin önerilerde bulunulamamaktadır. Ayrıca, SERM kullanımından kaynaklanan komplikasyonlar yeterince rapor edilmemiştir.

10.5.2.4. Aromataz inhibitörleri

Bir sitokrom p450 enzimi olan aromataz, erkeklerin testislerinde, prostatta, beyinde, kemikte ve yağ dokusunda bulunur; sırasıyla testosteron ve androstenedionu östradiol ve östron'a dönüştürür. Östradiol, gonadotropik sekresyonları azaltmak için hipotalamus ve hipofizi negatif olarak besler ve sonuçta spermatogenezi etkiler. Bu bağlamda, aromataz inhibitörleri (AI'ler), aromataz enzim kompleksinin sitokrom p450 izoenzimleri 2A6 ve 2C19'u geri dönüşümlü olarak inhibe ederek östrojen üretimini azaltabilir ve hipotalamusta östrojenin negatif geri beslemesini inhibe ederek, FSH üretimini artırmak için hipofizi uyaran daha güçlü GnRH pulsasyonları ile sonuçlanabilir. [1860-1863]. Aromataz aktivitesi, düşük serum testosteron ve/veya testosteron/östradiol oranı ile testis disfonksiyonu ile karakterize erkek infertilitesi ile ilişkilendirilmiştir. Bu bağlamda, AI'ların endojen testosteron üretimini arttırdığı ve tedavi için endikasyon dışı bir seçenek olarak infertilite ortamında spermatogenezi iyileştirdiği bildirilmiştir [1864]. Steroidal (testolakton) ve steroidal olmayan (anastrozol ve letrozol) AI'ler, güvenli bir tolere edilebilirlik profili ile infertil erkeklerde hormonal ve semen parametrelerini önemli ölçüde iyileştirir, ancak bu klinik ortamda bu ilaçların etkinliğini daha iyi tanımlamak için ileriye dönük RKÇ'ler gereklidir [1862 , 1864].

Öneriler	Güç derecesi
İdiyopatik oligo-asteno-teratozoospermili erkeklerde kilo kaybı ve artan fiziksel aktivite, sigarayı bırakma ve alkol alımının azaltılması gibi yaşam tarzı değişiklikleri sperm kalitesini ve gebe kalma şansını artırabilir.	Zayıf
Antioksidan kullanımı semen parametrelerini iyileştirebilse de idiyopatik infertilitesi olan hastaların antioksidanlarla tedavisi için net bir öneri yapılamaz.	Zayıf
İdiyopatik infertilitesi olan erkeklerde selektif östrojen reseptör modülatörlerinin kullanımına ilişkin kesin tavsiyelerde bulunulamaz.	Zayıf
Testis cerrahisinden önce bile, idiyopatik infertilitesi olan erkeklerde steroidal (testolakton) veya nonsteroidal (anastrozol ve letrozol) aromataz inhibitörlerinin kullanımına ilişkin kesin öneriler sunulamaz.	Zayıf

10.5.3. ***Hormon tedavisi***

10.5.3.1. Gonadotropinler

Folikül Uyarıcı Hormon (FSH), öncelikle ergenlik döneminde spermatogenez ve testis büyümesinin başlatılmasında rol oynar. FSH'nin ergenlik sonrası rolü net olarak tanımlanmamıştır. Luteinize edici hormon (LH) testislerde testosteron üretimini uyarır, ancak yarılanma ömrünün kısa olması nedeniyle klinik kullanıma uygun değildir. İnsan Koryonik Gonadotropini, LH'ye benzer şekilde etki eder ve hipotalamik-hipofiz-gonadal aksta sorun olan erkeklerde testosteron salınımını uyarmak için farmakolojik olarak kullanılabilir. İnsan Koryonik Gonadotropini, normal ergenlikten sonra hipopitüitarizm geliştiren erkeklerde spermatogenezi yeterince uyarabilir. Bu nedenle, sekonder hipogonadizmli erkeklerin tedavisi, ergenlik öncesi veya sonrasında hipotalamus-hipofiz yetmezliği geliştirip geliştirmemelerine bağlıdır [5].

10.5.3.2. Sekonder hipogonadizm

10.5.3.2.1. Prepubertal başlangıçlı

Düşük gonadotropin üretimi ile sonuçlanan konjenital nedenler, testis boyutu < 4 mL ve/veya kriptorşidizm ile ilişkilidir. < 4 mL testis boyutu, testisin herhangi bir gonadotropine maruz kalmadığında görülür. Deri altı uygulama ile hem hCG hem de FSH kombinasyon tedavisi veya deri altı bir pompa kullanılarak pulsatil uygulama yoluyla GnRH tedavi seçenekleridir. [1865]. Bununla birlikte, GnRH tedavisi, intravenöz veya subkutan uygulama için spesifik cihazlar kullanan, hasta uyumunu sınırlayabilen, pulsatil bir salgı gerektirir. Ayrıca, GnRH tedavisi rezidüel hipofiz gonadotropik aktivitesi olan hastalarla sınırlandırılmalıdır [5].

Gonadotropin tedavisinin tipine gelince, normal fizyolojik aralıkta testosteron seviyelerini elde etmek için önce hCG'ye başlamak ve dozu titre etmek olağandır. Ancak, FSH önce veya hCG ile kombinasyon halinde verilebilir [125]. İnsan Koryonik Gonadotropini haftada iki kez ve konjenital sekonder hipogonadizmi olan hastalarda haftada iki kez 1000 IU'dan başlayarak yüksek dozda verilir. Testosteron seviyeleri, ideal olarak orta seviye testosteron elde edilene kadar doz artışları ile her 2 haftada bir test edilebilir. Doz artışları, normal testosteron seviyelerine ulaşılana kadar haftada iki veya üç kez 2.000, 3.000, 4.000 ve 5.000 IU olabilir [1866-1869]. Yüksek dozda normal testosteron durumuna ulaşılamaması, primer testis yetmezliğinin mevcut olduğunu gösterir; muhtemelen kriptorşidizm veya testis gelişiminin başarısızlığının bir sonucu olarak. İnsan Koryonik Gonadotropini, kriptorşidizmi olan kişilerde testisin skrotuma inmesini teşvik etmek için de kullanılır. Normal hCG dozu normal düzeyde testosteron seviyelerine çıkılınca belirlenir. Daha sonra intratestiküler testosteron oluştuğu düşünülerek, deri altı uygulama ile haftada üç kez FSH 75-150 IU başlanmalıdır. Testis hacmi < 4 mL olan erkeklerde başarılı olmak için genellikle haftada üç kez 150 IU'dan daha yüksek doz gerekir. Bu hastalarda testislerin FSH'ye trofik yanıtı değişkendir ve hiçbir etki izlenmemesinden 12-15 mL'lik testis boyutlarına ulaşmaya kadar değişebilir [1870]. Trofik yanıt genellikle spermatogenezde bir artışın göstergesidir. Yeni spermatogenez başlangıcı, 3 aylık FSH tedavisinden sonra ortaya çıkabilir, ancak 18 aylık tedaviden sonra bile ortaya çıkabilir [1868-1870]. Başlangıçta sperm konsantrasyonun düşük olması, gonadotropin tedavisine zayıf bir yanıt olduğunu göstermez [1871]. Semen analizi 3 aylık aralıklarla değerlendirilebilir. Bu hastalarda, yüksek oranda hareketli sperm bulunduğundan düşük sperm sayıları <20 milyon/mL ile doğurgan olabilirler. GnRH öncesi folikül uyarıcı hormon tedavisi, doğuştan hipogonadotropik hipogonadizmli (HH) erkeklerde testis büyümesini ve doğurganlığı uyarmada da etkilidir [1872]. Daha büyük bir başlangıç testis hacmi, başarılı spermatogenez indüksiyonu için en iyi prognostik faktördür [1873].

10.5.3.2.2. Postpubertal başlangıçlı - Sekonder

Ergenlikten sonra sekonder hipogonadizm gelişirse, spermatogenezi uyarmak için genellikle ilk önce tek başına hCG gerekir. Gerekli deri altı hCG dozları, puberte öncesi başlangıçlı bireylerde kullanılanlardan daha düşük olabilir; bu nedenle, haftada iki kez 250 IU'luk bir başlangıç dozu önerilir ve normal testosteron seviye-

lerine ulaşılırsa, ergenlik öncesi başlangıç için olduğu gibi hCG dozları haftada iki kez 2.000 IU'ya kadar yükseltilebilir. Yine, gebe kalma olmadıkça yanıtı değerlendirmek için her 3 ayda bir semen analizi yapılmalıdır. Spermatogenezin uyarılmasında bir başarısızlık varsa, FSH eklenebilir (haftada üç kez 75 IU, gerekirse haftada üç kez 150 IU'ya çıkar). Benzer şekilde, FSH ve hCG ile kombinasyon tedavisi, tedavinin başlangıcından itibaren uygulanabilir, bu da HH'li erkeklerde daha iyi sonuçları destekler [125]. Üriner kaynaklı, yüksek oranda saflaştırılmış FSH, rekombinant FSH ile karşılaştırıldığında sonuçlarda hiçbir fark gözlenmedi [125].

Daha büyük bazal testis hacmi, gonadotropin tedavisine yanıt için iyi bir prognostik göstergedir [1873]. Veriler, önceki testosteron tedavisinin HH'li erkeklerde gonadotropin tedavisi sonuçları üzerinde olumsuz bir etkisi olabileceğini öne sürmüştü [1873]. Bununla birlikte, bu gözlem, bu spesifik ortamda gelecekteki doğurganlık açısından testosteron tedavisinin gerçek bir olumsuz rolünü doğrulamayan bir meta-analiz tarafından daha sonra çürütülmüştür [125].

Subfertilite ile sonuçlanan gonadotropinlerin baskılanmasına neden olan hiperprolaktinemi varlığında, etiyolojiden (hipofiz adenomu dahil) bağımsız tedavi, dopamin agonist tedavisi veya duruma neden olan ilacın kesilmesidir. Kullanılan dopamin agonistleri arasında bromokriptin, kabergolin ve kuinagolid bulunur.

10.5.3.3. Primer Hipogonadizm

Klasik testis yetmezliği varlığında gonadotropin tedavisinin herhangi bir yararlı etkisi olduğuna dair önemli bir kanıt yoktur. Benzer şekilde, primer hipogonadizm durumunda spermatogenezi iyileştirmek için diğer hormonal tedavilerin (SERM'ler veya AI'ler dahil) kullanımını destekleyen hiçbir veri yoktur [97 , 1874].

10.5.3.4. İdiyopatik Erkek İnfertilitesi

FSH düzeyleri normal aralıkta (genellikle 1.5 – 8 mIU/mL) olan idiyopatik oligozoospermik erkeklerde FSH tedavisinin sperm parametrelerini artırdığına dair bazı kanıtlar vardır[1875]. Ayrıca FSH'nin sperm DNA parçalanma oranlarını iyileştirebileceği ve ayrıca AMH ve inhibin seviyelerini iyileştirebileceği bildirilmiştir [1876-1879]. Yüksek doz FSH tedavisi, düşük dozlardan [1880] daha testiküler bir yanıt elde etmede daha etkilidir. 456 katılımcı ile altı RKÇ, farklı tedavi protokolleri ve takip dönemlerini içeren bir Cochrane sistematik incelemesi, FSH tedavisinin plaseboya veya tedavi uygulanmamasına kıyasla daha yüksek canlı doğum ve gebelik oranları oluştuğu sonucuna varmıştır. Ancak, ICSI veya IUI düşünüldüğünde gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmedi [1881]. > 1.200 hasta ile yapılan 15 çalışmayı içeren daha yakın tarihli bir meta-analizde, hem spontan gebelikler hem de ART sonrası gebelikler açısından FSH tedavisinden sonra benzer bulgular gözlendi [1882]. Başka bir çalışma, TESE-ICSI uygulanan azoospermik erkeklerde, tedavi edilmeyen erkeklere kıyasla FSH ile tedavi edilen erkeklerde SRR'lerde iyileşme ve daha yüksek gebelik ve fertilizasyon oranları olduğunu göstermiştir [1883]. NOA'lı erkeklerde, kombinasyon hCG/FSH tedavisinin sadece bir çalışmada SRR'yi arttırdığı gösterilmiştir [1884]. NOA'da TESE'den önce tek başına insan koryonik gonadotropinin SRR'ler üzerinde herhangi bir faydası bulunmamıştır [1885]. Genel olarak, SSR'den önce hormon tedavisinin kullanımına ilişkin kanıtlar sınırlıdır ve tedavi, klinik deneylerle sınırlandırılmalı ve klinik uygulamada rutin olarak kullanılmamalıdır.

10.5.3.5. Anabolik Steroid Kötüye Kullanımı

Anabolik kötüye kullanımın bir sonucu olarak oligospermi veya azospermi, başlangıçta anabolik steroidin kesilmesiyle tedavi edilmelidir. Bu bozukluğun tedavisi için ortak bir endikasyon yoktur; yönetim vaka raporlarına ve klinik deneyime dayanmaktadır. Genellikle, yeterli sperm sayısı ve kalitesi altı ila on iki aylık bir süre içinde iyileşir. Bu aradan sonra durum devam ederse, spermatogenezi denemek ve stimüle etmek için klomifene alternatif olarak FSH'sız veya FSH ile kombinasyon halinde hCG kullanılabilir [1886].

10.5.3.6 Erkek infertilitesinde hormon tedavisi için öneriler

Öneriler	**Güç derecesi**
Konjenital nedenler de dahil olmak üzere hipogonadotropik hipogonadizmde (sekonder hipogonadizm) spermatogenezi uyarmak için; kombine insan koryonik gonadotropin (hCG) ve folikül uyarıcı hormon (FSH) (rekombinant FSH; yüksek oranda saflaştırılmış FSH) veya pompa tedavisi yoluyla pulsatil Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) ile tedavi edilmelidir.	Güçlü
Hipogonadotropik hipogonadizmi olan erkeklerde, etkili bir ilaç tedavisi (hCG; insan menopozal gonadotropinleri; rekombinant FSH; yüksek oranda saflaştırılmış FSH) ile spermatogenezi indükleyin.	Güçlü

GnRH tedavisinin kullanımı daha pahalıdır ve hipogonadotropik hipogonadizm tedavisinde gonadotropinlere kıyasla herhangi bir avantaj sağlamaz.	Güçlü
İdiyopatik oligozoospermi ve FSH değerleri normal aralıkta olan erkeklerde FSH tedavisi spermatogenez sonuçlarını iyileştirebilir.	Zayıf
İdiyopatik infertilitesi olan ve (m)TESE geçirmiş erkeklerde yüksek doz FSH kullanımına ilişkin hiçbir kesin tavsiye verilememektedir ve bu nedenle rutin olarak savunulamaz.	Zayıf
Erkek infertilitesinin tedavisi için testosteron tedavisi kullanmayın.	Güçlü
Ebeveyn olmayı düşünmeyen birincil ve ikincil hipogonadizmi olan semptomatik hastalar için testosteron tedavisi sağlayın.	Güçlü
Hiperprolaktinemi varlığında dopamin agonist tedavisi spermatogenezi iyileştirebilir.	Zayıf

10.6. İnvaziv Erkek İnfertilite Yönetimi

*10.6.1. **Obstrüktif azospermi***

Obstrüktif azospermi (OA), santrifüj edilmiş bir ejakülat örneğinin sedimentinde tıkanıklık nedeniyle spermatozoa olmamasıdır [1794]. Obstrüktif azospermi NOA'dan daha az yaygındır ve azospermisi olan erkeklerin %20-40'ında görülür [1887 , 1888]. OA'lı erkeklerde genellikle normal FSH, normal boyutta testisler ve epididimal genişleme vardır [1889]. Geç maturasyon arresti olan erkekler, normal gonadotropinler ve testis boyutu ile ortaya çıkabilir ve sadece cerrahi eksplorasyon sırasında OA'sı olanlardan ayırt edilebilir. Vas deferens iki taraflı (CBAVD) veya tek taraflı (CUAVD) olmayabilir. Primer infertil erkeklerde obstrüksiyon epididimal seviyede daha sık görülür.

10.6.1.1. Obstrüktif azosperminin sınıflandırılması

10.6.1.1.1. İntratestiküler obstrüksiyon

OA'lı erkeklerin %15'inde intratestiküler obstrüksiyon meydana gelir [1890]. Konjenital formlar, edinilmiş formlardan daha az yaygındır (enfeksiyon sonrası veya travma sonrası) (Tablo 43).

10.6.1.1.2. Epididimal obstrüksiyon

Epididimal obstrüksiyon, azoospermik erkeklerin %30-67'sini etkileyen OA'nın en yaygın nedenidir [1890-1893]. Konjenital epididimal obstrüksiyon genellikle, vakaların %82'sinde CF geninin en az bir mutasyonu ile ilişkili olan CBAVD olarak kendini gösterir [1893]. Epididimal obstrüksiyonun diğer konjenital formları arasında kronik sinüs-pulmoner enfeksiyonlar (Young sendromu) yer alır [1894]. Akut (örn. gonokokal) ve subklinik formlara (örn., Klamidyal) ikincil edinilen epididimit en yaygın olarak enfeksiyonlara bağlıdır [1895 , 1896]. Diğer nedenler travma veya cerrahi müdahale olabilir [1897 , 1898] (Tablo 43).

10.6.1.1.3. Vas deferens obstrüksiyonu

Vas deferens obstrüksiyonu, vazektomiyi takiben edinilmiş obstrüksiyonun en yaygın nedenidir [1895] (Tablo 42). Bu erkeklerin yaklaşık %2-6'sı vazektominin tersine çevrilmesini talep ediyor (bkz. 2019 EAU Erkek İnfertilitesi Rehberi). Fıtık onarımından sonra da vasal obstrüksiyon oluşabilir [1899 , 1900]. En yaygın konjenital vazal obstrüksiyon, sıklıkla KF'nin eşlik ettiği CBAVD'dir. Tek taraflı agenezi veya kısmi defekt, vakaların sırasıyla %80 ve %26'sında kontralateral seminal kanal anomalileri veya renal agenezi ile ilişkilidir [1584].

10.6.1.1.4. Ejakülatuar kanal obstrüksiyonu

Ejakülatuar kanal obstrüksiyonu OA vakalarının %1-5'inde bulunur ve kistik veya postinflamatuar veya bir veya her iki ejakülatuar kanalının taşları olarak sınıflandırılır [1724 , 1901] (Tablo 42). Kistik tıkanıklıklar genellikle doğuştandır (yani, Müllerian kanal kisti veya ürogenital sinüs/ejakülasyon kanalı kistleri) ve tipik olarak orta hattadır. Ürogenital sinüs anormalliklerinde, ejakülatör kanallardan biri veya her ikisi kiste boşalır [1902], Müllerian kanal anomalilerinde ise ejakülatör kanallar lateral olarak yer değiştirir ve kist tarafından sıkıştırılır [1903]. Paramedian veya lateral intraprostatik kistler nadirdir [1904]. Ejakülatör kanalın enfeksiyon sonrası tıkanıklıkları genellikle üretra-prostatite sekonderdir [1905]. Ejakülatör kanalların konjenital veya edinilmiş tam tıkanıklıklarında genellikle düşük seminal hacim, azalmış seminal fruktoz veya hiç olmaması ve asidik pH görülür. Seminal veziküller (ön-arka çap > 15 mm) ve ejakülatuar kanal (> 2.3 mm genişlik) genellikle genişler [1901, 1905-1907].

10.6.1.1.4.1. Distal seminal kanalların fonksiyonel obstrüksiyonu

Distal seminal kanalların fonksiyonel obstrüksiyonu lokal nörojenik disfonksiyona bağlanabilir [1908]. Bu anormallik genellikle ürodinamik işlev bozukluğu ile ilişkilidir. Bozulmuş sperm nakli, idiyopatik olarak veya omurilik yaralanması, multipl skleroz, retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu, pelvik cerrahi, SSRI'lar, a -blokerler ve tipik antipsikotik ilaçlar nedeniyle gözlemlenebilir [1909].

Tablo 43: Genitoüriner sistem obstrüksiyonunun nedenleri

Epididim
Enfeksiyon (akut/kronik epididimit)
Travma
Ameliyat sonrası iyatrojenik tıkanıklık (MESA, hidroselektomi veya diğer skrotal cerrahi)
Konjenital epididimal obstrüksiyon (genellikle vas deferens'in [CBAVD] konjenital bilateral yokluğu olarak kendini gösterir)
Epididimal obstrüksiyonun diğer konjenital formları (Young sendromu)
Vas deferens
Vazektomi
Vazotomi/vazografi (uygun olmayan teknikle)
Ameliyat sonrası iyatrojenik tıkanıklık (skrotal cerrahi veya herniorafi)
Konjenital tek taraflı (CUAVD) veya vas deferens'in iki taraflı yokluğu (CBAVD)
Ejakülatuar kanallar
Kistler (Müllerian utriküler, prostat veya seminal veziküler)
Enfeksiyon (akut/kronik epididimit)
Travmatik
Ameliyat sonrası iyatrojenik tıkanıklık
Fonksiyonel obstrüksiyon
İdiyopatik/edinilmiş lokal nörojenik disfonksiyon

10.6.1.2. Tanısal değerlendirme

10.6.1.2.1. Klinik Öykü

İnfertil erkeklerin araştırılması ve tanısal değerlendirmesinin ardından klinik öykü alınmalıdır (Bkz. Bölüm 10.3). Obstrüksiyon için risk faktörleri arasında önceki cerrahi, inguinal herniorafi sırasında iyatrojenik yaralanma, orşiopeksi veya hidroselektomi yer alır.

10.6.1.2.2. Klinik muayene

Klinik muayene, infertil erkeklerin tanısal değerlendirmesi için yönergeleri takip etmelidir. Obstrüktif azospermi, hacmi > 15 mL olan en az bir testis ile belirtilir, ancak aşağıdakilere sahip bazı hastalarda daha küçük bir hacim bulunabilir:

- obstrüktif azospermi ve eşlik eden kısmi testis yetmezliği;
- genişlemiş ve dilate epididim;
- epididim veya vas deferens nodülleri;
- vas deferens yokluğu veya kısmi atrezisi.

10.6.1.2.3. Semen analizi

Azospermi, x400 büyütmede santrifüj edildikten sonra spermatozoanın saptanamaması anlamına gelir. En az iki semen analizi yapılmalıdır [1910 , 1911] (bkz. Bölüm 10.3). Semen hacmi düşük olduğunda ejakülasyon sonrası idrarda sperm aranması gerekir. Semen peletinde spermatozoa ve olgunlaşmamış germ hücrelerinin olmaması, tam seminal kanal tıkanıklığını gösterir.

10.6.1.2.4. Hormon seviyeleri

FSH ve inhibin-B dahil olmak üzere hormonlar normal olmalıdır, ancak testiküler azosperminin diğer nedenlerini (örn. NOA) dışlamayın. İnhibin-B konsantrasyonu, spermatogenez durumunu yakından yansıtan Sertoli hücre bütünlüğünün iyi bir indeksi olmasına rağmen, bunun tanısal değeri FSH'ninkinden daha iyi değildir ve klinik pratikte kullanımı yaygın olarak savunulmamıştır [1912].

10.6.1.2.5. Genetik testler

Vas deferensin bir veya iki tarafının palpe edilememesi, bir CFTR mutasyonunu düşündürmelidir. Tek veya çift taraflı vas deferens veya seminal vezikül agenezisi herhangi bir hastaya CFTR testi önerilmelidir [1913].

10.6.1.2.6. Testis biyopsisi

Kriyoprezervasyon için testis biyopsisi TESE ile birleştirilmelidir. Çalışmalar, tanısal veya izole testis biyopsisinin [1914] spermatogenez ve sperm alımının en önemli prognostik belirleyicisi olduğunu öne sürse de , Panel, aynı anda terapötik bir sperm alımı gerçekleştirmeden testis biyopsilerinin (ince iğne aspirasyonu [İİA] dahil)

yapılmamasını tavsiye etmektedir, çünkü bu biyopsiden sonra daha fazla invaziv bir prosedür gerektirecektir. Ayrıca, aşırı spermatojenik yetmezliği olan hastalar bile (örneğin, Sertoli Cell Only sendromu [SCOS]) spermatogenezin odak alanlarını barındırabilir [1915 , 1916].

10.6.1.3. Hastalık yönetimi

Sperm elde etme

10.6.1.3.1. İntratestiküler obstrüksiyon

Bu hastalarda sadece TESE sperm elde edilmesine izin verir ve bu nedenle tavsiye edilir.

10.6.1.3.2. Epididimal obstrüksiyon

Mikrocerrahi epididimal sperm aspirasyonu (MESA) veya perkütan epididimal sperm aspirasyonu (PESA) [1917] CBAVD'li erkeklerde endikedir. Testiküler sperm ekstraksiyonu ve testiküler sperm aspirasyonu (TESA) gibi perkütan teknikler de seçeneklerdir [1918]. OA vakalarında ICSI için kullanılan spermin kaynağı ve obstrüksiyonun etiyolojisi fertilizasyon, gebelik veya düşük oranları açısından sonucu etkilemez [1919]. Genellikle, bir MESA prosedürü birkaç ICSI döngüsü için yeterli materyal sağlar [1920] ve yüksek gebelik ve fertilizasyon oranları üretir [1921]. Edinilmiş epididimal obstrüksiyon nedeniyle OA'sı olan ve iyi yumurtalık rezervi olan bir kadın partneri olan hastalarda, mikrocerrahi epididimovazostomi (EV) önerilir [1922]. Epididimovastomi uçtan bölgeye ve invajinasyon gibi farklı tekniklerle yapılabilir [1923].

Ameliyat sonrası anatomik rekanalizasyon 3-18 ay gerektirebilir. Yakın tarihli bir sistematik inceleme, EV'de açıklık süresinin 2,8 ila 6,6 ay arasında değiştiğini göstermiştir. Geç başarısızlık raporları heterojendir ve %1 ile %50 arasında değişir [1924]. Mikrocerrahiden önce ve rekanalizasyonun imkansız olduğu tüm durumlarda, epididimal spermatozoa intraoperatif olarak MESA tarafından aspire edilmeli ve sonraki ICSI prosedürlerinde kullanılmak üzere dondurularak saklanmalıdır [1905]. Açıklık oranları %65 ile %85 arasında ve kümülatif gebelik oranları %21 ile %44 arasında değişmektedir [1898 , 1925]. Rekanalizasyon başarı oranları, ameliyat öncesi ve ameliyat sırasındaki bulgulardan olumsuz etkilenebilir. Robot destekli EV benzer başarı oranlarına sahiptir ancak daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır [1779].

10.6.1.3.3. Vazektomi sonrası vas deferens obstrüsiyonu

Vazektomi sonrası vas deferens tıkanıklığı, mikrocerrahi vazektominin tersine çevrilmesini gerektirir. Örneklem büyüklüğüne göre ağırlıklandırılmış ortalama işlem sonrası açıklık ve gebelik oranları sırasıyla %90-97 ve %52-73 idi [1898 , 1925]. Ortalama açıklık süresi 1.7-4.3 aydır ve geç başarısızlıklar nadirdir (%0-12) [1924]. Robot yardımlı vazovazostomi benzer başarı oranlarına sahiptir ve standart mikrocerrahi prosedürlere göre faydalarını belirlemek için maliyet-fayda analizi dahil daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır [1779].

İntraoperatif vas deferens sıvısında spermatozoa olmaması, özellikle proksimal vas deferensin seminal sıvısı kalın bir "diş macunu" görünümüne sahipse, ikincil bir epididimal obstrüksiyonun varlığını düşündürür; bu durumda mikrocerrahi EV endike olabilir [1926-1928]. Gelecekteki kriyoprezervasyon ve ICSI için kullanım için eşzamanlı sperm alımı gerçekleştirilebilir; aynı şekilde, hastalara uygun şekilde danışmanlık verilmelidir.

10.6.1.3.4. İnguinal seviyesinde vas deferens obstrüksiyonu

Erken çocukluk döneminde fıtık cerrahisi veya önceki orşiopeksi sırasında vasa deferentia'nın istemsiz eksizyonundan kaynaklanan büyük bilateral vas deferens defektlerini düzeltmek genellikle imkansızdır. Bu durumlarda, gelecekteki ICSI için kriyoprezervasyon için TESE/MESA/PESA veya proksimal vas deferens sperm aspirasyonu [1929] kullanılabilir. Gelecekteki doğurganlığa ilgi duyduğunu ifade eden prostat kanseri hastalarına kriyoprezervasyon tavsiye edilmelidir [1930 , 1931].

10.6.1.3.5. Ejakülatör kanal obstrüksiyonu

Ejakülatör kanal tıkanıklığının (EDO) tedavisi etiyolojisine bağlıdır. Ejakülatör kanalların (TURED) transüretral rezeksiyonu, postinflamatuar obstrüksiyon ve kistik obstrüksiyonda kullanılabilir [1901 , 1905]. Rezeksiyon verumontanumun bir kısmını çıkarabilir. Orta hat intraprostatik kiste bağlı obstrüksiyon vakalarında kistin insizyonu, çatısının açılması veya aspirasyonu gerekir [1901 , 1905].

İntraoperatif TRUS bu prosedürü daha güvenli hale getirir. Prosedür sırasında distal seminal yol değerlendirmesi yapılırsa, seminal veziküllere metilen mavisi boyasının yerleştirilmesi (kromotubasyon), kanalların intraoperatif açılmasını doğrulamaya yardımcı olabilir. TURED sonrası gebelik oranları %20-25'dir [1724 , 1901, 1932]. TURED'yi takip eden komplikasyonlar arasında epididimit, İYE, brüt hematüri, hematospermi, azoospermi (kısmi distal ejakülatör kanal tıkanıklığı olan vakalarda) ve ejakülatör kanallara ve seminal veziküllere idrar reflüsü yer alır [1901].

EDO için alternatif tedaviler arasında debris veya taşların çıkarılması için seminal veziküloskopi ve TRUS'ta balon dilatasyonu ve kalsifikasyon için lazer insizyonu yer alır [1933]. TURED'e alternatifler MESA, PESA, TESE, proksimal vas deferens sperm aspirasyonu ve seminal vezikül-ultrasonik kılavuzlu aspirasyondur.

10.6.1.4. Obstrüktif azoospermi için kanıt ve önerilerin özeti

Kanıt özeti	**Kanıt Düzeyi**
Seminal yolun obstrüktif lezyonları, genellikle normal boyutlu testisler ve normal üreme hormonları olan azoospermik veya şiddetli oligozoospermik hastalarda sık görülür.	3

Öneriler	**Güç derecesi**
Yumurtalık rezervi iyi kadın partnerleri olan erkeklerde epididimal veya vazal obstrüksiyonun neden olduğu azospermi için mikrocerrahi vazovazostomi veya epididimovasostomi yapın.	Güçlü
Mikrocerrahi epididimal sperm aspirasyonu (MESA), testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) ve perkütan teknikler (PESA ve TESA) gibi sperm elde etme tekniklerini rekonstrüktif cerrahiye ek olarak veya hasta cerrahi onarım için uygun değilse veya eşin yumurtalık rezervi sınırlıysa veya hastanın tercihi cerrahi bir rekonstrüksiyon yapılmamasıysa veya çift doğrudan ICSI tedavisine geçecekse yapılabilir.	Güçlü

10.6.2. ***Non-Obstrüktif azospermi***

Non-obstrüktif azospermi (NOA), santrifüj sonrası semen analizinde genellikle normal ejakülat hacmi ile sperm olmaması olarak tanımlanır. Bu bulgu en az iki ardışık semen analizinde doğrulanmalıdır [1522]. NOA hastalarında gözlenen ciddi spermatogenez eksikliği, genellikle primer testiküler disfonksiyonun bir sonucudur veya hipotalamus-hipofiz-gonadal (HPG) eksen disfonksiyonu ile ilişkili olabilir.

10.6.2.1. Non-Obstrüktif azosperminin araştırılması

NOA tanısı, azospermiyi doğrulayan iki ardışık semen analizinin kanıtlarına dayanır. OA nedenleri ekarte edilmelidir. NOA'lı hastalar, genetik olan durumları, azosperminin potansiyel tedavi edilebilir nedenlerini ve sağlıkla ilgili olası komorbiditeleri (örneğin, testis kanseri ve hipogonadizm [herhangi bir tür]) belirlemek için kapsamlı bir değerlendirmeden geçmelidir. Ayrıntılı bir tıbbi öykü (örn. kriptorşidizm öyküsü, kanser için önceki gonadotoksik tedaviler vb.) ve sosyo-demografik özellikler [1934], azospermi ile sıklıkla ilişkili komorbiditeyi dışlarken, potansiyel olarak azospermiye yol açan durumları saptamak için her hastada kapsamlı bir fizik muayene ile birlikte yapılmalıdır. Obstrüktif olmayan azospermi, testisin hipofiz veya germ hücreli tümörlerinin ilk belirtisi olabilir [1935-1937]. NOA'lı hastaların kanser teşhisi konma riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir [1938]. Ayrıca, NOA'lı hastalarda MetS, T2DM, osteoporoz ve KVH gibi diğer sistemik durumlar normozoospermik erkeklere kıyasla daha sık gözlenmiştir [1939-1941]. Azospermik erkekler daha yüksek ölüm riski altındadır [1942 , 1943]. Bu nedenle, infertil erkeklerin araştırılması, diğer komorbid durumlar için uzun vadeli risk sınıflandırması için bir fırsat sağlar [1944].

NOA'lı hastalarda genetik anormallikleri saptamak için genetik testler yapılmalıdır. Tartışıldığı gibi (bkz. Bölüm 10.3), eşlik eden mutasyonları dışlamak için hastalara Y-kromozom mikro delesyonlarının [1595 , 1945] ve CBAVD'yi dışlamak için CFTR kodlayan genin taranmasıyla birlikte karyotip analizi [1544 , 1545] yapılmalıdır [1579 , 1580]. Çiftlere nihai bulaşıcı ve sağlıkla ilgili genetik koşullar için genetik danışmanlık sağlanmalıdır.

NOA'lı hastaların yaklaşık %30'unda bulunan eşlik eden hipogonadizmi dışlamak için tüm hastalar tam bir hormonal incelemeden geçmelidir [389 , 1946 , 1947]. İlişkili hipogonadizm tipinin doğru bir tanımı (yani, hipogonadotropik hipogonadizm vs. hipergonadotropik ve kompanse hipogonadizm), hastaya tanısal ve terapötik yaklaşımları ayırt etmek için önemlidir [1948].

Skrotal US'de, testiküler disgenezinin belirtileri (örn., homojen olmayan testis yapısı ve/veya mikrokalsifikasyonlar) ve/veya testis tümörleri görülebilir. Testiküler hacim, spermatojenik fonksiyonun bir göstergesi olabilir [1516] ve NOA'lı hastalarda her zaman olmasa da genellikle düşüktür. Bazı yazarlar, US Doppler değerlendirmesinde saptanan testis perfüzyonunun TESE'de cerrahi sperm alımını öngörebileceğini ve testis biyopsilerine rehberlik edebileceğini savunmuşlardır [1949]; ancak bugüne kadar veriler, TESE öncesi testiküler Doppler değerlendirmesinin rutin bir rolü olduğunu önermek için tutarsızdır. mTESE'ye gönderilen 806 erkeğin dahil olduğu yakın tarihli bir çok merkezli çalışmada, preoperatif US ile değerlendirilen seminifer

tübüllerin boyutu, 250 µm'lik kesme noktası için %76.7 duyarlılık %80.7 özgüllük ile sperm elde etme sonuçları ile önemli ölçüde ilişkiliydi [1950].

10.6.2.2. Non-Obstrüktif azospermi cerrahisi

NOA için cerrahi tedavi çoğunlukla hayati spermin doğrudan testislerden (tek veya iki taraflı olarak) alınmasını amaçlar. Bu tedavi normalde ICSI yoluyla IVF döngüleri dahil olmak üzere ART protokollerinin bir parçasıdır. NOA'lı hastalarda cerrahi sperm elde etme teknikleri ve endikasyonları aşağıda tartışılmaktadır. Sperm elde etmeye yönelik herhangi bir cerrahi yaklaşım rutin ve basit bir biyopsi olarak görülmemelidir; bu bağlamda, ART protokollerine tahsis edilmediği sürece, ameliyattan önce (herhangi bir türde) tanısal biyopsi yapılması şu anda uygunsuz olarak kabul edilmektedir.

10.6.2.3. Sperm elde etme endikasyonları ve teknikleri

Testislerdeki spermatogenez fokal olabilir, bu da spermlerin genellikle küçük ve izole odaklarda bulunabileceği anlamına gelir. Kohortlar ve teknikler arasında geniş bir değişkenlik ile, NOA'lı hastaların %50'sine kadar pozitif SRR'ler bildirilmiştir [51, 1952]. Sperm elde edilmesini öngörmek için hiçbir kesin faktör gösterilmemiş olmasına rağmen, pozitif sperm eldesi için çok sayıda prediktif faktör araştırılmıştır [1952].

Tarihsel olarak, testis biyopsisinde bulunan histoloji ile testiküler sperm alımı sırasında olgun sperm hücrelerinin bulunma olasılığı arasında iyi bir korelasyon vardır [1914 , 1953 , 1954]. Testiküler biyopside hipospermatogenezin varlığı, maturasyon arrest paterni veya SCOS ile karşılaştırıldığında, tek veya çoklu konvansiyonel TESE veya mTESE'den sonra pozitif sperm alımını öngörmede iyi bir doğruluk göstermiştir [1914 , 1953 , 1954]. Bununla birlikte, yukarıda belirtilen nedenlerle bu klinik ortamda resmi tanı biyopsisi önerilmemektedir.

FSH, LH, inhibin B ve AMH dahil olmak üzere hormonal seviyeler, ameliyatta sperm elde etme sonuçları ile değişken bir şekilde ilişkilendirilmiştir ve geriye dönük serilerden elde edilen veriler hala tartışmalıdır [1883 , 1955-1960]. Benzer şekilde, pozitif sperm alımının bir göstergesi olarak testis hacmi ile ilgili çelişkili sonuçlar yayınlanmıştır [1883 , 1914 , 1958]. Bu nedenle, şu anda hiçbir klinik değişken, ART hasta muayenesi boyunca pozitif sperm elde edilmesi için güvenilir bir öngörücü olarak kabul edilemez [1952].

Tam AZFa ve AZFb mikrodelesyonları durumunda, sperm elde etme olasılığı sıfırdır ve bu nedenle TESE prosedürleri kontrendikedir [1600]. Tersine, Klinefelter sendromlu [1562] ve inmemiş testis öyküsü olan hastaların ameliyatta sperm bulma şansının daha yüksek olduğu gösterilmiştir [1958].

Tarihsel olarak, NOA'lı erkeklerde sperm elde etmeye yönelik cerrahi teknikler arasında testiküler sperm aspirasyonu (TESA), tek veya çoklu konvansiyonel TESE (cTESE) ve mTESE bulunur.

- **İnce iğne aspirasyon haritalaması**

İnce iğne aspirasyon (FNA) haritalama tekniği, TESE ve ICSI için NOA'lı hastaları seçmeyi amaçlayan prognostik bir prosedür olarak önerilmiştir [1961]. İşlem ofiste lokal anestezi altında gerçekleştirilir ve 23G iğne ile 4 ile 18 arasında değişen birçok bölgede perkütan aspirasyon yapılır [1961]. Alınan doku, olgun sperm varlığı ve testis histolojik modeli hakkında bilgi sağlamak için sitolojik ve histolojik değerlendirmeye gönderilir. NOA'lı hastaların testislerinde fokal spermatogenezin oluşabileceği göz önüne alındığında, FNA haritalaması sperm alma olasılığı daha yüksek olan bölgeler hakkında bilgi sağlayabilir, böylece ART prosedürleri bağlamında daha fazla sperm alma ameliyatı için bir rehber görevi görebilir (örn., ICSI). Turek ve ark. daha fazla sayıda aspirasyon bölgesinin sperm bulma şansını artırabileceğini göstermişlerdir [1962 , 1963]. Sonraki sperm alma prosedürünün kapsamı ve türü, FNA haritalama sonuçlarına göre uyarlanabilir: Sperm için birden fazla pozitif bölge olması durumunda TESA veya TESE önerilebilirken, mTESE gibi daha kesin ve potansiyel olarak daha invaziv bir teknik önerilebilir [1961]. Bununla birlikte, hiçbir RKÇ, FNA ve mTESE'den elde edilen tanısal verimi karşılaştırmamıştır. Pozitif bir İİA, testis hasarı riskini artırabilecek ikincil bir terapötik cerrahi yaklaşım gerektirir ve uygun maliyet-fayda analizi yapılmadan doğrulanamaz. FNA haritalaması yapılan erkeklerde mTESE'nin kurtarma oranını değerlendiren hiçbir çalışma yoktur. Bu nedenle, ileri RCT'ler gerçekleştirilinceye kadar, NOA'lı erkeklerde FNA haritalaması birincil terapötik müdahale olarak önerilemez.

- **Testiküler sperm aspirasyonu**

Testiküler sperm aspirasyonu (TESA), lokal anestezi altında biyopsi iğnesi ile testis dokusunun alındığı minimal invaziv, ofis tabanlı bir prosedürdür. TESA ile rapor edilen SRR'ler hasta profiline ve cerrahi tekniklere göre %11 ila %60 arasında değişmektedir [1964-1967]. Veriler, çoklu geçişli daha büyük iğnelerin (18-21G) kullanılmasının daha yüksek bir pozitif sperm alma şansı sağlayabileceğini göstermiştir [1967]. TESA sonrası

komplikasyonlar nadirdir ve esas olarak skrotal hematom ve ameliyat sonrası ağrı ile birlikte minör kanamayı içerir [1967].

Daha az invaziv ve daha az maliyetli bir prosedür olarak TESA, hastaları daha invaziv bir prosedüre göndermeden önce olası bir birinci basamak yaklaşım olarak önerilmiştir [1967]. Bugüne kadar hiçbir RKÇ, TESA, cTESE ve mTESE'den alınan SRR'leri karşılaştırmamıştır. Vaka-kontrol çalışmalarından elde edilen verileri içeren bir meta-analiz, TESA'ya kıyasla TESE'nin başarılı sperm alımı ile sonuçlanma olasılığının iki kat (%95 GA: 1.8-2.2) olduğunu bildirdi [1952]. TESE ile karşılaştırıldığında düşük başarı oranları göz önüne alındığında, NOA'lı erkeklerde TESA artık önerilmemektedir.

- **Konvansiyonel ve mikroTESE**

NOA'lı hastalarda, ART'lerde kullanılabilecek spermi elde etmek için testis sperm ekstraksiyon prosedürü gereklidir. Testiküler sperm ekstraksiyonu ilk önce testisin tek veya çoklu açık biyopsisi (geleneksel TESE [cTESE]) yoluyla yapıldı. Geleneksel TESE, skrotal insizyonu ve testislerin açık biyopsisini gerektirir [1968]. Tek kollu çalışmalarda bildirilen SRR'ler yaklaşık %50'dir [1951]. Gözlemsel çalışmalar, çoklu biyopsilerin sperm elde etme şansının daha yüksek olduğunu göstermiştir [1951 , 1969].

1999'da Schlegel, seminifer tübülleri 20-25x büyütmede incelemek ve daha büyük, sperm bulunma olasılığı daha yüksek olan genişlemiş ve opak olan tübülleri çıkarmak için operatif bir optik mikroskop kullanan bir mikro testiküler sperm ekstraksiyonu (mTESE) yaklaşımının kullanımına öncülük etti[1968]. Bu tekniğin mantığı, daha az doku örneği alarak sperm elde etme olasılığını artırmak ve daha sonra komplikasyon riskini azaltmaktır. cTESE ile mTESE'yi karşılaştıran vaka kontrol çalışmalarının veri analizini toplayan bir meta-analiz, cTESE için %35 (%95 GA: 30-40) ve mTESE için %52'lik daha düşük bir ayarlanmamış SRR gösterdi [1952]. NOA'lı hastalarda cTESE ve mTESE'yi karşılaştıran daha yakın tarihli bir meta-analiz, ortalama %47'lik bir SRR gösterdi (%95 GA: %45;49). mTESE ile cTESE karşılaştırıldığında hiçbir fark gözlenmedi (cTESE için %46 [aralık 43-49] ve mTESE için %46 [aralık 42-49] [1970].

Meta-regresyon analizi, döngü başına SRR'nin kayıt sırasındaki yaştan ve hormonal parametrelerden bağımsız olduğunu göstermiştir. Ancak, SRR testis hacminin bir fonksiyonu olarak arttı. Alınan spermler, ICSI döngüsü başına %28'e varan canlı doğum oranıyla sonuçlandı [1912]. İki meta-analiz arasındaki cerrahi sperm elde etme sonuçlarındaki fark, incelenen verilerle açıklanabilir ([1952] sadece bir analiz edilmiş vaka kontrol çalışması, Corona ve ark. [1912] tek randomize kontrollü çalışmayı da içeririyordu) ancak cTESE ve mTESE'yi karşılaştıran tüm çalışmaların, ikincisinin sperm elde etmede üstün olduğunu gösterdiğini belirtmek önemlidir.

TESE'de canlı sperm bulma olasılığı testis histolojisine göre de değişir: cTESE ile mTESE'yi karşılaştıran randomize olmayan çalışmalardan elde edilen veriler, yalnızca histolojik SCOS tanısı olan hastalarda mTESE ile sperm elde etme şansının daha yüksek olduğunu göstermiştir [1971]. Bu gibi durumlarda, sonuçlar cTESE'ye karşı mTESE için sırasıyla %22,5 ila %41 ve %6,3 ila %29 arasında değişmekteydi [1971]. Tersine, matürasyon arrestini düşündüren bir histolojiye sahip hastalar karşılaştırıldığında, iki teknik arasında hiçbir fark bulunmamıştır [1971]. Tek bir çalışma, hipospermatogenez bulunduğunda mTESE'nin küçük bir avantajını gösterdi [1972]. Bu bulgular ışığında, bazı yazarlar, histolojik maturasyon arresti veya hipospermatogenez bulgusu olan hastalarda cTESE'nin tercih edilen teknik olabileceğini savunmuşlardır [52 , 1971] .

Daha önce başarısız olan bir cTESE veya TESA'dan sonra kurtarma mTESE'nin rolünü değerlendiren bir çalışmada, sperm vakaların %46.5'inde başarılı bir şekilde elde edilmiştir [1857]. Perkütan testiküler sperm aspirasyonu veya mikrocerrahi dışı testiküler sperm ekstraksiyonu başarısız olan erkekler için mikro-TESE ile sperm elde edildiğini bildiren çalışmalarda, SRR %39.1'dir (aralık %18.4-57.1) [1973 , 1974]. Benzer şekilde, daha önce başarısız olan bir mTESE'den sonra kurtarma mTESE için değişken bir SRR rapor edilmiştir (%18,4 ila %42,8 arasında değişmektedir) [1975 , 1976].

Konvansiyonel TESE, diğer tekniklerle karşılaştırıldığında daha yüksek bir komplikasyon oranı ile ilişkilendirilmiştir [1951]. Ameliyattan 3 ay sonra skrotal US'de hastaların toplam %51,7'sinde intratestiküler hematom bulundu ve 6 aylık değerlendirmede hastaların %30'a kadarında testiküler fibroz gözlendi [1977].

Yakın tarihli bir meta-analiz, testiküler atrofiye bağlı olarak TESE sonrası hipogonadizm riskini araştırdı [1978]; NOA'lı hastalar, cTESE'den 6 ay sonra toplam testosteronda ortalama 2.7 nmol/L'lik bir düşüş yaşadı ve bu düşüş 18-26 ay içinde başlangıca döndü. Hem hematom hem de fibrozis açısından cTESE'ye kıyasla mTESE ile daha düşük komplikasyon oranları gözlemlenmiştir [1971]. Her iki prosedür de uzun süreli takipten sonra temel testosteron düzeylerinde bir iyileşme göstermiştir [1972 , 1979].

- **TESE sonrası takip**

cTESE ile karşılaştırıldığında, mTESE'nin daha az ameliyat sonrası komplikasyona sahip olduğu ve testis fonksiyonu üzerinde olumsuz etkileri olduğu bildirilmiştir. TESE'nin komplikasyonlarını analiz eden yakın tarihli bir meta-analizde, Klinefelter sendromlu ve NOA'lı erkeklerde toplam testosteron düzeylerinde en büyük düşüş TESE'den 6 ay sonra olmuştur (sırasıyla ortalama 4.1 ve 2.7 nmol/L düşüş) ve bu düşüş TESE'den sonra sırasıyla 26 ve 18 ay sonra başlangıç seviyelerine dönmüştür [1978 , 1979]. Bu nedenle, özellikle Klinefelter sendromlu hastalarda hipogonadizmi saptamak için TESE (herhangi bir tip) sonrası uzun süreli endokrinolojik takip yapılması mantıklı olacaktır. Testosteron ölçümü asemptomatik erkeklerde TESE sonrası 18. ayda veya ameliyattan sonra hipogonadizm için semptomatik hale gelen erkeklerde önerilebilir.1980]. Tedavinin geçici olarak kesilmesi, testosteron sekresyonunda beklenen düzelmeyi ortaya çıkarabilir ve testosteron tedavisi kararını gözden geçirebilir [1981]. İnsan koryonik gonadotropin veya seçici östrojen reseptör modülatörleri (SERM'ler) uygulaması, yüksek oranda seçilmiş, intratestiküler testosteron konsantrasyonunu artırma ve hipogonadal semptomları yönetmeye yönelik doğurganlık girişimlerini tamamlamamış hipogonadal hastalarda düşünülebilir [1979].

Çağdaş literatürün ana sınırlaması, cTESE ve mTESE'yi karşılaştıran randomize kontrollü çalışmaların azlığıdır. En son ve en kapsamlı meta-analizde NOA'lı hastalarda cTESE / mTESE teknikleri arasında SSR'de bir fark gözlenmemesine rağmen [1970], cTESE ve mTESE'yi karşılaştıran tüm bireysel çalışmalarda spermin alınmasında ikincisinin üstün olduğunu not etmek önemlidir. Ayrıca, mevcut veriler mTESE'nin cTESE'den daha az komplikasyona sahip olduğunu göstermektedir ve bu nedenle kılavuzlar panelinin fikir birliği, mTESE'nin cerrahi sperm alma prosedürleri için optimum yaklaşım olduğu yönündedir. Bununla birlikte, bu, düşük kaliteli kanıtlara ve SSR'yi karşılaştıran daha büyük RKÇ'lere dayanmaktadır, iki teknik arasındaki risklere ve maliyetlere acilen ihtiyaç duyulmaktadır.

- **Cerrahi sperm elde etme yaklaşımlarından önce hormonal tedavi**

NOA'lı erkeklerde intratestiküler testosteronu (ITT) optimize ederek spermatogenezin uyarılmasının, ameliyat sırasında sperm elde etme şansını arttırdığı öne sürülmüştür. Benzer şekilde, artan FSH serum seviyeleri, spermatogenezi uyarabilir. hCG ile tedavinin ITT'de [1878] ve testislerdeki Leydig hücrelerinde [1982] artışa yol açabileceğine dair kanıtlar vardır . Yüksek gonadotropin seviyeleri olan azospermik hastalarda hCG ve/veya FSH uygulamasının FSH plazma konsantrasyonlarında bir azalma ve Sertoli hücrelerinin işlevinde iyileşme ile "gonadotropinlerin sıfırlanmasına" yol açabileceği gösterilmiştir [1983]. Benzer şekilde, klomifen sitrat, östradiolün geri besleme inhibisyonunu bloke ederek hipofiz salgısını artırabilir ve böylece NOA'lı hastalarda FSH ve LH'de bir artışa neden olabilir [1984]. Sekonder hipogonadizmi olan azoospermik hastalar, sperm üretimini uyarmak için uygun şekilde tedavi edilmelidir [389], hiçbir RKÇ, idiyopatik NOA'lı hastalarda sperm elde etme şansını artırmak için hormonal tedavinin faydasını göstermemiştir [1985]. Büyük bir çok merkezli vaka kontrol çalışmasında, hormonal profile göre klomifen, hCG ve insan menopozal gonadotropin kombinasyonu ile tedavi edilen idiyopatik NOA'lı 496 hasta, herhangi bir preoperatif tedavi görmeden mTESE uygulanan 116 kontrol ile karşılaştırıldı [1884]. Tedavi edilen hastaların toplam %11'inde tedavinin sonunda ejakülatta sperm vardı; kalan hastaların %57'sinde, kontrol grubundaki %33'ünde mTESE'de pozitif sperm vardı. Benzer şekilde, 25'i mTESE'den önce rekombinant FSH ile tedavi edilen idiyopatik NOA'lı 50 erkeği içeren küçük bir vaka kontrol çalışmasında, kontrol grubundaki %12'ye kıyasla %24'lük bir SRR gözlemlendi [1883]. Buna karşılık, Gül ve ark. [1885], mTESE için aday olan 34 idiyopatik NOA hastasında, tedavi uygulanmamasına kıyasla hCG ile preoperatif tedavinin herhangi bir avantajını bulamadılar.

Daha önce başarısız cTESE veya mTESE'den sonra kurtarma cerrahisinde sperm elde etme şansını artırmak için hormonal tedavi önerilmiştir. Geriye dönük veriler, hCG ve rekombinant FSH ile tedavinin, kurtarma mTESE'de %10-15'lik bir SRR'ye yol açabileceğini göstermiştir [1878 , 1986]. Küçük bir vaka-kontrol çalışmasında 28 NOA hastası kurtarma mTESE'sinden 4-5 ay önce FSH ile veya FSH olmadan hCG ile tedavi edildi ve kurtarma cerrahisine tabi tutulan 20 kontrol ile karşılaştırıldı [1987]. Sperm elde etme oranı tedavi edilen grupta %21 iken, kontrol grubunda %0 olmuştur. Hipo-spermatogenezin histolojik bulgusu, hormonal tedaviden sonra kurtarma cerrahisinde sperm alımının bir göstergesi olarak ortaya çıktı [1987]. Önceden başarısız bir cTESE veya mTESE'si olan NOA hastalarında kurtarma cerrahisi öncesi hormonal tedavinin etkisini aydınlatmak için daha ileri prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Bununla birlikte, hastalara idiyopatik NOA'lı erkeklerde sperm elde etme cerrahisi öncesinde hormon stimülasyonunun rolüne ilişkin kanıtların sınırlı olduğu konusunda danışılmalıdır [88]. Şu anda rutin uygulamada önerilmemektedir.

10.6.2.4. Non-Obstrüktif Azoospermi için Öneriler

Öneriler	Güç derecesi
Obstrüktif olmayan azospermisi (NOA) olan hastalar, altta yatan etiyolojiyi ve ilişkili komorbiditeyi araştırmak için ayrıntılı tıbbi öykü, hormonal profil ve genetik testler dahil olmak üzere kapsamlı bir değerlendirmeden geçmelidir. Herhangi bir yardımcı üreme teknolojisi protokolü öncesinde genetik anormallikleri olan çiftlerde genetik danışmanlık zorunludur.	Güçlü
Sperm bulma ameliyatı, yardımcı üreme teknolojisine (yani ICSI) aday olan erkeklerde yapılabilir. Tam AZFa ve AZFb mikrodelesyonu olan hastalarda sperm elde etme şansı sıfır olduğundan cerrahi kontrendikedir.	Güçlü
İnce iğne aspirasyonu ve testiküler sperm aspirasyonu (TESA), cTESE ve mTESE'ye kıyasla pozitif sperm elde etme olasılığının daha düşük olması nedeniyle NOA'lı hastalarda tercih edilen tedaviler olarak düşünülmemelidir.	Zayıf
NOA'lı hastalarda kesin testiküler sperm ekstraksiyonu (herhangi bir tip) öncesinde prognostik bir prosedür olarak ince iğne aspirasyon haritalamasının rutin klinik uygulamada kullanılması önerilmez.	Zayıf
Mikrodiseksiyon TESE, NOA'lı hastalarda sperm elde etmek için tercih edilen tekniktir.	Zayıf
NOA'lı hastalarda ameliyat öncesi hiçbir biyokimyasal ve klinik değişken, ameliyatta pozitif sperm elde edilmesinin yeterli ve güvenilir belirleyicileri olarak kabul edilemez.	Zayıf

10.7. Yardımcı Üreme Teknolojileri

*10.7.1. **Yardımcı üreme teknolojisi türleri***

Yardımcı üreme teknolojisi (ART), gebelik oluşturmak amacıyla hem insan oositlerinin hem de spermlerinin veya embriyoların in vitro işlenmesini içeren prosedürlerden oluşur [1989 , 1990].

Çiftler tedaviye hazırlandıktan sonra, bir ART döngüsünü oluşturan adımlar şunlardır:

1. Multipl yumurtalık foliküllerinin büyümesinin farmakolojik olarak uyarılması, aynı zamanda doğal adet döngüsünü bastırmak ve hipofiz bezini down regüle etmek için başka ilaçlar verilir.
2. Foliküllerin büyümesini değerlendirmek için aralıklarla dikkatli izleme.
3. Yumurtlamanın tetiklenmesi: Foliküller uygun boyuta ulaştığında, yumurtaların nihai olgunlaşmasını sağlamak için bir ilaç verilir.
4. Yumurta toplama (genellikle alımı yönlendirmek için bir trans-vajinal US probu ile) ve bazı erkek kısırlığı vakalarında sperm elde etme.
5. Genellikle IVF veya ICSI ile tamamlanan döllenme işlemi.
6. Embriyo kültürü için laboratuvar prosedürleri izlenir: kültür ortamı, oksijen konsantrasyonu, birlikte kültür, yardımlı kuluçka vb.
7. Embriyolar rahim içine yerleştirilir. Burada önemli olan konular endometriyal hazırlık, embriyo transferi için en iyi zamanlama, kaç embriyo transfer edileceği, ne tip kateter kullanılacağı, US rehberliğinin kullanımı, yatak istirahati ihtiyacı vb.
8. Birkaç hormonal seçeneğin mevcut olduğu luteal faz desteği.

Doğurganlık tedavileri karmaşıktır ve her döngü birkaç adımdan oluşur. Adımlardan biri yanlış uygulanırsa, gebelik oluşmayabilir [1989].

Birkaç ART tekniği mevcuttur:

10.7.1.1. Rahim içi Dölleme (IUI, Intrauterine Insemination)

Rahim içi dölleme, hazırlanan spermin yumurtlama etrafında zamanlanmış rahim boşluğuna yerleştirilmesini içeren bir kısırlık tedavisidir. Bu, yumurtalık uyarımı ile kombinasyon halinde veya doğal bir döngü içinde yapılabilir. Stimülasyon döngüsünün amacı, doğal döngü IUI [1991-1993] ile karşılaştırıldığında döllenme için mevcut olan folikül sayısını artırmak ve tohumlamanın doğru zamanlamasını geliştirmektir.

IUI, özel olmamakla birlikte genellikle, normal sperm parametreleri ve düzenli yumurtlama döngüleri (uyarılmamış döngüler) olan en az bir patent fallop tüpü olduğunda ve kadın partnerin yaşı < 40 olduğunda kullanılır.

Partnerin spermiyle her IUI döngüsü için global gebelik oranı (PR) ve doğum oranı (DR) sırasıyla %12,0 ve %8.0'dır. Verici sperm kullanıldığında, döngü başına elde edilen PR ve DR sırasıyla %17.0 ve %12.3'tür [1994]. Hastalar için başarılı tedavi döngülerinin oranları yaş arttıkça azalmakta ve tüm yaş gruplarındaki doğum oranları zaman içinde büyük ölçüde sabit kalmıştır. En yüksek doğum oranları 38 yaşından küçük hastalarda rapor edilmiştir (<35 yaşındaki hastalarda %14 ve 35-37 yaşındaki hastalarda %12). 42 yaşından büyük hastalarda başarılı tedavi oranları düşüktür. IUI için çoğul gebelik oranı (MPR) ~%8'dir [1992]. Açıklanamayan infertilite, erkek faktör infertilitesi ve hafif endometriozisi olan çiftlerde, çiftlerin IVF'ye devam etmek için dini, kültürel veya sosyal itirazları olmadıkça IUI önerilmez [1995].

Açıklanamayan ve hafif erkek faktörlü kısırlığa sahip çiftlerin yönetiminde yumurtalık uyarımı ile UIU daha güvenli, daha ucuz, daha hasta dostu ve IVF'ye göre daha düşük olmayan bir alternatiftir [1991 , 1992]. Yakın tarihli bir RKÇ, tek embriyo transferi ile IVF uygulanan kadınlara kıyasla hormonal stimülasyon ile IUI ile tedavi edilen hastalarda daha düşük çoğul gebelik oranları ve karşılaştırılabilir canlı doğum oranları göstermiştir [1996]. Ek olarak; IUI, açıklanamayan veya hafif erkek subfertilitesi olan çiftler için IVF'den daha uygun maliyetli bir tedavidir [1997].

10.7.1.2. Tüp bebek (IVF, In Vıtro Fertilization)

Kadın partnerden her döngü sırasında birden fazla oositin alınması için kontrollü yumurtalık hiperstimülasyonunun kullanılmasını içerir. Foliküler gelişim ultrasonik olarak izlenir ve US kılavuzluğunda iğne aspirasyonu kullanılarak ovulasyondan önce yumurtalar toplanır. Geri kazanılan oositler, IVF gerçekleştirmek için işlenmiş semen ile karıştırılır. Gelişen embriyolar kültürde 2-3 gün inkübe edilir ve daha sonra transservikal olarak uterusa yerleştirilir.

Embriyo kriyoprezervasyon yöntemlerinin hızlı bir şekilde iyileştirilmesi, donmuş çözülmüş embriyo transferinin (FET) daha iyi perinatal sonuçlarıyla sonuçlandı ve onu taze embriyo transferine (ET) uygun bir alternatif haline getirdi. [1998 , 1999]. Dondurulmuş çözülmüş embriyo transferi, taze ET'den daha düşük gebelik komplikasyon riski ile ilişkili görünmektedir. Bireysel yaklaşımlar şu anda FET veya taze ET seçeneklerini dengelemek için uygun olmaya devam etmektedir [2000].

Genellikle transfer edilen embriyoların sadece %20-30'u klinik gebelikle sonuçlanır. Donör olmayan IVF için aspirasyon başına global PR ve DR sırasıyla %24.0 ve %17.6'dır [1994].

NICE kılavuzlarına göre, 2 yıl düzenli korunmasız cinsel ilişkiden sonra gebe kalamayan kadınlar için açıklanamayan infertilite vakalarında IVF tedavisi uygundur [2001].

10.7.1.3. Intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu

İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu, tek bir spermin bir cam mikropipet kullanılarak doğrudan yumurtaya enjekte edildiği bir prosedürdür.

ICSI ve IVF arasındaki fark, döllenmeyi sağlamak için kullanılan yöntemdir. Geleneksel IVF'de oositler, bir Petri kabında sperm ile inkübe edilir ve erkek gamet, oositi doğal olarak döller. ICSI'de, kümülüs-oosit kompleksleri, kümülüs oophorus ve korona radiata hücrelerinin mekanik veya enzimatik bir işlemle uzaklaştırıldığı bir denüdasyon sürecinden geçer. ICSI sadece metafaz II oositlerde yapıldığından, oositin olgunluk aşamasına ilişkin mikroskobik değerlendirmesini sağlamak için bu adım esastır [2002]. Enjeksiyon için seçilen morfolojik olarak normal spermi hareketsiz hale getirmek ve almak için ince ve hassas bir cam mikropipet (enjeksiyon iğnesi) kullanılır. Tek bir sperm, kuyruğundan zona pellucida yoluyla oosit sitoplazmasına sokulan enjeksiyon iğnesine aspire edilir. Spermatozoon, birinci polar cisimden yeterince uzaktaki bir sitoplazmik bölgede salınır. Bu işlem sırasında, oosit bir cam mikropipet tarafından sabit tutulur [2002].

Bu teknikle oosit, enjekte edilen spermin morfolojisi ve/veya motilitesinden bağımsız olarak döllenebilir.

İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu, gerçekleştirilen döngülerin %70-80'ini oluşturan şu anda en yaygın kullanılan ART'dir [2003].

Prosedür ilk olarak standart IVF'den sonra döllenme başarısızlığı durumunda veya yetersiz sayıda sperm hücresi bulunduğunda kullanıldı. Spermatozoanın fonksiyonel kalitesinden bağımsız fertilizasyon tutarlılığı,

epididim ve testisten cerrahi olarak alınan olgunlaşmamış spermlere ICSI uygulamasını genişletmiştir [2004]. İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu, ciddi erkek faktörlü infertilitesi olan çiftler için doğal tedavidir ve aynı zamanda bir dizi erkek dışı faktör endikasyonu için de kullanılmaktadır (Tablo 44) [2005].

Oositin soyulma ihtiyacı, oositin nükleer olgunluğunun değerlendirilmesine izin verir. İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu da implantasyon öncesi genetik tanı ile birlikte tercih edilir ve son zamanlarda, oositin çok sayıda sperme maruz kalmasını en aza indirmeye yönelik acil bir ihtiyacın olduğu HIV uyumsuz çiftlerin tedavisinde kullanılmaktadır [2004].

ICSI için aspirasyon başına küresel PR ve DR sırasıyla %26,2 ve %19,0'dır [1994]. Her yaş için ve kullanılan tüm farklı sperm tipleri ile ICSI sonrası döllenme yaklaşık %70-80'dir ve %45'e varan klinik gebelik oranı sağlar [2003 , 2004].

Mevcut kanıtlar, erkek olmayan faktörlü genel ART popülasyonunda IVF'ye tercihte ICSI'yi desteklemez; bununla birlikte, açıklanamayan infertilitesi olan çiftlerde ICSI, IVF'den daha düşük fertilizasyon başarısızlık oranları ile ilişkilidir [2005].

Genel olarak, ICSI'den elde edilen gebelik sonuçları, epididimal ve testiküler sperm arasında ve ayrıca OA'lı erkeklerde taze ve donmuş-çözdürülmüş epididimal sperm arasında karşılaştırılabilir [2006]. Ancak, bu sonuçlar düşük kanıtlı çalışmalardan elde edilmiştir [2005].

NOA'lı erkeklerde taze veya donmuş-çözdürülmüş testiküler sperm ile sperm enjeksiyonu sonuçları karşılaştırılmıştır. 11 çalışmanın ve 574 ICSI döngüsünün bir meta-analizinde, fertilizasyon oranı (RR: 0.97, %95 GA: 0.92–1.02) ve klinik gebelik oranları (RR) (PR: 1.00, %95 GA: 0.75–1.33) açısından taze ve donmuş-çözdürülmüş testis spermleri arasında anlamlı bir fark gözlenmedi [2007]. Ancak implantasyon, abortus ve düşük doğum oranlarına ilişkin veriler üzerinde herhangi bir meta-analiz yapılmamıştır.

10.7.1.4 Ejakülat sperminde yüksek DNA fragmantasyonu olan erkeklerde testiküler sperm
ICSI için testiküler sperm kullanımı, yüksek sperm DNA fragmantasyonu olan erkeklerde ejakülat spermi ile karşılaştırıldığında muhtemelen daha iyi sonuçlar ile ilişkilidir [1535 , 2005]. Açıklanamayan infertilitesi ve artmış DNA fragmantasyonu olan erkekler, ART'nin başarısızlığından sonra TESE için düşünülebilir, ancak canlı doğum oranlarının literatürde bildirilmediği ve hastaların potansiyel olarak normozoospermik veya açıklanmayan bir durumda invaziv bir prosedür gerçekleştirmenin risklerini tartmaları gerektiği konusunda bilgilendirilmeleri gerekir. Kriptozoospermili erkeklerde testiküler sperm kullanımının avantajları, büyük ölçekli randomize çalışmalarda henüz doğrulanmamıştır [2008].

Pratik bir yaklaşım açısından ürologlar, yüksek DNA fragmantasyonu olan hastalarda testiküler sperm kullanımını önerebilirler. Bununla birlikte, hastalara bunun için düşük düzeyde kanıt (yani, randomize olmayan çalışmalar) olduğu konusunda danışmanlık verilmelidir. Ayrıca, varikosel, diyet/yaşam tarzı faktörlerinin modifikasyonları ve yardımcı bez enfeksiyonlarının tedavisi dahil olmak üzere oksidatif stresin yaygın nedenleri dışlandıktan sonra testiküler sperm bu ortamda kullanılmalıdır.

Tablo 44: Erkek faktörlü ve erkek faktörlü olmayan infertilite için fertilizasyon yöntemleri ([2005]'ten uyarlanmıştır)

	Fertilizasyon yöntemi
Erkek Faktörü İnfertilitesi	
Azospermili erkeklerden elde edilen spermler	ICSI zorunlu
Şiddetli OAT	ICSI şiddetle tavsiye edilir
Orta düzeyde OAT	IVF ve ICSI eşit derecede etkili
İzole teratozoospermi	IVF ve ICSI eşit derecede etkili
Mutlak astenozoospermi	ICSI zorunlu
Globozoospermi	ICSI zorunlu
Anti-sperm antikorları	IVF ve ICSI eşit derecede etkili
Sperm DNA fragmantasyonu	ICSI önerilir

Erkek dışı faktör İnfertilitesi	
Açıklanamayan İnfertilite	Aynı derecede etkili. Çiftler, ICSI'nin tek başına IVF'ye kıyasla döllenme oranlarını iyileştirdiği konusunda bilgilendirilmelidir, ancak bir kez döllenme sağlandığında gebelik oranı IVF'den daha iyi değildir. Erkek faktörlerinin yokluğunda, ICSI'nin ilk tedavi döngüsünde sunulmaması gerektiğine açıklık getirmek için not edilmelidir [2009].
Genel erkek olmayan faktör popülasyonu	Eşit derecede etkili, biraz IVF lehine
Düşük kaliteli oositler ve ileri anne yaşı	Eşit derecede etkili, biraz IVF lehine
İmplantasyon öncesi genetik testler	ICSI şiddetle tavsiye edilir
Zayıf yanıt verenler	Eşit derecede etkili, biraz IVF lehine
Tüp ligasyonu	IVF tercih edilir
Sero-uyumsuz çiftler	Eşit derecede etkili

ICSI = intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu; IVF = in vitro fertilizasyon; OAT = oligo-asteno-teratozoospermi

İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu, canlı sperm popülasyonları kullanılarak gerçekleştirilir. ICSI için en uygun sperm fraksiyonunu seçmek için çeşitli semen işleme teknikleri geliştirilmiştir. Yoğunluk gradyanlı santrifüjleme (DGC) ve yüzdürme prosedürleri, yirmi yılı aşkın bir süredir ICSI için semen hazırlığı için standartlar olarak kullanılmaktadır [2010]. Bununla birlikte, bu geleneksel sperm seçme teknikleri, optimal DNA bütünlüğü ve fonksiyonel özelliklere sahip sperm fraksiyonlarını seçememektedir. ICSI için yüksek kaliteli sperm seçimini optimize etmek için gelişmiş sperm seçim teknikleri tanıtıldı [2011]. Bu seçim yöntemleri, sperm yüzey yüküne (elektroforez ve zeta potansiyeli), apoptosise (manyetik aktive sperm hücre sınıflandırması (MACS) ve cam yünü), membran olgunluğuna (hyaluronik asit bağlanması) veya ultra-morfolojik sperm değerlendirmesine dayanır [2012].

10.7.1.4. Morfolojik olarak seçilmiş spermin intrasitoplazmik enjeksiyonu

İntrasitoplazmik morfolojik olarak seçilmiş sperm enjeksiyonu (IMSI) ilk olarak 2002 yılında ICSI tekniğinin bir modifikasyonu olarak tanıtıldı [2013]. Bu teknik, sperm büyütme oranını > 6,000 katına çıkarır; amacı, erkek faktörü en ağır olan çiftlerde en seçkin morfolojiye sahip spermlerin seçilmesi için kullanılan bir yöntem olan hareketli sperm organel morfolojisi incelemesini (MSOME) gerçekleştirmektir. Bartoov ve ark. ICSI başarısızlığı öyküsü olan hastalarda IMSI eklenmesinin, IMSI kullanmayan hastalarda %30'luk bir oranla karşılaştırıldığında %60 gebelik oranıyla sonuçlandığını göstermiştir [2014]. IVF-IMSI'yi takiben gebelik oranı, rutin IVF-ICSI prosedürüne göre önemli ölçüde daha yüksek ve abortus oranı önemli ölçüde daha düşüktü (sırasıyla %60,0'a karşı %25,0 ve %14'e karşı %40) [2015]. Ancak, en son güncellenen Cochrane incelemesi, IMSI'nin klinik kullanımını ne destekledi ne de yalanladı [2016].

10.7.1.5. Fizyolojik ICSI (PICSI) tekniği: spermin membran olgunluğuna dayalı seçim

İnsan oositleri, doğal bir seçici olarak görev yapan hyaluronik asit (HA) ile çevrilidir. Sadece HA'ya özgü reseptörleri eksprese eden olgun sperm oositlere ulaşabilir ve onları dölleyebilir. Bu spermler normal şekillere, düşük DNA parçalanma oranlarına ve düşük kromozomal anöploidi sıklığına sahiptir [2017]. HA bağlanmasına dayalı sperm seçiminin IVF sonuçlarını etkileyip etkilemediğini doğrulamaya yönelik birkaç çalışma yapılmıştır. Bir meta-analiz, tümü bir PICSI sperm seçme kabı (iç yüzeyinde mikrodotlar halinde HA hidrojel bulunan plastik bir kültür kabı) veya Sperm Yavaş yöntemi (spesifik bir ortam içeren viskoz bir ortam HA) kullanan altı prospektif randomize çalışmayı ve bir retrospektif çalışmayı içeriyordu. Konvansiyonel ICSI ile karşılaştırıldığında PICSI'de embriyo kalitesi daha üstün olmasına rağmen, fertilizasyon ve gebelik oranlarında herhangi bir iyileşme kaydedilmedi [2017]. Yakın tarihli bir büyük örneklemli çok merkezli randomize çalışma, PICSI'nin ART'de kullanımına karşı kesin kanıt sağladı (PICSI canlı doğum oranı ile ICSI: OR: 1.12, %95 GA: 0.95–1.34) [2018]. Hızlandırılmış bir çalışma, HA-ICSI ile geleneksel ICSI ile döllenmiş oositlerde embriyo gelişim dinamiklerinde hiçbir fark bulmadı [2019].

10.7.1.6. Manyetik aktivleştirilmiş hücre sıralama

Manyetik aktive hücre sıralama (MACS), apoptoz belirtileri göstermeyen ve bu nedenle daha düşük DNA hasarı oranına sahip olduğu varsayılan spermleri izole etmek için kullanılan gelişmiş bir sperm seçme tekniğidir [2011]. Yoğunluk gradyanlı santrifüjlemeden (DGC) sonra MACS kullanımının sperm morfolojisini iyileştirdiği ve DNA fragmantasyonunu ve apoptotik belirteçleri azalttığı, ancak seçilen spermin hareketliliğini azalttığı bulunmuştur [2011 , 2012]. Kontrol grubuna göre MACS hastalarında biraz daha yüksek gebelik oranı (RR: 1.5, %95 GA: 1.14-1.98) gözlenmesine rağmen, manyetik aktive hücre sınıflandırması, DGC veya yüzdürme ile karşılaştırıldığında ICSI sonuçlarını iyileştirmede başarısız oldu [2020]. İmplantasyon veya düşük oranında hiçbir fark kaydedilmedi (sırasıyla RR: 1.03, %95 GA: 0.8–1.31 ve RR: 2, %95 GA: 0.19–20.9).

Son olarak, yumurta bağışı IVF döngüleri yoluyla gebe kalanlar üzerinde gerçekleştirilen başka bir RKÇ, MACS veya yüzerek seçilen spermlerle gebe kalanlar arasında obstetrik ve perinatal sonuçlar açısından herhangi bir farklılık bildirilmedi [2021].

10.7.2. ***Güvenilirlik***

İmplantasyon öncesi ART tedavisinin en önemli riski, ART teknikleri sırasında aşırı ovaryan stimülasyonundan kaynaklanan ve ART döngülerinde %0,6 ila %5 arasında değişen, potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir durum olan over hiperstimülasyon sendromudur [2022].

Diğer problemler, birden fazla embriyo transferinden kaynaklanan çoğul gebelik riskini ve buna bağlı olarak çoklu ve erken doğum dahil olmak üzere anne ve bebeğe yönelik riskleri içerir. En yaygın maternal komplikasyonlar arasında preeklampsi, gestasyonel diyabet, plasenta previa, plasental ayrılma, postpartum kanama ve preterm doğum sayılabilir [1956 , 2023 , 2024]. Üçüncü trimesterde fetal ölüm, perinatal mortalite, preterm doğum ve düşük doğum ağırlığı riskleri, gebelikteki fetüs sayısı arttıkça artar. Preterm doğumun (serebral palsi, retinopati ve bronko-pulmoner displazi) ve fetal büyüme kısıtlamasının (polisitemi, hipoglisemi ve nekrotizan enterokolit) fetal sonuçları önemlidir [2025].

2011 yılında donör olmayan taze IVF ve ICSI sikluslarında transfer edilen ortalama embriyo sayısı, önceki yıllara göre devam eden bir düşüşü yansıtarak 2008'de 2,09, 2009'da 2,00 ve 2010'da 1,95'e kıyasla 1,91'dir. Dondurulmuş ET döngülerinde transfer edilen ortalama embriyo sayısı 2008'de 1,72'den 2009'da 1,65'e, 2010'da 1,60'a ve 2011'de 1,59'a düştü [2026].

Taze siklus transferi için küresel çoklu doğum oranı 2010'da %21,5'ten 2011'de %20,5'e ve donmuş ET siklusları için %12,0'den %11,5'e düşmüştür [1994].

2011 yılında, taze ET sonrası erken gebelik kaybı oranı %20,1 iken, donmuş ET sonrası %25.4 idi. Her iki oran da geniş bölgesel farklılıklar gösterdi [1994]. Donör olmayan taze ET sonrası çoklu doğum oranları %19,6 (ikizler) ve %0,9 (üçüzler ve daha yüksek dereceli doğumlar); donmuş ET donör olmayan döngüler için, ikiz ve üçüz ve daha yüksek dereceli doğum oranları sırasıyla %11,1 ve %0,4 idi [1994].

Dondurulmuş ET'ler için erken doğum ve perinatal ölüm oranları taze ET'lere göre daha düşüktü. Donör olmayan taze ET'den sonra global preterm DR %19,1 ve donmuş ET'den sonra %13.1 idi. Donör olmayan taze ET'den sonra 1000 doğumda perinatal ölüm oranı 16.3 ve donmuş ET'den sonra 8.6 idi.

Potansiyel yan etki açısından, ICSI ile tasarlanan bebekler, spontan gebe kalmaya kıyasla daha yüksek yenidoğan morbiditesine, obstetrik komplikasyonlara ve konjenital malformasyonlara sahiptir [2027-2029]. Ek olarak, doğal olarak gebe kalmış çocuklara kıyasla ICSI kullanılarak doğan bebeklerde epigenetik bozukluklar ve bozulmuş nörogelişim gözlenmiştir [2005]. 37. gebelik haftasında veya daha sonra doğan tekil bebekler arasında, IVF sonrası olanlar, genel popülasyondan 2,6 kat (%95 GA: 2,4-2.7) daha fazla düşük doğum ağırlığı riskine sahipti (mutlak düşük doğum ağırlığı riski spontan IVF'den elde edilenlere karşı %2.5'e karşı %6.5'ti) [1636]. IVF sonrası tekil bebeklerde, diğer tüm tekil doğumlarla karşılaştırıldığında, kromozomal olmayan bir doğum kusuruna (özellikle gastrointestinal ve kas-iskelet sistemi) sahip olma olasılığı %39 daha fazlaydı (düzeltilmiş RR: 1.39, %95 GA: 1.21–1.59). Tek bir ART prosedürünün (örn., ICSI, taze veya donmuş ET'ler) doğum kusurları riskini önemli ölçüde arttırdığı bulunmadı.

ART'nin Massachusetts Sonuç Çalışması'ndan elde edilen analizler, IVF sonrası bebeklerde spontan gebeliğe kıyasla doğum defektlerinde %50 artış (düzeltilmiş prevalans oranı 1.5, %95 GA: 1.3-1.6) ve subfertilite sonrası bebeklerde spontan gebeliğe karşı doğum defektlerinde %30'luk bir artış (düzeltilmiş prevalans oranı 1,3, %95 GA: 1,1–1,5)) bildirmiştir [2030-2032]. ART ile doğan çocuklar ile spontan gebelikle doğan çocuklar arasında kanser riskinde hiçbir fark bulunmadı [2033].

ICSI ve IVF kavramları arasındaki sağlık farklılıkları kapsamlı bir şekilde değerlendirilmemiştir ve sonuçlar çelişkilidir. Bazı yazarlar, ICSI ile gebe kalan bebeklere kıyasla [1639] IVF'de doğum defektleri riskinin önemli ölçüde azaldığını bulmuşken, iki meta-analiz IVF ve ICSI anlayışı arasında konjenital malformasyon riskinde hiçbir fark göstermemiştir [1642 , 2034]. ICSI ve IVF ile gebe kalan ergenler veya genç yetişkinlerle ilgili veriler azdır, ancak iki teknik arasında sonuçlar açısından bir fark olmadığı görülmektedir. IVF'ye kıyasla ICSI'nin uzun vadeli güvenliği hakkında sonuçlar çıkarılmadan önce, ergenlik ve yetişkinlikteki sağlık sonuçlarına ilişkin daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir [2035].

10.8. Erkek infertilitesinde psikososyal yönler

Erkek infertilitesi, erkeklerin psikolojik iyi oluşunu farklı şekillerde etkiler. Duygusal sıkıntıya neden olur ve erkeklerin kimlik duygusunda problem oluşturur. Kişilik tarzı, sosyokültürel geçmiş ve tedavi özellikleri (örneğin, tekrarlanan döngüler, tedavi yan etkileri) gibi faktörler erkeklerin infertilite uyumunu belirleyebilir [2036]. Etkiler, özellikle sosyal olarak izole edilmiş, kaçınmacı bir başa çıkma tarzı olan erkeklerde daha kötü olabilir [2037]. Erkeklerde infertiliteye bağlı sıkıntı ve psikiyatrik morbidite, erkek ve karma faktörle daha da ilişkilidir ve klinik tanıdan sonra artar [2038]. Bu bağlamda, tıbbi yardımcı üreme tedavilerinin başarısız olmasından sonra erkeklerin psikolojik adaptasyonuna özel önem verilmiştir. Duygusal uyumsuzluk için risk faktörleri, çiftlerin iletişimindeki güçlükleri veya kadın partnerden kaçınma/dini başa çıkma tarzlarını içerirken, koruyucu faktörler arasında bilgi arama, infertiliteye olumlu bir anlam yükleyerek yeniden çerçeveleme, sosyal ve eş desteğine sahip olma ve infertilite hakkında açıkça konuşma yer almaktadır [2039]. Başarısız bir tedavinin, genellikle tedavi sonrası psikolojik destek gerektiren uzun süreli yas tepkisi ile sonuçlandığını belirtmekte fayda var [2040]. Gerçekten de literatür, tüm aşamalarında infertilite tedavilerinin etkisini azaltmanın bir yolu olarak erkeklerin psikolojik ihtiyaçlarını ele almanın uygunluğunu desteklemektedir. Bu nedenle ruh sağlığı uzmanı, psiko-eğitim tekniklerinden daha kapsamlı psiko-terapötik yaklaşımlara kadar değişebilen stratejileri kullanarak tüm müdahale aşamalarında hareket eden infertilite müdahale ekibinin bir parçası olarak kabul edilir [2041]. Ayrıca, önleyici politikalara daha fazla odaklanılmalıdır; Kadınlar gibi erkeklerin de ebeveyn olmak istedikleri kabul edilmiştir. Yine de, doğurganlıkta yaşa bağlı düşüş konusunda farkındalık eksikliği de dahil olmak üzere infertilite ile ilgili risk faktörleri hakkında çok sınırlı bilgiye sahiptirler ve spontan gebe kalma şansını olduğundan fazla tahmin etme eğilimindedirler [2042 , 2043].

11. GEÇ ETKİLER, SAĞ KALIM VE ERKEK SAĞLIĞI

EAU Cinsel Sağlık ve Üreme Sağlığı Kılavuz İlkeleri Paneli, aşağıdaki konularda rehberlik sağlamak için literatürü kapsamlı bir şekilde gözden geçirmiştir: (i) ürolojik hastalıkların (hem çocukluk hem de yetişkinlik döneminde ortaya çıkan) erkek cinsel ve üreme sağlığı üzerindeki geç etkileri; (ii) kanserlerin erkek cinsel sağlığı ve üreme sağlığı üzerindeki geç ve uzun vadeli etkileri; ve (iii) genel olarak erkek cinsel ve üreme sağlığının teşvik edilmesi ve farkındalığının artırılması için kişiselleştirilmiş tıp stratejilerini desteklemek için gelecekteki talimatlar.

Aralık 2019'a kadar yayınlanan orijinal İngilizce yayınlar ve derleme makaleleri için sistematik bir literatür taraması ve hem Pubmed hem de Google kullanılarak Aralık 2020'ye kadar yapılan bir başka araştırma gerçekleştirildi ve kanser hastası olan erkek hastaların cinsel sağlık ve üreme sağlığı açısından desteklenmesinde sağlık profesyonellerinin rolüne veya Erkek Sağlığı programları kavramına değinen sınırlı sayıda makale bulundu.

Son birkaç on yıldaki önemli halk sağlığı girişimlerine rağmen, Panel, yaşam beklentisinde erkek ve kadın arasında hala önemli bir cinsiyet farkı olduğunu gözlemlemiştir [2044]. Avrupa'da erkek ölümlerine başlıca katkıda bulunanlar bulaşıcı olmayan hastalıklar (yani KVH'ler, kanser, diyabet ve solunum yolu hastalıkları) ve yaralanmalardır [1679], yakın tarihli bir DSÖ raporunda vurgulandığı gibi, erkekler arasında daha yüksek erken ölüm oranının doğal bir fenomen olduğu yönündeki yaygın yanılgıyı çürütmektedir [2044, 2045]. SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile ilişkili hastalık (COVID-19) ile bağlantılı son pandemik durum, erkek sağlığına yönelik stratejilerin geliştirilmesinin temel öneme sahip olduğunu daha da göstermektedir [61].

DSÖ raporu ayrıca, genel sağlığın bir göstergesi olarak özellikle erkek infertilitesini erkeklerde ciddi hastalıklarla ilişkilendirerek, yeterince bildirilmediği düşünülen erkek cinsel ve üreme sağlığına da değinmektedir [1934, 1939, 1940, 2046-2048]. Bu veriler, sağlık hizmetleri politikalarının odaklarını önleyici stratejilere yönlendirmesi ve özellikle cinsel sorun ve üreme şikayetleri olan erkeklerin takibine dikkat edilmesi gerektiğini göstermektedir [1942, 2049]. [2049]. İnfertil erkeklerin sırf baba olamamaları nedeniyle ölüm riskinin daha yüksek olduğunu düşünmek kabul edilemez [1943]. Panel, erkek sağlığına daha akıcı ve bütüncül bir yaklaşım kavramı geliştirmeyi amaçlamaktadır.

Bu kılavuzlar için Panel, klinisyenlere hastalıkların patolojisinin ötesine bakmaları ve diğer sağlık sorunlarıyla olası ilişkilerini göz önünde bulundurmalarını amaçlamıştır. Varikoseli olan erkeklerde tanı konulduktan sonra daha yüksek kalp hastalığı insidansı ve daha yüksek diyabet ve hiperlipidemi riski vardır [2049]. İnfertilite tanısı, erkekler (ve partnerleri) üzerinde derin bir psikolojik etkiye sahip olabilir ve potansiyel olarak endişe,

kalıcı üzüntü, öfke ve kişisel yetersizlik ve "karşılanmamış erkeklik" duygusuyla sonuçlanabilir [2038]. Kişilik, sosyokültürel geçmiş ve spesifik tedaviler/profesyonel destek faktörlerinin kombinasyonu erkeklerin bu teşhisle nasıl başa çıkacağını belirleyecektir [2041].

Avrupalı erkekler arasında en sık görülen kanser (melanom dışı cilt kanseri hariç) PCa'dır [399]. Yeni terapötik yaklaşımlar nedeniyle, sağkalım oranları önemli ölçüde iyileşmiştir [2050] ve erkekler daha uzun yaşadıkça, sağlıkla ilgili yaşam kalitesi ve buna bağlı cinsel sağlık giderek daha önemli hale gelecektir [389]. Kullanılan tedavi türünden bağımsız olarak [1692], cinsel işlev bozukluğu ve sıkıntısı tedavi sonrası yaygın komplikasyonlardır [390, 2051-2053].

Ayrıca, kanserden kurtulanlarda doğurganlık ve doğurganlık koruma stratejilerinin önemi hakkında çok az şey bilinmektedir [1931, 2054-2057]. PCa'da, psikolojik sonuçların, tam remisyon veya tedavi ve erektil fonksiyon düzeldikten sonra bile devam ettiği belgelenmiştir [2058]. Ek olarak, PCa'lı eşcinsel ve biseksüel erkeklere özel dikkat gösterilmelidir; bu erkekler, sağlık hizmeti kalitesinde olumsuz bir etkisi olan heteronormativite standartlarından kaynaklanan spesifik cinsel kaygılar ortaya koyarlar [2059]. Bu nedenle, cinsel sağlık ve üreme sağlığı ile ilgilenen ürologlar, kanserden kurtulma programları için öncü olarak hareket etmeye hazırdır.

Son olarak, ED ve kalp hastalığı arasındaki ilişki yirmi yıldan fazla bir süredir sağlam bir şekilde kurulmuştur [315, 316, 318, 2060-2063]. Kardiovasküler hastalık hem erkek mortalitesinin hem de erken mortalitenin önde gelen nedenidir [2064-2067]. Çalışmalar, hipertansiyon, sigara ve yüksek kolesterol dahil olmak üzere KVH için tüm önemli risk faktörlerinin erkeklerde kadınlardan daha yaygın olduğunu göstermektedir [2068-2074]. ED'nin aterosklerotik hastalığın yerleşik bir erken belirtisi olduğu ve kardiyovasküler olayları bağımsız bir faktör olarak öngördüğü göz önüne alındığında [318], ürologlara, erkeklerin birincil şikayetini (örneğin, ED) tedavi ederken, KVH taraması, sağlık modifikasyonu ve KVH risk faktörlerini optimize etmek için eşsiz bir fırsat sunar. Halen hem EAU hem de AUA kılavuzları, ED'li ve geç başlangıçlı hipogonadizmli erkeklerde [2075-2077] KVH risk faktörlerinin taranmasını önermektedir (Bkz. Bölüm 3.7.3 ve 5.2).

KVH tarama protokolleri de dahil olmak üzere erkek sağlığının tüm yönlerini ele alan verilerin ileriye dönük olarak toplanmasına ve birincil ve ikincil önleyici stratejilerin etkisinin değerlendirilmesine açıkça ihtiyaç vardır. EAU Cinsel Sağlık ve Üreme Sağlığı Kılavuzları Paneli, erkek sağlığını küresel düzeyde arttırmak için uzun vadeli bir stratejiyi teşvik etmeyi ve geliştirmeyi amaçlamaktadır.

12. REFERANSLAR

1. Guyatt, G.H., *et al.* GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ, 2008. 336: 924.
2. Guyatt, G.H., *et al.* What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? BMJ, 2008. 336: 995.
3. Phillips B, *et al.* Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick March 2009. 1998.
4. Guyatt, G.H., *et al.* Going from evidence to recommendations. BMJ, 2008. 336: 1049.
5. Salonia, A., *et al.* Paediatric and adult-onset male hypogonadism. Nat Rev Dis Primers, 2019. 5: 38.
6. Nieschlag, E., *et al.*, Andrology: male reproductive health and dysfunction. 3rd edn. 2010, Heidelberg.
7. Khera, M., *et al.* Diagnosis and Treatment of Testosterone Deficiency: Recommendations From the Fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015). J Sex Med, 2016. 13: 1787.
8. Wu, F.C., *et al.* Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study. J Clin Endocrinol Metab, 2008. 93: 2737.
9. Araujo, A.B., *et al.* Clinical review: Endogenous testosterone and mortality in men: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab, 2011. 96: 3007.
10. Wu, F.C., *et al.* Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. N Engl J Med, 2010. 363: 123.
11. Zarotsky, V., *et al.* Systematic literature review of the risk factors, comorbidities, and consequences of hypogonadism in men. Andrology, 2014. 2: 819.
12. Haring, R., *et al.* Low serum testosterone levels are associated with increased risk of mortality in a population-based cohort of men aged 20-79. Eur Heart J, 2010. 31: 1494.
13. Ding, E.L., *et al.* Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. JAMA, 2006. 295: 1288.

14. Kapoor, D., *et al.* Clinical and biochemical assessment of hypogonadism in men with type 2 diabetes: correlations with bioavailable testosterone and visceral adiposity. Diabetes Care, 2007. 30: 911.
15. Bonomi, M., *et al.* Klinefelter syndrome (KS): genetics, clinical phenotype and hypogonadism. J Endocrinol Invest, 2017. 40: 123.
16. Kanakis, G.A., *et al.* Klinefelter syndrome: more than hypogonadism. Metabolism, 2018. 86: 135.
17. Aksglaede, L., *et al.* 47,XXY Klinefelter syndrome: clinical characteristics and age-specific recommendations for medical management. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2013. 163c: 55.
18. Bojesen, A., *et al.* Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. J Clin Endocrinol Metab, 2003. 88: 622.
19. Kelly, D.M., *et al.* Testosterone and obesity. Obes Rev, 2015. 16: 581.
20. Corona, G., *et al.* Endocrinologic Control of Men's Sexual Desire and Arousal/Erection. J Sex Med, 2016. 13: 317.
21. Saad, F., *et al.* Differential effects of 11 years of long-term injectable testosterone undecanoate therapy on anthropometric and metabolic parameters in hypogonadal men with normal weight, overweight and obesity in comparison with untreated controls: real-world data from a controlled registry study. Int J Obes (Lond), 2020. 44: 1264.
22. Muller, M., *et al.* Endogenous sex hormones and metabolic syndrome in aging men. J Clin Endocrinol Metab, 2005. 90: 2618.
23. Dhindsa, S., *et al.* Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab, 2004. 89: 5462.
24. Jones, T.H., *et al.* Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study). Diabetes Care, 2011. 34: 828.
25. Kalinchenko, S.Y., *et al.* Effects of testosterone supplementation on markers of the metabolic syndrome and inflammation in hypogonadal men with the metabolic syndrome: the double-blinded placebo-controlled Moscow study. Clin Endocrinol (Oxf), 2010. 73: 602.
26. Groti, K., *et al.* The impact of testosterone replacement therapy on glycemic control, vascular function, and components of the metabolic syndrome in obese hypogonadal men with type 2 diabetes. Aging Male, 2018. 21: 158.
27. Hackett, G., *et al.* Testosterone replacement therapy improves metabolic parameters in hypogonadal men with type 2 diabetes but not in men with coexisting depression: the BLAST study. J Sex Med, 2014. 11: 840.
28. Yassin, A., *et al.* Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism Prevents Progression From Prediabetes to Type 2 Diabetes: Eight-Year Data From a Registry Study. Diabetes Care, 2019. 42: 1104.
29. Kapoor, D., *et al.* Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. Eur J Endocrinol, 2006. 154: 899.
30. Wittert, G., *et al.* Testosterone treatment to prevent or revert type 2 diabetes in men enrolled in a lifestyle programme (T4DM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, 2-year, phase 3b trial. Lancet Diabetes Endocrinol, 2021. 9: 32.
31. Hackett, G., *et al.* Long-term testosterone therapy in type 2 diabetes is associated with reduced mortality without improvement in conventional cardiovascular risk factors. BJU Int, 2019. 123: 519.
32. Muraleedharan, V., *et al.* Testosterone deficiency is associated with increased risk of mortality and testosterone replacement improves survival in men with type 2 diabetes. Eur J Endocrinol, 2013. 169: 725.
33. Hackett, G., *et al.* Testosterone undecanoate improves sexual function in men with type 2 diabetes and severe hypogonadism: results from a 30-week randomized placebo-controlled study. BJU Int, 2016. 118: 804.
34. Haider, K.S., *et al.* Remission of type 2 diabetes following long-term treatment with injectable testosterone undecanoate in patients with hypogonadism and type 2 diabetes: 11-year data from a real-world registry study. Diabetes Obes Metab, 2020.
35. Miller, W.L., *et al.* The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. Endocr Rev, 2011. 32: 81.
36. Santi, D., *et al.*, Primary and Secondary Hypogonadism, In: Endocrinology of the Testis and Male Reproduction, M. Simoni & I.T. Huhtaniemi, Editors. 2017, Springer International Publishing: Cham.
37. Morelli, A., *et al.* Which patients with sexual dysfunction are suitable for testosterone replacement therapy? J Endocrinol Invest, 2007. 30: 880.
38. Oesterling, J.E., *et al.* The inability of adrenal androgens to stimulate the adult human prostate: an autopsy evaluation of men with hypogonadotropic hypogonadism and panhypopituitarism. J Urol, 1986. 136: 1030.
39. Young, J., *et al.* Panhypopituitarism as a model to study the metabolism of dehydroepiandrosterone (DHEA) in humans. J Clin Endocrinol Metab, 1997. 82: 2578.
40. Rochira, V., *et al.* Aromatase deficiency in men: a clinical perspective. Nat Rev Endocrinol, 2009. 5: 559.
41. Rosner, W., *et al.* Toward excellence in testosterone testing: a consensus statement. J Clin Endocrinol Metab, 2010. 95: 4542.
42. Stanworth, R.D., *et al.* Statin therapy is associated with lower total but not bioavailable or free testosterone in men with type 2 diabetes. Diabetes Care, 2009. 32: 541.

43. Skowron, K.J., *et al.* Steroid receptor/coactivator binding inhibitors: An update. Mol Cell Endocrinol, 2019. 493: 110471.
44. Francomano, D., *et al.* CAG repeat testing of androgen receptor polymorphism: is this necessary for the best clinical management of hypogonadism? J Sex Med, 2013. 10: 2373.
45. Zitzmann, M. Pharmacogenetics of testosterone replacement therapy. Pharmacogenomics, 2009. 10: 1341.
46. Stanworth, R.D., *et al.* The role of androgen receptor CAG repeat polymorphism and other factors which affect the clinical response to testosterone replacement in metabolic syndrome and type 2 diabetes: TIMES2 sub-study. Eur J Endocrinol, 2014. 170: 193.
47. She, Z.Y., *et al.* Sry and SoxE genes: How they participate in mammalian sex determination and gonadal development? Semin Cell Dev Biol, 2017. 63: 13.
48. Birnbaum, W., *et al.* Sex hormone replacement in disorders of sex development. Endocr Dev, 2014. 27: 149.
49. Richmond, E.J., *et al.* Male pubertal development and the role of androgen therapy. Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2007. 3: 338.
50. Rochira, V., *et al.* The endocrine role of estrogens on human male skeleton. Int J Endocrinol, 2015. 2015: 165215.
51. Rastrelli, G., *et al.* How to define hypogonadism? Results from a population of men consulting for sexual dysfunction. J Endocrinol Invest, 2016. 39: 473.
52. Tobiansky, D.J., *et al.* Androgen Regulation of the Mesocorticolimbic System and Executive Function. Front Endocrinol (Lausanne), 2018. 9: 279.
53. Isidori, A.M., *et al.* A critical analysis of the role of testosterone in erectile function: from pathophysiology to treatment-a systematic review. Eur Urol, 2014. 65: 99.
54. Vignozzi, L., *et al.* Estrogen mediates metabolic syndrome-induced erectile dysfunction: a study in the rabbit. J Sex Med, 2014. 11: 2890.
55. Corona, G., *et al.* The hormonal control of ejaculation. Nat Rev Urol, 2012. 9: 508.
56. Giannetta, E., *et al.* Subclinical male hypogonadism. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2012. 26: 539.
57. Tajar, A., *et al.* Characteristics of secondary, primary, and compensated hypogonadism in aging men: evidence from the European Male Ageing Study. J Clin Endocrinol Metab, 2010. 95: 1810.
58. Corona, G., *et al.* Subclinical male hypogonadism. Minerva Endocrinol, 2020.
59. Grossmann, M., *et al.* A Perspective on Middle-Aged and Older Men With Functional Hypogonadism: Focus on Holistic Management. J Clin Endocrinol Metab, 2017. 102: 1067.
60. Corona, G., *et al.* Diabetes is most important cause for mortality in COVID-19 hospitalized patients: Systematic review and meta-analysis. Rev Endocr Metab Disord, 2021. 22: 275.
61. Salonia, A., *et al.* SARS-CoV-2, testosterone and frailty in males (PROTEGGIMI): A multidimensional research project. Andrology, 2021. 9: 19.
62. Pivonello, R., *et al.* Sex Disparities in COVID-19 Severity and Outcome: Are Men Weaker or Women Stronger? Neuroendocrinology, 2021. 111: 1066.
63. Rastrelli, G., *et al.* Low testosterone levels predict clinical adverse outcomes in SARS-CoV-2 pneumonia patients. Andrology, 2021. 9: 88.
64. Salciccia, S., *et al.* Interplay between male testosterone levels and the risk for subsequent invasive respiratory assistance among COVID-19 patients at hospital admission. Endocrine, 2020. 70: 206.
65. Cinislioglu, A.E., *et al.* The relationship of serum testosterone levels with the clinical course and prognosis of COVID-19 disease in male patients: A prospective study. Andrology, 2021.
66. Kadihasanoglu, M., *et al.* SARS-CoV-2 Pneumonia Affects Male Reproductive Hormone Levels: A Prospective, Cohort Study. J Sex Med, 2021. 18: 256.
67. Salonia, A., *et al.* Severely low testosterone in males with COVID-19: A case-control study. Andrology, 2021. 9: 1043.
68. Dhindsa, S., *et al.* Association of Circulating Sex Hormones With Inflammation and Disease Severity in Patients With COVID-19. JAMA Netw Open, 2021. 4: e2111398.
69. Lanser, L., *et al.* Testosterone Deficiency Is a Risk Factor for Severe COVID-19. Front Endocrinol (Lausanne), 2021. 12: 694083.
70. Nie, X., *et al.* Multi-organ proteomic landscape of COVID-19 autopsies. Cell, 2021. 184: 775.
71. Gianzo, M., *et al.* Angiotensin II type 2 receptor is expressed in human sperm cells and is involved in sperm motility. Fertil Steril, 2016. 105: 608.
72. Aitken, R.J. COVID-19 and human spermatozoa-Potential risks for infertility and sexual transmission? Andrology, 2021. 9: 48.
73. Turner, H.E., *et al.* Gonadal function in men with chronic illness. Clin Endocrinol (Oxf), 1997. 47: 379.
74. Corona, G., *et al.* Is late-onset hypogonadotropic hypogonadism a specific age-dependent disease, or merely an epiphenomenon caused by accumulating disease-burden? Minerva Endocrinol, 2016. 41: 196.
75. Corona, G., *et al.* Endogenous Testosterone Levels and Cardiovascular Risk: Meta-Analysis of Observational Studies. J Sex Med, 2018. 15: 1260.

76. Temiz, M.Z., *et al.* Investigation of SARS-CoV-2 in semen samples and the effects of COVID-19 on male sexual health by using semen analysis and serum male hormone profile: A cross-sectional, pilot study. Andrologia, 2021. 53: e13912.
77. Salonia, A., *et al.* Testosterone in males with COVID-19: A 7-month cohort study. Andrology, 2021.
78. Mohr, B.A., *et al.* Normal, bound and nonbound testosterone levels in normally ageing men: results from the Massachusetts Male Ageing Study. Clin Endocrinol (Oxf), 2005. 62: 64.
79. Guay, A., *et al.* Does early morning versus late morning draw time influence apparent testosterone concentration in men aged > or =45 years? Data from the Hypogonadism In Males study. Int J Impot Res, 2008. 20: 162.
80. Travison, T.G., *et al.* Harmonized Reference Ranges for Circulating Testosterone Levels in Men of Four Cohort Studies in the United States and Europe. J Clin Endocrinol Metab, 2017. 102: 1161.
81. Gagliano-Juca, T., *et al.* Oral glucose load and mixed meal feeding lowers testosterone levels in healthy eugonadal men. Endocrine, 2019. 63: 149.
82. Huhtaniemi, I.T., *et al.* Comparison of serum testosterone and estradiol measurements in 3174 European men using platform immunoassay and mass spectrometry; relevance for the diagnostics in aging men. Eur J Endocrinol, 2012. 166: 983.
83. Vermeulen, A., *et al.* A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. J Clin Endocrinol Metab, 1999. 84: 3666.
84. Corona, G., *et al.* THERAPY OF ENDOCRINE DISEASE: Testosterone supplementation and body composition: results from a meta-analysis study. Eur J Endocrinol, 2016. 174: R99.
85. Corona, G., *et al.* Meta-analysis of Results of Testosterone Therapy on Sexual Function Based on International Index of Erectile Function Scores. Eur Urol, 2017. 72: 1000.
86. Boeri, L., *et al.* Does Calculated Free Testosterone Overcome Total Testosterone in Protecting From Sexual Symptom Impairment? Findings of a Cross-Sectional Study. J Sex Med, 2017. 14: 1549.
87. Bhasin, S., *et al.* Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab, 2018. 103: 1715.
88. Isidori, A.M., *et al.* Outcomes of androgen replacement therapy in adult male hypogonadism: recommendations from the Italian society of endocrinology. J Endocrinol Invest, 2015. 38: 103.
89. Dalvi, M., *et al.* The prevalence of structural pituitary abnormalities by MRI scanning in men presenting with isolated hypogonadotrophic hypogonadism. Clin Endocrinol (Oxf), 2016. 84: 858.
90. Molitch, M.E. Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas: A Review. JAMA, 2017. 317: 516.
91. Çayan, S., *et al.* Effect of serum total testosterone and its relationship with other laboratory parameters on the prognosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in SARS-CoV-2 infected male patients: a cohort study. Aging Male, 2020: 1.
92. Millar, A.C., *et al.* Predicting low testosterone in aging men: a systematic review. Cmaj, 2016. 188: E321.
93. Rastrelli, G., *et al.* Testosterone and Benign Prostatic Hyperplasia. Sex Med Rev, 2019. 7: 259.
94. Corona, G., *et al.* Testosterone treatment and cardiovascular and venous thromboembolism risk: what is 'new'? J Investig Med, 2017. 65: 964.
95. Gagnon, D.R., *et al.* Hematocrit and the risk of cardiovascular disease--the Framingham study: a 34-year follow-up. Am Heart J, 1994. 127: 674.
96. Colpi, G.M., *et al.* European Academy of Andrology guideline Management of oligo-astheno-teratozoospermia. Andrology, 2018. 6: 513.
97. Corona, G., *et al.* The pharmacotherapy of male hypogonadism besides androgens. Expert Opin Pharmacother, 2015. 16: 369.
98. Mirone, V., *et al.* European Association of Urology Position Statement on the Role of the Urologist in the Management of Male Hypogonadism and Testosterone Therapy. Eur Urol, 2017. 72: 164.
99. Nieschlag, E. Late-onset hypogonadism (LOH): a concept comes of age. Andrology, 2019.
100. Huo, S., *et al.* Treatment of Men for "Low Testosterone": A Systematic Review. PLoS One, 2016. 11: e0162480.
101. Rastrelli, G., *et al.* Testosterone Replacement Therapy for Sexual Symptoms. Sex Med Rev, 2019. 7: 464.
102. Elliott, J., *et al.* Testosterone therapy in hypogonadal men: a systematic review and network meta-analysis. BMJ Open, 2017. 7: e015284.
103. Rosen, R.C., *et al.* The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. Urology, 1997. 49: 822.
104. Snyder, P.J., *et al.* Lessons From the Testosterone Trials. Endocr Rev, 2018. 39: 369.
105. Cunningham, G.R., *et al.* Testosterone Treatment and Sexual Function in Older Men With Low Testosterone Levels. J Clin Endocrinol Metab, 2016. 101: 3096.
106. Corona, G., *et al.* Testosterone supplementation and body composition: results from a meta-analysis of observational studies. J Endocrinol Invest, 2016. 39: 967.
107. Traish, A.M. Testosterone and weight loss: the evidence. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2014. 21: 313.
108. Saad, F., *et al.* Effects of long-term treatment with testosterone on weight and waist size in 411 hypogonadal men with obesity classes I-III: observational data from two registry studies. Int J Obes (Lond), 2016. 40: 162.

109. Rosen, R.C., *et al.* Quality of Life and Sexual Function Benefits of Long-Term Testosterone Treatment: Longitudinal Results From the Registry of Hypogonadism in Men (RHYME). J Sex Med, 2017. 14: 1104.
110. Smith, J.B., *et al.* Low Serum Testosterone in Outpatient Psychiatry Clinics: Addressing Challenges to the Screening and Treatment of Hypogonadism. Sex Med Rev, 2018. 6: 69.
111. Walther, A., *et al.* Association of Testosterone Treatment With Alleviation of Depressive Symptoms in Men: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Psych, 2019. 76: 31.
112. Nian, Y., *et al.* Testosterone replacement therapy improves health-related quality of life for patients with late-onset hypogonadism: a meta-analysis of randomized controlled trials. Andrologia, 2017. 49.
113. Rochira, V., *et al.* EAA clinical guideline on management of bone health in the andrological outpatient clinic. Andrology, 2018. 6: 272.
114. Isidori, A.M., *et al.* Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis. Clin Endocrinol (Oxf), 2005. 63: 280.
115. Tracz, M.J., *et al.* Testosterone use in men and its effects on bone health. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. J Clin Endocrinol Metab, 2006. 91: 2011.
116. Ng Tang Fui, M., *et al.* Effect of Testosterone Treatment on Bone Microarchitecture and Bone Mineral Density in Men: A 2-Year RCT. J Clin Endocrinol Metab, 2021. 106: e3143.
117. Nieschlag, E., *et al.* MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Medical consequences of doping with anabolic androgenic steroids: effects on reproductive functions. Eur J Endocrinol, 2015. 173: R47.
118. Steeves, J.A., *et al.* Cross-sectional association between physical activity and serum testosterone levels in US men: results from NHANES 1999-2004. Andrology, 2016. 4: 465.
119. Grossmann, M. Hypogonadism and male obesity: Focus on unresolved questions. Clin Endocrinol (Oxf), 2018. 89: 11.
120. Corona, G., *et al.* Body weight loss reverts obesity-associated hypogonadotropic hypogonadism: a systematic review and meta-analysis. Eur J Endocrinol, 2013. 168: 829.
121. Corona G, *et al.* Treatment of functional hypogonadism besides pharmacological substitution. World J Mens Health, 2019. 38: 256.
122. Pasquali R, *et al.* ESE Clinical Practice Guideline on Endocrine Work-up in Obesity. Eur J Endocrinol 2019. 182: G1.
123. Rastrelli, G., *et al.* Pharmacological management of late-onset hypogonadism. Expert Rev Clin Pharmacol, 2018. 11: 439.
124. Ohlander, S.J., *et al.* Erythrocytosis Following Testosterone Therapy. Sex Med Rev, 2018. 6: 77.
125. Rastrelli, G., *et al.* Factors affecting spermatogenesis upon gonadotropin-replacement therapy: a meta-analytic study. Andrology, 2014. 2: 794.
126. Rambhatla, A. The role of estrogen modulators in male hypogonadism and infertility. Rev Urol, 2016. 18: 66.
127. Fentiman, I.S. The endocrinology of male breast cancer. Endocr Relat Cancer, 2018. 25: R365.
128. Traish, A.M., *et al.* Impact of Testosterone Deficiency and Testosterone Therapy on Lower Urinary Tract Symptoms in Men with Metabolic Syndrome. World J Mens Health, 2018. 36: 199.
129. Okada, K. Improved Lower Urinary Tract Symptoms Associated With Testosterone Replacement Therapy in Japanese Men With Late-Onset Hypogonadism. Am J Mens Health, 2018: 1403.
130. Permpongkosol, S. Effects of 8-Year Treatment of Long-Acting Testosterone Undecanoate on Metabolic Parameters, Urinary Symptoms, Bone Mineral Density, and Sexual Function in Men With Late-Onset Hypogonadism. J Sex Med, 2016: 1199.
131. Debruyne, F.M., *et al.* Testosterone treatment is not associated with increased risk of prostate cancer or worsening of lower urinary tract symptoms: prostate health outcomes in the Registry of Hypogonadism in Men. BJU Int, 2017. 119: 216.
132. Rastrelli, G., *et al.* Predictors and clinical consequences of starting androgen therapy in men with low testosterone: results from the SIAMO-NOI registry. J Endocrinol Invest, 2016. 39: 695.
133. Calof, O.M., *et al.* Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2005. 60: 1451.
134. Boyle, P., *et al.* Endogenous and exogenous testosterone and the risk of prostate cancer and increased prostate-specific antigen (PSA) level: a meta-analysis. BJU Int, 2016. 118: 731.
135. Cui, Y., *et al.* The effect of androgen-replacement therapy on prostate growth: a systematic review and meta-analysis. Eur Urol, 2013. 64: 811.
136. Cui, Y., *et al.* The effect of testosterone replacement therapy on prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2014. 17: 132.
137. Fernandez-Balsells, M.M., *et al.* Clinical review 1: Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab, 2010. 95: 2560.
138. Guo, C., *et al.* Efficacy and safety of testosterone replacement therapy in men with hypogonadism: A meta-analysis study of placebo-controlled trials. Exp Ther Med, 2016. 11: 853.
139. Kang, D.Y., *et al.* The effect of testosterone replacement therapy on prostate-specific antigen (PSA) levels in men being treated for hypogonadism: a systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore), 2015. 94: e410.

140. Lopez, D.S. Endogenous and exogenous testosterone and prostate cancer: decreased-, increased- or null-risk? Transl Androl Urol, 2017: 566.
141. Watts, E.L. Low Free Testosterone and Prostate Cancer Risk: A Collaborative Analysis of 20 Prospective Studies. Eur Urol, 2018: 585.
142. Haider, A. Incidence of Prostate Cancer in Hypogonadal Men Receiving Testosterone Therapy: Observations from 5-Year Median Followup of 3 Registries. J Urol, 2015: 80.
143. Wallis, C.J., *et al.* Survival and cardiovascular events in men treated with testosterone replacement therapy: an intention-to-treat observational cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol, 2016. 4: 498.
144. Gray, H. Recurrence of prostate cancer in patients receiving testosterone supplementation for hypogonadism. Am J Health-Syst Pharm, 2015: 536.
145. Teeling, F., *et al.* Testosterone Therapy for High-risk Prostate Cancer Survivors: A Systematic Review and Meta-analysis. Urology, 2019. 126: 16.
146. Kardoust Parizi, M., *et al.* Oncological safety of testosterone replacement therapy in prostate cancer survivors after definitive local therapy: A systematic literature review and meta-analysis. Urol Oncol, 2019. 37: 637.
147. Malkin, C.J., *et al.* Low serum testosterone and increased mortality in men with coronary heart disease. Heart, 2010. 96: 1821.
148. Khaw, K.T., *et al.* Endogenous testosterone and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in men: European prospective investigation into cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) Prospective Population Study. Circulation, 2007. 116: 2694.
149. Laughlin, G.A., *et al.* Low serum testosterone and mortality in older men. J Clin Endocrinol Metab, 2008. 93: 68.
150. Shores, M.M., *et al.* Low serum testosterone and mortality in male veterans. Arch Intern Med, 2006. 166: 1660.
151. Vikan, T., *et al.* Endogenous sex hormones and the prospective association with cardiovascular disease and mortality in men: the Tromso Study. Eur J Endocrinol, 2009. 161: 435.
152. Corona, G., *et al.* Hypogonadism as a risk factor for cardiovascular mortality in men: a meta-analytic study. Eur J Endocrinol, 2011. 165: 687.
153. Keating, N.L., *et al.* Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. J Clin Oncol, 2006. 24: 4448.
154. Ohlsson, C., *et al.* High serum testosterone is associated with reduced risk of cardiovascular events in elderly men. The MrOS (Osteoporotic Fractures in Men) study in Sweden. J Am Coll Cardiol, 2011. 58: 1674.
155. Soisson, V., *et al.* A J-shaped association between plasma testosterone and risk of ischemic arterial event in elderly men: the French 3C cohort study. Maturitas, 2013. 75: 282.
156. Snyder, P.J., *et al.* Effects of Testosterone Treatment in Older Men. N Engl J Med, 2016. 374: 611.
157. Srinivas-Shankar, U., *et al.* Effects of testosterone on muscle strength, physical function, body composition, and quality of life in intermediate-frail and frail elderly men: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Endocrinol Metab, 2010. 95: 639.
158. English, K.M., *et al.* Low-dose transdermal testosterone therapy improves angina threshold in men with chronic stable angina: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. Circulation, 2000. 102: 1906.
159. Malkin, C.J., *et al.* Testosterone therapy in men with moderate severity heart failure: a double-blind randomized placebo controlled trial. Eur Heart J, 2006. 27: 57.
160. Mathur, A., *et al.* Long-term benefits of testosterone replacement therapy on angina threshold and atheroma in men. Eur J Endocrinol, 2009. 161: 443.
161. Shores, M.M., *et al.* Association Between Testosterone Treatment and Risk of Incident Cardiovascular Events Among US Male Veterans With Low Testosterone Levels and Multiple Medical Comorbidities. J Am Heart Assoc, 2021. 10: e020562.
162. EMA. No consistent evidence of an increased risk of heart problems with testosterone medicines. 2014.
163. FDA. Joint Meeting of the Bone, Reproductive and Urologic Drugs Advisory Committee (BRUDAC) and the Drug Safety and Risk Management (DSaRM) Advisory Committee Meeting. Briefing Information for the September 17, 2014.
164. Alexander, G.C., *et al.* Cardiovascular Risks of Exogenous Testosterone Use Among Men: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Med, 2017. 130: 293.
165. Corona, G., *et al.* Cardiovascular risk associated with testosterone-boosting medications: a systematic review and meta-analysis. Expert Opin Drug Saf, 2014. 13: 1327.
166. Corona, G., *et al.* Testosterone and Cardiovascular Risk: Meta-Analysis of Interventional Studies. J Sex Med, 2018. 15: 820.
167. Basaria, S., *et al.* Effects of Testosterone Administration for 3 Years on Subclinical Atherosclerosis Progression in Older Men With Low or Low-Normal Testosterone Levels: A Randomized Clinical Trial. JAMA, 2015. 314: 570.
168. Budoff, M.J., *et al.* Testosterone Treatment and Coronary Artery Plaque Volume in Older Men With Low Testosterone. JAMA, 2017. 317: 708.
169. Caminiti, G., *et al.* Effect of long-acting testosterone treatment on functional exercise capacity, skeletal muscle performance, insulin resistance, and baroreflex sensitivity in elderly patients with chronic heart failure a double-blind, placebo-controlled, randomized study. J Am Coll Cardiol, 2009. 54: 919.

170. Pugh, P.J., *et al.* Testosterone treatment for men with chronic heart failure. Heart, 2004. 90: 446.
171. Sharma, R., *et al.* Normalization of testosterone level is associated with reduced incidence of myocardial infarction and mortality in men. Eur Heart J, 2015. 36: 2706.
172. Brown, D.W., *et al.* Hematocrit and the risk of coronary heart disease mortality. Am Heart J, 2001. 142: 657.
173. Puddu, P.E., *et al.* Red blood cell count in short-term prediction of cardiovascular disease incidence in the Gubbio population study. Acta Cardiol, 2002. 57: 177.
174. Boffetta, P., *et al.* A U-shaped relationship between haematocrit and mortality in a large prospective cohort study. Int J Epidemiol, 2013. 42: 601.
175. Baillargeon, J., *et al.* Risk of Venous Thromboembolism in Men Receiving Testosterone Therapy. Mayo Clin Proc, 2015. 90: 1038.
176. Sharma, R., *et al.* Association Between Testosterone Replacement Therapy and the Incidence of DVT and Pulmonary Embolism: A Retrospective Cohort Study of the Veterans Administration Database. Chest, 2016. 150: 563.
177. Martinez, C., *et al.* Testosterone treatment and risk of venous thromboembolism: population based case-control study. BMJ, 2016. 355: i5968.
178. Holmegard, H.N., *et al.* Endogenous sex hormones and risk of venous thromboembolism in women and men. J Thromb Haemost, 2014. 12: 297.
179. Glueck, C.J., *et al.* Testosterone therapy, thrombosis, thrombophilia, cardiovascular events. Metabolism, 2014. 63: 989.
180. Smith, A.M., *et al.* Testosterone does not adversely affect fibrinogen or tissue plasminogen activator (tPA) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) levels in 46 men with chronic stable angina. Eur J Endocrinol, 2005. 152: 285.
181. Ayele, H.T., *et al.* Testosterone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Thromb Res, 2021. 199: 123.
182. Madaeva, I.M., *et al.* [Obstructive sleep apnea syndrome and age-related hypohonadism]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova, 2017. 117: 79.
183. Hoyos, C.M., *et al.* Body compositional and cardiometabolic effects of testosterone therapy in obese men with severe obstructive sleep apnoea: a randomised placebo-controlled trial. Eur J Endocrinol, 2012. 167: 531.
184. Mottet, N., *et al.* Updated Guidelines for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: Abiraterone Acetate Combined with Castration Is Another Standard. Eur Urol, 2017: S0302.
185. Eardley, I. The Incidence, Prevalence, and Natural History of Erectile Dysfunction. Sex Med Rev, 2013. 1: 3.
186. Feldman, H.A., *et al.* Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. J Urol, 1994. 151: 54.
187. Braun, M., *et al.* Epidemiology of erectile dysfunction: results of the 'Cologne Male Survey'. Int J Impot Res, 2000. 12: 305.
188. Johannes, C.B., *et al.* Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. J Urol, 2000. 163: 460.
189. Schouten, B.W., *et al.* Incidence rates of erectile dysfunction in the Dutch general population. Effects of definition, clinical relevance and duration of follow-up in the Krimpen Study. Int J Impot Res, 2005. 17: 58.
190. Capogrosso, P., *et al.* One patient out of four with newly diagnosed erectile dysfunction is a young man--worrisome picture from the everyday clinical practice. J Sex Med, 2013. 10: 1833.
191. Saitz, T.R., *et al.* The epidemiology of premature ejaculation. Transl Androl Urol, 2016. 5: 409.
192. Waldinger, M.D. The neurobiological approach to premature ejaculation. J Urol, 2002. 168: 2359.
193. Althof, S.E., *et al.* International Society for Sexual Medicine's guidelines for the diagnosis and treatment of premature ejaculation. J Sex Med, 2010. 7: 2947.
194. Hatzimouratidis, K., *et al.* Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation. Eur Urol, 2010. 57: 804.
195. McMahon, C.G., *et al.* An evidence-based definition of lifelong premature ejaculation: report of the International Society for Sexual Medicine (ISSM) ad hoc committee for the definition of premature ejaculation. J Sex Med, 2008. 5: 1590.
196. Carson, C., *et al.* Premature ejaculation: definition and prevalence. Int J Impot Res, 2006. 18 Suppl 1: S5.
197. Laumann, E.O., *et al.* Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. JAMA, 1999. 281: 537.
198. Porst, H., *et al.* The Premature Ejaculation Prevalence and Attitudes (PEPA) survey: prevalence, comorbidities, and professional help-seeking. Eur Urol, 2007. 51: 816.
199. Serefoglu, E.C., *et al.* Prevalence of the complaint of ejaculating prematurely and the four premature ejaculation syndromes: results from the Turkish Society of Andrology Sexual Health Survey. J Sex Med, 2011. 8: 540.
200. Gao, J., *et al.* Prevalence and factors associated with the complaint of premature ejaculation and the four premature ejaculation syndromes: a large observational study in China. J Sex Med, 2013. 10: 1874.
201. Waldinger, M.D., *et al.* The use of old and recent DSM definitions of premature ejaculation in observational studies: a contribution to the present debate for a new classification of PE in the DSM-V. J Sex Med, 2008. 5: 1079.

202. Serefoglu, E.C., *et al.* The comparison of premature ejaculation assessment questionnaires and their sensitivity for the four premature ejaculation syndromes: results from the Turkish society of andrology sexual health survey. J Sex Med, 2011. 8: 1177.
203. Serefoglu, E.C., *et al.* The distribution of patients who seek treatment for the complaint of ejaculating prematurely according to the four premature ejaculation syndromes. J Sex Med, 2010. 7: 810.
204. Zhang, X., *et al.* Distribution and factors associated with four premature ejaculation syndromes in outpatients complaining of ejaculating prematurely. J Sex Med, 2013. 10: 1603.
205. Althof, S.E., *et al.* An update of the International Society of Sexual Medicine's guidelines for the diagnosis and treatment of premature ejaculation (PE). J Sex Med, 2014. 11: 1392.
206. Perelman, M. Retarded Ejaculation. Curr Sex Hlth Rep, 2004. 1: 95.
207. Simons, J.S., *et al.* Prevalence of sexual dysfunctions: results from a decade of research. Arch Sex Behav, 2001. 30: 177.
208. Mercer, C.H., *et al.* Who reports sexual function problems? Empirical evidence from Britain's 2000 National Survey of Sexual Attitudes and Lifestyles. Sex Transm Infect, 2005. 81: 394.
209. Laumann, E.O., *et al.* Sexual problems among women and men aged 40-80 y: prevalence and correlates identified in the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors. Int J Impot Res, 2005. 17: 39.
210. Lindau, S.T., *et al.* A study of sexuality and health among older adults in the United States. N Engl J Med, 2007. 357: 762.
211. Perelman, M.A. Regarding ejaculation: delayed and otherwise [letter to the editor]. J Androl., 2003. 24: 496.
212. Perelman, M.A., *et al.*, Evaluation and Treatment of Ejaculatory Disorders, In: Atlas of Male Sexual Dysfunction, T.F. Lue, Editor. 2004, Current Medicine LLC: Philadelphia.
213. Perelman, M.A., *et al.* Retarded ejaculation. World J Urol, 2006. 24: 645.
214. Verma, K.K., *et al.* The frequency of sexual dysfunctions in patients attending a sex therapy clinic in north India. Arch Sex Behav, 1998. 27: 309.
215. Nazareth, I., *et al.* Problems with sexual function in people attending London general practitioners: cross sectional study. BMJ, 2003. 327: 423.
216. DSM, V., American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. 2013, Arlington, VA [access date: 1 June 2013].
217. Di Sante, S., *et al.* Epidemiology of delayed ejaculation. Transl Androl Urol, 2016. 5: 541.
218. Kinsey, A.C., *et al.* Sexual behavior in the human male. 1948. Am J Public Health, 2003. 93: 894.
219. Chehensse, C., *et al.* The spinal control of ejaculation revisited: a systematic review and meta-analysis of anejaculation in spinal cord injured patients. Hum Reprod Update, 2013. 19: 507.
220. Jefferys, A., *et al.* The management of retrograde ejaculation: a systematic review and update. Feril Steril, 2012. 97: 306.
221. Gandhi, J., *et al.* The Role of Diabetes Mellitus in Sexual and Reproductive Health: An Overview of Pathogenesis, Evaluation, and Management. Curr Diabetes Rev, 2017. 13: 573.
222. Yavetz, H., *et al.* Retrograde ejaculation. Hum Reprod, 1994. 9: 381.
223. Fedder, J., *et al.* Retrograde ejaculation and sexual dysfunction in men with diabetes mellitus: a prospective, controlled study. Andrology, 2013. 1: 602.
224. Hylmarova, S., *et al.* The impact of type 1 diabetes mellitus on male sexual functions and sex hormone levels. Endocr J, 2020. 67: 59.
225. Emberton, M., *et al.* The effect of prostatectomy on symptom severity and quality of life. Br J Urol, 1996. 77: 233.
226. Woo, H.H., *et al.* Preservation of sexual function with the prostatic urethral lift: a novel treatment for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. J Sex Med, 2012. 9: 568.
227. Talab, S.S., *et al.* V403: The impact of Ejaculation-Preserving Photo-selective Vaporization of the Prostate (EP-PVP) on lower urinary tract symptoms and ejaculatory function: results of a multicenter study. J Urol, 2013.
228. Liu, Y., *et al.* Impact on Sexual Function of Endoscopic Enucleation vs Transurethral Resection of the Prostate for Lower Urinary Tract Symptoms Due to Benign Prostatic Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Endourol, 2020. 34: 1064.
229. Suarez-Ibarrola, R., *et al.* Efficacy and safety of aquablation of the prostate for patients with symptomatic benign prostatic enlargement: a systematic review. World J Urol, 2020. 38: 1147.
230. Bebi, C., *et al.* Sexual and ejaculatory function after holmium laser enucleation of the prostate and bipolar transurethral enucleation of the prostate: a single-center experience. Int J Impot Res, 2020.
231. Lindal, E., *et al.* The lifetime prevalence of psychosexual dysfunction among 55 to 57-year-olds in Iceland. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol, 1993. 28: 91.
232. Blanker, M.H., *et al.* Erectile and ejaculatory dysfunction in a community-based sample of men 50 to 78 years old: prevalence, concern, and relation to sexual activity. Urology, 2001. 57: 763.
233. Roberts, R.O., *et al.* Prevalence of prostatitis-like symptoms in a community based cohort of older men. J Urol, 2002. 168: 2467.

234. Sonmez, N.C., *et al.* Sexual dysfunction in type III chronic prostatitis (CP) and chronic pelvic pain syndrome (CPPS) observed in Turkish patients. Int Urol Nephrol, 2011. 43: 309.
235. Nickel, J.C., *et al.* Benign prostatic hyperplasia (BPH) and prostatitis: prevalence of painful ejaculation in men with clinical BPH. BJU Int, 2005. 95: 571.
236. Mo, M.Q., *et al.* Sexual dysfunctions and psychological disorders associated with type IIIa chronic prostatitis: a clinical survey in China. Int Urol Nephrol, 2014. 46: 2255.
237. Wagenlehner, F.M., *et al.* National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI) symptom evaluation in multinational cohorts of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Eur Urol, 2013. 63: 953.
238. Shoskes, D.A., *et al.* Impact of post-ejaculatory pain in men with category III chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. J Urol, 2004. 172: 542.
239. Ng, Y.H., *et al.* Haematospermia as a presenting symptom: outcomes of investigation in 300 men. Surgeon, 2013. 11: 35.
240. Mulhall, J.P., *et al.* Hemospermia: diagnosis and management. Urology, 1995. 46: 463.
241. Han, M., *et al.* Association of hemospermia with prostate cancer. J Urol, 2004. 172: 2189.
242. Fugl-Meyer, A., *et al.* Sexual disabilities, problems and satisfaction in 18-74 year old Swedes. Scand J Sexol, 1999. 2: 79.
243. Quinta Gomes, A.L., *et al.* Prevalence of sexual problems in Portugal: results of a population-based study using a stratified sample of men aged 18 to 70 years. J Sex Res, 2014. 51: 13.
244. Martin, S., *et al.* Clinical and biopsychosocial determinants of sexual dysfunction in middle-aged and older Australian men. J Sex Med, 2012. 9: 2093.
245. Hirshfield, S., *et al.* Sexual Dysfunction in an Internet Sample of U.S. Men Who Have Sex with Men. J Sex Med, 2010. 7: 3104.
246. Peixoto, M.M., *et al.* Prevalence of sexual problems and associated distress among gay and heterosexual men. Sex Relat Ther, 2015. 30: 211.
247. Najman, J.M., *et al.* Sexual dysfunction in the Australian population. Aust Fam Physician, 2003. 32: 951.
248. Traeen, B., *et al.* Sexual problems in 18-67-year-old Norwegians. Scand J Public Health, 2010. 38: 445.
249. Solstad, K., *et al.* Frequency of sexual problems and sexual dysfunction in middle-aged Danish men. Arch Sex Behav, 1993. 22: 51.
250. Panser, L.A., *et al.* Sexual function of men ages 40 to 79 years: the Olmsted County Study of Urinary Symptoms and Health Status Among Men. J Am Geriatr Soc, 1995. 43: 1107.
251. Helgason, A.R., *et al.* Sexual desire, erection, orgasm and ejaculatory functions and their importance to elderly Swedish men: a population-based study. Age Ageing, 1996. 25: 285.
252. Macfarlane, G.J., *et al.* The relationship between sexual life and urinary condition in the French community. J Clin Epidemiol, 1996. 49: 1171.
253. Pinnock, C.B., *et al.* Erectile dysfunction in the community: a prevalence study. Med J Aust, 1999. 171: 353.
254. Moreira, E.D., Jr., *et al.* Prevalence and correlates of erectile dysfunction: results of the Brazilian study of sexual behavior. Urology, 2001. 58: 583.
255. Meuleman, E.J., *et al.* [Erectile dysfunction: prevalence and effect on the quality of life; Boxmeer study]. Ned Tijdschr Geneeskd, 2001. 145: 576.
256. Blanker, M.H., *et al.* Correlates for erectile and ejaculatory dysfunction in older Dutch men: a community-based study. J Am Geriatr Soc, 2001. 49: 436.
257. Martin-Morales, A., *et al.* Prevalence and independent risk factors for erectile dysfunction in Spain: results of the Epidemiologia de la Disfuncion Erectil Masculina Study. J Urol, 2001. 166: 569.
258. Moreira, E.D., Jr., *et al.* Prevalence and determinants of erectile dysfunction in Santos, southeastern Brazil. Sao Paulo Med J, 2002. 120: 49.
259. Morillo, L.E., *et al.* Prevalence of erectile dysfunction in Colombia, Ecuador, and Venezuela: a population-based study (DENSA). Int J Impot Res, 2002. 14 Suppl 2: S10.
260. Richters, J., *et al.* Sex in Australia: sexual difficulties in a representative sample of adults. Aust N Z J Public Health, 2003. 27: 164.
261. Rosen, R., *et al.* Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). Eur Urol, 2003. 44: 637.
262. Rosen, R.C., *et al.* The multinational Men's Attitudes to Life Events and Sexuality (MALES) study: I. Prevalence of erectile dysfunction and related health concerns in the general population. Curr Med Res Opin, 2004. 20: 607.
263. Shiri, R., *et al.* Prevalence and severity of erectile dysfunction in 50 to 75-year-old Finnish men. J Urol, 2003. 170: 2342.
264. Moreira, E.D., Jr., *et al.* A population survey of sexual activity, sexual dysfunction and associated help-seeking behavior in middle-aged and older adults in Germany. Eur J Med Res, 2005. 10: 434.
265. Moreira Junior, E.D., *et al.* Prevalence of sexual problems and related help-seeking behaviors among mature adults in Brazil: data from the global study of sexual attitudes and behaviors. Sao Paulo Med J, 2005. 123: 234.

266. Brock, G., *et al.* Sexual disorders and associated help-seeking behaviors in Canada. Can J Urol, 2006. 13: 2953.
267. De Almeida Claro, J., *et al.* Could a rural lifestyle decrease the prevalence of erectile dysfunction? BJU Int, 2007. 99: 127.
268. Ahn, T.Y., *et al.* Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in Korean men: results of an epidemiological study. J Sex Med, 2007. 4: 1269.
269. Moreira, E.D., *et al.* Sexual difficulties and help-seeking among mature adults in Australia: results from the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviours. Sex Health, 2008. 5: 227.
270. Chew, K.K., *et al.* Male erectile dysfunction: its prevalence in Western australia and associated sociodemographic factors. J Sex Med, 2008. 5: 60.
271. Teles, A.G., *et al.* Prevalence, severity, and risk factors for erectile dysfunction in a representative sample of 3,548 portuguese men aged 40 to 69 years attending primary healthcare centers: results of the Portuguese erectile dysfunction study. J Sex Med, 2008. 5: 1317.
272. Moreira, E.D., *et al.* Sexual problems and help-seeking behaviour in adults in the United Kingdom and continental Europe. BJU Int, 2008. 101: 1005.
273. Laumann, E.O., *et al.* A population-based survey of sexual activity, sexual problems and associated help-seeking behavior patterns in mature adults in the United States of America. Int J Impot Res, 2009. 21: 171.
274. Buvat, J., *et al.* Sexual problems and associated help-seeking behavior patterns: results of a population-based survey in France. Int J Urol, 2009. 16: 632.
275. Corona, G., *et al.* Age-related changes in general and sexual health in middle-aged and older men: results from the European Male Ageing Study (EMAS). J Sex Med, 2010. 7: 1362.
276. Oyelade, B.O., *et al.* Prevalence of erectile dysfunction and possible risk factors among men of South-Western Nigeria: a population based study. Pan Afr Med J, 2016. 24: 124.
277. Cayan, S., *et al.* Prevalence of erectile dysfunction in men over 40 years of age in Turkey: Results from the Turkish Society of Andrology Male Sexual Health Study Group. Turk J Urol, 2017. 43: 122.
278. Quilter, M., *et al.* Male Sexual Function in New Zealand: A Population-Based Cross-Sectional Survey of the Prevalence of Erectile Dysfunction in Men Aged 40-70 Years. J Sex Med, 2017. 14: 928.
279. Calzo, J.P., *et al.* Erectile Dysfunction in a Sample of Sexually Active Young Adult Men from a US Cohort: Demographic, Metabolic, and Mental Health Correlates. J Urol, 2020: 101097ju0000000000001367.
280. Goldstein, I., *et al.* Epidemiology Update of Erectile Dysfunction in Eight Countries with High Burden. Sex Med Rev, 2020. 8: 48.
281. Molina-Vega, M., *et al.* Prevalence of and risk factors for erectile dysfunction in young nondiabetic obese men: results from a regional study. Asian J Androl, 2020. 22: 372.
282. Dunn, K.M., *et al.* Sexual problems: a study of the prevalence and need for health care in the general population. Fam Pract, 1998. 15: 519.
283. Fugl-Meyer, K., *et al.* Sexual disabilities are not singularities. Int J Impot Res, 2002. 14: 487.
284. Rowland, D., *et al.* Self-reported premature ejaculation and aspects of sexual functioning and satisfaction. J Sex Med, 2004. 1: 225.
285. Nolazco, C., *et al.* Prevalence of sexual dysfunctions in Argentina. Int J Impot Res, 2004. 16: 69.
286. Basile Fasolo, C., *et al.* Premature ejaculation: prevalence and associated conditions in a sample of 12,558 men attending the andrology prevention week 2001--a study of the Italian Society of Andrology (SIA). J Sex Med, 2005. 2: 376.
287. Stulhofer, A., *et al.* Prevalence of erectile and ejaculatory difficulties among men in Croatia. Croat Med J, 2006. 47: 114.
288. Shindel, A.W., *et al.* Premature ejaculation in infertile couples: prevalence and correlates. J Sex Med, 2008. 5: 485.
289. Brock, G.B., *et al.* Canadian male sexual health council survey to assess prevalence and treatment of premature ejaculation in Canada. J Sex Med, 2009. 6: 2115.
290. Son, H., *et al.* Self-reported premature ejaculation prevalence and characteristics in Korean young males: community-based data from an internet survey. J Androl, 2010. 31: 540.
291. Amidu, N., *et al.* Prevalence of male sexual dysfunction among Ghanaian populace: myth or reality? Int J Impot Res, 2010. 22: 337.
292. Liang, C.Z., *et al.* Prevalence of premature ejaculation and its correlation with chronic prostatitis in Chinese men. Urology, 2010. 76: 962.
293. Park, H.J., *et al.* Prevalence of premature ejaculation in young and middle-aged men in Korea: a multicenter internet-based survey from the Korean Andrological Society. Asian J Androl, 2010. 12: 880.
294. Vakalopoulos, I., *et al.* Prevalence of ejaculatory disorders in urban men: results of a random-sample survey. Andrologia, 2011. 43: 327.
295. Christensen, B.S., *et al.* Sexual dysfunctions and difficulties in denmark: prevalence and associated sociodemographic factors. Arch Sex Behav, 2011. 40: 121.
296. Son, H., *et al.* Relationship between premature ejaculation and depression in Korean males. J Sex Med, 2011. 8: 2062.

297. Tang, W.S., *et al.* Prevalence and correlates of premature ejaculation in a primary care setting: a preliminary cross-sectional study. J Sex Med, 2011. 8: 2071.
298. Mialon, A., *et al.* Sexual dysfunctions among young men: prevalence and associated factors. J Adolesc Health, 2012. 51: 25.
299. Shaeer, O., *et al.* The Global Online Sexuality Survey (GOSS): ejaculatory function, penile anatomy, and contraceptive usage among Arabic-speaking Internet users in the Middle East. J Sex Med, 2012. 9: 425.
300. Shindel, A.W., *et al.* Erectile dysfunction and premature ejaculation in men who have sex with men. J Sex Med, 2012. 9: 576.
301. McMahon, C.G., *et al.* Premature ejaculation and erectile dysfunction prevalence and attitudes in the Asia-Pacific region. J Sex Med, 2012. 9: 454.
302. Lotti, F., *et al.* Clinical correlates of erectile dysfunction and premature ejaculation in men with couple infertility. Sex Med, 2012. 9: 2698.
303. Zhang, H., *et al.* Sexual dysfunction among Chinese married men aged 30-60 years: a population-based study in Hong Kong. Urology, 2013. 81: 334.
304. Lee, S.W., *et al.* The prevalence of premature ejaculation and its clinical characteristics in Korean men according to different definitions. Int J Impot Res, 2013. 25: 12.
305. Hwang, I., *et al.* Self-Reported Prevalence of and Attitudes toward Premature Ejaculation in a Community-Based Study of Married Couples. World J Mens Health, 2013. 31: 70.
306. Vansintejan, J., *et al.* The Gay Men Sex Studies: prevalence of sexual dysfunctions in Belgian HIV(+) gay men. HIV AIDS (Auckl), 2013. 5: 89.
307. Shaeer, O. The global online sexuality survey (GOSS): The United States of America in 2011 Chapter III--Premature ejaculation among English-speaking male Internet users. J Sex Med, 2013. 10: 1882.
308. Karabakan, M., *et al.* The prevalence of premature ejaculation in young Turkish men. Andrologia, 2016. 48: 895.
309. Gao, J., *et al.* Prevalence and Associated Factors of Premature Ejaculation in the Anhui Male Population in China: Evidence-Based Unified Definition of Lifelong and Acquired Premature Ejaculation. Sex Med, 2017. 5: e37.
310. Gratzke, C., *et al.* Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction. J Sex Med, 2010. 7: 445.
311. NIH, C.D.P.o.I. NIH Consensus Conference. Impotence. JAMA, 1993. 270: 83.
312. Fisher, W.A., *et al.* Erectile dysfunction (ED) is a shared sexual concern of couples I: couple conceptions of ED. J Sex Med, 2009. 6: 2746.
313. Salonia, A., *et al.* Is erectile dysfunction a reliable proxy of general male health status? The case for the International Index of Erectile Function-Erectile Function domain. J Sex Med, 2012. 9: 2708.
314. Corona, G., *et al.* Assessment of the relational factor in male patients consulting for sexual dysfunction: the concept of couple sexual dysfunction. J Androl, 2006. 27: 795.
315. Vlachopoulos, C.V., *et al.* Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2013. 6: 99.
316. Dong, J.Y., *et al.* Erectile dysfunction and risk of cardiovascular disease: meta-analysis of prospective cohort studies. J Am Coll Cardiol, 2011. 58: 1378.
317. Gandaglia, G., *et al.* A systematic review of the association between erectile dysfunction and cardiovascular disease. Eur Urol, 2014. 65: 968.
318. Zhao, B., *et al.* Erectile Dysfunction Predicts Cardiovascular Events as an Independent Risk Factor: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Sex Med, 2019. 16: 1005.
319. Pozzi, E., *et al.* Longitudinal Risk of Developing Cardiovascular Diseases in Patients With Erectile Dysfunction-Which Patients Deserve More Attention? J Sex Med, 2020. 17: 1489.
320. Pastuszak, A.W., *et al.* Erectile dysfunction as a marker for cardiovascular disease diagnosis and intervention: a cost analysis. J Sex Med, 2015. 12: 975.
321. Besiroglu, H., *et al.* The relationship between metabolic syndrome, its components, and erectile dysfunction: a systematic review and a meta-analysis of observational studies. J Sex Med, 2015. 12: 1309.
322. Jackson, G., *et al.* Cardiovascular aspects of sexual medicine. J Sex Med, 2010. 7: 1608.
323. Cao, S., *et al.* Association of quantity and duration of smoking with erectile dysfunction: a dose-response meta-analysis. J Sex Med, 2014. 11: 2376.
324. Binmoammar, T.A., *et al.* The impact of poor glycaemic control on the prevalence of erectile dysfunction in men with type 2 diabetes mellitus: a systematic review. JRSM Open, 2016. 7: 2054270415622602.
325. Glina, F.P.A., *et al.* What Is the Impact of Bariatric Surgery on Erectile Function? A Systematic Review and Meta-Analysis. Sex Med Rev, 2017. 5: 393.
326. Sansone, A., *et al.* Serum Homocysteine Levels in Men with and without Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. Int J Endocrinol, 2018. 2018: 7424792.
327. Corona, G., *et al.* Sexual dysfunction at the onset of type 2 diabetes: the interplay of depression, hormonal and cardiovascular factors. J Sex Med, 2014. 11: 2065.
328. Pizzol, D., *et al.* Associations between body mass index, waist circumference and erectile dysfunction: a systematic review and META-analysis. Rev Endocr Metab Disord, 2020. 21: 657.

329. Sivaratnam, L., *et al.* Behavior-Related Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Sex Med, 2021. 18: 121.
330. Alberti, L., *et al.* Erectile dysfunction in heart failure patients: a critical reappraisal. Andrology, 2013. 1: 177.
331. Baumhakel, M., *et al.* Cardiovascular risk, drugs and erectile function--a systematic analysis. Int J Clin Pract, 2011. 65: 289.
332. Trinchieri, M., *et al.* Erectile and Ejaculatory Dysfunction Associated with Use of Psychotropic Drugs: A Systematic Review. J Sex Med, 2021. 18: 1354.
333. Lin, W.Y., *et al.* Atrial fibrillation is associated with increased risk of erectile dysfunction: A nationwide population-based cohort study. Int J Cardiol, 2015. 190: 106.
334. Farag, Y.M., *et al.* Vitamin D deficiency is independently associated with greater prevalence of erectile dysfunction: The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2001-2004. Atherosclerosis, 2016. 252: 61.
335. Caretta, N., *et al.* Hypovitaminosis D is associated with erectile dysfunction in type 2 diabetes. Endocrine, 2016. 53: 831.
336. Salem, S., *et al.* Serum uric acid as a risk predictor for erectile dysfunction. J Sex Med, 2014. 11: 1118.
337. Zhang, Y., *et al.* Serum Folic Acid and Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. Sex Med, 2021. 9: 100356.
338. Liu, Q., *et al.* Erectile Dysfunction and Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Sex Med, 2018. 15: 1073.
339. Velurajah, R., *et al.* Erectile dysfunction in patients with anxiety disorders: a systematic review. Int J Impot Res, 2021.
340. Perez-Garcia, L.F., *et al.* Sexual function and reproduction can be impaired in men with rheumatic diseases: A systematic review. Semin Arthritis Rheum, 2020. 50: 557.
341. Zhao, S., *et al.* Significant Increase of Erectile Dysfunction in Men With Post-stroke: A Comprehensive Review. Front Neurol, 2021. 12: 671738.
342. Luo, L., *et al.* Association between chronic obstructive pulmonary disease and risk of erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. Int J Impot Res, 2020. 32: 159.
343. Xu, J., *et al.* Risk of osteoporosis in patients with erectile dysfunction: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore), 2021. 100: e26326.
344. Pyrgidis, N., *et al.* Renal Transplantation Improves Erectile Function in Patients with End-Stage Renal Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Urol, 2021. 205: 1009.
345. Rahman, I.A., *et al.* Effects of renal transplantation on erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. Int J Impot Res, 2021.
346. Hsu, C.Y., *et al.* Gout is associated with organic and psychogenic erectile dysfunction. Eur J Intern Med, 2015. 26: 691.
347. Kellesarian, S.V., *et al.* Association between obstructive sleep apnea and erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. Int J Impot Res, 2018. 30: 129.
348. Molina Leyva, A., *et al.* Sexual dysfunction in psoriasis: a systematic review. [Review]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2015. 29: 649.
349. Ji, S., *et al.* Erectile dysfunction in patients with plaque psoriasis: the relation of depression and cardiovascular factors. Int J Impot Res, 2016. 28: 96.
350. Egeberg, A., *et al.* Erectile Dysfunction in Male Adults With Atopic Dermatitis and Psoriasis. J Sex Med, 2017. 14: 380.
351. Fan, D., *et al.* Male sexual dysfunction and ankylosing spondylitis: a systematic review and metaanalysis. J Rheumatol, 2015. 42: 252.
352. Duman, D.G., *et al.* Nonalcoholic Fatty Liver Disease is Associated with Erectile Dysfunction: A Prospective Pilot Study. J Sex Med, 2016. 13: 383.
353. Kim, M., *et al.* Erectile dysfunction in patients with liver disease related to chronic hepatitis B. Clin Mol Hepatol, 2015. 21: 352.
354. Liu, L.H., *et al.* Chronic periodontitis and the risk of erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. Int J Impot Res, 2017. 29: 43.
355. Law, G., *et al.* Correlation in Severity Between Glaucoma and Erectile Dysfunction. J Glaucoma, 2016. 25: 716.
356. Kao, C.C., *et al.* Association Between Inflammatory Bowel Disease and Erectile Dysfunction: A Nationwide Population-Based Study. Inflamm Bowel Dis, 2016. 22: 1065.
357. Chao, C.H., *et al.* Increased risk of organic erectile dysfunction in patients with chronic fatigue syndrome: a nationwide population-based cohort study. Andrology, 2015. 3: 666.
358. Su, V.Y., *et al.* Allergic rhinitis and risk of erectile dysfunction--a nationwide population-based study. Allergy, 2013. 68: 440.
359. Hughes, T.L., *et al.* Sexual Function and Dysfunction in Individuals with Spina Bifida: A Systematic Review. Urology, 2021. 156: 308.

360. Duran, M.B., *et al.* Variations in the Number of Patients Presenting with Andrological Problems During the COVID-19 Pandemic and the Possible Reasons for These Variations: A Multi-Center Study. Sex Med, 2020: 100292.
361. Sansone, A., *et al.* Addressing male sexual and reproductive health in the wake of COVID-19 outbreak. J Endocrinol Invest, 2020: 1.
362. Gan, Z.S., *et al.* Systematic Review and Meta-Analysis of Cycling and Erectile Dysfunction. Sex Med Rev, 2021. 9: 304.
363. Rovere, G., *et al.* Epidemiology and aetiology of male and female sexual dysfunctions related to pelvic ring injuries: a systematic review. Int Orthop, 2021. 45: 2687.
364. Schmid, F.A., *et al.* Erectile dysfunction and penile rehabilitation after pelvic fracture: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open, 2021. 11: e045117.
365. Chew, P.Y., *et al.* The Association Between Female Sexual Dysfunction and Sexual Dysfunction in the Male Partner: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Sex Med, 2021. 18: 99.
366. Seftel, A.D., *et al.* Coexisting lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: a systematic review of epidemiological data. Int J Clin Pract, 2013. 67: 32.
367. Light, A., *et al.* Erectile Function Following Surgery for Benign Prostatic Obstruction: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. Eur Urol, 2021. 80: 174.
368. Verze, P., *et al.* The impact of surgery for lower urinary tract symptoms/benign prostatic enlargement on both erectile and ejaculatory function: a systematic review. Int J Impot Res, 2019.
369. Li, H.J., *et al.* Prevalence of sexual dysfunction in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a meta-analysis. World J Urol, 2016. 34: 1009.
370. Chung, S.D., *et al.* A nationwide population-based study on bladder pain syndrome/interstitial cystitis and ED. Int J Impot Res, 2013. 25: 224.
371. Corona, G., *et al.* Interplay Between Premature Ejaculation and Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Sex Med, 2015. 12: 2291.
372. Fainberg, J., *et al.* Erectile Dysfunction is a Transient Complication of Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Urol, 2021. 205: 664.
373. Murray, K.S., *et al.* A prospective study of erectile function after transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy. BJU Int, 2015. 116: 190.
374. Feng, C., *et al.* The relationship between erectile dysfunction and open urethroplasty: a systematic review and meta-analysis. J Sex Med, 2013. 10: 2060.
375. Redmond, E., *et al.* Comprehensive Prospective Assessment of Patient-reported Outcomes Following Urethroplasty. Urology, 2020. 141: 162.
376. D'Hulst, P., *et al.* Patient-reported outcomes after buccal mucosal graft urethroplasty for bulbar urethral strictures: results of a prospective single-centre cohort study. BJU Int, 2020. 126: 684.
377. Gupta, B.P., *et al.* The effect of lifestyle modification and cardiovascular risk factor reduction on erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med, 2011. 171: 1797.
378. Gerbild, H., *et al.* Physical Activity to Improve Erectile Function: A Systematic Review of Intervention Studies. Sex Med, 2018. 6: 75.
379. Collins, C.E., *et al.* Improvement in erectile function following weight loss in obese men: the SHED-IT randomized controlled trial. Obes Res Clin Pract, 2013. 7: e450.
380. Glina, S., *et al.* Modifying risk factors to prevent and treat erectile dysfunction. J Sex Med, 2013. 10: 115.
381. Vlachopoulos, C., *et al.* Erectile dysfunction in the cardiovascular patient. Eur Heart J, 2013. 34: 2034.
382. Cui, Y., *et al.* The effect of statins on erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. J Sex Med, 2014. 11: 1367.
383. Cai, X., *et al.* The role of statins in erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. Asian J Androl, 2014. 16: 461.
384. Rasmussen, L., *et al.* Cardiovascular drugs and erectile dysfunction - a symmetry analysis. Br J Clin Pharmacol, 2015. 80: 1219.
385. Emanu, J.C., *et al.* Erectile dysfunction after radical prostatectomy: prevalence, medical treatments, and psychosocial interventions. Curr Opin Support Palliat Care, 2016. 10: 102.
386. Modh, R.A., *et al.* Sexual dysfunction after cystectomy and urinary diversion. Nat Rev Urol, 2014. 11: 445.
387. Celentano, V., *et al.* Sexual dysfunction following rectal cancer surgery. Int J Colorectal Dis, 2017. 32: 1523.
388. Walz, J., *et al.* A Critical Analysis of the Current Knowledge of Surgical Anatomy of the Prostate Related to Optimisation of Cancer Control and Preservation of Continence and Erection in Candidates for Radical Prostatectomy: An Update. Eur Urol, 2016. 70: 301.
389. Capogrosso, P., *et al.* Erectile Recovery After Radical Pelvic Surgery: Methodological Challenges and Recommendations for Data Reporting. J Sex Med, 2019.
390. Salonia, A., *et al.* Sexual Rehabilitation After Treatment For Prostate Cancer-Part 2: Recommendations From the Fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015). J Sex Med, 2017. 14: 297.

391. Hunt, A.A., *et al.* Risk of erectile dysfunction after modern radiotherapy for intact prostate cancer. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2020.
392. Nolsøe, A.B., *et al.* Neglected side effects to curative prostate cancer treatments. Int J Impot Res, 2020.
393. Maggi, M., *et al.* Psychological impact of different primary treatments for prostate cancer: A critical analysis. Andrologia, 2019. 51: e13157.
394. Fenton, J.J., *et al.* Prostate-Specific Antigen-Based Screening for Prostate Cancer: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA, 2018. 319: 1914.
395. Lardas, M., *et al.* Quality of Life Outcomes after Primary Treatment for Clinically Localised Prostate Cancer: A Systematic Review. Eur Urol, 2017. 72: 869.
396. Donovan, J.L., *et al.* Patient-Reported Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. N Engl J Med, 2016. 375: 1425.
397. Volz-Sidiropoulou, E., *et al.* Factor Analysis of the Expanded Prostate Cancer Index Composite in a Patient Group after Primary (External Beam Radiotherapy and Permanent Iodine-125 Brachytherapy) and Postoperative Radiotherapy for Prostate Cancer. Curr Urol, 2008. 2: 122.
398. Szymanski, K.M., *et al.* Development and validation of an abbreviated version of the expanded prostate cancer index composite instrument for measuring health-related quality of life among prostate cancer survivors. Urology, 2010. 76: 1245.
399. Mottet, N., *et al.* EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. Eur Urol, 2016.
400. Salonia, A., *et al.* Prevention and management of postprostatectomy sexual dysfunctions. Part 1: choosing the right patient at the right time for the right surgery. Eur Urol, 2012. 62: 261.
401. Boyle, H.J., *et al.* Updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology on prostate cancer management in older patients. Eur J Cancer, 2019. 116: 116.
402. Sanda, M.G., *et al.* Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. N Engl J Med, 2008. 358: 1250.
403. Tal, R., *et al.* Erectile function recovery rate after radical prostatectomy: a meta-analysis. J Sex Med, 2009. 6: 2538.
404. Schauer, I., *et al.* Have rates of erectile dysfunction improved within the past 17 years after radical prostatectomy? A systematic analysis of the control arms of prospective randomized trials on penile rehabilitation. Andrology, 2015. 3: 661.
405. Capogrosso, P., *et al.* Are We Improving Erectile Function Recovery After Radical Prostatectomy? Analysis of Patients Treated over the Last Decade. Eur Urol, 2019. 75: 221.
406. Khoder, W.Y., *et al.* Do we need the nerve sparing radical prostatectomy techniques (intrafascial vs. interfascial) in men with erectile dysfunction? Results of a single-centre study. World J Urol, 2015. 33: 301.
407. Ju, I.E., *et al.* Surgeon Experience and Erectile Function After Radical Prostatectomy: A Systematic Review. Sex Med Rev, 2021. 9: 650.
408. Glickman, L., *et al.* Changes in continence and erectile function between 2 and 4 years after radical prostatectomy. J Urol, 2009. 181: 731.
409. Ficarra, V., *et al.* Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy. Eur Urol, 2012. 62: 418.
410. Stolzenburg, J.U., *et al.* Effect of surgical approach on erectile function recovery following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy: An evaluation utilising data from a randomised, double-blind, double-dummy multicentre trial of tadalafil vs placebo. BJU International, 2015. 116: 251.
411. Haglind, E., *et al.* Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction after Robotic Versus Open Radical Prostatectomy: A Prospective, Controlled, Nonrandomised Trial. Eur Urol, 2015. 68: 216.
412. Yaxley, J.W., *et al.* Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. Lancet, 2016. 388: 1057.
413. Isgoren, A., *et al.* Erectile function outcomes after robot-assisted radical prostatectomy: is it superior to open retropubic or laparoscopic approach? Sex Med Rev, 2014. 2: 10.
414. Stember, D.S., *et al.* The concept of erectile function preservation (penile rehabilitation) in the patient after brachytherapy for prostate cancer. Brachytherapy, 2012. 11: 87.
415. Gaither, T.W., *et al.* The Natural History of Erectile Dysfunction After Prostatic Radiotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Sex Med, 2017. 14: 1071.
416. Loi, M., *et al.* Sexual Function in Patients Treated With Stereotactic Radiotherapy For Prostate Cancer: A Systematic Review of the Current Evidence. J Sex Med, 2019. 16: 1409.
417. Fallara, G., *et al.* Erectile function after focal therapy for localized prostate cancer: a systematic review. Int J Impot Res, 2021. 33: 418.
418. Valerio, M., *et al.* New and Established Technology in Focal Ablation of the Prostate: A Systematic Review. Eur Urol, 2017. 71: 17.
419. van der Poel, H.G., *et al.* Focal Therapy in Primary Localised Prostate Cancer: The European Association of Urology Position in 2018. Eur Urol, 2018. 74: 84.

420. Hatzichristou, D., *et al.* Diagnosing Sexual Dysfunction in Men and Women: Sexual History Taking and the Role of Symptom Scales and Questionnaires. J Sex Med, 2016. 13: 1166.
421. The Process of Care Consensus Panel. The process of care model for evaluation and treatment of erectile dysfunction. Int J Impot Res, 1999. 11: 59.
422. Althof, S.E., *et al.* Standard operating procedures for taking a sexual history. J Sex Med, 2013. 10: 26.
423. Petrone, L., *et al.* Structured interview on erectile dysfunction (SIEDY): a new, multidimensional instrument for quantification of pathogenetic issues on erectile dysfunction. Int J Impot Res, 2003. 15: 210.
424. Mulhall, J.P., *et al.* Validation of the erection hardness score. J Sex Med, 2007. 4: 1626.
425. Beck, A.T., *et al.*, Manual for the Beck depression inventory-II. 1996, San Antonio, TX: Psychological Corporation.
426. Davis-Joseph, B., *et al.* Accuracy of the initial history and physical examination to establish the etiology of erectile dysfunction. Urology, 1995. 45: 498.
427. Ghanem, H.M., *et al.* SOP: physical examination and laboratory testing for men with erectile dysfunction. J Sex Med, 2013. 10: 108.
428. Buvat, J., *et al.* Endocrine aspects of male sexual dysfunctions. J Sex Med, 2010. 7: 1627.
429. Bhasin, S., *et al.* Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab, 2010. 95: 2536.
430. O'Connor, D.B., *et al.* The relationships between sex hormones and sexual function in middle-aged and older European men. J Clin Endocrinol Metab, 2011. 96: E1577.
431. Heidenreich, A., *et al.* EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. Eur Urol, 2014. 65: 124.
432. Maggi, M., *et al.* Hormonal causes of male sexual dysfunctions and their management (hyperprolactinemia, thyroid disorders, GH disorders, and DHEA). J Sex Med, 2013. 10: 661.
433. Miner, M., *et al.* Cardiometabolic risk and female sexual health: the Princeton III summary. J Sex Med, 2012. 9: 641.
434. Gazzaruso, C., *et al.* Erectile dysfunction can improve the effectiveness of the current guidelines for the screening for asymptomatic coronary artery disease in diabetes. Endocrine, 2011. 40: 273.
435. Turek, S.J., *et al.* Sexual dysfunction as a marker of cardiovascular disease in males with 50 or more years of type 1 diabetes. Diabetes Care, 2013. 36: 3222.
436. Tanaka, Y., *et al.* Association of Erectile Dysfunction with Incident Atrial Fibrillation: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Am J Med, 2020. 133: 613.
437. Vlachopoulos, C., *et al.* Prediction of cardiovascular events with aortic stiffness in patients with erectile dysfunction. Hypertension, 2014. 64: 672.
438. Omland, T., *et al.* Relation of Erectile Dysfunction to Subclinical Myocardial Injury. Am J Cardiol, 2016. 118: 1821.
439. Fang, S.C., *et al.* Changes in erectile dysfunction over time in relation to Framingham cardiovascular risk in the Boston Area Community Health (BACH) Survey. J Sex Med, 2015. 12-1.
440. Nehra, A., *et al.* The Princeton III Consensus recommendations for the management of erectile dysfunction and cardiovascular disease. Mayo Clin Proc, 2012. 87: 766.
441. DeBusk, R., *et al.* Management of sexual dysfunction in patients with cardiovascular disease: recommendations of The Princeton Consensus Panel. Am J Cardiol, 2000. 86: 175.
442. Kostis, J.B., *et al.* Sexual dysfunction and cardiac risk (the Second Princeton Consensus Conference). Am J Cardiol, 2005. 96: 313.
443. Zou, Z., *et al.* The Role of Nocturnal Penile Tumescence and Rigidity (NPTR) Monitoring in the Diagnosis of Psychogenic Erectile Dysfunction: A Review. Sex Med Rev, 2019. 7: 442.
444. Qin, F., *et al.* Advantages and limitations of sleep-related erection and rigidity monitoring: a review. Int J Impot Res, 2018. 30: 192.
445. Hatzichristou, D.G., *et al.* Hemodynamic characterization of a functional erection. Arterial and corporeal veno-occlusive function in patients with a positive intracavernosal injection test. Eur Urol, 1999. 36: 60.
446. Sikka, S.C., *et al.* Standardization of vascular assessment of erectile dysfunction: standard operating procedures for duplex ultrasound. J Sex Med, 2013. 10: 120.
447. Pathak, R.A., *et al.* Novel Evidence-Based Classification of Cavernous Venous Occlusive Disease. J Urol, 2016. 196: 1223.
448. Capogrosso, P., *et al.* Low-Intensity Shock Wave Therapy in Sexual Medicine-Clinical Recommendations from the European Society of Sexual Medicine (ESSM). J Sex Med, 2019. 16: 1490.
449. Glina, S., *et al.* SOP: corpus cavernosum assessment (cavernosography/cavernosometry). J Sex Med, 2013. 10: 111.
450. Wang, T.D., *et al.* Clinical and Imaging Outcomes up to 1 Year Following Balloon Angioplasty for Isolated Penile Artery Stenoses in Patients With Erectile Dysfunction: The PERFECT-2 Study. J Endovasc Ther, 2016. 23: 867.
451. Li, K., *et al.* The Relationships of Dehydroepiandrosterone Sulfate, Erectile Function and General Psychological Health. Sex Med, 2021. 9: 100386.

452. Nguyen, H.M.T., *et al.* Erectile Dysfunction in Young Men-A Review of the Prevalence and Risk Factors. Sex Med Rev, 2017. 5: 508.
453. Carvalho, J., *et al.* The Relationship Between COVID-19 Confinement, Psychological Adjustment, and Sexual Functioning, in a Sample of Portuguese Men and Women. J Sex Med, 2021. 18: 1191.
454. McCabe, M.P., *et al.* A systematic review of the psychosocial outcomes associated with erectile dysfunction: does the impact of erectile dysfunction extend beyond a man's inability to have sex? J Sex Med, 2014. 11: 347.
455. Rosen, R.C., *et al.* Men with Sexual Problems and Their Partners: Findings from the International Survey of Relationships. Arch Sex Behav, 2016. 45: 159.
456. Walther, A., *et al.* Psychobiological Protective Factors Modifying the Association Between Age and Sexual Health in Men: Findings From the Men's Health 40+ Study. Am J Mens Health, 2017. 11: 737.
457. Tavares, I.M., *et al.* The Role of Cognitive Processing Factors in Sexual Function and Dysfunction in Women and Men: A Systematic Review. Sex Med Rev, 2020. 8: 403.
458. Ejder Apay, S., *et al.* The Sexual Beliefs of Turkish Men: Comparing the Beliefs of Men With and Without Erectile Dysfunction. J Sex Marital Ther, 2015. 41: 661.
459. Rowland, D.L., *et al.* Self-efficacy as a relevant construct in understanding sexual response and dysfunction. J Sex Marital Ther, 2015. 41: 60.
460. Brotto, L., *et al.* Psychological and Interpersonal Dimensions of Sexual Function and Dysfunction. J Sex Med, 2016. 13: 538.
461. Giuri, S., *et al.* Cognitive Attentional Syndrome and Metacognitive Beliefs in Male Sexual Dysfunction: An Exploratory Study. Am J Mens Health, 2017. 11: 592.
462. Derogatis, L.R., *et al.* The Brief Symptom Inventory: an introductory report. Psychol Med, 1983. 13: 595.
463. Nobre, P.J., *et al.* Dysfunctional sexual beliefs as vulnerability factors to sexual dysfunction. J Sex Res, 2006. 43: 68.
464. Nobre, P.J., *et al.* Sexual modes questionnaire: measure to assess the interaction among cognitions, emotions, and sexual response. J Sex Res, 2003. 40: 368.
465. Parent, M.C., *et al.* Heterosexual Self-Presentation, Identity Management, and Sexual Functioning Among Men Who Have Sex with Men. Arch Sex Behav, 2021. 50: 3155.
466. Fruhauf, S., *et al.* Efficacy of psychological interventions for sexual dysfunction: a systematic review and meta-analysis. Arch Sex Behav, 2013. 42: 915.
467. Montorsi, F., *et al.* Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. J Sex Med, 2010. 7: 3572.
468. Hatzichristou, D., *et al.* Recommendations for the clinical evaluation of men and women with sexual dysfunction. J Sex Med, 2010. 7: 337.
469. Hatzimouratidis, K., *et al.* Pharmacotherapy for Erectile Dysfunction: Recommendations From the Fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015). J Sex Med, 2016. 13: 465.
470. Moyad, M.A., *et al.* Prevention and treatment of erectile dysfunction using lifestyle changes and dietary supplements: what works and what is worthless, part II. Urol Clin North Am, 2004. 31: 259.
471. Williams, P., *et al.* Men's beliefs about treatment for erectile dysfunction-what influences treatment use? A systematic review. Int J Impot Res, 2020.
472. Yuan, J., *et al.* Comparative effectiveness and safety of oral phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction: a systematic review and network meta-analysis. Eur Urol, 2013. 63: 902.
473. Salonia, A., *et al.* Sildenafil in erectile dysfunction: a critical review. Curr Med Res Opin, 2003. 19: 241.
474. Lue, T.F. Erectile dysfunction. N Engl J Med, 2000. 342: 1802.
475. Goldstein, I., *et al.* Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. Sildenafil Study Group. N Engl J Med, 1998. 338: 1397.
476. Moncada, I., *et al.* Efficacy of sildenafil citrate at 12 hours after dosing: re-exploring the therapeutic window. Eur Urol, 2004. 46: 357.
477. Giuliano, F., *et al.* Safety of sildenafil citrate: review of 67 double-blind placebo-controlled trials and the postmarketing safety database. Int J Clin Pract, 2010. 64: 240.
478. Tsertsvadze, A., *et al.* Oral sildenafil citrate (viagra) for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of harms. Urology, 2009. 74: 831.
479. Goldstein, I., *et al.* Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. 1998. J Urol, 2002. 167: 1197.
480. Goldstein, I., *et al.* Efficacy and Safety of Sildenafil by Age in Men With Erectile Dysfunction. J Sex Med, 2016. 13: 852.
481. Curran, M., *et al.* Tadalafil. Drugs, 2003. 63: 2203.
482. Bella, A.J., *et al.* Tadalafil in the treatment of erectile dysfunction. Curr Urol Rep, 2003. 4: 472.
483. Ventimiglia, E., *et al.* The safety of phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction. Expert Opin Drug Saf, 2016. 15: 141.
484. Chen, L., *et al.* Phosphodiesterase 5 inhibitors for the treatment of erectile dysfunction: A trade-off network meta-analysis. Eur Urol, 2015. 68: 674.

485. Zhou, Z., *et al.* Meta-Analysis of the Long-Term Efficacy and Tolerance of Tadalafil Daily Compared With Tadalafil On-Demand in Treating Men With Erectile Dysfunction. Sexual medicine, 2019. 7: 282.
486. Paduch, D.A., *et al.* Effects of 12 weeks of tadalafil treatment on ejaculatory and orgasmic dysfunction and sexual satisfaction in patients with mild to severe erectile dysfunction: integrated analysis of 17 placebo-controlled studies. BJU Int, 2013. 111: 334.
487. Wang, Y., *et al.* Tadalafil 5 mg Once Daily Improves Lower Urinary Tract Symptoms and Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-analysis. Low Urin Tract Symptoms, 2018. 10: 84.
488. Gacci, M., *et al.* Latest Evidence on the Use of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors for the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia. Eur Urol, 2016. 70: 124.
489. Roehrborn, C.G., *et al.* Erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH) combined responders to tadalafil after 12 weeks of treatment. BJU Int, 2016. 118: 153.
490. Keating, G.M., *et al.* Vardenafil: a review of its use in erectile dysfunction. Drugs, 2003. 63: 2673.
491. Capogrosso, P., *et al.* Time of onset of vardenafil orodispersible tablet in a real-life setting - looking beyond randomized clinical trials. Expert Rev Clin Pharmacol, 2017. 10: 339.
492. Chung, E., *et al.* A state of art review on vardenafil in men with erectile dysfunction and associated underlying diseases. Expert Opin Pharmacother, 2011. 12: 1341.
493. Sanford, M. Vardenafil orodispersible tablet. Drugs, 2012. 72: 87.
494. Debruyne, F.M., *et al.* Time to onset of action of vardenafil: a retrospective analysis of the pivotal trials for the orodispersible and film-coated tablet formulations. J Sex Med, 2011. 8: 2912.
495. Gittelman, M., *et al.* The POTENT II randomised trial: efficacy and safety of an orodispersible vardenafil formulation for the treatment of erectile dysfunction. Int J Clin Pract, 2010. 64: 594.
496. Sperling, H., *et al.* The POTENT I randomized trial: efficacy and safety of an orodispersible vardenafil formulation for the treatment of erectile dysfunction. J Sex Med, 2010. 7: 1497.
497. Wang, R., *et al.* Selectivity of avanafil, a PDE5 inhibitor for the treatment of erectile dysfunction: implications for clinical safety and improved tolerability. J Sex Med, 2012. 9: 2122.
498. Kyle, J.A., *et al.* Avanafil for erectile dysfunction. Ann Pharmacother, 2013. 47: 1312.
499. Goldstein, I., *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of avanafil in subjects with erectile dysfunction. J Sex Med, 2012. 9: 1122.
500. Hellstrom, W.J., *et al.* Efficacy of Avanafil 15 Minutes after Dosing in Men with Erectile Dysfunction: A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study. J Urol, 2015.
501. Wang, H., *et al.* The effectiveness and safety of avanafil for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. Curr Med Res Opin, 2014. 30: 1565.
502. Corona, G., *et al.* The safety and efficacy of Avanafil, a new 2nd generation PDE5i: Comprehensive review and meta-analysis. Expert Opinion on Drug Safety, 2016. 15: 237.
503. Mulhall, J.P., *et al.* A phase 3, placebo controlled study of the safety and efficacy of avanafil for the treatment of erectile dysfunction after nerve sparing radical prostatectomy. J Urol, 2013. 189: 2229.
504. Madeira, C.R., *et al.* Efficacy and safety of oral phosphodiesterase 5 inhibitors for erectile dysfunction: a network meta-analysis and multicriteria decision analysis. World J Urol, 2021. 39: 953.
505. Burns, P.R., *et al.* Treatment satisfaction of men and partners following switch from on-demand phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy to tadalafil 5mg once daily. J Sex Med, 2015. 12: 720.
506. Behr-Roussel, D., *et al.* Chronic sildenafil improves erectile function and endothelium-dependent cavernosal relaxations in rats: lack of tachyphylaxis. Eur Urol, 2005. 47: 87.
507. Ferrini, M.G., *et al.* Vardenafil prevents fibrosis and loss of corporal smooth muscle that occurs after bilateral cavernosal nerve resection in the rat. Urology, 2006. 68: 429.
508. Ferrini, M.G., *et al.* Long-term continuous treatment with sildenafil ameliorates aging-related erectile dysfunction and the underlying corporal fibrosis in the rat. Biol Reprod, 2007. 76: 915.
509. Kovanecz, I., *et al.* Chronic daily tadalafil prevents the corporal fibrosis and veno-occlusive dysfunction that occurs after cavernosal nerve resection. BJU Int, 2008. 101: 203.
510. Vignozzi, L., *et al.* Effect of chronic tadalafil administration on penile hypoxia induced by cavernous neurotomy in the rat. J Sex Med, 2006. 3: 419.
511. Brock, G., *et al.* Efficacy of Continuous Dosing of Tadalafil Once Daily vs Tadalafil On Demand in Clinical Subgroups of Men With Erectile Dysfunction: A Descriptive Comparison Using the Integrated Tadalafil Databases. J Sex Med, 2016. 13: 860.
512. Porst, H., *et al.* Tadalafil once daily in men with erectile dysfunction: an integrated analysis of data obtained from 1913 patients from six randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical studies. Eur Urol, 2014. 65: 455.
513. Buvat, J., *et al.* Continuation and effectiveness of tadalafil once daily during a 6-month observational study in erectile dysfunction: the EDATE study. Int J Clin Pract, 2014. 68: 1087.
514. Kloner, R.A., *et al.* Cardiovascular Safety of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors After Nearly 2 Decades on the Market. Sex Med Rev, 2018. 6: 583.

515. Swearingen, D., *et al.* Hemodynamic effect of avanafil and glyceryl trinitrate coadministration. Drugs Context, 2013. 2013: 212248.
516. Gur, S., *et al.* Update on drug interactions with phosphodiesterase-5 inhibitors prescribed as first-line therapy for patients with erectile dysfunction or pulmonary hypertension. Curr Drug Metab, 2013. 14: 265.
517. Corona, G., *et al.* The use of phosphodiesterase 5 inhibitors with concomitant medications. J Endocrinol Invest, 2008. 31: 799.
518. Kloner, R.A. Novel phosphodiesterase type 5 inhibitors: assessing hemodynamic effects and safety parameters. Clin Cardiol, 2004. 27: I20.
519. Pickering, T.G., *et al.* Sildenafil citrate for erectile dysfunction in men receiving multiple antihypertensive agents: a randomized controlled trial. Am J Hypertens, 2004. 17: 1135.
520. Satake, N., *et al.* Potentiating effect of nicorandil, an antianginal agent, on relaxation induced by isoproterenol in isolated rat aorta: involvement of cyclic GMP-inhibitable cyclic AMP phosphodiesterase. J Cardiovasc Pharmacol, 1995. 25: 489.
521. Adamou, C., *et al.* The hemodynamic interactions of combination therapy with α-blockers and phosphodiesterase-5 inhibitors compared to monotherapy with α-blockers: a systematic review and meta-analysis. Int Urol Nephrol, 2020. 52: 1407.
522. McCullough, A.R., *et al.* Achieving treatment optimization with sildenafil citrate (Viagra) in patients with erectile dysfunction. Urology, 2002. 60: 28.
523. Hatzichristou, D., *et al.* Sildenafil failures may be due to inadequate patient instructions and follow-up: a study on 100 non-responders. Eur Urol, 2005. 47: 518.
524. Forgue, S.T., *et al.* Tadalafil pharmacokinetics in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol, 2006. 61: 280.
525. Nichols, D.J., *et al.* Pharmacokinetics of sildenafil after single oral doses in healthy male subjects: absolute bioavailability, food effects and dose proportionality. Br J Clin Pharmacol, 2002. 53 Suppl 1: 5S.
526. Rosen, R.C., *et al.* Determining the earliest time within 30 minutes to erectogenic effect after tadalafil 10 and 20 mg: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, at-home study. J Sex Med, 2004. 1: 193.
527. Montorsi, F., *et al.* Earliest time to onset of action leading to successful intercourse with vardenafil determined in an at-home setting: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Sex Med, 2004. 1: 168.
528. Padma-Nathan, H., *et al.* Minimal time to successful intercourse after sildenafil citrate: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Urology, 2003. 62: 400.
529. Rajagopalan, P., *et al.* Effect of high-fat breakfast and moderate-fat evening meal on the pharmacokinetics of vardenafil, an oral phosphodiesterase-5 inhibitor for the treatment of erectile dysfunction. J Clin Pharmacol, 2003. 43: 260.
530. Gruenwald, I., *et al.* Positive effect of counseling and dose adjustment in patients with erectile dysfunction who failed treatment with sildenafil. Eur Urol, 2006. 50: 134.
531. Hatzimouratidis, K., *et al.* Treatment strategy for “non-responders” to tadalafil and vardenafil: a real-life study. Eur Urol, 2006. 50: 126.
532. Park, N.C., *et al.* Treatment Strategy for Non-Responders to PDE5 Inhibitors. World J Mens Health, 2013. 31: 31.
533. Porst, H., *et al.* SOP conservative (medical and mechanical) treatment of erectile dysfunction. J Sex Med, 2013. 10: 130.
534. Mostafa, T., *et al.* Effect of Genetic Polymorphism on the Response to PDE5 Inhibitors in Patients With Erectile Dysfunction: A Systematic Review and a Critical Appraisal. Sex Med Rev, 2020. 8: 573.
535. Marchal Escalona, C., *et al.* PDE5A Polymorphisms Influence on Sildenafil Treatment Success. J Sex Med, 2016. 13: 1104.
536. Azevedo, A.M.M., *et al.* Relationship between asymmetric dimethylarginine, nitrite and genetic polymorphisms: Impact on erectile dysfunction therapy. Nitric Oxide, 2017. 71: 44.
537. Lacchini, R., *et al.* Influence of arginase polymorphisms and arginase levels/activity on the response to erectile dysfunction therapy with sildenafil. Pharmacogenomics J, 2018. 18: 238.
538. Mulhall, J.P., *et al.* The 2018 Revision to the Process of Care Model for Management of Erectile Dysfunction. J Sex Med, 2018. 15: 1434.
539. Corona, G., *et al.* First-generation phosphodiesterase type 5 inhibitors dropout: a comprehensive review and meta-analysis. Andrology, 2016. 4: 1002.
540. Corona, G., *et al.* Testosterone supplementation and sexual function: a meta-analysis study. J Sex Med, 2014. 11: 1577.
541. Eardley, I., *et al.* Factors associated with preference for sildenafil citrate and tadalafil for treating erectile dysfunction in men naive to phosphodiesterase 5 inhibitor therapy: post hoc analysis of data from a multicentre, randomized, open-label, crossover study. BJU Int, 2007. 100: 122.
542. Hatzimouratidis, K., *et al.* Psychosocial outcomes after initial treatment of erectile dysfunction with tadalafil once daily, tadalafil on demand or sildenafil citrate on demand: results from a randomized, open-label study. Int J Impot Res, 2014. 26: 223.

543. Liao, X., *et al.* Comparative efficacy and safety of phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction in diabetic men: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. World J Urol, 2019. 37: 1061.
544. Mykoniatis, I., *et al.* Assessment of Combination Therapies vs Monotherapy for Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw Open, 2021. 4: e2036337.
545. Cui, H., *et al.* Efficacy and safety of long-term tadalafil 5 mg once daily combined with sildenafil 50 mg as needed at the early stage of treatment for patients with erectile dysfunction. Andrologia, 2015. 47: 20.
546. Anaissie, J., *et al.* Clinical use of alprostadil topical cream in patients with erectile dysfunction: a review. Res Rep Urol, 2016. 8: 123.
547. Rooney, M., *et al.* Long-term, multicenter study of the safety and efficacy of topical alprostadil cream in male patients with erectile dysfunction. J Sex Med, 2009. 6: 520.
548. Padma-Nathan, H., *et al.* An integrated analysis of alprostadil topical cream for the treatment of erectile dysfunction in 1732 patients. Urology, 2006. 68: 386.
549. Cai, T., *et al.* The intra-meatal application of alprostadil cream (Vitaros®) improves drug efficacy and patient's satisfaction: results from a randomized, two-administration route, cross-over clinical trial. Int J Impot Res, 2019. 31: 119.
550. Padma-Nathan, H., *et al.* Treatment of men with erectile dysfunction with transurethral alprostadil. Medicated Urethral System for Erection (MUSE) Study Group. N Engl J Med, 1997. 336: 1.
551. Costa, P., *et al.* Intraurethral alprostadil for erectile dysfunction: a review of the literature. Drugs, 2012. 72: 2243.
552. Mulhall, J.P., *et al.* Analysis of the consistency of intraurethral prostaglandin E(1) (MUSE) during at-home use. Urology, 2001. 58: 262.
553. Shabsigh, R., *et al.* Intracavernous alprostadil alfadex is more efficacious, better tolerated, and preferred over intraurethral alprostadil plus optional actis: a comparative, randomized, crossover, multicenter study. Urology, 2000. 55: 109.
554. Chung, E., *et al.* Evaluation of clinical efficacy, safety and patient satisfaction rate after low-intensity extracorporeal shockwave therapy for the treatment of male erectile dysfunction: an Australian first open-label single-arm prospective clinical trial. BJU international, 2015. 5: 46.
555. Gruenwald, I., *et al.* Shockwave treatment of erectile dysfunction. Ther Adv Urol, 2013. 5: 95.
556. Gruenwald, I., *et al.* Low-intensity extracorporeal shock wave therapy--a novel effective treatment for erectile dysfunction in severe ED patients who respond poorly to PDE5 inhibitor therapy. J Sex Med, 2012. 9: 259.
557. Olsen, A.B., *et al.* Can low-intensity extracorporeal shockwave therapy improve erectile dysfunction? A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Scandinavian J Urol, 2015. 49: 329.
558. Vardi, Y., *et al.* Can low-intensity extracorporeal shockwave therapy improve erectile function? A 6-month follow-up pilot study in patients with organic erectile dysfunction. Eur Urol, 2010. 58: 243.
559. Kitrey, N.D., *et al.* Penile Low Intensity Shock Wave Treatment is Able to Shift PDE5i Nonresponders to Responders: A Double-Blind, Sham Controlled Study. J Urol, 2016. 195: 1550.
560. Hisasue, S., *et al.* Impact of aging and comorbidity on the efficacy of low-intensity shock wave therapy for erectile dysfunction. Int J Urol, 2016. 23: 80.
561. Fode, M., *et al.* Low-intensity shockwave therapy for erectile dysfunction: is the evidence strong enough? Nat Rev Urol, 2017. 14: 593.
562. Sokolakis, I., *et al.* Clinical studies on low intensity extracorporeal shockwave therapy for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Int J Impot Res, 2019. 31: 177.
563. Porst, H. Review of the Current Status of Low Intensity Extracorporeal Shockwave Therapy (Li-ESWT) in Erectile Dysfunction (ED), Peyronie's Disease (PD), and Sexual Rehabilitation After Radical Prostatectomy With Special Focus on Technical Aspects of the Different Marketed ESWT Devices Including Personal Experiences in 350 Patients. Sex Med Rev, 2021. 9: 93.
564. Kalyvianakis, D., *et al.* Low-intensity shockwave therapy (LiST) for erectile dysfunction: a randomized clinical trial assessing the impact of energy flux density (EFD) and frequency of sessions. Int J Impot Res, 2020. 32: 329.
565. Kalyvianakis, D., *et al.* Low-Intensity Shockwave Therapy Improves Hemodynamic Parameters in Patients With Vasculogenic Erectile Dysfunction: A Triplex Ultrasonography-Based Sham-Controlled Trial. J Sex Med, 2017. 14: 891.
566. Bechara, A., *et al.* Twelve-Month Efficacy and Safety of Low-Intensity Shockwave Therapy for Erectile Dysfunction in Patients Who Do Not Respond to Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors. Sex Med, 2016. 4: e225.
567. Vinay, J., *et al.* Penile low intensity shock wave treatment for PDE5I refractory erectile dysfunction: a randomized double-blind sham-controlled clinical trial. World J Urol, 2020.
568. Lu, Z., *et al.* Low-intensity Extracorporeal Shock Wave Treatment Improves Erectile Function: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol, 2016.
569. Chung, E., *et al.* Evaluation of Long-Term Clinical Outcomes and Patient Satisfaction Rate Following Low Intensity Shock Wave Therapy in Men With Erectile Dysfunction: A Minimum 5-Year Follow-Up on a Prospective Open-Label Single-Arm Clinical Study. Sex Med, 2021. 9: 100384.

570. Baccaglini, W., *et al.* The Role of the Low-Intensity Extracorporeal Shockwave Therapy on Penile Rehabilitation After Radical Prostatectomy: A Randomized Clinical Trial. J Sex Med, 2020. 17: 688.
571. Ladegaard, P.B.J., *et al.* Erectile Dysfunction A Prospective Randomized Placebo-Controlled Study Evaluating the Effect of Low-Intensity Extracorporeal Shockwave Therapy (LI-ESWT) in Men With Erectile Dysfunction Following Radical Prostatectomy. Sex Med, 2021. 9: 100338.
572. Fojecki, G.L., *et al.* Effect of Low-Energy Linear Shockwave Therapy on Erectile Dysfunction-A Double-Blinded, Sham-Controlled, Randomized Clinical Trial. J Sex Med, 2017. 14: 106.
573. Campbell, J.D., *et al.* Meta-analysis of randomized controlled trials that assess the efficacy of low-intensity shockwave therapy for the treatment of erectile dysfunction. Ther Adv Urol, 2019. 11: 1756287219838364.
574. Dewitte, M., *et al.* A Psychosocial Approach to Erectile Dysfunction: Position Statements from the European Society of Sexual Medicine (ESSM). Sexual Medicine, 2021. 9: 100434.
575. Bossio, J.A., *et al.* Mindfulness-Based Group Therapy for Men With Situational Erectile Dysfunction: A Mixed-Methods Feasibility Analysis and Pilot Study. J Sex Med, 2018. 15: 1478.
576. Tajar, A., *et al.* Characteristics of androgen deficiency in late-onset hypogonadism: results from the European Male Aging Study (EMAS). J Clin Endocrinol Metab, 2012. 97: 1508.
577. Rizk, P.J., *et al.* Testosterone therapy improves erectile function and libido in hypogonadal men. Curr Opin Urol, 2017. 27: 511.
578. Levine, L.A., *et al.* Vacuum constriction and external erection devices in erectile dysfunction. Urol Clin North Am, 2001. 28: 335.
579. Yuan, J., *et al.* Vacuum therapy in erectile dysfunction--science and clinical evidence. Int J Impot Res, 2010. 22: 211.
580. Cookson, M.S., *et al.* Long-term results with vacuum constriction device. J Urol, 1993. 149: 290.
581. Lewis, R.W., *et al.* External vacuum therapy for erectile dysfunction: use and results. World J Urol, 1997. 15: 78.
582. Trost, L.W., *et al.* External Mechanical Devices and Vascular Surgery for Erectile Dysfunction. J Sex Med, 2016. 13: 1579.
583. Pajovic, B., *et al.* Vacuum erection device in treatment of organic erectile dysfunction and penile vascular differences between patients with DM type I and DM type II. Aging Male, 2017. 20: 49.
584. Eardley, I., *et al.* Pharmacotherapy for erectile dysfunction. J Sex Med, 2010. 7: 524.
585. Coombs, P.G., *et al.* A review of outcomes of an intracavernosal injection therapy programme. BJU Int, 2012. 110: 1787.
586. Kattan, S., *et al.* Double-blind, cross-over study comparing prostaglandin E1 and papaverine in patients with vasculogenic impotence. Urology, 1991. 37: 516.
587. Lakin, M.M., *et al.* Intracavernous injection therapy: analysis of results and complications. J Urol, 1990. 143: 1138.
588. Moriel, E.Z., *et al.* Sodium bicarbonate alleviates penile pain induced by intracavernous injections for erectile dysfunction. J Urol, 1993. 149: 1299.
589. Gupta, R., *et al.* Predictors of success and risk factors for attrition in the use of intracavernous injection. J Urol, 1997. 157: 1681.
590. Sundaram, C.P., *et al.* Long-term follow-up of patients receiving injection therapy for erectile dysfunction. Urology, 1997. 49: 932.
591. Seyam, R., *et al.* A prospective randomized study to optimize the dosage of trimix ingredients and compare its efficacy and safety with prostaglandin E1. Int J Impot Res, 2005. 17: 346.
592. Vardi, Y., *et al.* Logistic regression and survival analysis of 450 impotent patients treated with injection therapy: long-term dropout parameters. J Urol, 2000. 163: 467.
593. Porst, H., *et al.* Intracavernous Alprostadil Alfadex--an effective and well tolerated treatment for erectile dysfunction. Results of a long-term European study. Int J Impot Res, 1998. 10: 225.
594. Duncan, C., *et al.* Erectile dysfunction: a global review of intracavernosal injectables. World J Urol, 2019. 37: 1007.
595. Buvat, J., *et al.* Double-blind multicenter study comparing alprostadil alpha-cyclodextrin with moxisylyte chlorhydrate in patients with chronic erectile dysfunction. J Urol, 1998. 159: 116.
596. Mulhall, J.P., *et al.* Intracavernosal forskolin: role in management of vasculogenic impotence resistant to standard 3-agent pharmacotherapy. J Urol, 1997. 158: 1752.
597. Bechara, A., *et al.* Comparative study of papaverine plus phentolamine versus prostaglandin E1 in erectile dysfunction. J Urol, 1997. 157: 2132.
598. McMahon CG, *et al.* A comparison of the response to the intracavernosal injection of papaverine and phentolamine, prostaglandin E1 and a combination of all three agents in the management of impotence. J Urol, 1999. 162.
599. Dinsmore, W.W., *et al.* Vasoactive intestinal polypeptide/phentolamine for intracavernosal injection in erectile dysfunction. BJU Int, 2008. 102: 933.
600. McMahon, C.G., *et al.* Treatment of intracorporeal injection nonresponse with sildenafil alone or in combination with triple agent intracorporeal injection therapy. J Urol, 1999. 162: 1992.
601. Kim, J.H., *et al.* Mesenchymal stem cell-based gene therapy for erectile dysfunction. Int J Impot Res, 2016. 28: 81.

602. Patel, D.P., *et al.* Emerging Treatments for Erectile Dysfunction: a Review of Novel, Non-surgical Options. Curr Urol Rep, 2019. 20: 44.
603. Matz, E.L., *et al.* Stem Cell Therapy for Erectile Dysfunction. Sex Med Rev, 2019. 7: 321.
604. Yu, B., *et al.* Advances in Gene Therapy for Erectile Dysfunction: Promises and Challenges. Curr Gene Ther, 2018. 18: 351.
605. Scott, S., *et al.* Platelet-Rich Plasma and Treatment of Erectile Dysfunction: Critical Review of Literature and Global Trends in Platelet-Rich Plasma Clinics. Sex Med Rev, 2019. 7: 306.
606. Epifanova, M.V., *et al.* Platelet-Rich Plasma Therapy for Male Sexual Dysfunction: Myth or Reality? Sex Med Rev, 2020. 8: 106.
607. Lokeshwar, S.D., *et al.* A Systematic Review of Human Trials Using Stem Cell Therapy for Erectile Dysfunction. Sex Med Rev, 2020. 8: 122.
608. Towe, M., *et al.* The use of combination regenerative therapies for erectile dysfunction: rationale and current status. Int J Impot Res, 2021.
609. Epifanova M, *et al.* Combined therapy for treating erectile dysfunction: First results on the use of low intensity extracorporeal shock wave therapy and platelet-rich plasma. BJU Int, 2019. 123: (Suppl. 3) 25.
610. Banno JJ, *et al.* The efficacy of platelet-rich plasma (PRP) as a supplemental therapy for the treatment of erectile dysfunction (ED): Initial outcomes. J Sex Med, 2017. 14.
611. Chalyj, M.E., *et al.* [The effectiveness of intracavernous autologous platelet-rich plasma in the treatment of erectile dysfunction]. Urologiia, 2015: 76.
612. Ruffo, A., *et al.* Effectiveness and safety of Platelet rich Plasma (PrP) cavernosal injections plus external shock wave treatment for penile erectile dysfunction: First results from a prospective, randomized, controlled, interventional study. Eur Urol Supplements, 2019. 18: e1622.
613. Matz, E.L., *et al.* Safety and feasibility of platelet rich fibrin matrix injections for treatment of common urologic conditions. Investig Clin Urol, 2018. 59: 61.
614. Alkhayal, S., *et al.* PO-01-091 Platelet rich plasma penile rejuvenation as a treatment for erectile dysfunction: An update. J Sex Med, 2019. 16: S71.
615. Poulios, E., *et al.* Platelet-Rich Plasma (PRP) Improves Erectile Function: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. J Sex Med, 2021. 18: 926.
616. Oudelaar, B.W., *et al.* Concentrations of Blood Components in Commercial Platelet-Rich Plasma Separation Systems: A Review of the Literature. Am J Sports Med, 2019. 47: 479.
617. Alkandari, M.H., *et al.* Platelet-Rich Plasma Injections for Erectile Dysfunction and Peyronie's Disease: A Systematic Review of Evidence. Sex Med Rev, 2021.
618. Mazzucco, L., *et al.* Not every PRP-gel is born equal. Evaluation of growth factor availability for tissues through four PRP-gel preparations: Fibrinet, RegenPRP-Kit, Plateltex and one manual procedure. Vox Sang, 2009. 97: 110.
619. Lee, H.W., *et al.* Ginseng for Erectile Dysfunction: A Cochrane Systematic Review. World J Mens Health, 2021.
620. Xu, J., *et al.* Association between folic acid, homocysteine, vitamin B12 and erectile dysfunction-A cross-sectional study. Andrologia, 2021. 53: e14234.
621. Jo, J.K., *et al.* Effect of Starting Penile Rehabilitation with Sildenafil Immediately after Robot-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy on Erectile Function Recovery: A Prospective Randomized Trial. J Urol, 2018. 199: 1600.
622. Montorsi, F., *et al.* Effect of nightly versus on-demand vardenafil on recovery of erectile function in men following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. Eur Urol, 2008. 54: 924.
623. Montorsi, F., *et al.* Effects of tadalafil treatment on erectile function recovery following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy: a randomised placebo-controlled study (REACTT). Eur Urol, 2014. 65: 587.
624. Montorsi, F., *et al.* Exploratory Decision-Tree Modeling of Data from the Randomized REACTT Trial of Tadalafil Versus Placebo to Predict Recovery of Erectile Function After Bilateral Nerve-Sparing Radical Prostatectomy. Eur Urol, 2016. 70: 529.
625. Montorsi, F., *et al.* Efficacy of sildenafil citrate in men with erectile dysfunction following radical prostatectomy: a systematic review of clinical data. J Sex Med, 2005. 2: 658.
626. Schwartz, E.J., *et al.* Sildenafil preserves intracorporeal smooth muscle after radical retropubic prostatectomy. J Urol, 2004. 171: 771.
627. Padma-Nathan, H., *et al.* Randomized, double-blind, placebo-controlled study of postoperative nightly sildenafil citrate for the prevention of erectile dysfunction after bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. Int J Impot Res, 2008. 20: 479.
628. Kim, D.J., *et al.* A prospective, randomized, placebo-controlled trial of on-Demand vs. nightly sildenafil citrate as assessed by Rigiscan and the international index of erectile function. Andrology, 2016. 4: 27.
629. Montorsi, F., *et al.* Tadalafil in the treatment of erectile dysfunction following bilateral nerve sparing radical retropubic prostatectomy: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. J Urol, 2004. 172: 1036.
630. Patel, H.R., *et al.* Effects of tadalafil treatment after bilateral nerve-sparing radical prostatectomy: quality of life, psychosocial outcomes, and treatment satisfaction results from a randomized, placebo-controlled phase IV study. BMC Urol, 2015. 15: 31.

631. Brock, G., *et al.* Safety and efficacy of vardenafil for the treatment of men with erectile dysfunction after radical retropubic prostatectomy. J Urol, 2003. 170: 1278.
632. Nehra, A., *et al.* Vardenafil improved patient satisfaction with erectile hardness, orgasmic function and sexual experience in men with erectile dysfunction following nerve sparing radical prostatectomy. J Urol, 2005. 173: 2067.
633. Philippou, Y.A., *et al.* Penile rehabilitation for postprostatectomy erectile dysfunction. Cochrane Database Syst Rev, 2018. 10: Cd012414.
634. Montorsi, F., *et al.* Recovery of spontaneous erectile function after nerve-sparing radical retropubic prostatectomy with and without early intracavernous injections of alprostadil: results of a prospective, randomized trial. J Urol, 1997. 158: 1408.
635. Raina, R., *et al.* The early use of transurethral alprostadil after radical prostatectomy potentially facilitates an earlier return of erectile function and successful sexual activity. BJU Int, 2007. 100: 1317.
636. Raina, R., *et al.* Early use of vacuum constriction device following radical prostatectomy facilitates early sexual activity and potentially earlier return of erectile function. Int J Impot Res, 2006. 18: 77.
637. Nason, G.J., *et al.* Efficacy of vacuum erectile devices (VEDs) after radical prostatectomy: the initial Irish experience of a dedicated VED clinic. Int J Impot Res, 2016. 28: 205.
638. Hellstrom, W.J., *et al.* Implants, mechanical devices, and vascular surgery for erectile dysfunction. J Sex Med, 2010. 7: 501.
639. Tal, R., *et al.* Penile implant utilization following treatment for prostate cancer: analysis of the SEER-Medicare database. J Sex Med, 2011. 8: 1797.
640. Sridhar, A.N., *et al.* Recovery of Baseline Erectile Function in Men Following Radical Prostatectomy for High-Risk Prostate Cancer: A Prospective Analysis Using Validated Measures. J Sex Med, 2016. 13: 435.
641. Qin, F., *et al.* The Early Use of Vacuum Therapy for Penile Rehabilitation After Radical Prostatectomy: Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Mens Health, 2018. 12: 2136.
642. Sari Motlagh, R., *et al.* Penile Rehabilitation Strategy after Nerve Sparing Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Trials. J Urol, 2021. 205: 1018.
643. Feng, D., *et al.* Generating comprehensive comparative evidence on various interventions for penile rehabilitation in patients with erectile dysfunction after radical prostatectomy: a systematic review and network meta-analysis. Transl Androl Urol, 2021. 10: 109.
644. Wong, C., *et al.* A Systematic Review of Pelvic Floor Muscle Training for Erectile Dysfunction After Prostatectomy and Recommendations to Guide Further Research. J Sex Med, 2020. 17: 737.
645. Sohn, M., *et al.* Standard operating procedures for vascular surgery in erectile dysfunction: revascularization and venous procedures. J Sex Med, 2013. 10: 172.
646. Antonini, G., *et al.* Minimally invasive infrapubic inflatable penile prosthesis implant for erectile dysfunction: Evaluation of efficacy, satisfaction profile and complications. Int J Impot Res. 2016. 28: 4.
647. Bajic, P., *et al.* Etiology of Erectile Dysfunction and Duration of Symptoms in Patients Undergoing Penile Prosthesis: A Systematic Review. Sex Med Rev, 2020. 8: 333.
648. Muneer, A., *et al.* UK practice for penile prosthesis surgery: baseline analysis of the British Association of Urological Surgeons (BAUS) Penile Prosthesis Audit. BJU Int, 2020.
649. Martinez-Salamanca, J.I., *et al.* Penile prosthesis surgery in patients with corporal fibrosis: a state of the art review. J Sex Med, 2011. 8: 1880.
650. Montague, D.K. Penile prosthesis implantation in the era of medical treatment for erectile dysfunction. Urol Clin North Am, 2011. 38: 217.
651. Casabe, A.R., *et al.* Satisfaction assessment with malleable prosthetic implant of Spectra (AMS) and Genesis (Coloplast) models. Int J Impot Res, 2016. 28: 228.
652. Mulcahy, J.J., *et al.* The penile implant for erectile dysfunction. J Sex Med, 2004. 1: 98.
653. Montague, D.K., *et al.* Penile prosthesis implantation. Urol Clin North Am, 2001. 28: 355.
654. Palmisano, F., *et al.* Comparison of Infrapubic vs Penoscrotal Approaches for 3-Piece Inflatable Penile Prosthesis Placement: Do We Have a Winner? Sex Med Rev, 2018. 6: 631.
655. Bettocchi, C., *et al.* Patient and partner satisfaction after AMS inflatable penile prosthesis implant. J Sex Med, 2010. 7: 304.
656. Chung, E., *et al.* Penile prosthesis implantation for the treatment for male erectile dysfunction: clinical outcomes and lessons learnt after 955 procedures. World J Urol, 2013. 31: 591.
657. Falcone, M., *et al.* Prospective analysis of the surgical outcomes and patients' satisfaction rate after the AMS Spectra penile prosthesis implantation. Urology, 2013. 82: 373.
658. Henry, G.D., *et al.* A survey of patients with inflatable penile prostheses: assessment of timing and frequency of intercourse and analysis of implant durability. J Sex Med, 2012. 9: 1715.
659. Kim, D.S., *et al.* AMS 700CX/CXM inflatable penile prosthesis has high mechanical reliability at long-term follow-up. J Sex Med, 2010. 7: 2602.
660. Lux, M., *et al.* Outcomes and satisfaction rates for the redesigned 2-piece penile prosthesis. J Urol, 2007. 177: 262.

661. Natali, A., *et al.* Penile implantation in Europe: successes and complications with 253 implants in Italy and Germany. J Sex Med, 2008. 5: 1503.
662. Otero, J.R., *et al.* Comparison of the patient and partner satisfaction with 700CX and Titan penile prostheses. Asian J Androl, 2017. 19: 321.
663. Chierigo, F., *et al.* Long-Term Follow-Up After Penile Prosthesis Implantation-Survival and Quality of Life Outcomes. J Sex Med, 2019. 16: 1827.
664. Lee, D., *et al.* Simultaneous penile prosthesis and male sling/artificial urinary sphincter. Asian J Androl, 2013. 15: 10.
665. Lee, D., *et al.* Combination surgery for erectile dysfunction and male incontinence. Curr Urol Rep, 2011. 12: 461.
666. Segal, R.L., *et al.* Combined inflatable penile prosthesis-artificial urinary sphincter implantation: no increased risk of adverse events compared to single or staged device implantation. J Urol, 2013. 190: 2183.
667. Pisano, F., *et al.* The importance of psychosexual counselling in the re-establishment of organic and erotic functions after penile prosthesis implantation. Int J Impot Res, 2015. 27: 197.
668. Carson, C.C., *et al.* Efficacy, safety and patient satisfaction outcomes of the AMS 700CX inflatable penile prosthesis: results of a long-term multicenter study. AMS 700CX Study Group. J Urol, 2000. 164: 376.
669. Wilson, S.K., *et al.* Comparison of mechanical reliability of original and enhanced Mentor Alpha I penile prosthesis. J Urol, 1999. 162: 715.
670. Mandava, S.H., *et al.* Infection retardant coated inflatable penile prostheses decrease the incidence of infection: a systematic review and meta-analysis. J Urol, 2012. 188: 1855.
671. Trost, L.W., *et al.* Long-term outcomes of penile prostheses for the treatment of erectile dysfunction. Expert Rev Med Devices, 2013. 10: 353.
672. Chung, E., *et al.* A Worldwide Survey on Peyronie's Disease Surgical Practice Patterns Among Surgeons. The J Sex Med, 2018. 15: 568.
673. Mahon, J., *et al.* Infectious Adverse Events Following the Placement of a Penile Prosthesis: A Systematic Review. Sexual medicine reviews, 2019: S2050.
674. Carson, C.C., 3rd, *et al.* Long-term infection outcomes after original antibiotic impregnated inflatable penile prosthesis implants: up to 7.7 years of followup. J Urol, 2011. 185: 614.
675. Darouiche, R.O., *et al.* North American consensus document on infection of penile prostheses. Urology, 2013. 82: 937.
676. Serefoglu, E.C., *et al.* Long-term revision rate due to infection in hydrophilic-coated inflatable penile prostheses: 11-year follow-up. J Sex Med, 2012. 9: 2182.
677. Zargaroff, S., *et al.* National trends in the treatment of penile prosthesis infections by explantation alone vs. immediate salvage and reimplantation. J Sex Med, 2014. 11: 1078.
678. Pineda, M., *et al.* Penile Prosthesis Infections-A Review of Risk Factors, Prevention, and Treatment. Sex Med Rev, 2016. 4: 389.
679. Dropkin, B.M., *et al.* Antibiotics and Inflatable Penile Prosthesis Insertion: A Literature Review. Sex Med Rev, 2021. 9: 174.
680. Bode, L.G., *et al.* Preventing surgical-site infections in nasal carriers of Staphylococcus aureus. N Engl J Med, 2010. 362: 9.
681. Christodoulidou, M., *et al.* Infection of Penile Prostheses in Patients with Diabetes Mellitus. Surg Infect (Larchmt), 2016. 17: 2.
682. Hatzimouratidis, K., *et al.* EAU guidelines on penile curvature. Eur Urol, 2012. 62: 543.
683. Henry, G.D., *et al.* An outcomes analysis of over 200 revision surgeries for penile prosthesis implantation: a multicenter study. J Sex Med, 2012. 9: 309.
684. Levine, L.A., *et al.* Standard operating procedures for Peyronie's disease. J Sex Med, 2013. 10: 230.
685. Lipsky, M.J., *et al.* Diabetes Is a Risk Factor for Inflatable Penile Prosthesis Infection: Analysis of a Large Statewide Database. Sex Med, 2019. 7: 35.
686. Canguven, O., *et al.* Is Hba1c level of diabetic patients associated with penile prosthesis implantation infections? Aging Male, 2018: 1.
687. Towe, M., *et al.* Impact of Antimicrobial Dipping Solutions on Postoperative Infection Rates in Patients With Diabetes Undergoing Primary Insertion of a Coloplast Titan Inflatable Penile Prosthesis. J Sex Med, 2020. 17: 2077.
688. Cihan, A., *et al.* The relationship between premature ejaculation and hyperthyroidism. J Urol, 2009. 181: 1273.
689. Mulcahy, J.J. Long-term experience with salvage of infected penile implants. J Urol, 2000. 163: 481.
690. Gross, M.S., *et al.* The Malleable Implant Salvage Technique: Infection Outcomes after Mulcahy Salvage Procedure and Replacement of Infected Inflatable Penile Prosthesis with Malleable Prosthesis. J Urol, 2016. 195: 694.
691. Habous, M., *et al.* Conservative Therapy is an Effective Option in Patients With Localized Infection After Penile Implant Surgery. J Sex Med, 2016. 13: 972.
692. Levine, L.A., *et al.* Penile Prosthesis Surgery: Current Recommendations From the International Consultation on Sexual Medicine. J Sex Med, 2016. 13: 489.

693. Scherzer, N.D., *et al.* Penile Prosthesis Complications: Planning, Prevention, and Decision Making. Sexual medicine reviews, 2019. 7: 349.
694. Hebert, K., *et al.* Acute Post-Inflatable Penile Prosthesis Glans Ischemia: Review of Incidence, Pathophysiology, and Management Recommendations. The J Sex Med, 2019. 16: 1.
695. Akakpo, W., *et al.* Critical Analysis of Satisfaction Assessment After Penile Prosthesis Surgery. Sex Med Rev, 2017. 5: 244.
696. Atri, E., *et al.* A Comparison Between AMS 700 and Coloplast Titan: A Systematic Literature Review. Cureus, 2020. 12: e11350.
697. Althof, S.E., *et al.* Contemporary Management of Disorders of Male Orgasm and Ejaculation. Urology, 2016. 93: 9.
698. Gao, J., *et al.* The impact of intravaginal ejaculatory latency time and erectile function on anxiety and depression in the four types of premature ejaculation: A large cross-sectional study in a chinese population. J Sex Med, 2014. 11: 521.
699. Kempeneers, P., *et al.* Sexual Cognitions, Trait Anxiety, Sexual Anxiety, and Distress in Men With Different Subtypes of Premature Ejaculation and in Their Partners. J Sex Marital Ther, 2018. 44: 319.
700. Rajkumar, R.P., *et al.* The association of anxiety with the subtypes of premature ejaculation: A chart review. rim Care Companion CNS Disord, 2014. 16: 10.4088.
701. Ventus, D., *et al.* No Evidence for Long-Term Causal Associations Between Symptoms of Premature Ejaculation and Symptoms of Anxiety, Depression, and Sexual Distress in a Large, Population-Based Longitudinal Sample. J Sex Res, 2017. 54: 264.
702. Yang, Y., *et al.* Correlations and stratification analysis between premature ejaculation and psychological disorders. Andrologia, 2019: e13315.
703. Wiggins, A., *et al.* The Penile Sensitivity Ratio: A Novel Application of Biothesiometry to Assess Changes in Penile Sensitivity. J Sex Med, 2019. 16: 447.
704. Chen, X., *et al.* Penile sensory thresholds in subtypes of premature ejaculation: implications of comorbid erectile dysfunction. Asian J Androl, 2018. 20: 330.
705. Guo, L., *et al.* Significance of penile hypersensitivity in premature ejaculation. Sci Rep, 2017. 7: 10441.
706. Xia, J.D., *et al.* A reassessment of penile sensory pathways and effects of prilocaine-lidocaine cream in primary premature ejaculation. Int J Impot Res, 2014. 26: 186.
707. Salonia, A., *et al.* Quantitative sensory testing of peripheral thresholds in patients with lifelong premature ejaculation: a case-controlled study. J Sex Med, 2009. 6: 1755.
708. Xin, Z.C., *et al.* Somatosensory evoked potentials in patients with primary premature ejaculation. J Urol, 1997. 158: 451.
709. Xin, Z.C., *et al.* Penile sensitivity in patients with primary premature ejaculation. J Urol, 1996. 156: 979.
710. Khan, H.L., *et al.* Serotonin transporter (5-HTTLPR) genotypes and trinucleotide repeats of androgen receptor exert a combinatorial effect on hormonal milieu in patients with lifelong premature ejaculation. Andrology, 2018. 6: 916.
711. Roaiah, M.F., *et al.* Study of the prevalence of 5 HT-2C receptor gene polymorphisms in Egyptian patients with lifelong premature ejaculation. Andrologia, 2018. 50.
712. Janssen, P.K., *et al.* The 5-HT2C receptor gene Cys23Ser polymorphism influences the intravaginal ejaculation latency time in Dutch Caucasian men with lifelong premature ejaculation. Asian J Androl, 2014. 16: 607.
713. Janssen, P.K., *et al.* The 5-HT(1)A receptor C(1019)G polymorphism influences the intravaginal ejaculation latency time in Dutch Caucasian men with lifelong premature ejaculation. Pharmacol Biochem Behav, 2014. 121: 184.
714. Hsieh, J.T., *et al.* The activation of peripheral 5-HT1A receptors can inhibit seminal vesicle contraction: an in vivo animal study. Urology, 2011. 78: 376.
715. Janssen, P.K., *et al.* Serotonin transporter promoter region (5-HTTLPR) polymorphism is associated with the intravaginal ejaculation latency time in Dutch men with lifelong premature ejaculation. J Sex Med, 2009. 6: 276.
716. Waldinger, M.D., *et al.* Changing paradigms from a historical DSM-III and DSM-IV view toward an evidence-based definition of premature ejaculation. Part I--validity of DSM-IV-TR. J Sex Med, 2006. 3: 682.
717. Waldinger, M.D., *et al.* Changing paradigms from a historical DSM-III and DSM-IV view toward an evidence-based definition of premature ejaculation. Part II--proposals for DSM-V and ICD-11. J Sex Med, 2006. 3: 693.
718. Waldinger, M.D., *et al.* Method and design of drug treatment research of subjective premature ejaculation in men differs from that of lifelong premature ejaculation in males: proposal for a new objective measure (part 1). Int J Impot Res, 2019.
719. Waldinger, M.D. The pathophysiology of lifelong premature ejaculation. Transl Androl Urol, 2016. 5: 424.
720. Carani, C., *et al.* Multicenter study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo- and hyperthyroid patients. J Clin Endocrinol Metab, 2005. 90: 6472.
721. Corona, G., *et al.* Psycho-biological correlates of rapid ejaculation in patients attending an andrologic unit for sexual dysfunctions. Eur Urol, 2004. 46: 615.
722. McMahon, C.G., *et al.* The pathophysiology of acquired premature ejaculation. Transl Androl Urol, 2016. 5: 434.

723. Symonds, T., *et al.* Further evidence of the reliability and validity of the premature ejaculation diagnostic tool. Int J Impot Res, 2007. 19: 521.
724. Verze, P., *et al.* Premature Ejaculation Among Italian Men: Prevalence and Clinical Correlates From an Observational, Non-Interventional, Cross-Sectional, Epidemiological Study (IPER). Sexual medicine, 2018. 6: 193.
725. Sihotang, R.C., *et al.* Premature ejaculation in patients with lower urinary tract symptoms: a systematic review. Int J Impot Res, 2020.
726. Richardson, D., *et al.* Premature ejaculation--does country of origin tell us anything about etiology? J Sex Med, 2005. 2: 508.
727. Waldinger, M.D., *et al.* Familial occurrence of primary premature ejaculation. Psychiatr Genet, 1998. 8: 37.
728. Janssen, P.K., *et al.* Measurement errors in polymerase chain reaction are a confounding factor for a correct interpretation of 5-HTTLPR polymorphism effects on lifelong premature ejaculation: a critical analysis of a previously published meta-analysis of six studies. PLoS One, 2014. 9: e88031.
729. Jern, P., *et al.* A reassessment of the possible effects of the serotonin transporter gene linked polymorphism 5-HTTLPR on premature ejaculation. Arch Sex Behav, 2013. 42: 45.
730. Jern, P., *et al.* Preliminary Evidence for an Association Between Variants of the Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Gene and Premature Ejaculation. J Sex Med, 2017. 14: 1558.
731. Screponi, E., *et al.* Prevalence of chronic prostatitis in men with premature ejaculation. Urology, 2001. 58: 198.
732. Shamloul, R., *et al.* Chronic prostatitis in premature ejaculation: a cohort study in 153 men. J Sex Med, 2006. 3: 150.
733. Chierigo, F., *et al.* Lower urinary tract symptoms and depressive symptoms among patients presenting for distressing early ejaculation. Int J Impot Res, 2019.
734. Culha, M.G., *et al.* Frequency of etiological factors among patients with acquired premature ejaculation: prospective, observational, single-center study. Int J Impot Res, 2019: 10.1038/s41443.
735. Corona, G., *et al.* Hypoprolactinemia: a new clinical syndrome in patients with sexual dysfunction. J Sex Med, 2009. 6: 1457.
736. Corona, G., *et al.* Premature and delayed ejaculation: two ends of a single continuum influenced by hormonal milieu. Int J Androl, 2011. 34: 41.
737. Kadihasanoglu, M., *et al.* Relation between blood vitamin B12 levels with premature ejaculation: case-control study. Andrologia, 2017. 49.
738. Abd El Aal, A.M., *et al.* Serum vitamin D level may be a novel potential risk factor for premature ejaculation: a comparative study. Int Urol Nephrol, 2018. 50: 1975.
739. Majzoub, A., *et al.* Premature ejaculation in type II diabetes mellitus patients: Association with glycemic control. Transl Androl Urol, 2016. 5: 248.
740. Bellastella, G., *et al.* Premature ejaculation is associated with glycemic control in Type 1 diabetes. J Sex Med, 2015. 12: 93.
741. Jeh, S.U., *et al.* Metabolic Syndrome Is an Independent Risk Factor for Acquired Premature Ejaculation. World J Mens Health, 2019. 37: 226.
742. Bolat, D., *et al.* The relationship between acquired premature ejaculation and metabolic syndrome: a prospective, comparative study. Int J Impot Res, 2017. 29: 105.
743. Ventus, D., *et al.* Lifestyle Factors and Premature Ejaculation: Are Physical Exercise, Alcohol Consumption, and Body Mass Index Associated With Premature Ejaculation and Comorbid Erectile Problems? J Sex Med, 2016. 13: 1482.
744. Dunn, K.M., *et al.* Association of sexual problems with social, psychological, and physical problems in men and women: a cross sectional population survey. J Epidemiol Community Health, 1999. 53: 144.
745. Xia, Y., *et al.* Relationship between premature ejaculation and depression: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore), 2016. 95: e4620.
746. El-Nashaar, A., *et al.* Antibiotic treatment can delay ejaculation in patients with premature ejaculation and chronic bacterial prostatitis. J Sex Med, 2007. 4: 491.
747. Rowland, D.L., *et al.* The psychological burden of premature ejaculation. J Urol, 2007. 177: 1065.
748. Hanafy, S., *et al.* Prevalence of premature ejaculation and its impact on the quality of life: Results from a sample of Egyptian patients. Andrologia, 2019: e13298.
749. Abdo, C.H. The impact of ejaculatory dysfunction upon the sufferer and his partner. Transl Androl Urol, 2016. 5: 460.
750. Burri, A., *et al.* Female partner's perception of premature ejaculation and its impact on relationship breakups, relationship quality, and sexual satisfaction. J Sex Med, 2014. 11: 2243.
751. Byers, E.S., *et al.* Premature or rapid ejaculation: heterosexual couples' perceptions of men's ejaculatory behavior. Arch Sex Behav, 2003. 32: 261.
752. Canat, L., *et al.* The relationship between female sexual function index domains and premature ejaculation. Int Urol Nephrol, 2018. 50: 633.
753. Limoncin, E., *et al.* Premature ejaculation results in female sexual distress: standardization and validation of a new diagnostic tool for sexual distress. J Urol, 2013. 189: 1830.

754. Solursh, D.S., *et al.* The human sexuality education of physicians in North American medical schools. Int J Impot Res, 2003. 15 Suppl 5: S41.
755. Sotomayor, M. The burden of premature ejaculation: the patient's perspective. J Sex Med, 2005. 2 Suppl 2: 110.
756. Parnham, A., *et al.* Classification and definition of premature ejaculation. Transl Androl Urol, 2016. 5: 416.
757. W.H.O. International Classification of Diseases 11th Revision for Mortality and Morbidity Statistics (ICD-11-MMS). The global standard for diagnostic health information. 2018.
758. Serefoglu, E.C., *et al.* An evidence-based unified definition of lifelong and acquired premature ejaculation: report of the second International Society for Sexual Medicine Ad Hoc Committee for the Definition of Premature Ejaculation. J Sex Med, 2014. 11: 1423.
759. Waldinger, M.D., *et al.* Differences between ICD-11 MMS and DSM-5 definition of premature ejaculation: a continuation of historical inadequacies and a source of serious misinterpretation by some European Regulatory Agencies (PART 2). Int J Impot Res, 2019. 31: 310.
760. Shabsigh, R. Diagnosing premature ejaculation: a review. J Sex Med, 2006. 3 Suppl 4: 318.
761. Sharlip, I. Diagnosis and treatment of premature ejaculation: the physician's perspective. J Sex Med, 2005. 2 Suppl 2: 103.
762. Rowland, D.L., *et al.* Premature ejaculation: psychophysiological considerations in theory, research, and treatment. Annu Rev Sex Res, 1997. 8: 224.
763. Althof, S.E. Prevalence, characteristics and implications of premature ejaculation/rapid ejaculation. J Urol, 2006. 175: 842.
764. Althof, S.E., *et al.* Patient reported outcomes used in the assessment of premature ejaculation. Urol Clin North Am, 2007. 34: 581.
765. Waldinger, M.D., *et al.* Relevance of methodological design for the interpretation of efficacy of drug treatment of premature ejaculation: a systematic review and meta-analysis. Int J Impot Res, 2004. 16: 369.
766. Waldinger, M.D. Towards evidence-based drug treatment research on premature ejaculation: a critical evaluation of methodology. Int J Impot Res, 2003. 15: 309.
767. Giuliano, F., *et al.* Premature ejaculation: results from a five-country European observational study. Eur Urol, 2008. 53: 1048.
768. Patrick, D.L., *et al.* Premature ejaculation: an observational study of men and their partners. J Sex Med, 2005. 2: 358.
769. Kempeneers, P., *et al.* Functional and psychological characteristics of belgian men with premature ejaculation and their partners. Arch Sex Behav, 2013. 42: 51.
770. Rosen, R.C., *et al.* Correlates to the clinical diagnosis of premature ejaculation: results from a large observational study of men and their partners. J Urol, 2007. 177: 1059.
771. Lee, W.K., *et al.* Can estimated intravaginal ejaculatory latency time be used interchangeably with stopwatch-measured intravaginal ejaculatory latency time for the diagnosis of lifelong premature ejaculation? Urology, 2015. 85: 375.
772. Waldinger, M.D., *et al.* Geometric mean IELT and premature ejaculation: appropriate statistics to avoid overestimation of treatment efficacy. J Sex Med, 2008. 5: 492.
773. Symonds, T., *et al.* Development and validation of a premature ejaculation diagnostic tool. Eur Urol, 2007. 52: 565.
774. Arafa, M., *et al.* Development and evaluation of the Arabic Index of Premature Ejaculation (AIPE). J Sex Med, 2007. 4: 1750.
775. Pryor, J.L., *et al.* Efficacy and tolerability of dapoxetine in treatment of premature ejaculation: an integrated analysis of two double-blind, randomised controlled trials. Lancet, 2006. 368: 929.
776. Rosen, R.C., *et al.* Development and validation of four-item version of Male Sexual Health Questionnaire to assess ejaculatory dysfunction. Urology, 2007. 69: 805.
777. Althof, S.E. Psychosexual therapy for premature ejaculation. Transl Androl Urol, 2016. 5: 475.
778. Cormio, L., *et al.* The Combination of Dapoxetine and Behavioral Treatment Provides Better Results than Dapoxetine Alone in the Management of Patients with Lifelong Premature Ejaculation. J Sex Med, 2015. 12: 1609.
779. Pavone, C., *et al.* Premature ejaculation: Pharmacotherapy vs group psychotherapy alone or in combination. Arch Ital Urol Androl, 2017. 89: 114.
780. Melnik, T., *et al.* Psychosocial interventions for premature ejaculation. Cochrane Database Syst Rev, 2011: Cd008195.
781. Porst, H., *et al.* Baseline characteristics and treatment outcomes for men with acquired or lifelong premature ejaculation with mild or no erectile dysfunction: integrated analyses of two phase 3 dapoxetine trials. The J Sex Med, 2010. 7: 2231.
782. EMA. Fortacin: Summary of product characteristics. 2014.
783. Qin, Z., *et al.* Safety and efficacy characteristics of oral drugs in patients with premature ejaculation: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Impot Res, 2019.
784. Jian, Z., *et al.* Pharmacotherapy of premature ejaculation: a systematic review and network meta-analysis. Int Urol Nephrol, 2018. 50: 1939.

785. Sridharan, K., *et al.* Pharmacological interventions for premature ejaculation: a mixed-treatment comparison network meta-analysis of randomized clinical trials. Int J Impot Res, 2018. 30: 215.
786. Castiglione, F., *et al.* Current Pharmacological Management of Premature Ejaculation: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol, 2016. 69: 904.
787. Lue, T.F., *et al.* Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. J Sex Med, 2004. 1: 6.
788. Rowland, D.L., *et al.* Attribution Patterns in Men Who Ejaculate Before They Desire: An Internet Survey. J Sex Marital Ther, 2016. 42: 462.
789. Rowland, D.L., *et al.* Sex Differences in Attributions to Positive and Negative Sexual Scenarios in Men and Women With and Without Sexual Problems: Reconsidering Stereotypes. Arch Sex Behav, 2019. 48: 855.
790. Gao, P., *et al.* Temperament-Character Traits and Attitudes Toward Premature Ejaculation in 4 Types of Premature Ejaculation. J Sex Med, 2021. 18: 72.
791. Kaya, C., *et al.* Is sexual function in female partners of men with premature ejaculation compromised? J Sex Marital Ther, 2015. 41: 379.
792. Jern, P., *et al.* Do women's Relationship Satisfaction and Sexual Functioning Vary as a Function of Their Male Partners' Premature Ejaculation Symptoms? J Sex Marital Ther, 2020. 46: 630.
793. Rowland, D., *et al.* Practical tips for sexual counseling and psychotherapy in premature ejaculation. J Sex Med, 2011. 8 Suppl 4: 342.
794. Martin-Tuite, P., *et al.* Management Options for Premature Ejaculation and Delayed Ejaculation in Men. Sex Med Rev, 2020. 8: 473.
795. Ventus, D., *et al.* Vibrator-Assisted Start-Stop Exercises Improve Premature Ejaculation Symptoms: A Randomized Controlled Trial. Arch Sex Behav, 2020. 49: 1559.
796. Stephenson, K.R., *et al.* Statistical Mediators of the Association Between Mindfulness and Sexual Experiences in Men with Impaired Sexual Function. Arch Sex Behav, 2020. 49: 1545.
797. Optale, G., *et al.* Smartphone-Based Therapeutic Exercises for Men Affected by Premature Ejaculation: A Pilot Study. Sex Med, 2020. 8: 461.
798. Modi, N.B., *et al.* Single- and multiple-dose pharmacokinetics of dapoxetine hydrochloride, a novel agent for the treatment of premature ejaculation. J Clin Pharmacol, 2006. 46: 301.
799. McMahon, C.G. Dapoxetine: a new option in the medical management of premature ejaculation. Ther Adv Urol, 2012. 4: 233.
800. McMahon, C.G., *et al.* Efficacy and safety of dapoxetine for the treatment of premature ejaculation: integrated analysis of results from five phase 3 trials. J Sex Med, 2011. 8: 524.
801. Li, J., *et al.* Dapoxetine for the treatment of premature ejaculation: a meta-analysis of randomized controlled trials with trial sequential analysis. Ann Saudi Med, 2018. 38: 366.
802. McMahon, C., *et al.* The Asia-Pacific Flexible Dose Study of Dapoxetine and Patient Satisfaction in Premature Ejaculation Therapy: The PASSION Study. Sex Med, 2016. 4: e18.
803. Yue, F.G., *et al.* Efficacy of Dapoxetine for the Treatment of Premature Ejaculation: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials on Intravaginal Ejaculatory Latency Time, Patient-reported Outcomes, and Adverse Events. Urology, 2015. 85: 856.
804. Peng, J., *et al.* Safety and Effectiveness of Dapoxetine On Demand in Chinese Men With Premature Ejaculation: Results of a Multicenter, Prospective, Open-Label Phase IV Study. Sex Med, 2021. 9: 100296.
805. Buvat, J., *et al.* Dapoxetine for the treatment of premature ejaculation: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial in 22 countries. Eur Urol, 2009. 55: 957.
806. Verze, P., *et al.* Comparison of Treatment of Emergent Adverse Events in Men With Premature Ejaculation Treated With Dapoxetine and Alternate Oral Treatments: Results From a Large Multinational Observational Trial. J Sex Med, 2016. 13: 194.
807. Kowey, P.R., *et al.* Cardiovascular safety profile of dapoxetine during the premarketing evaluation. Drugs R D, 2011. 11: 1.
808. EMA. Priligy - Article 29 referral - Annex III - Summary of Product Characteristics, Labelling and Package Leaflet. 2012.
809. EMA. Priligy - Article 29 referral - Assessment Report for Priligy and Associated Names. 2012.
810. Mirone, V., *et al.* Results from a prospective observational study of men with premature ejaculation treated with dapoxetine or alternative care: the PAUSE study. Eur Urol, 2014. 65: 733.
811. Dresser, M.J., *et al.* Dapoxetine, a novel treatment for premature ejaculation, does not have pharmacokinetic interactions with phosphodiesterase-5 inhibitors. Int J Impot Res, 2006. 18: 104.
812. McMahon, C.G., *et al.* Efficacy and safety of dapoxetine in men with premature ejaculation and concomitant erectile dysfunction treated with a phosphodiesterase type 5 inhibitor: randomized, placebo-controlled, phase III study. J Sex Med, 2013. 10: 2312.
813. Abu El-Hamd, M., *et al.* Comparison of the clinical efficacy and safety of the on-demand use of paroxetine, dapoxetine, sildenafil and combined dapoxetine with sildenafil in treatment of patients with premature ejaculation: A randomised placebo-controlled clinical trial. Andrologia, 2018. 50.

814. Tuken, M., *et al.* Efficacy and safety of dapoxetine/sildenafil combination tablets in the treatment of men with premature ejaculation and concomitant erectile dysfunction-DAP-SPEED Study. Int J Impot Res, 2019. 31: 92.
815. Park, H.J., *et al.* Discontinuation of Dapoxetine Treatment in Patients With Premature Ejaculation: A 2-Year Prospective Observational Study. Sex Med, 2017. 5: e99.
816. Jern, P., *et al.* Antidepressant treatment of premature ejaculation: discontinuation rates and prevalence of side effects for dapoxetine and paroxetine in a naturalistic setting. Int J Impot Res, 2015. 27: 75.
817. Peng, J., *et al.* Efficacy of dapoxetine treatment in Chinese patients with premature ejaculation and possible factors affecting efficacy in the real-world practice. BMC Urol, 2020. 20: 11.
818. Borgdorff, A.J., *et al.* Ejaculation elicited by microstimulation of lumbar spinothalamic neurons. Eur Urol, 2008. 54: 449.
819. Truitt, W.A., *et al.* Identification of a potential ejaculation generator in the spinal cord. Science, 2002. 297: 1566.
820. Giuliano, F. 5-Hydroxytryptamine in premature ejaculation: opportunities for therapeutic intervention. Trends Neurosci, 2007. 30: 79.
821. Waldinger, M.D., *et al.* Paroxetine treatment of premature ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Am J Psychiatry, 1994. 151: 1377.
822. Olivier, B., *et al.* Serotonin, serotonergic receptors, selective serotonin reuptake inhibitors and sexual behaviour. Int Clin Psychopharmacol, 1998. 13 Suppl 6: S9.
823. Zhang, D., *et al.* Paroxetine in the treatment of premature ejaculation: a systematic review and meta-analysis. BMC Urol, 2019. 19: 2.
824. Waldinger, M.D. Emerging drugs for premature ejaculation. Expert Opin Emerg Drugs, 2006. 11: 99.
825. Migliorini, F., *et al.* A Double-Blind, Placebo-Controlled Parallel Group Study to Evaluate the Effect of a Single Oral Dose of 5-HT1A Antagonist GSK958108 on Ejaculation Latency Time in Male Patients Suffering From Premature Ejaculation. J Sex Med, 2021. 18: 63.
826. Waldinger, M.D. Premature ejaculation: definition and drug treatment. Drugs, 2007. 67: 547.
827. Goodman, R.E. An assessment of clomipramine (Anafranil) in the treatment of premature ejaculation. J Int Med Res, 1980. 8 Suppl 3: 53.
828. Choi, J.B., *et al.* Efficacy and Safety of On Demand Clomipramine for the Treatment of Premature Ejaculation: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Phase III Clinical Trial. J Urol, 2019. 201: 147.
829. Kim, S.W., *et al.* Tolerability and adequate therapeutic dosage of oral clomipramine for the treatment of premature ejaculation: A randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, parallel-grouped clinical study. Int J Impot Res, 2018. 30: 65.
830. Waldinger, M.D., *et al.* Effect of SSRI antidepressants on ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study with fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, and sertraline. J Clin Psychopharmacol, 1998. 18: 274.
831. Waldinger, M.D., *et al.* SSRIs and ejaculation: a double-blind, randomized, fixed-dose study with paroxetine and citalopram. J Clin Psychopharmacol, 2001. 21: 556.
832. Tanrikut, C., *et al.* Antidepressant-associated changes in semen parameters. Urology, 2007. 69: 185.e5.
833. Tanrikut, C., *et al.* Adverse effect of paroxetine on sperm. Fertil Steril, 2010. 94: 1021.
834. Koyuncu, H., *et al.* Escitalopram treatment for premature ejaculation has a negative effect on semen parameters. Int J Impot Res, 2011. 23: 257.
835. Koyuncu, H., *et al.* Deleterious effects of selective serotonin reuptake inhibitor treatment on semen parameters in patients with lifelong premature ejaculation. Int J Impot Res, 2012. 24: 171.
836. Morales, A., *et al.* A review of the current status of topical treatments for premature ejaculation. BJU Int, 2007. 100: 493.
837. Sachs, B.D., *et al.* Maintenance of erection of penile glans, but not penile body, after transection of rat cavernous nerves. J Urol, 1991. 146: 900.
838. Wieder, J.A., *et al.* Anesthetic block of the dorsal penile nerve inhibits vibratory-induced ejaculation in men with spinal cord injuries. Urology, 2000. 55: 915.
839. James, M.M.S., *et al.* Topical anaesthetics for premature ejaculation: A systematic review and meta-analysis. Sexual Health, 2016. 13: 114.
840. Pu, C., *et al.* Topical anesthetic agents for premature ejaculation: a systematic review and meta-analysis. Urology, 2013. 81: 799.
841. Liu, H., *et al.* Comparative efficacy and safety of drug treatment for premature ejaculation: A systemic review and Bayesian network meta-analysis. Andrologia, 2020: e13806.
842. Atikeler, M.K., *et al.* Optimum usage of prilocaine-lidocaine cream in premature ejaculation. Andrologia, 2002. 34: 356.
843. Busato, W., *et al.* Topical anaesthetic use for treating premature ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. BJU Int, 2004. 93: 1018.
844. Sutton, M., *et al.* Promescent Has a Cytotoxic Impact on Fresh Human Sperm In Vitro. Urology, 2018. 114: 95.
845. Porst, H., *et al.* Fortacin Spray for the Treatment of Premature Ejaculation. Urologia, 2017. 84: 1.

846. Henry, R., *et al.* TEMPE: Topical Eutectic-Like Mixture for Premature Ejaculation. Expert Opin Drug Deliv, 2008. 5: 251.
847. Dinsmore, W.W., *et al.* Topical eutectic mixture for premature ejaculation (TEMPE): a novel aerosol-delivery form of lidocaine-prilocaine for treating premature ejaculation. BJU Int, 2007. 99: 369.
848. Dinsmore, W.W., *et al.* PSD502 improves ejaculatory latency, control and sexual satisfaction when applied topically 5 min before intercourse in men with premature ejaculation: results of a phase III, multicentre, double-blind, placebo-controlled study. BJU Int, 2009. 103: 940.
849. Carson, C., *et al.* PSD502 increases ejaculatory latency, control and satisfaction: Results of a phase III, randomized, doubleblind, placebo-controlled study in the US and Europe. J Sex Med, 2010.
850. ECCR, Fortacin 150 mg/ml + 50 mg/ml cutaneous spray solution - Summary of Product Characteristcs. 2015.
851. Waldinger, M.D. Drug treatment options for premature ejaculation. Expert Opin Pharmacother, 2018. 19: 1077.
852. Wyllie, M.G., *et al.* The role of local anaesthetics in premature ejaculation. BJU Int, 2012. 110: E943.
853. Morales, A. Evolving therapeutic strategies for premature ejaculation: The search for on-demand treatment - topical versus systemic. Can Urol Assoc J, 2012. 6: 380.
854. Alghobary, M., *et al.* Oral dapoxetine versus topical lidocaine as on-demand treatment for lifelong premature ejaculation: A randomised controlled trial. Andrologia, 2020. 52: e13558.
855. Abu El-Hamd, M. Effectiveness and tolerability of lidocaine 5% spray in the treatment of lifelong premature ejaculation patients: a randomized single-blind placebo-controlled clinical trial. Int J Impot Res, 2020.
856. Frink, M.C., *et al.* Influence of tramadol on neurotransmitter systems of the rat brain. Arzneimittelforschung, 1996. 46: 1029.
857. Bar-Or, D., *et al.* A randomized double-blind, placebo-controlled multicenter study to evaluate the efficacy and safety of two doses of the tramadol orally disintegrating tablet for the treatment of premature ejaculation within less than 2 minutes. Eur Urol, 2012. 61: 736.
858. Ur Rehman, M.F., *et al.* Comparison of the Efficacy of Tramadol and Paroxetine in the Management of Premature Ejaculation. Cureus, 2020. 12: e10725.
859. Hamidi-Madani, A., *et al.* The Efficacy and Safety of On-demand Tramadol and Paroxetine Use in Treatment of Life Long Premature Ejaculation: A Randomized Double-blind Placebo-controlled Clinical Trial. J Reprod Infertil, 2018. 19: 10.
860. Gameel, T.A., *et al.* On-demand use of tramadol, sildenafil, paroxetine and local anaesthetics for the management of premature ejaculation: A randomised placebo-controlled clinical trial. Arab J Urol, 2013. 11: 392.
861. Alghobary, M., *et al.* Evaluation of tramadol on demand vs. daily paroxetine as a long-term treatment of lifelong premature ejaculation. J Sex Med, 2010. 7: 2860.
862. Lu, Y., *et al.* The Influence of Tramadol on Intravaginal Ejaculatory Latency Time and Sexual Satisfaction Score in Treating Patients With Premature Ejaculation: A Network Meta-Analysis. Am J Mens Health, 2021. 15: 15579883211057713.
863. FDA, Warning letter to William Weldon, CEO & Chairman of Johnson & Johnson, regarding Ultram-ER web advertisement. 2009.
864. Kurkar, A., *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial of “on-demand” tramadol for treatment of premature ejaculation. Urol Ann, 2015. 7: 205.
865. Kirby, E.W., *et al.* Tramadol for the management of premature ejaculation: A timely systematic review. Int J Impot Res, 2015. 27: 121.
866. Martyn St James, M., *et al.* Tramadol for premature ejaculation: a systematic review and meta-analysis. [Review]. BMC Urology, 2015. 15: 6.
867. Tan, H., *et al.* A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of “on-demand” use of tramadol vs “on-demand” use of paroxetine in the management of patients with premature ejaculation. Int J Clin Pract, 2021. 75: e14825.
868. Sharma, A.P., *et al.* Safety and efficacy of “on-demand” tramadol in patients with premature ejaculation: an updated meta-analysis. Int Braz J Urol, 2021. 47: 921.
869. McMahon, C.G., *et al.* Efficacy of sildenafil citrate (Viagra) in men with premature ejaculation. J Sex Med, 2005. 2: 368.
870. Abu El-Hamd, M. Efficacy and safety of daily use of tadalafil in treatment of patients with premature ejaculation: A randomised placebo-controlled clinical trial. Andrologia, 2018. 50: e13005.
871. Salonia, A., *et al.* A prospective study comparing paroxetine alone versus paroxetine plus sildenafil in patients with premature ejaculation. J Urol, 2002. 168: 2486.
872. Zhang, X.S., *et al.* [Comparison between sildenafil plus sertraline and sertraline alone in the treatment of premature ejaculation]. Zhonghua Nan Ke Xue, 2005. 11: 520.
873. Chen, J., *et al.* Efficacy of sildenafil as adjuvant therapy to selective serotonin reuptake inhibitor in alleviating premature ejaculation. Urology, 2003. 61: 197.
874. Polat, E.C., *et al.* Combination therapy with selective serotonin reuptake inhibitors and phosphodiesterase-5 inhibitors in the treatment of premature ejaculation. Andrologia, 2015. 47: 487.

875. Tang, W., *et al.* [Clinical efficacy of Viagra with behavior therapy against premature ejaculation]. Zhonghua Nan Ke Xue, 2004. 10: 366.
876. McMahon, C.G., *et al.* Efficacy of type-5 phosphodiesterase inhibitors in the drug treatment of premature ejaculation: a systematic review. BJU Int, 2006. 98: 259.
877. Wang, W.F., *et al.* Phosphodiesterase 5 inhibitors in the treatment of premature ejaculation. Int J Androl, 2006. 29: 503.
878. Zhang, X., *et al.* Phosphodiesterase-5 Inhibitors for Premature Ejaculation: Systematic Review and Meta-Analysis of Placebo-Controlled Trials. Am J Mens Health, 2020. 14: 1557988320916406.
879. Bai, Y., *et al.* Selective Serotonin Reuptake Inhibitors Plus Phosphodiesterase-5 Inhibitors for Premature Ejaculation: A Systematic Review and Meta-analysis. Urology, 2015. 86: 758.
880. Moudi, E., *et al.* Comparison Between Tadalafil Plus Paroxetine and Paroxetine Alone in the Treatment of Premature Ejaculation. Nephrourol Mon, 2016. 8: e32286.
881. Sun, Y., *et al.* Efficacy of Phosphodiesterase-5 Inhibitor in Men With Premature Ejaculation: A New Systematic Review and Meta-analysis. [Review]. Urology, 2015. 86: 947.
882. Men, C., *et al.* Efficacy and safety of phosphodiesterase type 5 inhibitors on primary premature ejaculation in men receiving selective serotonin reuptake inhibitors therapy: a systematic review and meta-analysis. Andrologia, 2016. 48: 978.
883. Martyn-St James, M., *et al.* Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors for Premature Ejaculation: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol Focus, 2017. 3: 119.
884. Bhat, G.S., *et al.* Effectiveness of 'on demand' silodosin in the treatment of premature ejaculation in patients dissatisfied with dapoxetine: a randomized control study. Cent European J Urol, 2016. 69: 280.
885. Sato, Y., *et al.* Silodosin versus naftopidil in the treatment of premature ejaculation: A prospective multicenter trial. Int J Urol, 2017. 24: 626.
886. Sato, Y., *et al.* Silodosin and its potential for treating premature ejaculation: a preliminary report. Int J Urol, 2012. 19: 268.
887. Tuken, M., *et al.* On-demand Modafinil Improves Ejaculation Time and Patient-reported Outcomes in Men With Lifelong Premature Ejaculation. Urology, 2016. 94: 139.
888. Sahin, S., *et al.* A Prospective Randomized Controlled Study to Compare Acupuncture and Dapoxetine for the Treatment of Premature Ejaculation. Urol Int, 2016. 97: 104.
889. Kim, J.J., *et al.* Effects of glans penis augmentation using hyaluronic acid gel for premature ejaculation. Int J Impot Res, 2004. 16: 547.
890. Kwak, T.I., *et al.* Long-term effects of glans penis augmentation using injectable hyaluronic acid gel for premature ejaculation. Int J Impot Res, 2008. 20: 425.
891. Abdallah, H., *et al.* Treatment of premature ejaculation by glans penis augmentation using hyaluronic acid gel: a pilot study. Andrologia, 2012. 44 Suppl 1: 650.
892. Alahwany, A., *et al.* Hyaluronic acid injection in glans penis for treatment of premature ejaculation: a randomized controlled cross-over study. Int J Impot Res, 2019.
893. Ahn, S.T., *et al.* Complications of glans penis augmentation. Int J Impot Res, 2019. 31: 245.
894. Clement, P., *et al.* Inhibition of ejaculation by the non-peptide oxytocin receptor antagonist GSK557296: a multi-level site of action. Br J Pharmacol, 2013. 169: 1477.
895. Shinghal, R., *et al.* Safety and efficacy of epelsiban in the treatment of men with premature ejaculation: a randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study. J Sex Med, 2013. 10: 2506.
896. Osterloh, I.H., *et al.* Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Single Oral Doses of a Novel Oxytocin Receptor Antagonist-Cligosiban-in Development for Premature Ejaculation: Three Randomized Clinical Trials in Healthy Subjects. J Sex Med, 2018. 15: 1547.
897. Wayman, C., *et al.* Cligosiban, A Novel Brain-Penetrant, Selective Oxytocin Receptor Antagonist, Inhibits Ejaculatory Physiology in Rodents. J Sex Med, 2018. 15: 1698.
898. McMahon, C., *et al.* The Oxytocin Antagonist Cligosiban Prolongs Intravaginal Ejaculatory Latency and Improves Patient-Reported Outcomes in Men with Lifelong Premature Ejaculation: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Proof-of-Concept Trial (PEPIX). J Sex Med, 2019. 16: 1178.
899. Jiang, M., *et al.* The efficacy of regular penis-root masturbation, versus Kegel exercise in the treatment of primary premature ejaculation: A quasi-randomised controlled trial. Andrologia, 2020. 52: e13473.
900. Shechter, A., *et al.* Transcutaneous functional electrical stimulation-a novel therapy for premature ejaculation: results of a proof of concept study. Int J Impot Res, 2020. 32: 440.
901. Uribe, O.L., *et al.* Transcutaneous electric nerve stimulation to treat patients with premature ejaculation: phase II clinical trial. Int J Impot Res, 2020. 32: 434.
902. Joshi, A.M., *et al.* Role of Yoga in the Management of Premature Ejaculation. World J Mens Health, 2020. 38: 495.
903. Rowland, D.L., *et al.* Moving Toward Empirically Based Standardization in the Diagnosis of Delayed Ejaculation. J Sex Med, 2020. 17: 1896.

904. Shin, D.H., *et al.* The Evaluation and Treatment of Delayed Ejaculation. Sexual Medicine Reviews, 2014. 2: 121.
905. Abdel-Hamid, I.A., *et al.* Delayed Ejaculation: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. World J Mens Health, 2018. 36: 22.
906. Morgentaler, A., *et al.* Delayed Ejaculation and Associated Complaints: Relationship to Ejaculation Times and Serum Testosterone Levels. J Sex Med, 2017. 14: 1116.
907. Paduch, D.A., *et al.* Clinical and Demographic Correlates of Ejaculatory Dysfunctions Other Than Premature Ejaculation: A Prospective, Observational Study. J Sex Med, 2015. 12: 2276.
908. Butcher, M.J., *et al.*, Treatment of Delayed Ejaculation, In: The Textbook of Clinical Sexual Medicine, W.W. IsHak, Editor. 2017, Springer International Publishing: Cham.
909. Rowland, D., *et al.* Disorders of orgasm and ejaculation in men. J Sex Med, 2010. 7: 1668.
910. Carvalheira, A., *et al.* Individual and Relationship Factors Associated With the Self-Identified Inability to Experience Orgasm in a Community Sample of Heterosexual Men From Three European Countries. J Sex Marital Ther, 2016. 42: 257.
911. Althof, S.E. Psychological interventions for delayed ejaculation/orgasm. Int J Impot Res, 2012. 24: 131.
912. Butcher, M.J., *et al.* How is delayed ejaculation defined and treated in North America? Andrology, 2015. 3: 626.
913. Nelson, C.J., *et al.* Assessment of penile vibratory stimulation as a management strategy in men with secondary retarded orgasm. Urology, 2007. 69: 552.
914. Soler, J.M., *et al.* Midodrine improves orgasm in spinal cord-injured men: the effects of autonomic stimulation. J Sex Med, 2008. 5: 2935.
915. Geboes, K., *et al.* Primary anejaculation: diagnosis and therapy. Feril Steril, 1975. 26: 1018.
916. Ohl, D.A., *et al.* Anejaculation and retrograde ejaculation. Urol Clin North Am, 2008. 35: 211.
917. Brindley, G.S. Reflex ejaculation under vibratory stimulation in paraplegic men. Paraplegia, 1981. 19: 299.
918. Schatte Edward, C., *et al.* Treatment of infertility due to anejaculation in the male with electroejaculation and intracytoplasmic sperm injection. J Urol, 2000. 163: 1717.
919. Esteves, S.C., *et al.* An update on sperm retrieval techniques for azoospermic males. Clinics (Sao Paulo), 2013. 68 Suppl 1: 99.
920. Maurer, C.A., *et al.* Total mesorectal excision preserves male genital function compared with conventional rectal cancer surgery. Br J Surg, 2001. 88: 1501.
921. Parnham, A., *et al.* Retrograde ejaculation, painful ejaculation and hematospermia. Transl Androl Urol, 2016. 5: 592.
922. Edwards, A. Chronic disease of the colliculus seminalis. Brit Med J, 1909. 2: 1672.
923. Grosse, A.B. Remarks on Impotentia Cocundi and Sexual Neurasthenia and Their Treatment. California State J Med, 1911. 9: 25.
924. Irwin, W.K. Pain in genito-urinary affections: Its Variations and their Interpretation. Brit Med J, 1922. 2: 457.
925. Tran, C.N., *et al.* Sexual dysfunction in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. World J Urol, 2013. 31: 741.
926. Kleinberg, L., *et al.* Treatment-related symptoms during the first year following transperineal 125I prostate implantation. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1994. 28: 985.
927. Walz, J., *et al.* Ejaculatory disorders may affect screening for prostate cancer. J Urol, 2007. 178: 232.
928. Koeman, M., *et al.* Orgasm after radical prostatectomy. British J Urol, 1996. 77: 861.
929. Matsushita, K., *et al.* The evolution of orgasmic pain (dysorgasmia) following radical prostatectomy. J Sex Med, 2012. 9: 1454.
930. Merrick, G.S., *et al.* Short-term sexual function after prostate brachytherapy. Int J Cancer, 2001. 96: 313.
931. Butler, J.D., *et al.* Painful ejaculation after inguinal hernia repair. J Royal Soc Med, 1998. 91: 432.
932. Aizenberg, D., *et al.* Painful ejaculation associated with antidepressants in four patients. J Clin Psych, 1991. 52: 461.
933. Kulik, F.A., *et al.* Case report of painful ejaculation as a side effect of amoxapine. Am J Psych, 1982. 139: 234.
934. Michael, A. Venlafaxine-induced painful ejaculation. Br J Psychiatry, 2000. 177: 282.
935. Lange, W.R., *et al.* Can ciguatera be a sexually transmitted disease? J Toxicol Clin Toxicol, 1989. 27: 193.
936. Senthilkumaran, S., *et al.* Painful ejaculation. Something fishy. Saudi Med J, 2010. 31: 451.
937. Kaplan, H.S. Post-ejaculatory pain syndrome. J Sex Marital Ther, 1993. 19: 91.
938. Demyttenaere, K., *et al.* Painful ejaculation and urinary hesitancy in association with antidepressant therapy: relief with tamsulosin. Eur Neuropsychopharmacol, 2002. 12: 337.
939. Jordi, P., *et al.* Management of ejaculation pain with topiramate: a case report. Clin J Pain, 2004. 20: 368.
940. Cornel, E.B., *et al.* The effect of biofeedback physical therapy in men with Chronic Pelvic Pain Syndrome Type III. Eur Urol, 2005. 47: 607.
941. Tuhkanen, K., *et al.* Sexual function of LUTS patients before and after neodymium laser prostatectomy and transurethral resection of prostate. A prospective, randomized trial. Urologia Internationalis, 2004. 73: 137.
942. Krause, W. Transurethral resection of the ejaculatory ducts for treating ejaculatory symptoms. BJU international, 2005. 96: 1145.
943. Giuliano, F., *et al.* Physiology of ejaculation: emphasis on serotonergic control. Eur Urol, 2005. 48: 408.

944. Proctor, K.G., *et al.* The effect of sympathomimetic drugs on post-lymphadenectomy aspermia. J Urol, 1983. 129: 837.
945. Gilja, I., *et al.* Retrograde ejaculation and loss of emission: possibilities of conservative treatment. Eur Urol, 1994. 25: 226.
946. Hotchkiss, R.S., *et al.* Artificial insemination with semen recovered from the bladder. Feril Steril, 1954. 6: 37.
947. Templeton, A., *et al.* Successful circumvention of retrograde ejaculation in an infertile diabetic man. Case report. Br J Obstet Gynaecol, 1982. 89: 1064.
948. Crich, J.P., *et al.* Infertility in men with retrograde ejaculation: the action of urine on sperm motility, and a simple method for achieving antegrade ejaculation. Feril Steril, 1978. 30: 572.
949. Jenkins, L.C., *et al.* Delayed orgasm and anorgasmia. Feril Steril, 2015. 104: 1082.
950. Calabrò, R.S., *et al.* Anorgasmia during pregabalin add-on therapy for partial seizures. Epileptic Disord, 2013. 15: 358.
951. McMahon, C.G., *et al.* Standard operating procedures in the disorders of orgasm and ejaculation. The J Sex Med, 2013. 10: 204.
952. McCormick, S., *et al.* Reversal of fluoxetine-induced anorgasmia by cyproheptadine in two patients. J Clin Psych, 1990. 51: 383.
953. Balon, R. Intermittent amantadine for fluoxetine-induced anorgasmia. J Sex Marital Ther, 1996. 22: 290.
954. Balogh, S., *et al.* Treatment of fluoxetine-induced anorgasmia with amantadine. J Clin Psych, 1992. 53: 212.
955. Price, J., *et al.* Treatment of clomipramine-induced anorgasmia with yohimbine: a case report. J Clin Psych, 1990. 51: 32.
956. Jacobsen, F.M. Fluoxetine-induced sexual dysfunction and an open trial of yohimbine. J Clin Psych, 1992. 53: 119.
957. Ashton, A.K., *et al.* Bupropion as an antidote for serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction. J Clin Psych, 1998. 59: 112.
958. Kumar, P., *et al.* Haematospermia - a systematic review. Ann R Coll Surg Engl, 2006. 88: 339.
959. Ahmad, I., *et al.* Hemospermia. J Urol, 2007. 177: 1613.
960. Efesoy, O., *et al.* Hematospermia is rarely related to genitourinary cancer: lessons learned from 15 years of experience with 342 cases. Int J Impot Res, 2020.
961. Akhter, W., *et al.* Should every patient with hematospermia be investigated? A critical review. Central European J Urol, 2013. 66: 79.
962. Hosseinzadeh, K., *et al.* ACR Appropriateness Criteria((R)) Hematospermia. J Am Coll Radiol, 2017. 14: S154.
963. Bhaduri, S., *et al.* Haematospermia associated with malignant hypertension. Sexually Transmitted Infections, 1999. 75: 200.
964. Close, C.F., *et al.* The association between haemospermia and severe hypertension. Postgrad Med J, 1991. 67: 157.
965. Bamberger, E., *et al.* Detection of sexually transmitted pathogens in patients with hematospermia. Israel Med Ass J: IMAJ, 2005. 7: 224.
966. Munkel witz, R., *et al.* Current perspectives on hematospermia: a review. J Androl, 1997. 18: 6.
967. Cho, I.R., *et al.* Magnetic resonance imaging in hemospermia. J Urol, 1997. 157: 258.
968. Lencioni, R., *et al.* Endorectal coil MR imaging findings in hemospermia. Magma (New York, N.Y.), 1999. 8: 91.
969. Li, Y.-F., *et al.* Imaging diagnosis, transurethral endoscopic observation, and management of 43 cases of persistent and refractory hematospermia. J Androl, 2012. 33: 906.
970. Cui, Z.-Q., *et al.* [Transurethral seminal vesiculoscopy combined with finasteride for recurrent hematospermia]. Zhonghua Nan Ke Xue, 2014. 20: 536.
971. Liu, Z.-Y., *et al.* Transurethral seminal vesiculoscopy in the diagnosis and treatment of persistent or recurrent hemospermia: a single-institution experience. Asian J Androl, 2009. 11: 566.
972. Xing, C., *et al.* Prospective trial comparing transrectal ultrasonography and transurethral seminal vesiculoscopy for persistent hematospermia. Int J Urol, 2012. 19: 437.
973. Lowell, D.M., *et al.* Melanospermia: a hitherto undescribed entity. J Urol, 1966. 95: 407.
974. Smith, G.W., *et al.* Melanospermia: an unusual presentation of malignant melanoma. J Urol, 1973. 110: 314.
975. Manohar, T., *et al.* Transrectal ultrasound- and fluoroscopic-assisted transurethral incision of ejaculatory ducts: a problem-solving approach to nonmalignant hematospermia due to ejaculatory duct obstruction. J Endourol, 2008. 22: 1531.
976. Fuse, H., *et al.* Transurethral incision for hematospermia caused by ejaculatory duct obstruction. Archives of Andrology, 2003. 49: 433.
977. Mittal, P.K., *et al.* Hematospermia Evaluation at MR Imaging. Radiographics, 2016. 36: 1373.
978. Suh, Y., *et al.* Etiologic classification, evaluation, and management of hematospermia. Transl Androl Urol, 2017. 6: 959.
979. WHO, International statistical classification of diseases and related health problems. Vol. 1. 2004.
980. McCabe, M.P., *et al.* Definitions of Sexual Dysfunctions in Women and Men: A Consensus Statement From the Fourth International Consultation on Sexual Medicine 2015. J Sex Med, 2016. 13: 135.

981. Meissner, V.H., *et al.* Factors Associated with Low Sexual Desire in 45-Year-Old Men: Findings from the German Male Sex-Study. J Sex Med, 2019. 16: 981.
982. Levine, S.B. The nature of sexual desire: a clinician's perspective. Arch Sex Behav, 2003. 32: 279.
983. Rubio-Aurioles, E., *et al.* Standard operational procedures for low sexual desire in men. J Sex Med, 2013. 10: 94.
984. Nimbi, F.M., *et al.* Male Sexual Desire: An Overview of Biological, Psychological, Sexual, Relational, and Cultural Factors Influencing Desire. Sex Med Rev, 2020. 8: 59.
985. Carvalho, J., *et al.* Predictors of men's sexual desire: the role of psychological, cognitive-emotional, relational, and medical factors. J Sex Res, 2011. 48: 254.
986. Carvalho, J., *et al.* Gender issues and sexual desire: the role of emotional and relationship variables. J Sex Med, 2010. 7: 2469.
987. Vowels, L.M., *et al.* Uncovering the Most Important Factors for Predicting Sexual Desire Using Explainable Machine Learning. J Sex Med, 2021. 18: 1198.
988. Mark, K.P., *et al.* Maintaining Sexual Desire in Long-Term Relationships: A Systematic Review and Conceptual Model. J Sex Res, 2018. 55: 563.
989. Deziel, J., *et al.* Anxiety, Dispositional Mindfulness, and Sexual Desire in Men Consulting in Clinical Sexology: A Mediational Model. J Sex Marital Ther, 2018. 44: 513.
990. Dewitte, M., *et al.* Sexual Desire Discrepancy: A Position Statement of the European Society for Sexual Medicine. Sex Med, 2020. 8: 121.
991. Zitzmann, M., *et al.* Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. J Clin Endocrinol Metab, 2006. 91: 4335.
992. Meuleman, E.J., *et al.* Hypoactive sexual desire disorder: an underestimated condition in men. BJU Int, 2005. 95: 291.
993. Dei, M., *et al.* Sex steroids and libido. Eur J Contracept Reprod Health Care, 1997. 2: 253.
994. Spector, I.P., *et al.* The sexual desire inventory: development, factor structure, and evidence of reliability. J Sex Marital Ther, 1996. 22: 175.
995. Kennedy, S.H., *et al.* Sexual dysfunction before antidepressant therapy in major depression. J Affect Disord, 1999. 56: 201.
996. Isidori, A.M., *et al.* Effects of testosterone on sexual function in men: results of a meta-analysis. Clin Endocrinol (Oxf), 2005. 63: 381.
997. Corona, G., *et al.* Effect of hyperprolactinemia in male patients consulting for sexual dysfunction. J Sex Med, 2007. 4: 1485.
998. Nobre, P.J., *et al.*, Principles and Practice of Sex Therapy: Sixth Edition - Low sexual desire in men., ed. Kathryn S. K. Hall. & Y.M. Binik. 2020, New York.
999. Jannini, E.A., *et al.* Couplepause: A New Paradigm in Treating Sexual Dysfunction During Menopause and Andropause. Sex Med Rev, 2018. 6: 384.
1000. Wang, A.T., *et al.* Treatment of hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis. Syst Rev, 2012. 1: 33.
1001. Cuijpers, P., *et al.* The contribution of active medication to combined treatments of psychotherapy and pharmacotherapy for adult depression: a meta-analysis. Acta Psychiatr Scand, 2010. 121: 415.
1002. Yachia, D., *et al.* The incidence of congenital penile curvature. J Urol, 1993. 150: 1478.
1003. Montag, S., *et al.* Abnormalities of penile curvature: chordee and penile torsion. Sci World J, 2011. 11: 1470.
1004. Baskin, L.S., *et al.* Penile curvature. Urology, 1996. 48: 347.
1005. Menon, V., *et al.* Do adult men with untreated ventral penile curvature have adverse outcomes? J Pediatr Urol, 2016. 12: 31.e1.
1006. Hayashi, Y., *et al.* Can spongioplasty prevent fistula formation and correct penile curvature in TIP urethroplasty for hypospadias? Urology, 2013. 81: 1330.
1007. Akbulut, F., *et al.* Neurovascular bundle dissection for Nesbit procedure in congenital penile curvature patients: Medial or lateral? Asian J Androl, 2014. 16: 442.
1008. Alei, G., *et al.* New surgical technique for ventral penile curvature without circumcision. BJU International, 2014. 113: 968.
1009. Bhat, A., *et al.* Correlation of severity of penile torsion with type of hypospadias & ventral penile curvature and their management. African J Urol, 2015. 21: 111.
1010. Cantoro, U., *et al.* Plication corporoplasty for congenital penile curvature: our results with long-term follow-up. Int Urol Nephrol, 2014. 46: 1741.
1011. Chung, P.H., *et al.* Dorsal plication without degloving is safe and effective for correcting ventral penile deformities. Urology, 2014. 84: 1228.
1012. Golomb, D., *et al.* Long-term Results of Ventral Penile Curvature Repair in Childhood. Urology, 2018. 112: 161.
1013. Perdzynski, W., *et al.* Three anatomical levels: Possibilities to decrease invasiveness of reconstructive surgery for congenital penile curvature. Central European J Urol, 2017. 70: 280.
1014. Schlomer, B.J. Correction of Residual Ventral Penile Curvature After Division of the Urethral Plate in the First Stage of a 2-Stage Proximal Hypospadias Repair. Curr Urol Rep, 2017. 18: 13.

1015. Seo, S., *et al.* Correction of penile ventral curvature in patients with minor or no hypospadias: a single surgeon's experience of 43 cases. Pediatr Surg Int, 2016. 32: 975.
1016. Shaeer, O., *et al.* Shaeer's Corporal Rotation III: Shortening-Free Correction of Congenital Penile Curvature - The Noncorporotomy Technique. Eur Urol, 2016. 69: 129.
1017. Shaeer, O. Shaeer's corporal rotation for length-preserving correction of penile curvature: modifications and 3-year experience. J Sex Med, 2008. 5: 2716.
1018. Shaeer, O. Trans-corporal incision of Peyronie's plaques. J Sex Med, 2011. 8: 589.
1019. Shaeer, O. Shaeer's Corporal Rotation. J Sex Med, 2010. 7: 16.
1020. Chung, E., *et al.* Prevalence of penile curvature: a population-based cross-sectional study in metropolitan and rural cities in Australia. BJU International, 2018. 122: 42.
1021. Arafa, M., *et al.* The prevalence of Peyronie's disease in diabetic patients with erectile dysfunction. Int J Impot Res, 2007. 19: 213.
1022. Kumar, B., *et al.* A clinico-aetiological and ultrasonographic study of Peyronie's disease. Sex Health, 2006. 3: 113.
1023. La Pera, G., *et al.* Peyronie's disease: prevalence and association with cigarette smoking. A multicenter population-based study in men aged 50-69 years. Eur Urol, 2001. 40: 525.
1024. Lindsay, M.B., *et al.* The incidence of Peyronie's disease in Rochester, Minnesota, 1950 through 1984. J Urol, 1991. 146: 1007.
1025. Mulhall, J.P., *et al.* Subjective and objective analysis of the prevalence of Peyronie's disease in a population of men presenting for prostate cancer screening. J Urol, 2004. 171: 2350.
1026. Rhoden, E.L., *et al.* Prevalence of Peyronie's disease in men over 50-y-old from Southern Brazil. Int J Impot Res, 2001. 13: 291.
1027. Schwarzer, U., *et al.* The prevalence of Peyronie's disease: results of a large survey. BJU Int, 2001. 88: 727.
1028. Sommer, F., *et al.* Epidemiology of Peyronie's disease. Int J Impot Res, 2002. 14: 379.
1029. Kadioglu, A., *et al.* A Population-Based Study of Peyronie's Disease in Turkey: Prevalence and Related Comorbidities. Sex Med, 2020. 8: 679.
1030. Segundo, A., *et al.* Prevalence, Risk Factors, and Erectile Dysfunction Associated With Peyronie's Disease Among Men Seeking Urological Care. Sex Med, 2020. 8: 230.
1031. Stuntz, M., *et al.* The Prevalence of Peyronie's Disease in the United States: A Population-Based Study. PLoS One, 2016. 11: e0150157.
1032. Tefekli, A., *et al.* Peyronie's disease in men under age 40: characteristics and outcome. Int J Impot Res, 2001. 13: 18.
1033. Levine, L.A., *et al.* Peyronie disease in younger men: characteristics and treatment results. J Androl, 2003. 24: 27.
1034. Devine, C.J., Jr., *et al.* Proposal: trauma as the cause of the Peyronie's lesion. J Urol, 1997. 157: 285.
1035. Gonzalez-Cadavid, N.F., *et al.* Mechanisms of Disease: new insights into the cellular and molecular pathology of Peyronie's disease. Nat Clin Pract Urol, 2005. 2: 291.
1036. Jarow, J.P., *et al.* Penile trauma: an etiologic factor in Peyronie's disease and erectile dysfunction. J Urol, 1997. 158: 1388.
1037. Herati, A.S., *et al.* The Genetic Basis of Peyronie Disease: A Review. Sex Med Rev, 2016. 4: 85.
1038. Gabrielsen, J.S. Peyronie's disease: is it genetic or not? Transl Androl Urol, 2020. 9: S262.
1039. Ventimiglia, E., *et al.* Peyronie's disease and autoimmunity-a real-life clinical study and comprehensive review. J Sex Med, 2015. 12: 1062.
1040. Kadioglu, A., *et al.* A retrospective review of 307 men with Peyronie's disease. J Urol, 2002. 168: 1075.
1041. Rhoden, E.L., *et al.* A cross-sectional study for the analysis of clinical, sexual and laboratory conditions associated to Peyronie's disease. J Sex Med, 2010. 7: 1529.
1042. Cavallini, G., *et al.* Association between Peyronie disease and low serum testosterone levels: detection and therapeutic considerations. J Androl, 2012. 33: 381.
1043. Bjekic, M.D., *et al.* Risk factors for Peyronie's disease: a case-control study. BJU Int, 2006. 97: 570.
1044. Carrieri, M.P., *et al.* A case-control study on risk factors for Peyronie's disease. J Clin Epidemiol, 1998. 51: 511.
1045. Deveci, S., *et al.* Defining the clinical characteristics of Peyronie's disease in young men. J Sex Med, 2007. 4: 485.
1046. Shindel, A.W., *et al.* Prevalence of Peyronie's Disease-Like Symptoms in Men Presenting With Dupuytren Contractures. Sex Med, 2017. 5: e135.
1047. Mohede, D.C.J., *et al.* Prevalence of Peyronie and Ledderhose Diseases in a Series of 730 Patients with Dupuytren Disease. Plast Reconstr Surg, 2020. 145: 978.
1048. Ralph, D., *et al.* The management of Peyronie's disease: evidence-based 2010 guidelines. J Sex Med, 2010. 7: 2359.
1049. Gelbard, M.K., *et al.* The natural history of Peyronie's disease. J Urol, 1990. 144: 1376.
1050. Mulhall, J.P., *et al.* An analysis of the natural history of Peyronie's disease. J Urol, 2006. 175: 2115.
1051. Berookhim, B.M., *et al.* Deformity stabilization and improvement in men with untreated Peyronie's disease. BJU Int, 2014. 113: 133.
1052. Pryor, J.P., *et al.* Clinical presentations of Peyronie's disease. Int J Impot Res, 2002. 14: 414.

1053. Nelson, C.J., *et al.* The chronology of depression and distress in men with Peyronie's disease. J Sex Med, 2008. 5: 1985.
1054. Hellstrom, W.J., *et al.* Bother and distress associated with Peyronie's disease: validation of the Peyronie's disease questionnaire. J Urol, 2013. 190: 627.
1055. Russo, G.I., *et al.* Clinical Efficacy of Injection and Mechanical Therapy for Peyronie's Disease: A Systematic Review of the Literature. Eur Urol, 2018. 74: 767.
1056. Masterson, T.A., *et al.* Characteristics predictive of response to collagenase clostridium histolyticum for Peyronie's disease: a review of the literature. World J Urol, 2019.
1057. Chung, E., *et al.* Evidence-Based Management Guidelines on Peyronie's Disease. J Sex Med, 2016. 13: 905.
1058. Bekos, A., *et al.* The natural history of Peyronie's disease: an ultrasonography-based study. Eur Urol, 2008. 53: 644.
1059. Greenfield, J.M., *et al.* Factors affecting the loss of length associated with tunica albuginea plication for correction of penile curvature. J Urol, 2006. 175: 238.
1060. Liguori, G., *et al.* Objective measurements of the penile angulation are significantly different than self-estimated magnitude among patients with penile curvature. Int Braz J, 2018. 44: 555.
1061. Habous, M., *et al.* Outcomes of variation in technique and variation in accuracy of measurement in penile length measurement. Int J Impot Res, 2018. 30: 21.
1062. Levine, L.A., *et al.* Establishing a standardized evaluation of the man with Peyronie's disease. Int J Impot Res, 2003. 15 Suppl 5: S103.
1063. Ozmez, A., *et al.* The Effectiveness of 3-D Computed Tomography in the Evaluation of Penile Deformities in Patients With Peyronie's Disease: A Pilot Study. Sex Med, 2019. 7: 311.
1064. Hauck, E.W., *et al.* Diagnostic value of magnetic resonance imaging in Peyronie's disease--a comparison both with palpation and ultrasound in the evaluation of plaque formation. Eur Urol, 2003. 43: 293.
1065. Nguyen, H.M.T., *et al.* Safety and Efficacy of Collagenase Clostridium histolyticum in the Treatment of Acute-Phase Peyronie's Disease. J Sex Med, 2017. 14: 1220.
1066. Gholami, S.S., *et al.* Peyronie's disease: a review. J Urol, 2003. 169: 1234.
1067. Kadioglu, A., *et al.* Color Doppler ultrasound assessment of penile vascular system in men with Peyronie's disease. Int J Impot Res, 2000. 12: 263.
1068. Dean, R.C., *et al.* Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. Urol Clin North Am, 2005. 32: 379.
1069. McCauley, J.F., *et al.* Diagnostic utility of penile ultrasound in Peyronie's disease. World J Urol, 2020. 38: 263.
1070. Porst, H., *et al.* Standards for clinical trials in male sexual dysfunctions. J Sex Med, 2010. 7: 414.
1071. Muller, A., *et al.* Peyronie's disease intervention trials: methodological challenges and issues. J Sex Med, 2009. 6: 848.
1072. Nehra, A., *et al.* Peyronie's Disease: AUA Guideline. J Urol, 2015. 194: 745.
1073. Bella, A.J., *et al.* 2018 Canadian Urological Association guideline for Peyronie's disease and congenital penile curvature. Can Urol Assoc J, 2018. 12: E197.
1074. Dahm, P., *et al.* Moving from Consensus- to Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for Peyronie's Disease. J Sex Med, 2017. 14: 170.
1075. Safarinejad, M.R., *et al.* A double-blind placebo-controlled study of the efficacy and safety of pentoxifylline in early chronic Peyronie's disease. BJU Int, 2010. 106: 240.
1076. Safarinejad, M.R., *et al.* Retraction statement: A double-blind placebo-controlled study of the efficacy and safety of pentoxifylline in early chronic Peyronie's disease. BJU Int, 2015. 115: E10.
1077. Ferrini, M.G., *et al.* Effects of long-term vardenafil treatment on the development of fibrotic plaques in a rat model of Peyronie's disease. BJU Int, 2006. 97: 625.
1078. Valente, E.G., *et al.* L-arginine and phosphodiesterase (PDE) inhibitors counteract fibrosis in the Peyronie's fibrotic plaque and related fibroblast cultures. Nitric Oxide, 2003. 9: 229.
1079. Ilg, M.M., *et al.* Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors and Selective Estrogen Receptor Modulators Can Prevent But Not Reverse Myofibroblast Transformation in Peyronie's Disease. J Sex Med, 2020. 17: 1848.
1080. Chung, E., *et al.* The role of PDE5 inhibitors in penile septal scar remodeling: assessment of clinical and radiological outcomes. J Sex Med, 2011. 8: 1472.
1081. Ozturk, U., *et al.* Effects of sildenafil treatment on patients with Peyronie's disease and erectile dysfunction. Ir J Med Sci, 2014. 183: 449.
1082. Mulhall, J.P., *et al.* Peyronie's disease cell culture models: phenotypic, genotypic and functional analyses. Int J Impot Res, 2002. 14: 397.
1083. Roth, M., *et al.* Ca2+ channel blockers modulate metabolism of collagens within the extracellular matrix. Proc Natl Acad Sci U S A, 1996. 93: 5478.
1084. Favilla, V., *et al.* Evaluation of intralesional injection of hyaluronic acid compared with verapamil in Peyronie's disease: preliminary results from a prospective, double-blinded, randomized study. Andrology, 2017. 5: 771.
1085. Abern, M.R., *et al.* Combination of penile traction, intralesional verapamil, and oral therapies for Peyronie's disease. J Sex Med, 2012. 9: 288.

1086. Rehman, J., *et al.* Use of intralesional verapamil to dissolve Peyronie's disease plaque: a long-term single-blind study. Urology, 1998. 51: 620.
1087. Soh, J., *et al.* Nicardipine vs. saline injection as treatment for Peyronie's disease: a prospective, randomized, single-blind trial. J Sex Med, 2010. 7: 3743.
1088. Toscano, L., Jr., *et al.* A prospective, randomized, single - blind study comparing intraplaque injection of thiocolchicine and verapamil in Peyronie's Disease: a pilot study. Int Braz J Urol, 2016. 42: 1005.
1089. Shirazi, M., *et al.* Effect of intralesional verapamil for treatment of Peyronie's disease: a randomized single-blind, placebo-controlled study. Int Urol Nephrol, 2009. 41: 467.
1090. Gelbard, M.K., *et al.* The use of collagenase in the treatment of Peyronie's disease. J Urol, 1985. 134: 280.
1091. Ehrlich, H.P. Scar contracture: cellular and connective tissue aspects in Peyronie's disease. J Urol, 1997. 157: 316.
1092. Gelbard, M.K., *et al.* Collagenase versus placebo in the treatment of Peyronie's disease: a double-blind study. J Urol, 1993. 149: 56.
1093. Jordan, G.H. The use of intralesional clostridial collagenase injection therapy for Peyronie's disease: a prospective, single-center, non-placebo-controlled study. J Sex Med, 2008. 5: 180.
1094. EMA, Assessement Report - Xiapex (Collagenase Clostridium Histolyticum). 2014.
1095. Russo, G.I., *et al.* Comparative Effectiveness of Intralesional Therapy for Peyronie's Disease in Controlled Clinical Studies: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. J Sex Med, 2019. 16: 289.
1096. Lipshultz, L.I., *et al.* Clinical efficacy of collagenase Clostridium histolyticum in the treatment of Peyronie's disease by subgroup: results from two large, double-blind, randomized, placebo-controlled, phase III studies. BJU Int, 2015. 116: 650.
1097. Gelbard, M., *et al.* Clinical efficacy, safety and tolerability of collagenase clostridium histolyticum for the treatment of peyronie disease in 2 large double-blind, randomized, placebo controlled phase 3 studies. J Urol, 2013. 190: 199.
1098. Levine, L.A., *et al.* Clinical safety and effectiveness of collagenase clostridium histolyticum injection in patients with Peyronie's disease: a phase 3 open-label study. J Sex Med, 2015. 12: 248.
1099. Ziegelmann, M.J., *et al.* Restoration of Penile Function and Patient Satisfaction with Intralesional Collagenase Clostridium Histolyticum Injection for Peyronie's Disease. J Urol, 2016. 195: 1051.
1100. Yang, K.K., *et al.* Peyronie's Disease and Injectable Collagenase Clostridium histolyticum: Safety, Efficacy, and Improvements in Subjective Symptoms. Urology, 2016. 94: 143.
1101. Anaissie, J., *et al.* Impact of Number of Cycles of Collagenase Clostridium Histolyticum on Outcomes in Patients With Peyronie's Disease. Urology, 2017. 100: 125.
1102. Abdel Raheem, A., *et al.* Safety and effectiveness of collagenase clostridium histolyticum in the treatment of Peyronie's disease using a new modified shortened protocol. BJU Int, 2017. 120: 717.
1103. Capece, M., *et al.* Collagenase clostridium histolyticum for the treatment of Peyronie's disease: a prospective Italian multicentric study. Andrology, 2018. 6: 564.
1104. Cocci, A., *et al.* Predictors of treatment success after collagenase Clostridium histolyticum injection for Peyronie's disease: development of a nomogram from a multicentre single-arm, non-placebo controlled clinical study. BJU Int, 2018. 122: 680.
1105. Carson, C.C., 3rd, *et al.* Analysis of the clinical safety of intralesional injection of collagenase Clostridium histolyticum (CCH) for adults with Peyronie's disease (PD). BJU Int, 2015. 116: 815.
1106. El-Khatib, F.M., *et al.* Management of Peyronie's disease with collagenase Clostridium histolyticum in the acute phase. World J Urol, 2020. 38: 299.
1107. Cocci, A., *et al.* Efficacy of Collagenase Clostridium histolyticum (Xiapex(®)) in Patients with the Acute Phase of Peyronie's Disease. Clin Drug Investig, 2020. 40: 583.
1108. Nguyen, H.M.T., *et al.* Safety and Efficacy of Collagenase Clostridium histolyticum in the Treatment of Acute Phase Peyronie's Disease: A Multi-institutional Analysis. Urology, 2020. 145: 147.
1109. Duncan, M.R., *et al.* Regulation of the proliferation and biosynthetic activities of cultured human Peyronie's disease fibroblasts by interferons-alpha, -beta and -gamma. Scand J Urol Nephrol, 1991. 25: 89.
1110. Hellstrom, W.J., *et al.* Single-blind, multicenter, placebo controlled, parallel study to assess the safety and efficacy of intralesional interferon alpha-2B for minimally invasive treatment for Peyronie's disease. J Urol, 2006. 176: 394.
1111. Kendirci, M., *et al.* The impact of intralesional interferon alpha-2b injection therapy on penile hemodynamics in men with Peyronie's disease. J Sex Med, 2005. 2: 709.
1112. Stewart, C.A., *et al.* Intralesional Injection of Interferon-alpha2b Improves Penile Curvature in Men with Peyronie's Disease Independent of Plaque Location. J Urol, 2015. 194: 1704.
1113. Cipollone, G., *et al.* [Betamethasone versus placebo in Peyronie's disease]. Arch Ital Urol Androl, 1998. 70: 165.
1114. Desanctis, P.N., *et al.* Steroid injection therapy for Peyronie's disease: a 10-year summary and review of 38 cases. J Urol, 1967. 97: 114.
1115. Gennaro, R., *et al.* Intralesional hyaluronic acid: an innovative treatment for Peyronie's disease. Int Urol Nephrol, 2015. 47: 1595.

1116. Zucchi, A., *et al.* Intralesional Injection of Hyaluronic Acid in Patients Affected With Peyronie's Disease: Preliminary Results From a Prospective, Multicenter, Pilot Study. Sex Med, 2016. 4: e83.
1117. Cocci, A., *et al.* Comparison of Intralesional Hyaluronic Acid vs. Verapamil for the Treatment of Acute Phase Peyronie's Disease: A Prospective, Open-Label Non-Randomized Clinical Study. World J Mens Health, 2021. 39: 352.
1118. Cai, T., *et al.* Oral Administration and Intralesional Injection of Hyaluronic Acid Versus Intralesional Injection Alone in Peyronie's Disease: Results from a Phase III Study. World J Mens Health, 2021. 39: 526.
1119. Munoz-Rangel, C.A., *et al.* Minimally Invasive Therapy Using Intralesional OnabotulinumtoxinA in Peyronie's Disease. Urol J, 2015. 12: 2105.
1120. Culha, M.G., *et al.* The Effect of Platelet-Rich Plasma on Peyronie's Disease in Rat Model. Urol Int, 2019. 102: 218.
1121. Virag, R., *et al.* A New Treatment of Lapeyronie's Disease by Local Injections of Plasma Rich Platelets (PRP) and Hyaluronic Acid. Preliminary Results. e-Mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie, 2014. 13: 96. [No abstract available].
1122. Virag R, *et al.* Evaluation of the benefit of using a combination of autologous platelet rich- plasma and hyaluronic acid for the treatment of Peyronie's disease. Sex Health Issues, 2017. 1: 1.
1123. Marcovici, I. PRP and Correction of Penile Curvature (Peyronie's Disease). Am J Cosmetic Surg, 2019. 36: 117.
1124. Notsek, M., *et al.* PO-01-083 Platelet-rich plasma therapy of Peyronie's disease. The J Sex Med, 2019. 16: S70.
1125. Montorsi, F., *et al.* Transdermal electromotive multi-drug administration for Peyronie's disease: preliminary results. J Androl, 2000. 21: 85.
1126. Di Stasi, S.M., *et al.* Transdermal electromotive administration of verapamil and dexamethasone for Peyronie's disease. BJU Int, 2003. 91: 825.
1127. Greenfield, J.M., *et al.* Verapamil versus saline in electromotive drug administration for Peyronie's disease: a double-blind, placebo controlled trial. J Urol, 2007. 177: 972.
1128. Twidwell, J., *et al.* Topical treatment for acute phase Peyronie's disease utilizing a new gel, H-100: a randomized, prospective, placebo-controlled pilot study. Int J Impot Res, 2016. 28: 41.
1129. Husain, J., *et al.* Extracorporeal shock wave therapy in the management of Peyronie's disease: initial experience. BJU Int, 2000. 86: 466.
1130. Liu, T., *et al.* Cellular signaling pathways modulated by low-intensity extracorporeal shock wave therapy. Int J Impot Res, 2019. 31: 170.
1131. Palmieri, A., *et al.* A first prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating extracorporeal shock wave therapy for the treatment of Peyronie's disease. Eur Urol, 2009. 56: 363.
1132. Chitale, S., *et al.* Limited shock wave therapy vs sham treatment in men with Peyronie's disease: results of a prospective randomized controlled double-blind trial. BJU Int, 2010. 106: 1352.
1133. Palmieri, A., *et al.* Tadalafil once daily and extracorporeal shock wave therapy in the management of patients with Peyronie's disease and erectile dysfunction: results from a prospective randomized trial. Int J Androl, 2012. 35: 190.
1134. Hatzichristodoulou, G., *et al.* Extracorporeal shock wave therapy in Peyronie's disease: results of a placebo-controlled, prospective, randomized, single-blind study. J Sex Med, 2013. 10: 2815.
1135. Gao, L., *et al.* A meta-analysis of extracorporeal shock wave therapy for Peyronie's disease. Int J Impot Res, 2016. 28: 161.
1136. Gelbard, M. Myofibroblasts and mechanotransduction: do forces in the tunica albuginea contribute to Peyronie's disease? J Sex Med, 2008. 5: 2974.
1137. Chung, E., *et al.* Peyronie's disease and mechanotransduction: an in vitro analysis of the cellular changes to Peyronie's disease in a cell-culture strain system. J Sex Med, 2013. 10: 1259.
1138. Gontero, P., *et al.* Use of penile extender device in the treatment of penile curvature as a result of Peyronie's disease. Results of a phase II prospective study. J Sex Med, 2009. 6: 558.
1139. Levine, L.A., *et al.* Penile traction therapy for treatment of Peyronie's disease: a single-center pilot study. J Sex Med, 2008. 5: 1468.
1140. Martinez-Salamanca, J.I., *et al.* Acute phase Peyronie's disease management with traction device: a nonrandomized prospective controlled trial with ultrasound correlation. J Sex Med, 2014. 11: 506.
1141. Wymer, K., *et al.* Comparative Cost-effectiveness of Surgery, Collagenase Clostridium Histolyticum, and Penile Traction Therapy in Men with Peyronie's Disease in an Era of Effective Clinical Treatment. The J Sex Med, 2019. 16: 1421.
1142. Ziegelmann, M., *et al.* Outcomes of a Novel Penile Traction Device in Men with Peyronie's Disease: A Randomized, Single-Blind, Controlled Trial. J Urol, 2019. 202: 599.
1143. Moncada, I., *et al.* Penile traction therapy with the new device 'Penimaster PRO' is effective and safe in the stable phase of Peyronie's disease: a controlled multicentre study. BJU Int, 2019. 123: 694.
1144. Broderick, G.A., *et al.* The hemodynamics of vacuum constriction erections: assessment by color Doppler ultrasound. J Urol, 1992. 147: 57.

1145. Paulis, G., *et al.* Long-term multimodal therapy (verapamil associated with propolis, blueberry, vitamin E and local diclofenac) on patients with Peyronie's disease (chronic inflammation of the tunica albuginea). Results of a controlled study. Inflamm Allergy Drug Targets, 2013. 12: 403.
1146. Raheem, A.A., *et al.* The role of vacuum pump therapy to mechanically straighten the penis in Peyronie's disease. BJU international, 2010. 106: 1178.
1147. Avant, R.A., *et al.* Penile Traction Therapy and Vacuum Erection Devices in Peyronie's Disease. Sexual medicine reviews, 2019. 7: 338.
1148. Yafi, F.A., *et al.* The Effect of Duration of Penile Traction Therapy in Patients Undergoing Intralesional Injection Therapy for Peyronie's Disease. J Urol, 2015. 194: 754.
1149. Ziegelmann, M.J., *et al.* Clinical Experience With Penile Traction Therapy Among Men Undergoing Collagenase Clostridium histolyticum for Peyronie Disease. Urology, 2017. 104: 102.
1150. Haney, N.M., *et al.* The Effect of Adjunct Mechanical Traction on Penile Length in Men Undergoing Primary Treatment for Peyronie's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. Urology, 2018. 122: 110.
1151. Matsushita, K., *et al.* Concordance between patient and physician assessment of the magnitude of Peyronie's disease curvature. J Sex Med, 2014. 11: 205.
1152. Smith, J.F., *et al.* Peyronie's disease: a critical appraisal of current diagnosis and treatment. Int J Impot Res, 2008. 20: 445.
1153. Kadioglu, A., *et al.* Current status of the surgical management of Peyronie's disease. Nat Rev Urol, 2011. 8: 95.
1154. Carson, C.C., *et al.* Outcomes of surgical treatment of Peyronie's disease. BJU Int, 2014. 113: 704.
1155. Taylor, F.L., *et al.* Surgical correction of Peyronie's disease via tunica albuginea plication or partial plaque excision with pericardial graft: long-term follow up. J Sex Med, 2008. 5: 2221.
1156. Langston, J.P., *et al.* Peyronie disease: plication or grafting. Urol Clin North Am, 2011. 38: 207.
1157. Mulhall, J., *et al.* A surgical algorithm for men with combined Peyronie's disease and erectile dysfunction: functional and satisfaction outcomes. J Sex Med, 2005. 2: 132.
1158. Zaid, U.B., *et al.* Surgical management of Peyronie's disease. Curr Urol Rep, 2014. 15: 446.
1159. Garaffa, G., *et al.* Circumcision is not mandatory in penile surgery. BJU Int, 2010. 105: 222.
1160. Adibi, M., *et al.* Penile plication without degloving enables effective correction of complex Peyronie's deformities. Urology, 2012. 79: 831.
1161. Clavell-Hernandez, J., *et al.* Penile Size Restoration With Nondegloving Approach for Peyronie's Disease: Initial Experience. J Sex Med, 2018. 15: 1506.
1162. Kendirci, M., *et al.* Critical analysis of surgery for Peyronie's disease. Curr Opin Urol, 2004. 14: 381.
1163. Nesbit, R.M. CONGENITAL CURVATURE OF THE PHALLUS: REPORT OF THREE CASES WITH DESCRIPTION OF CORRECTIVE OPERATION. J Urol, 1965. 93: 230.
1164. Pryor, J.P., *et al.* A new approach to the correction of the penile deformity in Peyronie's disease. J Urol, 1979. 122: 622.
1165. Ralph, D.J., *et al.* The Nesbit operation for Peyronie's disease: 16-year experience. J Urol, 1995. 154: 1362.
1166. Savoca, G., *et al.* Straightening corporoplasty for Peyronie's disease: a review of 218 patients with median follow-up of 89 months. Eur Urol, 2004. 46: 610.
1167. Syed, A.H., *et al.* Nesbit procedure for disabling Peyronie's curvature: a median follow-up of 84 months. Urology, 2003. 61: 999.
1168. Rolle, L., *et al.* The Nesbit operation for penile curvature: an easy and effective technical modification. J Urol, 2005. 173: 171.
1169. Pryor, J.P. Correction of penile curvature and Peyronie's disease: why I prefer the Nesbit technique. Int J Impot Res, 1998. 10: 129.
1170. Rehman, J., *et al.* Results of surgical treatment for abnormal penile curvature: Peyronie's disease and congenital deviation by modified Nesbit plication (tunical shaving and plication). J Urol, 1997. 157: 1288.
1171. Kuehhas, F.E., *et al.* Superficial tunica albuginea excision, using geometric principles, for the correction of congenital penile curvature. BJU Int, 2012. 110: E949.
1172. Vicini, P., *et al.* Geometrical modified nesbit corporoplasty to correct different types of penile curvature: description of the surgical procedure based on geometrical principles and long-term results. Int J Impot Res, 2016. 28: 209.
1173. Schwarzer, J.U., *et al.* Tunica albuginea underlap--a new modification of the Nesbit procedure: description of the technique and preliminary results. J Sex Med, 2012. 9: 2970.
1174. Cayan, S., *et al.* Comparison of Patient's Satisfaction and Long-term Results of 2 Penile Plication Techniques: Lessons Learned From 387 Patients With Penile Curvature. Urology, 2019. 129: 106.
1175. Lemberger, R.J., *et al.* Nesbit's operation for Peyronie's disease. Br J Urol, 1984. 56: 721.
1176. Sassine, A.M., *et al.* Modified corporoplasty for penile curvature: 10 years' experience. Urology, 1994. 44: 419.
1177. Daitch, J.A., *et al.* Modified corporoplasty for penile curvature: long-term results and patient satisfaction. J Urol, 1999. 162: 2006.

1178. Licht, M.R., *et al.* Modified Nesbit procedure for the treatment of Peyronie's disease: a comparative outcome analysis. J Urol, 1997. 158: 460.
1179. Yachia, D. Modified corporoplasty for the treatment of penile curvature. J Urol, 1990. 143: 80.
1180. Lopes, I., *et al.* Penile corporoplasty with Yachia's technique for Peyronie's disease: Single center experience with 117 patients. Urol Ann, 2013. 5: 167.
1181. Nooter, R.I., *et al.* Peyronie's disease and congenital penile curvature: long-term results of operative treatment with the plication procedure. Br J Urol, 1994. 74: 497.
1182. Klevmark, B., *et al.* Congenital and acquired curvature of the penis treated surgically by plication of the tunica albuginea. Br J Urol, 1994. 74: 501.
1183. Kummerling, S., *et al.* Peyronie's disease. Investigation of staging, erectile failure and operative management. Int Urol Nephrol, 1995. 27: 629.
1184. Thiounn, N., *et al.* Corporeal plication for surgical correction of penile curvature. Experience with 60 patients. Eur Urol, 1998. 33: 401.
1185. Schultheiss, D., *et al.* Congenital and acquired penile deviation treated with the essed plication method. Eur Urol, 2000. 38: 167.
1186. Chahal, R., *et al.* Corporal plication for penile curvature caused by Peyronie's disease: the patients' perspective. BJU Int, 2001. 87: 352.
1187. Cormio, L., *et al.* Tunica albuginea plication for the correction of penile curvature. Scand J Urol Nephrol, 2002. 36: 307.
1188. van der Drift, D.G., *et al.* The plication procedure for penile curvature: surgical outcome and postoperative sexual functioning. Urol Int, 2002. 69: 120.
1189. Van Der Horst, C., *et al.* Treatment of penile curvature with Essed-Schroder tunical plication: aspects of quality of life from the patients' perspective. BJU Int, 2004. 93: 105.
1190. Geertsen, U.A., *et al.* Peyronie curvature treated by plication of the penile fasciae. Br J Urol, 1996. 77: 733.
1191. Kim, D.H., *et al.* Subjective patient-reported experiences after surgery for Peyronie's disease: corporeal plication versus plaque incision with vein graft. Urology, 2008. 71: 698.
1192. Cantoro, U., *et al.* Penile plication for Peyronie's disease: our results with mean follow-up of 103 months on 89 patients. Int J Impot Res, 2014. 26: 156.
1193. Iacono, F., *et al.* Tunical plication in the management of penile curvature due La Peyronie's disease. Our experience on 47 cases. BMC Surg, 2012. 12 Suppl 1: S25.
1194. Kadirov, R., *et al.* Penile Plication With or Without Degloving of the Penis Results in Similar Outcomes. Sex Med, 2017. 5: e142.
1195. Hudak, S.J., *et al.* Favorable patient reported outcomes after penile plication for wide array of peyronie disease abnormalities. J Urol, 2013. 189: 1019.
1196. Reddy, R.S., *et al.* Plication for Severe Peyronie's Deformities Has Similar Long-Term Outcomes to Milder Cases. J Sex Med, 2018. 15: 1498.
1197. Seveso, M., *et al.* Surgical correction of Peyronie's disease via tunica albuginea plication: long-term follow-up. Andrology, 2018. 6: 47.
1198. Gholami, S.S., *et al.* Correction of penile curvature using the 16-dot plication technique: a review of 132 patients. J Urol, 2002. 167: 2066.
1199. Salem, E.A. Modified 16-Dot plication technique for correction of penile curvature: prevention of knot-related complications. Int J Impot Res, 2018. 30: 117.
1200. Ismail, H.R., *et al.* Non-tensile tunica albuginea plication for the correction of penile curvature. Afr J Urol, 2009. 15:88.
1201. Dalkin, B.L., *et al.* Venogenic impotence following dermal graft repair for Peyronie's disease. J Urol, 1991. 146: 849.
1202. Flores, S., *et al.* Erectile dysfunction after plaque incision and grafting: short-term assessment of incidence and predictors. J Sex Med, 2011. 8: 2031.
1203. Devine, C.J., Jr., *et al.* Surgical treatment of Peyronie's disease with a dermal graff. J Urol, 1974. 111: 44.
1204. Garcia-Gomez, B., *et al.* Grafts for Peyronie's disease: a comprehensive review. Andrology, 2018. 6: 117.
1205. Terrier, J.E., *et al.* Penile Sensory Changes After Plaque Incision and Grafting Surgery for Peyronie's Disease. The J Sex Med, 2018. 15: 1491.
1206. Egydio, P.H., *et al.* A single relaxing incision to correct different types of penile curvature: surgical technique based on geometrical principles. BJU Int, 2004. 94: 1147.
1207. De Rose, A.F., *et al.* Dermal graft surgery for Peyronie's disease: Long term results at a 15 years follow-up. Arch Esp Urol, 2019. 72: 415.
1208. Hicks, C.C., *et al.* Experience with the Horton-Devine dermal graft in the treatment of Peyronie's disease. J Urol, 1978. 119: 504.
1209. Wild, R.M., *et al.* Dermal graft repair of Peyronie's disease: survey of 50 patients. J Urol, 1979. 121: 47.
1210. Alferez-Villalobos, C., *et al.* [Surgery of Peyronie's disease using a skin graft]. Actas Urol Esp, 1981. 5: 105.

1211. Austoni, E., *et al.* [Radical surgery and conservation of erection in Peyronie's disease]. Arch Ital Urol Androl, 1995. 67: 359.
1212. Kondas, J., *et al.* Plaque excision and dermal graft in the surgical treatment of plastic induration of the penis (Peyronie's disease). Int Urol Nephrol, 1998. 30: 321.
1213. Chun, J.L., *et al.* A comparison of dermal and cadaveric pericardial grafts in the modified Horton-Devine procedure for Peyronie's disease. J Urol, 2001. 166: 185.
1214. Irani, D., *et al.* Results of dermal patch graft in the treatment of Peyronie's disease. Urol J, 2004. 1: 103.
1215. Nikoobakht, M.R., *et al.* Management of Peyronie's disease by dermal grafting. Urol J, 2004. 1: 99.
1216. Kovac, J.R., *et al.* Surgical outcomes and patient satisfaction after dermal, pericardial, and small intestinal submucosal grafting for Peyronie's disease. J Sex Med, 2007. 4: 1500.
1217. Goyal, N.K., *et al.* Experience with plaque excision and dermal grafting in the surgical treatment of Peyronie's disease. Singapore Med J, 2008. 49: 805.
1218. Kim, E.D., *et al.* Long-term followup of treatment of Peyronie's disease with plaque incision, carbon dioxide laser plaque ablation and placement of a deep dorsal vein patch graft. J Urol, 1995. 153: 1843.
1219. El-Sakka, A.I., *et al.* Venous patch graft for Peyronie's disease. Part II: outcome analysis. J Urol, 1998. 160: 2050.
1220. Chalouhy, E., *et al.* Vein grafting of tunical incisions in the treatment of Peyronie's disease. J Med Liban, 1998. 46: 251.
1221. Arena, F., *et al.* Peyronie's disease--incision and dorsal vein grafting combined with contralateral plication in straightening the penis. Scand J Urol Nephrol, 1999. 33: 181.
1222. De Stefani, S., *et al.* Saphenous vein harvesting by 'stripping' technique and 'W'-shaped patch covering after plaque incision in treatment of Peyronie's disease. Int J Impot Res, 2000. 12: 299.
1223. Akkus, E., *et al.* Incision and venous patch graft in the surgical treatment of penile curvature in Peyronie's disease. Eur Urol, 2001. 40: 531.
1224. Yurkanin, J.P., *et al.* Effect of incision and saphenous vein grafting for Peyronie's disease on penile length and sexual satisfaction. J Urol, 2001. 166: 1769.
1225. Adeniyi, A.A., *et al.* The Lue procedure: an analysis of the outcome in Peyronie's disease. BJU Int, 2002. 89: 404.
1226. Metin, A., *et al.* Plaque incision and venous patch grafting for Peyronie's disease. Int Urol Nephrol, 2002. 34: 223.
1227. Porena, M., *et al.* Peyronie's disease: corporoplasty using saphenous vein patch graft. Urol Int, 2002. 68: 91.
1228. Montorsi, F., *et al.* 1256: Five Year Followup of Plaque Incision and Vein Grafting for Peyronie's Disease. J Urol, 2004. 171: 331.
1229. Kalsi, J., *et al.* The results of plaque incision and venous grafting (Lue procedure) to correct the penile deformity of Peyronie's disease. BJU Int, 2005. 95: 1029.
1230. Hsu, G.L., *et al.* Long-term results of autologous venous grafts for penile morphological reconstruction. J Androl, 2007. 28: 186.
1231. Kadioglu, A., *et al.* Surgical treatment of Peyronie's disease: a single center experience with 145 patients. Eur Urol, 2008. 53: 432.
1232. Wimpissinger, F., *et al.* 10 Years' Plaque Incision and Vein Grafting for Peyronie's Disease: Does Time Matter? J Sex Med, 2016. 13: 120.
1233. Kayigil, O., *et al.* The comparison of an acellular matrix graft with an autologous venous graft in the surgical treatment of Peyronie's disease. Andrologia, 2019. 51: e13168.
1234. Teloken, C., *et al.* Penile straightening with crural graft of the corpus cavernosum. J Urol, 2000. 164: 107.
1235. Da Ros, C.T., *et al.* Long-term follow-up of penile curvature correction utilizing autologous albugineal crural graft. Int Braz J Urol, 2012. 38: 242.
1236. Schwarzer, J.U., *et al.* Penile corporoplasty using tunica albuginea free graft from proximal corpus cavernosum: a new technique for treatment of penile curvature in Peyronie's disease. Eur Urol, 2003. 44: 720.
1237. Das, S. Peyronie's disease: excision and autografting with tunica vaginalis. J Urol, 1980. 124: 818.
1238. O'Donnell, P.D. Results of surgical management of Peyronie's disease. J Urol, 1992. 148: 1184.
1239. Helal, M.A., *et al.* Tunica vaginalis flap for the management of disabling Peyronie's disease: surgical technique, results, and complications. Urology, 1995. 46: 390.
1240. Yuanyuan, M., *et al.* Testicular tunica vaginalis patch grafting for the treatment of Peyronie's disease. Cell Biochem Biophys, 2015. 71: 1117.
1241. Liu, B., *et al.* Surgical treatment of Peyronie's disease with autologous tunica vaginalis of testis. BMC Urol, 2016. 16: 1.
1242. Shioshvili, T.J., *et al.* The surgical treatment of Peyronie's disease: replacement of plaque by free autograft of buccal mucosa. Eur Urol, 2005. 48: 129.
1243. Liu, B., *et al.* [Replacement of plaque by buccal mucosa in the treatment of Peyronies disease: a report of 27 cases]. Zhonghua Nan Ke Xue, 2009. 15: 45.
1244. Cormio, L., *et al.* Surgical treatment of Peyronie's disease by plaque incision and grafting with buccal mucosa. Eur Urol, 2009. 55: 1469.
1245. Salem, E.A., *et al.* Lingual mucosal graft in treatment of Peyronie disease. Urology, 2014. 84: 1374.

1246. Zucchi, A., *et al.* Corporoplasty using buccal mucosa graft in Peyronie disease: is it a first choice? Urology, 2015. 85: 679.
1247. Molina-Escudero, R., *et al.* Cavernoplasty with oral mucosa graft for the surgical treatment of Peyronie's disease. Actas Urol Esp, 2016. 40: 328.
1248. Fabiani, A., *et al.* Buccal mucosa is a promising graft in Peyronie's disease surgery. Our experience and a brief literature review on autologous grafting materials. Arch Ital Urol Androl, 2016. 88: 115.
1249. Collins, J.P. Experience with lyophilized human dura for treatment of Peyronie disease. Urology, 1988. 31: 379.
1250. Sampaio, J.S., *et al.* Peyronie's disease: surgical correction of 40 patients with relaxing incision and duramater graft. Eur Urol, 2002. 41: 551.
1251. Leungwattanakij, S., *et al.* Long-term follow-up on use of pericardial graft in the surgical management of Peyronie's disease. Int J Impot Res, 2001. 13: 183.
1252. Levine, L.A., *et al.* Human cadaveric pericardial graft for the surgical correction of Peyronie's disease. J Urol, 2003. 170: 2359.
1253. Kalsi, J.S., *et al.* Plaque incision and fascia lata grafting in the surgical management of Peyronie's disease. BJU Int, 2006. 98: 110.
1254. Gelbard, M.K., *et al.* Expanding contractures of the tunica albuginea due to Peyronie's disease with temporalis fascia free grafts. J Urol, 1991. 145: 772.
1255. Kargi, E., *et al.* Relaxation incision and fascia lata grafting in the surgical correction of penile curvature in Peyronie's disease. Plast Reconstr Surg, 2004. 113: 254.
1256. Voytik-Harbin, S.L., *et al.* Identification of extractable growth factors from small intestinal submucosa. J Cell Biochem, 1997. 67: 478.
1257. Breyer, B.N., *et al.* Complications of porcine small intestine submucosa graft for Peyronie's disease. J Urol, 2007. 177: 589.
1258. Knoll, L.D. Use of porcine small intestinal submucosal graft in the surgical management of tunical deficiencies with penile prosthetic surgery. Urology, 2002. 59: 758.
1259. Lee, E.W., *et al.* Small intestinal submucosa for patch grafting after plaque incision in the treatment of Peyronie's disease. Int Braz J Urol, 2008. 34: 191.
1260. Staerman, F., *et al.* Medium-term follow-up of plaque incision and porcine small intestinal submucosal grafting for Peyronie's disease. Int J Impot Res, 2010. 22: 343.
1261. Chung, E., *et al.* Five-year follow-up of Peyronie's graft surgery: outcomes and patient satisfaction. J Sex Med, 2011. 8: 594.
1262. Cosentino, M., *et al.* Surgical treatment of Peyronie's disease with small intestinal submucosa graft patch. Int J Impot Res, 2016. 28: 106.
1263. Morgado, A., *et al.* Penile lengthening with porcine small intestinal submucosa grafting in Peyronie's disease treatment: long-term surgical outcomes, patients' satisfaction and dissatisfaction predictors. Andrology, 2018. 6: 909.
1264. Sayedahmed, K., *et al.* Bicentric prospective evaluation of corporoplasty with porcine small intestinal submucosa (SIS) in patients with severe Peyronie's disease. World J Urol, 2017. 35: 1119.
1265. Valente, P., *et al.* Small Intestinal Submucosa Grafting for Peyronie Disease: Outcomes and Patient Satisfaction. Urology, 2017. 100: 117.
1266. Sansalone, S., *et al.* Long-term results of the surgical treatment of Peyronie's disease with Egydio's technique: a European multicentre study. Asian J Androl, 2011. 13: 842.
1267. Egydio, P.H., *et al.* Treatment of Peyronie's disease by incomplete circumferential incision of the tunica albuginea and plaque with bovine pericardium graft. Urology, 2002. 59: 570.
1268. Otero, J.R., *et al.* Use of a lyophilized bovine pericardium graft to repair tunical defect in patients with Peyronie's disease: experience in a clinical setting. Asian J Androl, 2017. 19: 316.
1269. Silva-Garreton, A., *et al.* Satisfaction of patients with Peyronie's disease after plaque surgery and bovine pericardium graft. Actas Urol Esp, 2017. 41: 103.
1270. Hatzichristodoulou, G., *et al.* Surgical therapy of Peyronie's disease by partial plaque excision and grafting with collagen fleece: feasibility study of a new technique. Int J Impot Res, 2013. 25: 183.
1271. Lahme, S., *et al.* Collagen fleece for defect coverage following plaque excision in patients with Peyronie's disease. Eur Urol, 2002. 41: 401.
1272. Horstmann, M., *et al.* A self-reported long-term follow-up of patients operated with either shortening techniques or a TachoSil grafting procedure. Asian J Androl, 2011. 13: 326.
1273. Hatzichristodoulou, G. Partial Plaque Excision and Grafting With Collagen Fleece in Peyronie Disease. J Sex Med, 2016. 13: 277.
1274. Hatzichristodoulou, G. Introducing the ventral sealing technique using collagen fleece for surgical therapy of patients with ventral Peyronie's curvature: initial experience. Int J Impot Res, 2018. 30: 306.
1275. Rosenhammer, B., *et al.* Long-term outcome after grafting with small intestinal submucosa and collagen fleece in patients with Peyronie's disease: a matched pair analysis. Int J Impot Res, 2019. 31: 256.

1276. Schiffman, Z.J., *et al.* Use of Dacron patch graft in Peyronie disease. Urology, 1985. 25: 38.
1277. Faerber, G.J., *et al.* Results of combined Nesbit penile plication with plaque incision and placement of Dacron patch in patients with severe Peyronie's disease. J Urol, 1993. 149: 1319.
1278. Ganabathi, K., *et al.* Peyronie's disease: surgical treatment based on penile rigidity. J Urol, 1995. 153: 662.
1279. Bokarica, P., *et al.* Surgical treatment of Peyronie's disease based on penile length and degree of curvature. Int J Impot Res, 2005. 17: 170.
1280. Rybak, J., *et al.* A retrospective comparative study of traction therapy vs. no traction following tunica albuginea plication or partial excision and grafting for Peyronie's disease: measured lengths and patient perceptions. J Sex Med, 2012. 9: 2396.
1281. Levine, L.A., *et al.* Erectile dysfunction following surgical correction of Peyronie's disease and a pilot study of the use of sildenafil citrate rehabilitation for postoperative erectile dysfunction. J Sex Med, 2005. 2: 241.
1282. Fiorillo, A., *et al.* Long-term outcomes after plaque incision and grafting for Peyronie's disease: comparison of porcine dermal and bovine pericardium grafts. Andrology, 2020.
1283. Fernández-Pascual, E., *et al.* Multicenter Prospective Study of Grafting With Collagen Fleece TachoSil in Patients With Peyronie's Disease. J Sex Med, 2020. 17: 2279.
1284. Habous, M., *et al.* Malleable Penile Implant Is an Effective Therapeutic Option in Men With Peyronie's Disease and Erectile Dysfunction. Sex Med, 2018. 6: 24.
1285. Yavuz, U., *et al.* Surgical Treatment of Erectile Dysfunction and Peyronie's Disease Using Malleable Prosthesis. Urol J, 2015. 12: 2428.
1286. Chung, E., *et al.* Comparison between AMS 700 CX and Coloplast Titan inflatable penile prosthesis for Peyronie's disease treatment and remodeling: clinical outcomes and patient satisfaction. J Sex Med, 2013. 10: 2855.
1287. Levine, L.A., *et al.* A surgical algorithm for penile prosthesis placement in men with erectile failure and Peyronie's disease. Int J Impot Res, 2000. 12: 147.
1288. Wilson, S.K., *et al.* A new treatment for Peyronie's disease: modeling the penis over an inflatable penile prosthesis. J Urol, 1994. 152: 1121.
1289. Wilson, S.K. Surgical techniques: modeling technique for penile curvature. J Sex Med, 2007. 4: 231.
1290. Djordjevic, M.L., *et al.* Penile prosthesis implantation and tunica albuginea incision without grafting in the treatment of Peyronie's disease with erectile dysfunction. Asian J Androl, 2013. 15: 391.
1291. Cormio, L., *et al.* Long-term results of combined tunica albuginea plication and penile prosthesis implantation for severe penile curvature and erectile dysfunction. Case Rep Urol, 2014. 2014: 818623.
1292. Rahman, N.U., *et al.* Combined penile plication surgery and insertion of penile prosthesis for severe penile curvature and erectile dysfunction. J Urol, 2004. 171: 2346.
1293. Garaffa, G., *et al.* The management of residual curvature after penile prosthesis implantation in men with Peyronie's disease. BJU Int, 2011. 108: 1152.
1294. Mulcahy, J.J., *et al.* Tunica wedge excision to correct penile curvature associated with the inflatable penile prosthesis. J Urol, 1987. 138: 63.
1295. Chung, P.H., *et al.* High patient satisfaction of inflatable penile prosthesis insertion with synchronous penile plication for erectile dysfunction and Peyronie's disease. J Sex Med, 2014. 11: 1593.
1296. Falcone, M., *et al.* A Comparative Study Between 2 Different Grafts Used as Patches After Plaque Incision and Inflatable Penile Prosthesis Implantation for End-Stage Peyronie's Disease. J Sex Med, 2018. 15: 848.
1297. Rolle, L., *et al.* A new, innovative, lengthening surgical procedure for Peyronie's disease by penile prosthesis implantation with double dorsal-ventral patch graft: the "sliding technique". J Sex Med, 2012. 9: 2389.
1298. Egydio, P.H., *et al.* Penile lengthening and widening without grafting according to a modified 'sliding' technique. BJU Int, 2015. 116: 965.
1299. Egydio, P.H., *et al.* The Multiple-Slit Technique (MUST) for Penile Length and Girth Restoration. J Sex Med, 2018. 15: 261.
1300. Fernandez-Pascual, E., *et al.* Surgical Technique for Complex Cases of Peyronie's Disease With Implantation of Penile Prosthesis, Multiple Corporeal Incisions, and Grafting With Collagen Fleece. J Sex Med, 2019. 16: 323.
1301. Rolle, L., *et al.* A prospective multicentric international study on the surgical outcomes and patients' satisfaction rates of the 'sliding' technique for end-stage Peyronie's disease with severe shortening of the penis and erectile dysfunction. BJU Int, 2016. 117: 814.
1302. Khera, M., *et al.* Penile Prosthesis Implantation in Patients With Peyronie's Disease: Results of the PROPPER Study Demonstrates a Decrease in Patient-Reported Depression. J Sex Med, 2018. 15: 786.
1303. Akin-Olugbade, O., *et al.* Determinants of patient satisfaction following penile prosthesis surgery. J Sex Med, 2006. 3: 743.
1304. Broderick, G.A., *et al.* Priapism: pathogenesis, epidemiology, and management. J Sex Med, 2010. 7: 476.
1305. Berger, R., *et al.* Report of the American Foundation for Urologic Disease (AFUD) Thought Leader Panel for evaluation and treatment of priapism. Int J Impot Res, 2001. 13 Suppl 5: S39.

1306. von Stempel, C., *et al.* Mean velocity and peak systolic velocity can help determine ischaemic and non-ischaemic priapism. Clin Radiol, 2017. 72: 611.e9.
1307. Muneer, A., *et al.* Investigation of cavernosal smooth muscle dysfunction in low flow priapism using an in vitro model. Int J Impot Res, 2005. 17: 10.
1308. Vreugdenhil, S., *et al.* Ischemic priapism as a model of exhausted metabolism. Physiol Rep, 2019. 7: e13999.
1309. El-Bahnasawy, M.S., *et al.* Low-flow priapism: risk factors for erectile dysfunction. BJU Int, 2002. 89: 285.
1310. Spycher, M.A., *et al.* The ultrastructure of the erectile tissue in priapism. J Urol, 1986. 135: 142.
1311. Zacharakis, E., *et al.* Penile prosthesis insertion in patients with refractory ischaemic priapism: early vs delayed implantation. BJU Int, 2014. 114: 576.
1312. Levine, L.A., *et al.* Experience with intraplaque injection of verapamil for Peyronie's disease. J Urol, 2002. 168: 621.
1313. Costa, W.S., *et al.* Structural analysis of the corpora cavernosa in patients with ischaemic priapism. BJU Int, 2010. 105: 838.
1314. Pohl, J., *et al.* Priapism: a three-phase concept of management according to aetiology and prognosis. Br J Urol, 1986. 58: 113.
1315. Junemann, K.P., *et al.* Pathophysiology of erectile dysfunction. Semin Urol, 1990. 8: 80.
1316. Porst, H. The rationale for prostaglandin E1 in erectile failure: a survey of worldwide experience. J Urol, 1996. 155: 802.
1317. Kilic, M., *et al.* The actual incidence of papaverine-induced priapism in patients with erectile dysfunction following penile colour Doppler ultrasonography. Andrologia, 2010. 42: 1.
1318. Nelson, J.H., 3rd, *et al.* Priapism: evolution of management in 48 patients in a 22-year series. J Urol, 1977. 117: 455.
1319. Rezaee, M.E., *et al.* Are We Overstating the Risk of Priapism With Oral Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors? J Sex Med, 2020. 17: 1579.
1320. Ateyah, A., *et al.* Intracavernosal irrigation by cold saline as a simple method of treating iatrogenic prolonged erection. J Sex Med, 2005. 2: 248.
1321. Bivalacqua, T.J., *et al.* New insights into the pathophysiology of sickle cell disease-associated priapism. J Sex Med, 2012. 9: 79.
1322. Lagoda, G., *et al.* Molecular analysis of erection regulatory factors in sickle cell disease associated priapism in the human penis. J Urol, 2013. 189: 762.
1323. Musicki, B., *et al.* Mechanisms underlying priapism in sickle cell disease: targeting and key innovations on the preclinical landscape. Expert Opin Ther Targets, 2020. 24: 439.
1324. Morrison, B.F., *et al.* Is testosterone deficiency a possible risk factor for priapism associated with sickle-cell disease? Int Urol Nephrol, 2015. 47: 47.
1325. Alwaal, A., *et al.* Future prospects in the treatment of erectile dysfunction: focus on avanafil. Drug Des Devel Ther, 2011. 5: 435.
1326. James Johnson, M., *et al.* Which patients with ischaemic priapism require further investigation for malignancy? Int J Impot Res, 2020. 32: 195.
1327. Kropman, R.F., *et al.* Hematoma or "partial priapism" in the proximal part of the corpus cavernosum. J Sex Med, 2014. 11: 2618.
1328. Weyne, E., *et al.* Idiopathic Partial Thrombosis (IPT) of the Corpus Cavernosum: A Hypothesis-Generating Case Series and Review of the Literature. J Sex Med, 2015.
1329. Burnett, A.L., *et al.* Priapism: new concepts in medical and surgical management. Urol Clin North Am, 2011. 38: 185.
1330. Broderick, G.A. Priapism and sickle-cell anemia: diagnosis and nonsurgical therapy. J Sex Med, 2012. 9: 88.
1331. Emond, A.M., *et al.* Priapism and impotence in homozygous sickle cell disease. Arch Intern Med, 1980. 140: 1434.
1332. Cintho Ozahata, M., *et al.* Clinical and Genetic Predictors of Priapism in Sickle Cell Disease: Results from the Recipient Epidemiology and Donor Evaluation Study III Brazil Cohort Study. J Sex Med, 2019. 16: 1988.
1333. Bertolotto, M., *et al.* Color Doppler imaging of posttraumatic priapism before and after selective embolization. Radiographics, 2003. 23: 495.
1334. Bertolotto, M., *et al.* Color Doppler appearance of penile cavernosal-spongiosal communications in patients with high-flow priapism. Acta Radiol, 2008. 49: 710.
1335. Hakim, L.S., *et al.* Evolving concepts in the diagnosis and treatment of arterial high flow priapism. J Urol, 1996. 155: 541.
1336. Ralph, D.J., *et al.* The use of high-resolution magnetic resonance imaging in the management of patients presenting with priapism. BJU Int, 2010. 106: 1714.
1337. Bastuba, M.D., *et al.* Arterial priapism: diagnosis, treatment and long-term followup. J Urol, 1994. 151: 1231.
1338. Bansal, A.R., *et al.* Cold saline enema in priapism--a useful tool for underprivileged. Trop Doct, 2004. 34: 227.
1339. Hoyerup, P., *et al.* Partial priapism. BMJ Case Rep, 2013. 2013.
1340. Burnett, A.L., *et al.* Standard operating procedures for priapism. J Sex Med, 2013. 10: 180.
1341. Montague, D.K., *et al.* American Urological Association guideline on the management of priapism. J Urol, 2003. 170: 1318.

1342. Bodner, D.R., *et al.* The application of intracavernous injection of vasoactive medications for erection in men with spinal cord injury. J Urol, 1987. 138: 310.
1343. Davila, H.H., *et al.* Subarachnoid hemorrhage as complication of phenylephrine injection for the treatment of ischemic priapism in a sickle cell disease patient. J Sex Med, 2008. 5: 1025.
1344. Mantadakis, E., *et al.* Outpatient penile aspiration and epinephrine irrigation for young patients with sickle cell anemia and prolonged priapism. Blood, 2000. 95: 78.
1345. Miller, S.F., *et al.* Posttraumatic arterial priapism in children: management with embolization. Radiology, 1995. 196: 59.
1346. Wen, C.C., *et al.* Management of ischemic priapism with high-dose intracavernosal phenylephrine: from bench to bedside. J Sex Med, 2006. 3: 918.
1347. Muneer, A., *et al.* Investigating the effects of high-dose phenylephrine in the management of prolonged ischaemic priapism. J Sex Med, 2008. 5: 2152.
1348. Muruve, N., *et al.* Intracorporeal phenylephrine in the treatment of priapism. J Urol, 1996. 155: 141.
1349. Roberts, J.R., *et al.* Intracavernous epinephrine: a minimally invasive treatment for priapism in the emergency department. J Emerg Med, 2009. 36: 285.
1350. Keskin, D., *et al.* Intracavernosal adrenalin injection in priapism. Int J Impot Res, 2000. 12: 312.
1351. Lee, M., *et al.* Chart for preparation of dilutions of alpha-adrenergic agonists for intracavernous use in treatment of priapism. J Urol, 1995. 153: 1182.
1352. Dittrich, A., *et al.* Treatment of pharmacological priapism with phenylephrine. J Urol, 1991. 146: 323.
1353. Ridyard, D.G., *et al.* Use of High-Dose Phenylephrine in the Treatment of Ischemic Priapism: Five-Year Experience at a Single Institution. J Sex Med, 2016. 13: 1704.
1354. Sidhu, A.S., *et al.* The Hemodynamic Effects of Intracavernosal Phenylephrine for the Treatment of Ischemic Priapism. J Sex Med, 2018. 15: 990.
1355. Levey, H.R., *et al.* Medical management of ischemic stuttering priapism: a contemporary review of the literature. Asian J Androl, 2012. 14: 156.
1356. Roberts, J., *et al.* Adrenergic crisis after penile epinephrine injection for priapism. J Emerg Med, 2009. 36: 309.
1357. Palagiri, R.D.R., *et al.* A Case Report of Hypertensive Emergency and Intracranial Hemorrhage Due to Intracavernosal Phenylephrine. Hosp Pharm, 2019. 54: 186.
1358. Fenwick, M.J., *et al.* Anaphylaxis and monoamine oxidase inhibitors--the use of adrenaline. J Accid Emerg Med, 2000. 17: 143.
1359. Saffon Cuartas, J.P., *et al.* Treatment of Priapism Secondary to Drugs for Erectile Dysfunction. Adv Urol, 2019. 2019: 6214921.
1360. Serrate, R.G., *et al.* The usefulness of ethylephrine (Efortil-R) in the treatment of priapism and intraoperative penile erections. Int Urol Nephrol, 1992. 24: 389.
1361. Hubler, J., *et al.* Methylene blue as a means of treatment for priapism caused by intracavernous injection to combat erectile dysfunction. Int Urol Nephrol, 2003. 35: 519.
1362. Martinez Portillo, F., *et al.* Methylene blue as a successful treatment alternative for pharmacologically induced priapism. Eur Urol, 2001. 39: 20.
1363. van Driel, M.F., *et al.* Treatment of priapism by injection of adrenaline into the corpora cavernosa penis. Scand J Urol Nephrol, 1991. 25: 251.
1364. Gupta, A., *et al.* Successful use of terbutaline in persistent priapism in a 12-year-old boy with chronic myeloid leukemia. Pediatr Hematol Oncol, 2009. 26: 70.
1365. Lowe, F.C., *et al.* Placebo-controlled study of oral terbutaline and pseudoephedrine in management of prostaglandin E1-induced prolonged erections. Urology, 1993. 42: 51.
1366. Priyadarshi, S. Oral terbutaline in the management of pharmacologically induced prolonged erection. Int J Impot Res, 2004. 16: 424.
1367. Habous, M., *et al.* Noninvasive treatments for iatrogenic priapism: Do they really work? A prospective multicenter study. Urol Ann, 2016. 8: 193.
1368. Ramstein, J.J., *et al.* Clinical Outcomes of Periprocedural Antithrombotic Therapy in Ischemic Priapism Management. J Sex Med, 2020. 17: 2260.
1369. Bartolucci, P., *et al.* Clinical management of adult sickle-cell disease. Curr Opin Hematol, 2012. 19: 149.
1370. Rogers, Z.R. Priapism in sickle cell disease. Hematol Oncol Clin North Am, 2005. 19: 917.
1371. Morrison, B.F., *et al.* Priapism in hematological and coagulative disorders: an update. Nat Rev Urol, 2011. 8: 223.
1372. Ballas, S.K., *et al.* Safety and efficacy of blood exchange transfusion for priapism complicating sickle cell disease. J Clin Apher, 2016. 31: 5.
1373. Marouf, R. Blood transfusion in sickle cell disease. Hemoglobin, 2011. 35: 495.
1374. Merritt, A.L., *et al.* Myth: blood transfusion is effective for sickle cell anemia-associated priapism. CJEM, 2006. 8: 119.
1375. Howard, J., *et al.* The Transfusion Alternatives Preoperatively in Sickle Cell Disease (TAPS) study: a randomised, controlled, multicentre clinical trial. Lancet, 2013. 381: 930.

1376. Johnson, M.J., *et al.* The surgical management of ischaemic priapism. Int J Impot Res, 2020. 32: 81.
1377. Lue, T.F., *et al.* Distal cavernosum-glans shunts for ischemic priapism. J Sex Med, 2006. 3: 749.
1378. Burnett, A.L. Surgical management of ischemic priapism. J Sex Med, 2012. 9: 114.
1379. Bennett, N., *et al.* Sickle cell disease status and outcomes of African-American men presenting with priapism. J Sex Med, 2008. 5: 1244.
1380. Nixon, R.G., *et al.* Efficacy of shunt surgery for refractory low flow priapism: a report on the incidence of failed detumescence and erectile dysfunction. J Urol, 2003. 170: 883.
1381. Ortaç, M., *et al.* Anatomic and Functional Outcome Following Distal Shunt and Tunneling for Treatment schemic Priapism: A Single-Center Experience. J Sex Med, 2019. 16: 1290.
1382. Yücel Ö, B., *et al.* Penile Prosthesis Implantation in Priapism. Sex Med Rev, 2018. 6: 310.
1383. Zacharakis, E., *et al.* The efficacy of the T-shunt procedure and intracavernous tunneling (snake maneuver) for refractory ischemic priapism. J Urol, 2014. 191: 164.
1384. Winter, C.C. Cure of idiopathic priapism: new procedure for creating fistula between glans penis and corpora cavernosa. Urology, 1976. 8: 389.
1385. Macaluso, J.N., Jr., *et al.* Priapism: review of 34 cases. Urology, 1985. 26: 233.
1386. Ebbehoj, J. A new operation for priapism. Scand J Plast Reconstr Surg, 1974. 8: 241.
1387. Lund, K., *et al.* Results of glando-cavernous anastomosis in 18 cases of priapism. Scand J Plast Reconstr Surg, 1980. 14: 269.
1388. Brant, W.O., *et al.* T-shaped shunt and intracavernous tunneling for prolonged ischemic priapism. J Urol, 2009. 181: 1699.
1389. Ercole, C.J., *et al.* Changing surgical concepts in the treatment of priapism. J Urol, 1981. 125: 210.
1390. Hanafy, H.M., *et al.* Ancient Egyptian medicine: contribution to urology. Urology, 1974. 4: 114.
1391. Juskiewenski, S., *et al.* A study of the arterial blood supply to the penis. Anatomia Clinica, 1982. 4: 101.
1392. Burnett, A.L., *et al.* Corporal “snake” maneuver: corporoglanular shunt surgical modification for ischemic priapism. J Sex Med, 2009. 6: 1171.
1393. Segal, R.L., *et al.* Corporal Burnett “Snake” surgical maneuver for the treatment of ischemic priapism: long-term followup. J Urol, 2013. 189: 1025.
1394. Quackels, R. [TREATMENT OF A CASE OF PRIAPISM BY CAVERNOSPONGIOUS ANASTOMOSIS]. Acta Urol Belg, 1964. 32: 5.
1395. Baumgarten, A.S., *et al.* Favourable multi-institutional experience with penoscrotal decompression for prolonged ischaemic priapism. BJU Int, 2020. 126: 441.
1396. Grayhack, J.T., *et al.* VENOUS BYPASS TO CONTROL PRIAPISM. Invest Urol, 1964. 1: 509.
1397. Kandel, G.L., *et al.* Pulmonary embolism: a complication of corpus-saphenous shunt for priapism. J Urol, 1968. 99: 196.
1398. Kihl, B., *et al.* Priapsim: evaluation of treatment with special reference to saphenocavernous shunting in 26 patients. Scand J Urol Nephrol, 1980. 14: 1.
1399. Ralph, D.J., *et al.* The immediate insertion of a penile prosthesis for acute ischaemic priapism. Eur Urol, 2009. 56: 1033.
1400. Salem, E.A., *et al.* Management of ischemic priapism by penile prosthesis insertion: prevention of distal erosion. J Urol, 2010. 183: 2300.
1401. Sedigh, O., *et al.* Early insertion of inflatable prosthesis for intractable ischemic priapism: our experience and review of the literature. Int J Impot Res, 2011. 23: 158.
1402. Upadhyay, J., *et al.* Penile implant for intractable priapism associated with sickle cell disease. Urology, 1998. 51: 638.
1403. Zacharakis, E., *et al.* Early insertion of a malleable penile prosthesis in ischaemic priapism allows later upsizing of the cylinders. Scan J Urol, 2015. 49: 468.
1404. Bella, A., *et al.* 1859 3-piece inflatable penile prosthesis insertion post T-shunt for priapism with dilation/corporal snake maneuver and comparison to post Al-Ghorab shunt IPP outcomes. J Urol, 2012. 187: e751.
1405. Tsambarlis, P.N., *et al.* Successful Placement of Penile Prostheses in Men With Severe Corporal Fibrosis Following Vacuum Therapy Protocol. J Sex Med, 2017. 14: 44.
1406. Burnett, A.L., *et al.* Evaluation of erectile function in men with sickle cell disease. Urology, 1995. 45: 657.
1407. Datta, N.S. Megalophallus in sickle cell disease. J Urol, 1977. 117: 672.
1408. Broderick, G.A., *et al.* Pharmacologic erection: time-dependent changes in the corporal environment. Int J Impot Res, 1994. 6: 9.
1409. Monga, M., *et al.* Priapism in sickle cell disease: the case for early implantation of the penile prosthesis. Eur Urol, 1996. 30: 54.
1410. Adeyoju, A.B., *et al.* Priapism in sickle-cell disease; incidence, risk factors and complications - an international multicentre study. BJU Int, 2002. 90: 898.
1411. Virag, R., *et al.* Preventive treatment of priapism in sickle cell disease with oral and self-administered intracavernous injection of etilefrine. Urology, 1996. 47: 777.

1412. Fowler, J.E., Jr., *et al.* Priapism associated with the sickle cell hemoglobinopathies: prevalence, natural history and sequelae. J Urol, 1991. 145: 65.
1413. Mantadakis, E., *et al.* Prevalence of priapism in children and adolescents with sickle cell anemia. J Pediatr Hematol Oncol, 1999. 21: 518.
1414. Morrison, B.F., *et al.* Stuttering priapism: insights into pathogenesis and management. Curr Urol Rep, 2012. 13: 268.
1415. Roizenblatt, M., *et al.* Priapism is associated with sleep hypoxemia in sickle cell disease. J Urol, 2012. 188: 1245.
1416. Champion, H.C., *et al.* Phosphodiesterase-5A dysregulation in penile erectile tissue is a mechanism of priapism. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005. 102: 1661.
1417. Bivalacqua, T.J., *et al.* Attenuated RhoA/Rho-kinase signaling in penis of transgenic sickle cell mice. Urology, 2010. 76: 510.e7.
1418. Phatarpekar, P.V., *et al.* Role of adenosine signaling in penile erection and erectile disorders. J Sex Med, 2010. 7: 3553.
1419. Traish, A.M., *et al.* Are androgens critical for penile erections in humans? Examining the clinical and preclinical evidence. J Sex Med, 2006. 3: 382.
1420. Morelli, A., *et al.* Androgens regulate phosphodiesterase type 5 expression and functional activity in corpora cavernosa. Endocrinology, 2004. 145: 2253.
1421. Liguori, G., *et al.* The management of stuttering priapism. Minerva Urol Nefrol, 2020. 72: 173.
1422. Idris, I.M., *et al.* Men with sickle cell disease experience greater sexual dysfunction when compared with men without sickle cell disease. Blood Adv, 2020. 4: 3277.
1423. Mocniak, M., *et al.* The use of sudafed for priapism in pediatric patients with sickle cell disease. J Pediatr Nurs, 2012. 27: 82.
1424. Gbadoe, A.D., *et al.* Management of sickle cell priapism with etilefrine. Arch Dis Child, 2001. 85: 52.
1425. Okpala, I., *et al.* Etilefrine for the prevention of priapism in adult sickle cell disease. Br J Haematol, 2002. 118: 918.
1426. Olujohungbe, A.B., *et al.* A prospective diary study of stuttering priapism in adolescents and young men with sickle cell anemia: report of an international randomized control trial--the priapism in sickle cell study. J Androl, 2011. 32: 375.
1427. Yuan, J., *et al.* Insights of priapism mechanism and rationale treatment for recurrent priapism. Asian J Androl, 2008. 10: 88.
1428. Levine, L.A., *et al.* Gonadotropin-releasing hormone analogues in the treatment of sickle cell anemia-associated priapism. J Urol, 1993. 150: 475.
1429. Alshahrani, A. Using cyproterone acetate to treat recurrent ischemic priapism in a patient with sickle cell anemia as a comorbidity: a case report. J Med Case Rep, 2020. 14: 197.
1430. Rachid-Filho, D., *et al.* Treatment of recurrent priapism in sickle cell anemia with finasteride: a new approach. Urology, 2009. 74: 1054.
1431. Baker, R.C., *et al.* Dutasteride in the long-term management of stuttering priapism. Transl Androl Urol, 2020. 9: 87.
1432. DeCastro, B.J., *et al.* Oral ketoconazole for prevention of postoperative penile erection: a placebo controlled, randomized, double-blind trial. J Urol, 2008. 179: 1930.
1433. Gupta, S., *et al.* A possible mechanism for alteration of human erectile function by digoxin: inhibition of corpus cavernosum sodium/potassium adenosine triphosphatase activity. J Urol, 1998. 159: 1529.
1434. Daoud, A.S., *et al.* The effect of Vigabatrin, Lamotrigine and Gabapentin on the fertility, weights, sex hormones and biochemical profiles of male rats. Neuro Endocrinol Lett, 2004. 25: 178.
1435. Perimenis, P., *et al.* Gabapentin in the management of the recurrent, refractory, idiopathic priapism. Int J Impot Res, 2004. 16: 84.
1436. D'Aleo, G., *et al.* Favorable response to intrathecal, but not oral, baclofen of priapism in a patient with spinal cord injury. Spine (Phila Pa 1976), 2009. 34: E127.
1437. Moreira, D.M., *et al.* Recurrent priapism in the young patient treated with baclofen. J Pediatr Urol, 2006. 2: 590.
1438. Vaidyanathan, S., *et al.* Management of recurrent priapism in a cervical spinal cord injury patient with oral baclofen therapy. Spinal Cord, 2004. 42: 134.
1439. Kato, G.J. Priapism in sickle-cell disease: a hematologist's perspective. J Sex Med, 2012. 9: 70.
1440. Meier, E.R., *et al.* Sickle cell disease in children. Drugs, 2012. 72: 895.
1441. Saad, S.T., *et al.* Follow-up of sickle cell disease patients with priapism treated by hydroxyurea. Am J Hematol, 2004. 77: 45.
1442. Bivalacqua, T.J., *et al.* Establishment of a transgenic sickle-cell mouse model to study the pathophysiology of priapism. J Sex Med, 2009. 6: 2494.
1443. Burnett, A.L., *et al.* Long-term oral phosphodiesterase 5 inhibitor therapy alleviates recurrent priapism. Urology, 2006. 67: 1043.
1444. Burnett, A.L., *et al.* Feasibility of the use of phosphodiesterase type 5 inhibitors in a pharmacologic prevention program for recurrent priapism. J Sex Med, 2006. 3: 1077.
1445. Pierorazio, P.M., *et al.* Daily phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy as rescue for recurrent ischemic priapism after failed androgen ablation. J Androl, 2011. 32: 371.

1446. Hou, L.T., *et al.* Regimented Phosphodiesterase Type 5 Inhibitor Use Reduces Emergency Department Visits for Recurrent Ischemic Priapism. J Urol, 2020: 101097ju0000000000001365.
1447. Rutchik, S., *et al.* Successful treatment of recalcitrant priapism using intercorporeal injection of tissue plasminogen activator. J Urol, 2001. 166: 628.
1448. Welliver, R.C., Jr., *et al.* Autoinflation leading to failure of two-piece ambicor implantable penile prosthesis: an outcome from a methodical treatment of recalcitrant stuttering priapism. Case Rep Urol, 2014. 2014: 529037.
1449. Anele, U.A., *et al.* How I treat priapism. Blood, 2015. 125: 3551.
1450. Burnett, A.L., *et al.* Priapism: current principles and practice. Urol Clin North Am, 2007. 34: 631.
1451. Jesus, L.E., *et al.* Priapism in children: review of pathophysiology and treatment. J Pediatr (Rio J), 2009. 85: 194.
1452. Donaldson, J.F., *et al.* Priapism in children: a comprehensive review and clinical guideline. J Pediatr Urol, 2014. 10: 11.
1453. Hatzichristou, D., *et al.* Management strategy for arterial priapism: therapeutic dilemmas. J Urol, 2002. 168: 2074.
1454. Witt, M.A., *et al.* Traumatic laceration of intracavernosal arteries: the pathophysiology of nonischemic, high flow, arterial priapism. J Urol, 1990. 143: 129.
1455. Kuefer, R., *et al.* Changing diagnostic and therapeutic concepts in high-flow priapism. Int J Impot Res, 2005. 17: 109.
1456. Steers, W.D., *et al.* Use of methylene blue and selective embolization of the pudendal artery for high flow priapism refractory to medical and surgical treatments. J Urol, 1991. 146: 1361.
1457. Ricciardi, R., Jr., *et al.* Delayed high flow priapism: pathophysiology and management. J Urol, 1993. 149: 119.
1458. Ingram, A.R., *et al.* An Update on Non-Ischemic Priapism. Sex Med Rev, 2020. 8: 140.
1459. Hudnall, M., *et al.* Advances in the understanding of priapism. Transl Androl Urol, 2017. 6: 199.
1460. Todd, N.V. Priapism in acute spinal cord injury. Spinal Cord, 2011. 49: 1033.
1461. Karagiannis, A.A., *et al.* High flow priapism secondary to internal urethrotomy treated with embolization. J Urol, 2004. 171: 1631.
1462. Liguori, G., *et al.* High-flow priapism (HFP) secondary to Nesbit operation: management by percutaneous embolization and colour Doppler-guided compression. Int J Impot Res, 2005. 17: 304.
1463. Tang, M., *et al.* Intracavernosal metaraminol bitartrate for treatment of priapism resulting from circumcision: a case report. Springerplus, 2016. 5: 436.
1464. Boscolo-Berto, R., *et al.* Determinism and liabilities in a complicated transrectal prostate biopsy: what is what. Urologia, 2011. 78: 176.
1465. Oshima, J., *et al.* [Nonischemic Priapism Following Brachytherapy : A Case Report and a Review]. Hinyokika Kiyo, 2016. 62: 605.
1466. Lutz, A., *et al.* Conversion of low-flow to high-flow priapism: a case report and review (CME). J Sex Med, 2012. 9: 951.
1467. McMahon, C.G. High flow priapism due to an arterial-lacunar fistula complicating initial veno-occlusive priapism. Int J Impot Res, 2002. 14: 195.
1468. Vagnoni, V., *et al.* High-flow priapism after T-shunt and tunneling in a patient with ischemic priapism. Turk J Urol, 2020. 46: 488.
1469. Ramos, C.E., *et al.* High flow priapism associated with sickle cell disease. J Urol, 1995. 153: 1619.
1470. Dubocq, F.M., *et al.* High flow malignant priapism with isolated metastasis to the corpora cavernosa. Urology, 1998. 51: 324.
1471. Inamoto, T., *et al.* A rare case of penile metastasis of testicular cancer presented with priapism. Hinyokika Kiyo, 2005. 51: 639.
1472. Bertolotto, M., *et al.* Sonography of the penis/erectile dysfunction. Abdom Radiol (NY), 2020. 45: 1973.
1473. Jung, D.C., *et al.* Penile Doppler ultrasonography revisited. Ultrasonography, 2018. 37: 16.
1474. Abdulsattar, O.A., *et al.* The Role of Color Doppler Ultrasound in Initial Evaluation of Patients with Priapism: A Cross Sectional Study. Indian J Public Health Res Develop, 2019. 10: 1102.
1475. Kang, B.C., *et al.* Post-traumatic arterial priapism: colour Doppler examination and superselective arterial embolization. Clin Radiol, 1998. 53: 830.
1476. Kolbenstvedt, A., *et al.* Arterial high flow priapism role of radiology in diagnosis and treatment. Scand J Urol Nephrol Suppl, 1996. 179: 143.
1477. Eracleous, E., *et al.* Use of Doppler ultrasound and 3-dimensional contrast-enhanced MR angiography in the diagnosis and follow-up of post-traumatic high-flow priapism in a child. Pediatr Radiol, 2000. 30: 265.
1478. Zacharakis, E., *et al.* 1541 Distal corpus cavernosum smooth muscle fibrosis due t non-ischaemic priapism-should embolisation be performed earlier? J Urol, 2011. 185: e619.
1479. Muneer, A., *et al.* BAUS consensus document for the management of male genital emergencies: priapism. BJU Int, 2018. 121: 835.
1480. Arango, O., *et al.* Complete resolution of post-traumatic high-flow priapism with conservative treatment. Int J Impot Res, 1999. 11: 115.
1481. Ilkay, A.K., *et al.* Conservative management of high-flow priapism. Urology, 1995. 46: 419.

1482. Mwamukonda, K.B., *et al.* Androgen blockade for the treatment of high-flow priapism. J Sex Med, 2010. 7: 2532.
1483. Cakan, M., *et al.* Is the combination of superselective transcatheter autologous clot embolization and duplex sonography-guided compression therapy useful treatment option for the patients with high-flow priapism? Int J Impot Res, 2006. 18: 141.
1484. Kim, K.R., *et al.* Treatment of high-flow priapism with superselective transcatheter embolization in 27 patients: a multicenter study. J Vasc Interv Radiol, 2007. 18: 1222.
1485. Numan, F., *et al.* Posttraumatic nonischemic priapism treated with autologous blood clot embolization. J Sex Med, 2008. 5: 173.
1486. Gorich, J., *et al.* Interventional treatment of traumatic priapism. J Endovasc Ther, 2002. 9: 614.
1487. Kerlan, R.K., Jr., *et al.* Superselective microcoil embolization in the management of high-flow priapism. J Vasc Interv Radiol, 1998. 9: 85.
1488. Liu, B.X., *et al.* High-flow priapism: superselective cavernous artery embolization with microcoils. Urology, 2008. 72: 571.
1489. Numan, F., *et al.* Posttraumatic high-flow priapism treated by N-butyl-cyanoacrylate embolization. Cardiovasc Intervent Radiol, 1996. 19: 278.
1490. Sandock, D.S., *et al.* Perineal abscess after embolization for high-flow priapism. Urology, 1996. 48: 308.
1491. Shapiro, R.H., *et al.* Post-traumatic priapism treated with selective cavernosal artery ligation. Urology, 1997. 49: 638.
1492. De Rose, A.F., *et al.* Cycling Trauma as a Cause of Arterial Priapism in Children and Teenagers. Rev Urol, 2017. 19: 273.
1493. Hacker, H.W., *et al.* Nonischemic Priapism in Childhood: A Case Series and Review of Literature. Eur J Pediatr Surg, 2018. 28: 255.
1494. Corbetta, J.P., *et al.* High flow priapism: diagnosis and treatment in pediatric population. Pediatr Surg Int, 2011. 27: 1217.
1495. Nabinger, G.B., *et al.* Child non-ischemic priapism, a conservative approach: case report and updated review. J Pediatr Urol, 2013. 9: e99.
1496. Cantasdemir, M., *et al.* Posttraumatic high-flow priapism in children treated with autologous blood clot embolization: long-term results and review of the literature. Pediatr Radiol, 2011. 41: 627.
1497. WHO, WHO Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. 2000, Cambridge University Press: Cambridge.
1498. Bender Atik, R., *et al.* ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. Hum Reprod Open, 2018. 2018: hoy004.
1499. Zegers-Hochschild, F., *et al.* The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. Fertil Steril, 2017. 108: 393.
1500. Greenhall, E., *et al.* The prevalence of subfertility: a review of the current confusion and a report of two new studies. Fertil Steril, 1990. 54: 978.
1501. Agarwal, A., *et al.* Male Oxidative Stress Infertility (MOSI): Proposed Terminology and Clinical Practice Guidelines for Management of Idiopathic Male Infertility. World J Mens Health, 2019. 37: 296.
1502. Brandt, J.S., *et al.* Advanced paternal age, infertility, and reproductive risks: A review of the literature. Prenat Diagn, 2019. 39: 81.
1503. Avellino, G., *et al.* Common urologic diseases in older men and their treatment: how they impact fertility. Fertil Steril, 2017. 107: 305.
1504. Jennings, M.O., *et al.* Management and counseling of the male with advanced paternal age. Fertil Steril, 2017. 107: 324.
1505. Ramasamy, R., *et al.* Male biological clock: a critical analysis of advanced paternal age. Fertil Steril, 2015. 103: 1402.
1506. Starosta, A., *et al.* Predictive factors for intrauterine insemination outcomes: a review. Fertil Res Pract, 2020. 6: 23.
1507. Van Opstal, J., *et al.* Male age interferes with embryo growth in IVF treatment. Hum Reprod, 2020.
1508. Vaughan, D.A., *et al.* DNA fragmentation of sperm: a radical examination of the contribution of oxidative stress and age in 16 945 semen samples. Human Reprod, 2020. 35: 2188.
1509. du Fossé, N.A., *et al.* Advanced paternal age is associated with an increased risk of spontaneous miscarriage: a systematic review and meta-analysis. Human Reprod Update, 2020. 26: 650.
1510. Wennberg, A.L., *et al.* Effect of maternal age on maternal and neonatal outcomes after assisted reproductive technology. Fertil Steril, 2016. 106: 1142.
1511. Sunderam, S., *et al.* Comparing fertilization rates from intracytoplasmic sperm injection to conventional in vitro fertilization among women of advanced age with non-male factor infertility: a meta-analysis. Feril Steril, 2020. 113: 354.
1512. Andrology, In: Male reproductive health and dysfunction. Nieschlag E, Behre HM and Nieschlag S (eds). 2010, Springer Verlag: Berlin.
1513. Cooper, T.G., *et al.* World Health Organization reference values for human semen characteristics. Hum Reprod Update, 2010. 16: 231.

1514. Kasman, A.M., *et al.* Association between preconception paternal health and pregnancy loss in the USA: an analysis of US claims data. Hum Reprod, 2020.
1515. Nieschlag E, *et al.*, Andrology: Male Reproductive Health and Dysfunction, 3rd edn. Anamnesis and physical examination, ed. Nieschlag E, Behre HM & Nieschlag S. 2010, Berlin.
1516. Lotti, F., *et al.* Ultrasound of the male genital tract in relation to male reproductive health. Hum Reprod Update, 2015. 21: 56.
1517. Bahk, J.Y., *et al.* Cut-off value of testes volume in young adults and correlation among testes volume, body mass index, hormonal level, and seminal profiles. Urology, 2010. 75: 1318.
1518. Jorgensen, N., *et al.* East-West gradient in semen quality in the Nordic-Baltic area: a study of men from the general population in Denmark, Norway, Estonia and Finland. Hum Reprod, 2002. 17: 2199.
1519. Jensen, T.K., *et al.* Association of in utero exposure to maternal smoking with reduced semen quality and testis size in adulthood: a cross-sectional study of 1,770 young men from the general population in five European countries. Am J Epidemiol, 2004. 159: 49.
1520. Campbell, M.J., *et al.* Distribution of semen examination results 2020 - A follow up of data collated for the WHO semen analysis manual 2010. Andrology, 2021. 9: 817.
1521. Boeri, L., *et al.* Normal sperm parameters per se do not reliably account for fertility: A case–control study in the real-life setting. Andrologia, 2020. n/a: e13861.
1522. WHO. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen Sixth edition. 2021.
1523. WHO, WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen, in 5th edn. 2010.
1524. Yifu, P., *et al.* Sperm DNA fragmentation index with unexplained recurrent spontaneous abortion: A systematic review and meta-analysis. J Gynecol Obstet Hum Reprod, 2020: 101740.
1525. McQueen, D.B., *et al.* Sperm DNA fragmentation and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril, 2019. 112: 54.
1526. Grimes, D.A., *et al.* "Oligozoospermia," "azoospermia," and other semen-analysis terminology: the need for better science. Feril Steril, 2007. 88: 1491.
1527. Simon, L., *et al.* Sperm DNA Fragmentation: Consequences for Reproduction. Adv Exp Med Biol, 2019. 1166: 87.
1528. Nicopoullos, J., *et al.* Novel use of COMET parameters of sperm DNA damage may increase its utility to diagnose male infertility and predict live births following both IVF and ICSI. Hum Reprod, 2019.
1529. Tan, J., *et al.* Association between sperm DNA fragmentation and idiopathic recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. Reprod Biomed Online, 2019. 38: 951.
1530. The clinical utility of sperm DNA integrity testing: a guideline. Fertil Steril, 2013. 99: 673.
1531. Kim, G.Y. What should be done for men with sperm DNA fragmentation? Clin Exp Reprod Med, 2018. 45: 101.
1532. Evenson, D.P. Sperm chromatin structure assay (SCSA(R)). Methods Mol Biol, 2013. 927: 147.
1533. Evenson, D.P., *et al.* Sperm chromatin structure assay: its clinical use for detecting sperm DNA fragmentation in male infertility and comparisons with other techniques. J Androl, 2002. 23: 25.
1534. Tarozzi, N., *et al.* Clinical relevance of sperm DNA damage in assisted reproduction. Reprod Biomed Online, 2007. 14: 746.
1535. Esteves, S.C., *et al.* Reproductive outcomes of testicular versus ejaculated sperm for intracytoplasmic sperm injection among men with high levels of DNA fragmentation in semen: systematic review and meta-analysis. Fertil Steril, 2017. 108: 456.
1536. Martin-du-Pan, R.C., *et al.* Increased follicle stimulating hormone in infertile men. Is increased plasma FSH always due to damaged germinal epithelium? Hum Reprod, 1995. 10: 1940.
1537. Ishikawa, T., *et al.* Clinical and hormonal findings in testicular maturation arrest. BJU international, 2004. 94: 1314.
1538. Ramasamy, R., *et al.* High serum FSH levels in men with nonobstructive azoospermia does not affect success of microdissection testicular sperm extraction. Fertil Steril, 2009. 92: 590.
1539. Zeadna, A., *et al.* Prediction of sperm extraction in non-obstructive azoospermia patients: a machine-learning perspective. Hum Reprod, 2020. 35: 1505.
1540. Carrell, D.T. The clinical implementation of sperm chromosome aneuploidy testing: pitfalls and promises. J Androl, 2008. 29: 124.
1541. Aran, B., *et al.* Screening for abnormalities of chromosomes X, Y, and 18 and for diploidy in spermatozoa from infertile men participating in an in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection program. Feril Steril, 1999. 72: 696.
1542. Kohn, T.P., *et al.* Genetic counseling for men with recurrent pregnancy loss or recurrent implantation failure due to abnormal sperm chromosomal aneuploidy. J Assist Reprod Genet, 2016. 33: 571.
1543. Johnson, M.D. Genetic risks of intracytoplasmic sperm injection in the treatment of male infertility: recommendations for genetic counseling and screening. Fertil Steril, 1998. 70: 397.
1544. Clementini, E., *et al.* Prevalence of chromosomal abnormalities in 2078 infertile couples referred for assisted reproductive techniques. Hum Reprod, 2005. 20: 437.
1545. Vincent, M.C., *et al.* Cytogenetic investigations of infertile men with low sperm counts: a 25-year experience. J Androl, 2002. 23: 18.

1546. Deebel, N.A., *et al.* Age-related presence of spermatogonia in patients with Klinefelter syndrome: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update, 2020. 26: 58.
1547. Vockel, M., *et al.* The X chromosome and male infertility. Hum Genet, 2019.
1548. Ventimiglia, E., *et al.* When to Perform Karyotype Analysis in Infertile Men? Validation of the European Association of Urology Guidelines with the Proposal of a New Predictive Model. Eur Urol, 2016. 70: 920.
1549. Dul, E.C., *et al.* The prevalence of chromosomal abnormalities in subgroups of infertile men. Hum Reprod, 2012. 27: 36.
1550. Davila Garza, S.A., *et al.* Reproductive outcomes in patients with male infertility because of Klinefelter's syndrome, Kartagener's syndrome, round-head sperm, dysplasia fibrous sheath, and 'stump' tail sperm: an updated literature review. Curr Opin Obstet Gynecol, 2013. 25: 229.
1551. Pozzi, E., *et al.* Rates of hypogonadism forms in Klinefelter patients undergoing testicular sperm extraction: A multicenter cross-sectional study. Andrology, 2020. 8: 1705.
1552. Wang, C., *et al.* Hormonal studies in Klinefelter's syndrome. Clin Endocrinol (Oxf), 1975. 4: 399.
1553. Calogero, A.E., *et al.* Klinefelter syndrome: cardiovascular abnormalities and metabolic disorders. J Endocrinol Invest, 2017. 40: 705.
1554. Staessen, C., *et al.* PGD in 47,XXY Klinefelter's syndrome patients. Hum Reprod Update, 2003. 9: 319.
1555. Chevret, E., *et al.* Increased incidence of hyperhaploid 24,XY spermatozoa detected by three-colour FISH in a 46,XY/47,XXY male. Hum Genet, 1996. 97: 171.
1556. Martini, E., *et al.* Constitution of semen samples from XYY and XXY males as analysed by in-situ hybridization. Hum Reprod, 1996. 11: 1638.
1557. Cozzi, J., *et al.* Achievement of meiosis in XXY germ cells: study of 543 sperm karyotypes from an XY/XXY mosaic patient. Hum Genet, 1994. 93: 32.
1558. Estop, A.M., *et al.* Meiotic products of a Klinefelter 47,XXY male as determined by sperm fluorescence in-situ hybridization analysis. Hum Reprod, 1998. 13: 124.
1559. Foresta, C., *et al.* High incidence of sperm sex chromosomes aneuploidies in two patients with Klinefelter's syndrome. J Clin Endocrinol Metab, 1998. 83: 203.
1560. Guttenbach, M., *et al.* Segregation of sex chromosomes into sperm nuclei in a man with 47,XXY Klinefelter's karyotype: a FISH analysis. Hum Genet, 1997. 99: 474.
1561. Aksglaede, L., *et al.* Testicular function and fertility in men with Klinefelter syndrome: a review. Eur J Endocrinol, 2013. 168: R67.
1562. Corona, G., *et al.* Sperm recovery and ICSI outcomes in Klinefelter syndrome: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update, 2017. 23: 265.
1563. Okada, H., *et al.* Age as a limiting factor for successful sperm retrieval in patients with nonmosaic Klinefelter's syndrome. Fertil Steril, 2005. 84: 1662.
1564. Pizzocaro, A., *et al.* Testosterone treatment in male patients with Klinefelter syndrome: a systematic review and meta-analysis. J Endocrinol Invest, 2020. 43: 1675.
1565. Groth, K.A., *et al.* Clinical review: Klinefelter syndrome--a clinical update. J Clin Endocrinol Metab, 2013. 98: 20.
1566. Gravholt, C.H., *et al.* Klinefelter Syndrome: Integrating Genetics, Neuropsychology, and Endocrinology. Endocr Rev, 2018. 39: 389.
1567. Glueck, C.J., *et al.* Thrombophilia in Klinefelter Syndrome With Deep Venous Thrombosis, Pulmonary Embolism, and Mesenteric Artery Thrombosis on Testosterone Therapy: A Pilot Study. Clin Appl Thromb Hemost, 2017. 23: 973.
1568. Gies, I., *et al.* Spermatogonial stem cell preservation in boys with Klinefelter syndrome: to bank or not to bank, that's the question. Fertil Steril, 2012. 98: 284.
1569. Franik, S., *et al.* Klinefelter syndrome and fertility: sperm preservation should not be offered to children with Klinefelter syndrome. Hum Reprod, 2016. 31: 1952.
1570. Ferlin, A., *et al.* Contemporary genetics-based diagnostics of male infertility. Expert Rev Mol Diagn, 2019. 19: 623.
1571. Nguyen, M.H., *et al.* Balanced complex chromosome rearrangement in male infertility: case report and literature review. Andrologia, 2015. 47: 178.
1572. Siffroi, J.P., *et al.* Assisted reproductive technology and complex chromosomal rearrangements: the limits of ICSI. Mol Hum Reprod, 1997. 3: 847.
1573. De Boeck, K. Cystic fibrosis in the year 2020: a disease with a new face. Acta Paediatr, 2020.
1574. McBride, J.A., *et al.* Sperm retrieval and intracytoplasmic sperm injection outcomes in men with cystic fibrosis disease versus congenital bilateral absence of the vas deferens. Asian J Androl, 2020.
1575. Donat, R., *et al.* The incidence of cystic fibrosis gene mutations in patients with congenital bilateral absence of the vas deferens in Scotland. Br J Urol, 1997. 79: 74.
1576. Practice Committee of the American Society for Reproductive, M. Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. Feril Steril, 2015. 103: e18.
1577. Oates, R. Evaluation of the azoospermic male. Asian J Androl, 2012. 14: 82.

1578. Daudin, M., *et al.* Congenital bilateral absence of the vas deferens: clinical characteristics, biological parameters, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations, and implications for genetic counseling. Feril Steril, 2000. 74: 1164.
1579. Chillon, M., *et al.* Mutations in the cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens. N Engl J Med, 1995. 332: 1475.
1580. De Braekeleer, M., *et al.* Mutations in the cystic fibrosis gene in men with congenital bilateral absence of the vas deferens. Mol Hum Reprod, 1996. 2: 669.
1581. Nathanson, K.L., *et al.* The Y deletion gr/gr and susceptibility to testicular germ cell tumor. Am J Hum Genet, 2005. 77: 1034.
1582. Krausz, C., *et al.* Genetic risk factors in male infertility. Arch Androl, 2007. 53: 125.
1583. Augarten, A., *et al.* Congenital bilateral absence of vas deferens in the absence of cystic fibrosis. Lancet, 1994. 344: 1473.
1584. Schlegel, P.N., *et al.* Urogenital anomalies in men with congenital absence of the vas deferens. J Urol, 1996. 155: 1644.
1585. Drake, M.J., *et al.* Absent vas deferens and ipsilateral multicystic dysplastic kidney in a child. Br J Urol, 1996. 77: 756.
1586. Vogt, P.H., *et al.* Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11. Hum Mol Genet, 1996. 5: 933.
1587. Krausz, C., *et al.* Spermatogenic failure and the Y chromosome. Hum Genet, 2017. 136: 637.
1588. Skaletsky, H., *et al.* The male-specific region of the human Y chromosome is a mosaic of discrete sequence classes. Nature, 2003. 423: 825.
1589. Tyler-Smith, C., *et al.* The will-o'-the-wisp of genetics--hunting for the azoospermia factor gene. N Engl J Med, 2009. 360: 925.
1590. Stouffs, K., *et al.* Are AZFb deletions always incompatible with sperm production? Andrology, 2017. 5: 691.
1591. Alksere, B., *et al.* Case of Inherited Partial AZFa Deletion without Impact on Male Fertility. Case Reports in Genetics, 2019. 3802613
1592. Krausz, C., *et al.* The Y chromosome and male fertility and infertility. Int J Androl, 2003. 26: 70.
1593. Hinch, A.G., *et al.* Recombination in the human Pseudoautosomal region PAR1. PLoS Genet, 2014. 10: e1004503.
1594. Colaco, S., *et al.* Genetics of the human Y chromosome and its association with male infertility. Reprod Biol Endocrinol, 2018. 16: 14.
1595. Kohn, T.P., *et al.* The Prevalence of Y-chromosome Microdeletions in Oligozoospermic Men: A Systematic Review and Meta-analysis of European and North American Studies. Eur Urol, 2019. 76: 626.
1596. Ferlin, A., *et al.* Molecular and clinical characterization of Y chromosome microdeletions in infertile men: a 10-year experience in Italy. J Clin Endocrinol Metab, 2007. 92: 762.
1597. Hopps, C.V., *et al.* Detection of sperm in men with Y chromosome microdeletions of the AZFa, AZFb and AZFc regions. Hum Reprod, 2003. 18: 1660.
1598. Park, S.H., *et al.* Success rate of microsurgical multiple testicular sperm extraction and sperm presence in the ejaculate in korean men with y chromosome microdeletions. Korean J Urol, 2013. 54: 536.
1599. Abur, U., *et al.* Chromosomal and Y-chromosome microdeletion analysis in 1,300 infertile males and the fertility outcome of patients with AZFc microdeletions. Andrologia, 2019. 51: e13402.
1600. Krausz, C., *et al.* Y chromosome and male infertility: update, 2006. Front Biosci, 2006. 11: 3049.
1601. Krausz, C., *et al.* EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions: state-of-the-art 2013. Andrology, 2014. 2: 5.
1602. Stuppia, L., *et al.* A quarter of men with idiopathic oligo-azoospermia display chromosomal abnormalities and microdeletions of different types in interval 6 of Yq11. Hum Genet, 1998. 102: 566.
1603. Le Bourhis, C., *et al.* Y chromosome microdeletions and germinal mosaicism in infertile males. Mol Hum Reprod, 2000. 6: 688.
1604. Siffroi, J.P., *et al.* Sex chromosome mosaicism in males carrying Y chromosome long arm deletions. Hum Reprod, 2000. 15: 2559.
1605. Patsalis, P.C., *et al.* Effects of transmission of Y chromosome AZFc deletions. Lancet, 2002. 360: 1222.
1606. Repping, S., *et al.* Polymorphism for a 1.6-Mb deletion of the human Y chromosome persists through balance between recurrent mutation and haploid selection. Nat Genet, 2003. 35: 247.
1607. Giachini, C., *et al.* Partial AZFc deletions and duplications: clinical correlates in the Italian population. Hum Genet, 2008. 124: 399.
1608. Navarro-Costa, P., *et al.* The AZFc region of the Y chromosome: at the crossroads between genetic diversity and male infertility. Hum Reprod Update, 2010. 16: 525.
1609. Stouffs, K., *et al.* What about gr/gr deletions and male infertility? Systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update, 2011. 17: 197.
1610. Bansal, S.K., *et al.* Gr/gr deletions on Y-chromosome correlate with male infertility: an original study, meta-analyses, and trial sequential analyses. Sci Rep, 2016. 6: 19798.

1611. Zhang, F., *et al.* Partial deletions are associated with an increased risk of complete deletion in AZFc: a new insight into the role of partial AZFc deletions in male infertility. J Med Genet, 2007. 44: 437.
1612. Haltrich, I. Chromosomal Aberrations with Endocrine Relevance (Turner Syndrome, Klinefelter Syndrome, Prader-Willi Syndrome). Exp Suppl, 2019. 111: 443.
1613. Tsang, S.H., *et al.* Ciliopathy: Bardet-Biedl Syndrome. Adv Exp Med Biol, 2018. 1085: 171.
1614. Mieusset, R., *et al.* The spectrum of renal involvement in male patients with infertility related to excretory-system abnormalities: phenotypes, genotypes, and genetic counseling. J Nephrol, 2017. 30: 211.
1615. Luciano, R.L., *et al.* Extra-renal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): considerations for routine screening and management. Nephrol Dial Transplant, 2014. 29: 247.
1616. Van Batavia, J.P., *et al.* Fertility in disorders of sex development: A review. J Pediatr Urol, 2016. 12: 418.
1617. Kosti, K., *et al.* Long-term consequences of androgen insensitivity syndrome. Maturitas, 2019. 127: 51.
1618. Hsieh, M.H., *et al.* The genetic and phenotypic basis of infertility in men with pediatric urologic disorders. Urology, 2010. 76: 25.
1619. Okutman, O., *et al.* Genetic evaluation of patients with non-syndromic male infertility. J Assist Reprod Genet, 2018. 35: 1939.
1620. Luo, K., *et al.* Next-generation sequencing analysis of embryos from mosaic patients undergoing in vitro fertilization and preimplantation genetic testing. Feril Steril, 2019. 112: 291.
1621. Kohn, T.P., *et al.* Reproductive outcomes in men with karyotype abnormalities: Case report and review of the literature. Can Urol Assoc, 2015. 9: E667.
1622. Gianaroli, L., *et al.* Frequency of aneuploidy in sperm from patients with extremely severe male factor infertility. Hum Reprod, 2005. 20: 2140.
1623. Pang, M.G., *et al.* The high incidence of meiotic errors increases with decreased sperm count in severe male factor infertilities. Hum Reprod, 2005. 20: 1688.
1624. Tempest, H.G., *et al.* Cytogenetic risks in chromosomally normal infertile men. Curr Opin Obstet Gynecol, 2009. 21: 223.
1625. Baccetti, B., *et al.* Ultrastructural studies of spermatozoa from infertile males with Robertsonian translocations and 18, X, Y aneuploidies. Hum Reprod, 2005. 20: 2295.
1626. Rodrigo, L., *et al.* Sperm chromosomal abnormalities and their contribution to human embryo aneuploidy. Biol Reprod, 2019. 101: 1091.
1627. Agarwal, A., *et al.* Sperm DNA damage assessment: a test whose time has come. Fertil Steril, 2005. 84: 850.
1628. Zini, A., *et al.* Correlations between two markers of sperm DNA integrity, DNA denaturation and DNA fragmentation, in fertile and infertile men. Fertil Steril, 2001. 75: 674.
1629. Iommiello, V.M., *et al.* Ejaculate oxidative stress is related with sperm DNA fragmentation and round cells. Int J Endocrinol, 2015. 2015: 321901.
1630. Bisht, S., *et al.* Oxidative stress and male infertility. Nat Rev Urol, 2017. 14: 470.
1631. Agarwal, A., *et al.* Oxidation-reduction potential as a new marker for oxidative stress: Correlation to male infertility. Investig Clin Urol, 2017. 58: 385.
1632. Lu, Y., *et al.* Long-term follow-up of children conceived through assisted reproductive technology*. J Zhejiang Univ Sci B, 2013. 14: 359.
1633. Kushnir, V.A., *et al.* Systematic review of worldwide trends in assisted reproductive technology 2004-2013. Reprod Biol Endocrinol, 2017. 15: 6.
1634. Rinaudo, P., *et al.* Transitioning from Infertility-Based (ART 1.0) to Elective (ART 2.0) Use of Assisted Reproductive Technologies and the DOHaD Hypothesis: Do We Need to Change Consenting? Semin Reprod Med, 2018. 36: 204.
1635. Kallen, B., *et al.* In vitro fertilization in Sweden: child morbidity including cancer risk. Fertil Steril, 2005. 84: 605.
1636. Schieve, L.A., *et al.* Low and very low birth weight in infants conceived with use of assisted reproductive technology. N Engl J Med, 2002. 346: 731.
1637. Bonduelle, M., *et al.* A multi-centre cohort study of the physical health of 5-year-old children conceived after intracytoplasmic sperm injection, in vitro fertilization and natural conception. Hum Reprod, 2005. 20: 413.
1638. El-Chaar, D., *et al.* Risk of birth defects increased in pregnancies conceived by assisted Human Reprod. Fertil Steril, 2009. 92: 1557.
1639. Davies, M.J., *et al.* Reproductive technologies and the risk of birth defects. N Engl J Med, 2012. 366: 1803.
1640. Rimm, A.A., *et al.* A meta-analysis of controlled studies comparing major malformation rates in IVF and ICSI infants with naturally conceived children. J Assist Reprod Genet, 2004. 21: 437.
1641. Hansen, M., *et al.* Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects--a systematic review. Hum Reprod, 2005. 20: 328.
1642. Wen, J., *et al.* Birth defects in children conceived by in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a meta-analysis. Fertil Steril, 2012. 97: 1331.
1643. Rumbold, A.R., *et al.* Impact of male factor infertility on offspring health and development. Fertil Steril, 2019. 111: 1047.

1644. La Rovere, M., *et al.* Epigenetics and Neurological Disorders in ART. Int J Mol Sci, 2019. 20.
1645. Bertoncelli Tanaka, M., *et al.* Paternal age and assisted reproductive technology: problem solver or trouble maker? Panminerva Med, 2019. 61: 138.
1646. Kissin, D.M., *et al.* Association of assisted reproductive technology (ART) treatment and parental infertility diagnosis with autism in ART-conceived children. Hum Reprod, 2015. 30: 454.
1647. Pinborg, A., *et al.* Epigenetics and assisted reproductive technologies. Acta Obstet Gynecol Scand, 2016. 95: 10.
1648. Jiang, Z., *et al.* Genetic and epigenetic risks of assisted reproduction. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2017. 44: 90.
1649. Sutcliffe, A.G., *et al.* A retrospective case-control study of developmental and other outcomes in a cohort of Australian children conceived by intracytoplasmic sperm injection compared with a similar group in the United Kingdom. Fertil Steril, 2003. 79: 512.
1650. Belva, F., *et al.* Medical outcome of 8-year-old singleton ICSI children (born >or=32 weeks' gestation) and a spontaneously conceived comparison group. Hum Reprod, 2007. 22: 506.
1651. Makhoul, I.R., *et al.* In vitro fertilisation and use of ovulation enhancers may both influence childhood height in very low birthweight infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2009. 94: F355.
1652. Miles, H.L., *et al.* In vitro fertilization improves childhood growth and metabolism. J Clin Endocrinol Metab, 2007. 92: 3441.
1653. Ceelen, M., *et al.* Growth during infancy and early childhood in relation to blood pressure and body fat measures at age 8-18 years of IVF children and spontaneously conceived controls born to subfertile parents. Hum Reprod, 2009. 24: 2788.
1654. Knoester, M., *et al.* Perinatal outcome, health, growth, and medical care utilization of 5- to 8-year-old intracytoplasmic sperm injection singletons. Fertil Steril, 2008. 89: 1133.
1655. Place, I., *et al.* A prospective longitudinal study of the physical, psychomotor, and intellectual development of singleton children up to 5 years who were conceived by intracytoplasmic sperm injection compared with children conceived spontaneously and by in vitro fertilization. Fertil Steril, 2003. 80: 1388.
1656. Belva, F., *et al.* Blood pressure in ICSI-conceived adolescents. Hum Reprod, 2012. 27: 3100.
1657. Moll, A.C., *et al.* Incidence of retinoblastoma in children born after in-vitro fertilisation. Lancet, 2003. 361: 309.
1658. Marees, T., *et al.* Incidence of retinoblastoma in Dutch children conceived by IVF: an expanded study. Hum Reprod, 2009. 24: 3220.
1659. Puumala, S.E., *et al.* Parental infertility, infertility treatment and hepatoblastoma: a report from the Children's Oncology Group. Hum Reprod, 2012. 27: 1649.
1660. McLaughlin, C.C., *et al.* Maternal and infant birth characteristics and hepatoblastoma. Am J Epidemiol, 2006. 163: 818.
1661. Gomes, M.V., *et al.* Abnormal methylation at the KvDMR1 imprinting control region in clinically normal children conceived by assisted reproductive technologies. Mol Hum Reprod, 2009. 15: 471.
1662. Lenz, S., *et al.* Ultrasonic testicular texture and size in 444 men from the general population: correlation to semen quality. Eur Urol, 1993. 24: 231.
1663. Lenz, S., *et al.* Ultrasonic texture and volume of testicles in infertile men. Hum Reprod, 1994. 9: 878.
1664. Bieniek, J.M., *et al.* Prevalence and Management of Incidental Small Testicular Masses Discovered on Ultrasonographic Evaluation of Male Infertility. J Urol, 2018. 199: 481.
1665. Tournaye, H., *et al.* Novel concepts in the aetiology of male reproductive impairment. Lancet Diabetes Endocrinol, 2017. 5: 544.
1666. Hanson, H.A., *et al.* Subfertility increases risk of testicular cancer: evidence from population-based semen samples. Fertil Steril, 2016. 105: 322.
1667. Barbonetti, A., *et al.* Testicular Cancer in Infertile Men With and Without Testicular Microlithiasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies. Front Endocrinol (Lausanne), 2019. 10: 164.
1668. Scandura, G., *et al.* Incidentally detected testicular lesions <10 mm in diameter: can orchidectomy be avoided? BJU Int, 2018. 121: 575.
1669. Gentile, G., *et al.* Testis Sparing Surgery of Small Testicular Masses: Retrospective Analysis of a Multicenter Cohort. J Urol, 2019: 101097ju0000000000000579.
1670. Eifler, J.B., Jr., *et al.* Incidental testicular lesions found during infertility evaluation are usually benign and may be managed conservatively. J Urol, 2008. 180: 261.
1671. Kirkham, A.P., *et al.* Targeted testicular excision biopsy: when and how should we try to avoid radical orchidectomy? Clin Radiol, 2009. 64: 1158.
1672. Dell'Atti, L., *et al.* Are ultrasonographic measurements a reliable parameter to choose non-palpable testicular masses amenable to treatment with sparing surgery? J buon, 2018. 23: 439.
1673. Esen, B., *et al.* Should we rely on Doppler ultrasound for evaluation of testicular solid lesions? World J Urol, 2018. 36: 1263.
1674. Shtricker, A., *et al.* The value of testicular ultrasound in the prediction of the type and size of testicular tumors. Int Braz J Urol, 2015. 41: 655.

1675. Sriprasad S, *et al.* High frequency colour doppler ultrasound of focal testicular lesion: Crossing vessels (criss-cross) pattern identifies primary malignant tumour. Eur Urol Suppl. , 2003. 2(1): 155.
1676. Elert, A., *et al.* Accuracy of frozen section examination of testicular tumors of uncertain origin. Eur Urol, 2002. 41: 290.
1677. Gokhale, S., *et al.* Epididymal Appearance in Congenital Absence of Vas Deferens. J Ultrasound Med, 2020.
1678. Du, J., *et al.* Differential diagnosis of azoospermia and etiologic classification of obstructive azoospermia: role of scrotal and transrectal US. Radiology, 2010. 256: 493.
1679. McQuaid, J.W., *et al.* Ejaculatory duct obstruction: current diagnosis and treatment. Curr Urol Rep, 2013. 14: 291.
1680. Berkowitz, G.S., *et al.* Prevalence and natural history of cryptorchidism. Pediatrics, 1993. 92: 44.
1681. van Brakel, J., *et al.* Scrotal ultrasound findings in previously congenital and acquired unilateral undescended testes and their contralateral normally descended testis. Andrology, 2015. 3: 888.
1682. van Brakel, J., *et al.* Fertility potential in a cohort of 65 men with previously acquired undescended testes. J Pediatr Surg, 2014. 49: 599.
1683. Varela-Cives, R., *et al.* A cross-sectional study of cryptorchidism in children: testicular volume and hormonal function at 18 years of age. Int Braz J Urol, 2015. 41: 57.
1684. Skakkebaek, N.E., *et al.* Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. Hum Reprod, 2001. 16: 972.
1685. Zhang, L., *et al.* Maternal gestational smoking, diabetes, alcohol drinking, pre-pregnancy obesity and the risk of cryptorchidism: a systematic review and meta-analysis of observational studies. PLoS One, 2015. 10: e0119006.
1686. Bergbrant, S., *et al.* Cryptorchidism in Sweden: A Nationwide Study of Prevalence, Operative Management, and Complications. J Pediatr, 2018. 194: 197.
1687. Gracia, J., *et al.* Clinical and anatomopathological study of 2000 cryptorchid testes. Br J Urol, 1995. 75: 697.
1688. Hadziselimovic, F., *et al.* Infertility in cryptorchidism is linked to the stage of germ cell development at orchidopexy. Horm Res, 2007. 68: 46.
1689. Bu, Q., *et al.* The Effectiveness of hCG and LHRH in Boys with Cryptorchidism: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Horm Metab Res, 2016. 48: 318.
1690. Wei, Y., *et al.* Efficacy and safety of human chorionic gonadotropin for treatment of cryptorchidism: A meta-analysis of randomised controlled trials. J Paediatr Child Health, 2018. 54: 900.
1691. Ritzén, E.M., *et al.* Nordic consensus on treatment of undescended testes. Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992), 2007. 96: 638.
1692. Radmayr, C., *et al.* EAU Guidelines on Paediatric Urology. EAU Guidelines edn. presented at EAU Annual Congress, Amsterdam 2022, 2022.
1693. Verkauskas, G., *et al.* Histopathology of Unilateral Cryptorchidism. Pediatr Dev Pathol, 2019. 22: 53.
1694. Yavetz, H., *et al.* Cryptorchidism: incidence and sperm quality in infertile men. Andrologia, 1992. 24: 293.
1695. Wilkerson, M.L., *et al.* Fertility potential: a comparison of intra-abdominal and intracanalicular testes by age groups in children. Horm Res, 2001. 55: 18.
1696. Lee, P.A., *et al.* Paternity after bilateral cryptorchidism. A controlled study. Arch Pediatr Adolesc Med, 1997. 151: 260.
1697. Rohayem, J., *et al.* Delayed treatment of undescended testes may promote hypogonadism and infertility. Endocrine, 2017. 55: 914.
1698. Giwercman, A., *et al.* Prevalence of carcinoma in situ and other histopathological abnormalities in testes of men with a history of cryptorchidism. J Urol, 1989. 142: 998.
1699. Pettersson, A., *et al.* Age at surgery for undescended testis and risk of testicular cancer. N Engl J Med, 2007. 356: 1835.
1700. Chan, E., *et al.* Ideal timing of orchiopexy: a systematic review. Pediatr Surg Int, 2014. 30: 87.
1701. Loebenstein, M., *et al.* Cryptorchidism, gonocyte development, and the risks of germ cell malignancy and infertility: A systematic review. J Pediatr Surg, 2019.
1702. Wang, X., *et al.* Evaluating the Effect of Cryptorchidism on Clinical Stage of Testicular Seminoma. Cancer management and research, 2020. 12: 4883.
1703. Radmayr, C., *et al.* Management of undescended testes: European Association of Urology/European Society for Paediatric Urology Guidelines. J Pediatr Urol, 2016. 12: 335.
1704. Bloom, D.A. Two-step orchiopexy with pelviscopic clip ligation of the spermatic vessels. J Urol, 1991. 145: 1030.
1705. Koni, A., *et al.* Histopathological evaluation of orchiectomy specimens in 51 late postpubertal men with unilateral cryptorchidism. J Urol, 2014. 192: 1183.
1706. Giwercman, A., *et al.* Initiation of sperm production after bilateral orchiopexy: clinical and biological implications. J Urol, 2000. 163: 1255.
1707. Jones, P.F. Approaches to orchidopexy. Br J Urol, 1995. 75: 693.
1708. Heidenreich, A. Contralateral testicular biopsy in testis cancer: current concepts and controversies. BJU Int, 2009. 104: 1346.

1709. Peng, X., *et al.* The association risk of male subfertility and testicular cancer: a systematic review. PLoS One, 2009. 4: e5591.
1710. Skakkebaek, N.E. Carcinoma in situ of the testis: frequency and relationship to invasive germ cell tumours in infertile men. Histopathology, 1978. 2: 157.
1711. von der Maase, H., *et al.* Carcinoma in situ of contralateral testis in patients with testicular germ cell cancer: study of 27 cases in 500 patients. Br Med J (Clin Res Ed), 1986. 293: 1398.
1712. Montironi, R. Intratubular germ cell neoplasia of the testis: testicular intraepithelial neoplasia. Eur Urol, 2002. 41: 651.
1713. Jacobsen, R., *et al.* Risk of testicular cancer in men with abnormal semen characteristics: cohort study. BMJ, 2000. 321: 789.
1714. van Casteren, N.J., *et al.* Testicular microlithiasis and carcinoma in situ overview and proposed clinical guideline. Int J Androl, 2009. 32: 279.
1715. Huyghe, E., *et al.* Increasing incidence of testicular cancer worldwide: a review. J Urol, 2003. 170: 5.
1716. Li, D.K., *et al.* Relationship between urine bisphenol-A level and declining male sexual function. J Androl, 2010. 31: 500.
1717. Nassan, F.L., *et al.* A crossover-crossback prospective study of dibutyl-phthalate exposure from mesalamine medications and semen quality in men with inflammatory bowel disease. Environ Int, 2016. 95: 120.
1718. Giwercman, A., *et al.* Carcinoma in situ of the undescended testis. Semin Urol, 1988. 6: 110.
1719. Hoei-Hansen, C.E., *et al.* Current approaches for detection of carcinoma in situ testis. Int J Androl, 2007. 30: 398.
1720. Tan, I.B., *et al.* Testicular microlithiasis predicts concurrent testicular germ cell tumors and intratubular germ cell neoplasia of unclassified type in adults: a meta-analysis and systematic review. Cancer, 2010. 116: 4520.
1721. Oktay, K., *et al.* Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol, 2018. 36: 1994.
1722. Lambertini, M., *et al.* Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. BMC Med, 2016. 14: 1.
1723. Petersen, P.M., *et al.* Semen quality and reproductive hormones before orchiectomy in men with testicular cancer. J Clin Oncol, 1999. 17: 941.
1724. Moody, J.A., *et al.* Fertility managment in testicular cancer: the need to establish a standardized and evidence-based patient-centric pathway. BJU Int, 2019. 123: 160.
1725. Kenney, L.B., *et al.* Improving Male Reproductive Health After Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancer: Progress and Future Directions for Survivorship Research. J Clin Oncol, 2018. 36: 2160.
1726. Schrader, M., *et al.* "Onco-tese": testicular sperm extraction in azoospermic cancer patients before chemotherapy-new guidelines? Urology, 2003. 61: 421.
1727. Gilbert, K., *et al.* Fertility preservation for men with testicular cancer: Is sperm cryopreservation cost effective in the era of assisted reproductive technology? Urol Oncol, 2018. 36: 92.e1.
1728. Furuhashi, K., *et al.* Onco-testicular sperm extraction: testicular sperm extraction in azoospermic and very severely oligozoospermic cancer patients. Andrologia, 2013. 45: 107.
1729. Tsutsumi, S., *et al.* Onco-testicular sperm extraction (onco-TESE) for bilateral testicular tumors: two case reports. J Med Case Rep, 2017. 11: 139.
1730. Eberhard, J., *et al.* Impact of therapy and androgen receptor polymorphism on sperm concentration in men treated for testicular germ cell cancer: a longitudinal study. Hum Reprod, 2004. 19: 1418.
1731. Chatziparasidou, A., *et al.* Sperm aneuploidy in infertile male patients: A systematic review of the literature. Andrologia, 2015. 47: 847.
1732. Paoli, D., *et al.* Fatherhood and Sperm DNA Damage in Testicular Cancer Patients. Front Endocrinol (Lausanne), 2018. 9: 506.
1733. Kryukov, G.V., *et al.* Genetic Effect of Chemotherapy Exposure in Children of Testicular Cancer Survivors. Clin Cancer Res, 2016. 22: 2183.
1734. Willemse, P.H., *et al.* Altered Leydig cell function in patients with testicular cancer: evidence for bilateral testicular defect. Acta Endocrinol (Copenh), 1983. 102: 616.
1735. La Vignera, S., *et al.* Hypogonadism and Sexual Dysfunction in Testicular Tumor Survivors: A Systematic Review. Frontiers in endocrinology, 2019. 10: 264.
1736. Skinner, R., *et al.* Recommendations for gonadotoxicity surveillance in male childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in collaboration with the PanCareSurFup Consortium. Lancet Oncol, 2017. 18: e75.
1737. Richenberg, J., *et al.* Testicular microlithiasis imaging and follow-up: guidelines of the ESUR scrotal imaging subcommittee. Eur Radiol, 2015. 25: 323.
1738. Pedersen, M.R., *et al.* Testicular microlithiasis and testicular cancer: review of the literature. Int Urol Nephrol, 2016. 48: 1079.
1739. Pierik, F.H., *et al.* Is routine scrotal ultrasound advantageous in infertile men? J Urol, 1999. 162: 1618.
1740. Derogee, M., *et al.* Testicular microlithiasis, a premalignant condition: prevalence, histopathologic findings, and relation to testicular tumor. Urology, 2001. 57: 1133.

1741. Miller, F.N., *et al.* Does testicular microlithiasis matter? A review. Clin Radiol, 2002. 57: 883.
1742. Giwercman, A., *et al.* Prevalence of carcinoma in situ and other histopathological abnormalities in testes from 399 men who died suddenly and unexpectedly. J Urol, 1991. 145: 77.
1743. de Gouveia Brazao, C.A., *et al.* Bilateral testicular microlithiasis predicts the presence of the precursor of testicular germ cell tumors in subfertile men. J Urol, 2004. 171: 158.
1744. Leblanc, L., *et al.* Testicular microlithiasis and testicular tumor: a review of the literature. Basic Clin Androl, 2018. 28: 8.
1745. DeCastro, B.J., *et al.* A 5-year followup study of asymptomatic men with testicular microlithiasis. J Urol, 2008. 179: 1420.
1746. Besiroglu, H., *et al.* The prevalence and severity of varicocele in adult population over the age of forty years old: a cross-sectional study. Aging Male, 2019. 22: 207.
1747. Damsgaard, J., *et al.* Varicocele Is Associated with Impaired Semen Quality and Reproductive Hormone Levels: A Study of 7035 Healthy Young Men from Six European Countries. Eur Urol, 2016. 70: 1019.
1748. Pallotti, F., *et al.* Varicocele and semen quality: a retrospective case-control study of 4230 patients from a single centre. J Endocrinol Invest, 2018. 41: 185.
1749. Report on varicocele and infertility: a committee opinion. Fertil Steril, 2014. 102: 1556.
1750. Freeman, S., *et al.* Ultrasound evaluation of varicoceles: guidelines and recommendations of the European Society of Urogenital Radiology Scrotal and Penile Imaging Working Group (ESUR-SPIWG) for detection, classification, and grading. Eur Radiol, 2019.
1751. Bertolotto, M., *et al.* Ultrasound evaluation of varicoceles: systematic literature review and rationale of the ESUR-SPIWG Guidelines and Recommendations. J Ultrasound, 2020. 23: 487.
1752. Sakamoto, H., *et al.* Testicular volume measurement: comparison of ultrasonography, orchidometry, and water displacement. Urology, 2007. 69: 152.
1753. Baazeem, A., *et al.* Varicocele and male factor infertility treatment: a new meta-analysis and review of the role of varicocele repair. Eur Urol, 2011. 60: 796.
1754. Jensen, C.F.S., *et al.* Varicocele and male infertility. Nat Rev Urol, 2017. 14: 523.
1755. Agarwal, A., *et al.* Efficacy of varicocelectomy in improving semen parameters: new meta-analytical approach. Urology, 2007. 70: 532.
1756. Elzanaty, S. Varicocele repair in non-obstructive azoospermic men: diagnostic value of testicular biopsy - a meta-analysis. Scand J Urol, 2014. 48: 494.
1757. Esteves, S.C., *et al.* Outcome of varicocele repair in men with nonobstructive azoospermia: Systematic review and meta-analysis. Asian J Androl, 2016. 18: 246.
1758. Kim, H.J., *et al.* Clinical significance of subclinical varicocelectomy in male infertility: systematic review and meta-analysis. Andrologia, 2016. 48: 654.
1759. Kim, K.H., *et al.* Impact of surgical varicocele repair on pregnancy rate in subfertile men with clinical varicocele and impaired semen quality: a meta-analysis of randomized clinical trials. Korean J Urol, 2013. 54: 703.
1760. Baek, S.R., *et al.* Comparison of the clinical characteristics of patients with varicocele according to the presence or absence of scrotal pain. Andrologia, 2019. 51: e13187.
1761. Asafu-Adjei, D., *et al.* Systematic Review of the Impact of Varicocele Grade on Response to Surgical Management. J Urol, 2020. 203: 48.
1762. Yamamoto, M., *et al.* Effect of varicocelectomy on sperm parameters and pregnancy rate in patients with subclinical varicocele: a randomized prospective controlled study. J Urol, 1996. 155: 1636.
1763. Kroese, A.C., *et al.* Surgery or embolization for varicoceles in subfertile men. Cochrane Database Syst Rev, 2012. 10: CD000479.
1764. Machen, G.L., *et al.* Time to improvement of semen parameters after microscopic varicocelectomy: When it occurs and its effects on fertility. Andrologia, 2020. 52: e13500.
1765. Pazir, Y., *et al.* Determination of the time for improvement in semen parameters after varicocelectomy. Andrologia, 2020: e13895.
1766. Cayan, S., *et al.* Can varicocelectomy significantly change the way couples use assisted reproductive technologies? J Urol, 2002. 167: 1749.
1767. Peng, J., *et al.* Spontaneous pregnancy rates in Chinese men undergoing microsurgical subinguinal varicocelectomy and possible preoperative factors affecting the outcomes. Fertil Steril, 2015. 103: 635.
1768. Kirby, E.W., *et al.* Undergoing varicocele repair before assisted reproduction improves pregnancy rate and live birth rate in azoospermic and oligospermic men with a varicocele: a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril, 2016. 106: 1338.
1769. Ding, H., *et al.* Open non-microsurgical, laparoscopic or open microsurgical varicocelectomy for male infertility: a meta-analysis of randomized controlled trials. BJU Int, 2012. 110: 1536.
1770. Locke, J.A., *et al.* Treatment of varicocele in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Pediatr Urol, 2017. 13: 437.
1771. Silay, M.S., *et al.* Treatment of Varicocele in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-analysis

from the European Association of Urology/European Society for Paediatric Urology Guidelines Panel. Eur Urol, 2019. 75: 448.
1772. Sajadi, H., *et al.* Varicocelectomy May Improve Results for Sperm Retrieval and Pregnancy Rate in Non-Obstructive Azoospermic Men. Int J Fertil Steril, 2019. 12: 303.
1773. Chen, X., *et al.* Efficacy of varicocelectomy in the treatment of hypogonadism in subfertile males with clinical varicocele: A meta-analysis. Andrologia, 2017. 49.
1774. Yan, S., *et al.* Should the current guidelines for the treatment of varicoceles in infertile men be re-evaluated? Hum Fertil (Camb), 2019: 1.
1775. Machen, G.L., *et al.* Extended indications for varicocelectomy. F1000Res, 2019. 8.
1776. Cayan, S., *et al.* Treatment of palpable varicocele in infertile men: a meta-analysis to define the best technique. J Androl, 2009. 30: 33.
1777. Wang, H., *et al.* Microsurgery Versus Laparoscopic Surgery for Varicocele: A Meta-Analysis and Systematic Review of Randomized Controlled Trials. J Invest Surg, 2018: 1.
1778. Bryniarski, P., *et al.* The comparison of laparoscopic and microsurgical varicocoelectomy in infertile men with varicocoele on paternity rate 12 months after surgery: a prospective randomized controlled trial. Andrology, 2017. 5: 445.
1779. Etafy, M., *et al.* Review of the role of robotic surgery in male infertility. Arab J Urol, 2018. 16: 148.
1780. McCullough, A., *et al.* A retrospective review of single-institution outcomes with robotic-assisted microsurgical varicocelectomy. Asian J Androl, 2018. 20: 189.
1781. Chan, P., *et al.* Pros and cons of robotic microsurgery as an appropriate approach to male reproductive surgery for vasectomy reversal and varicocele repair. Fertil Steril, 2018. 110: 816.
1782. Crestani, A., *et al.* Antegrade scrotal sclerotherapy of internal spermatic veins for varicocele treatment: technique, complications, and results. Asian J Androl, 2016. 18: 292.
1783. Tauber, R., *et al.* Antegrade scrotal sclerotherapy for the treatment of varicocele: technique and late results. J Urol, 1994. 151: 386.
1784. Makris, G.C., *et al.* Safety and effectiveness of the different types of embolic materials for the treatment of testicular varicoceles: a systematic review. Br J Radiol, 2018. 91: 20170445.
1785. Sigmund, G., *et al.* Idiopathic varicoceles: feasibility of percutaneous sclerotherapy. Radiology, 1987. 164: 161.
1786. Seyferth, W., *et al.* Percutaneous sclerotherapy of varicocele. Radiology, 1981. 139: 335.
1787. Goldstein, M., *et al.* Microsurgical inguinal varicocelectomy with delivery of the testis: an artery and lymphatic sparing technique. J Urol, 1992. 148: 1808.
1788. Ivanissevich, O. Left varicocele due to reflux; experience with 4,470 operative cases in forty-two years. J Int Coll Surg, 1960. 34: 742.
1789. Palomo, A. Radical cure of varicocele by a new technique; preliminary report. J Urol, 1949. 61: 604.
1790. Jungwirth, A., *et al.* Clinical outcome of microsurgical subinguinal varicocelectomy in infertile men. Andrologia, 2001. 33: 71.
1791. Rotker, K., *et al.* Recurrent varicocele. Asian J Androl, 2016. 18: 229.
1792. Miersch, W.D., *et al.* Laparoscopic varicocelectomy: indication, technique and surgical results. Br J Urol, 1995. 76: 636.
1793. Tan, S.M., *et al.* Laparoscopic varicocelectomy: technique and results. Br J Urol, 1995. 75: 523.
1794. WHO, WHO Manual for the Standardized Investigation, Diagnosis and Management of the Infertile Male. 2000, Cambridge University Press: Cambridge.
1795. Purvis, K., *et al.* Infection in the male reproductive tract. Impact, diagnosis and treatment in relation to male infertility. Int J Androl, 1993. 16: 1.
1796. Weidner, W., *et al.* Relevance of male accessory gland infection for subsequent fertility with special focus on prostatitis. Hum Reprod Update, 1999. 5: 421.
1797. Gimenes, F., *et al.* Male infertility: a public health issue caused by sexually transmitted pathogens. Nat Rev Urol, 2014. 11: 672.
1798. Fode, M., *et al.* Sexually Transmitted Disease and Male Infertility: A Systematic Review. Eur Urol Focus, 2016. 2: 383.
1799. Rusz, A., *et al.* Influence of urogenital infections and inflammation on semen quality and male fertility. World J Urol, 2012. 30: 23.
1800. Liversedge, N.H., *et al.* Antibiotic treatment based on seminal cultures from asymptomatic male partners in in-vitro fertilization is unnecessary and may be detrimental. Hum Reprod, 1996. 11: 1227.
1801. Taylor-Robinson, D. Evaluation and comparison of tests to diagnose Chlamydia trachomatis genital infections. Hum Reprod, 1997. 12: 113.
1802. Khoshakhlagh, A., *et al.* Comparison the diagnostic value of serological and molecular methods for screening and detecting Chlamydia trachomatis in semen of infertile men: A cross-sectional study. Int J Reprod Biomed (Yazd), 2017. 15: 763.

1803. Páez-Canro, C., *et al.* Antibiotics for treating urogenital Chlamydia trachomatis infection in men and non-pregnant women. The Cochrane database of systematic reviews, 2019. 1: CD010871.
1804. Liang, Y., *et al.* Comparison of rRNA-based and DNA-based nucleic acid amplifications for detection of Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, and Ureaplasma urealyticum in urogenital swabs. BMC Infect Dis, 2018. 18: 651.
1805. Weidner, W., *et al.* Ureaplasmal infections of the male urogenital tract, in particular prostatitis, and semen quality. Urol Int, 1985. 40: 5.
1806. Taylor-Robinson, D. Infections due to species of Mycoplasma and Ureaplasma: an update. Clin Infect Dis, 1996. 23: 671.
1807. Huang, C., *et al.* Mycoplasma and ureaplasma infection and male infertility: a systematic review and meta-analysis. Andrology, 2015. 3: 809.
1808. Boeri, L., *et al.* High-risk human papillomavirus in semen is associated with poor sperm progressive motility and a high sperm DNA fragmentation index in infertile men. Hum Reprod, 2019. 34: 209.
1809. Foresta, C., *et al.* HPV-DNA sperm infection and infertility: From a systematic literature review to a possible clinical management proposal. Andrology, 2015. 3: 163.
1810. Lyu, Z., *et al.* Human papillomavirus in semen and the risk for male infertility: a systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis, 2017. 17: 714.
1811. Xiong, Y.Q., *et al.* The risk of human papillomavirus infection for male fertility abnormality: a meta-analysis. Asian J Androl, 2018. 20: 493.
1812. Depuydt, C.E., *et al.* Infectious human papillomavirus virions in semen reduce clinical pregnancy rates in women undergoing intrauterine insemination. Fertil Steril, 2019. 111: 1135.
1813. Aitken, R.J., *et al.* Seminal leukocytes: passengers, terrorists or good samaritans? Hum Reprod, 1995. 10: 1736.
1814. Trum, J.W., *et al.* Value of detecting leukocytospermia in the diagnosis of genital tract infection in subfertile men. Fertil Steril, 1998. 70: 315.
1815. Krieger, J.N., *et al.* Seminal fluid findings in men with nonbacterial prostatitis and prostatodynia. J Androl, 1996. 17: 310.
1816. Weidner, W., *et al.* Semen parameters in men with and without proven chronic prostatitis. Arch Androl, 1991. 26: 173.
1817. Jung, J.H., *et al.* Treatment of Leukocytospermia in Male Infertility: A Systematic Review. World J Mens Health, 2016. 34: 165.
1818. Condorelli, R.A., *et al.* Chronic prostatitis and its detrimental impact on sperm parameters: a systematic review and meta-analysis. J Endocrinol Invest, 2017.
1819. Boeri, L., *et al.* Semen infections in men with primary infertility in the real-life setting. Fertil Steril, 2020. 113: 1174.
1820. Wolff, H. The biologic significance of white blood cells in semen. Fertil Steril, 1995. 63: 1143.
1821. Wolff, H., *et al.* Impact of clinically silent inflammation on male genital tract organs as reflected by biochemical markers in semen. J Androl, 1991. 12: 331.
1822. Dousset, B., *et al.* Seminal cytokine concentrations (IL-1beta, IL-2, IL-6, sR IL-2, sR IL-6), semen parameters and blood hormonal status in male infertility. Hum Reprod, 1997. 12: 1476.
1823. Huleihel, M., *et al.* Distinct expression levels of cytokines and soluble cytokine receptors in seminal plasma of fertile and infertile men. Fertil Steril, 1996. 66: 135.
1824. Shimonovitz, S., *et al.* High concentration of soluble interleukin-2 receptors in ejaculate with low sperm motility. Hum Reprod, 1994. 9: 653.
1825. Zalata, A., *et al.* Evaluation of beta-endorphin and interleukin-6 in seminal plasma of patients with certain andrological diseases. Hum Reprod, 1995. 10: 3161.
1826. Alexander, R.B., *et al.* Elevated levels of proinflammatory cytokines in the semen of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Urology, 1998. 52: 744.
1827. La Vignera, S., *et al.* Markers of semen inflammation: supplementary semen analysis? J Reprod Immunol, 2013. 100: 2.
1828. Ahmadi, M.H., *et al.* Association of asymptomatic Chlamydia trachomatis infection with male infertility and the effect of antibiotic therapy in improvement of semen quality in infected infertile men. Andrologia, 2018.
1829. Depuydt, C.E., *et al.* The relation between reactive oxygen species and cytokines in andrological patients with or without male accessory gland infection. J Androl, 1996. 17: 699.
1830. Schaeffer, A.J. Clinical practice. Chronic prostatitis and the chronic pelvic pain syndrome. N Engl J Med, 2006. 355: 1690.
1831. Wagenlehner, F.M., *et al.* Chronic bacterial prostatitis (NIH type II): diagnosis, therapy and influence on the fertility status. Andrologia, 2008. 40: 100.
1832. Weidner, W., *et al.* Therapy in male accessory gland infection--what is fact, what is fiction? Andrologia, 1998. 30 Suppl 1: 87.

1833. Comhaire, F.H., *et al.* The effect of doxycycline in infertile couples with male accessory gland infection: a double blind prospective study. Int J Androl, 1986. 9: 91.
1834. Berger, R., Epididymitis. In: Sexually Transmitted Diseases, in Sexually Transmitted Diseases. Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF *et al.* (eds). 1984, McGraw-Hill: New York.
1835. Berger, R.E., *et al.* Etiology, manifestations and therapy of acute epididymitis: prospective study of 50 cases. J Urol, 1979. 121: 750.
1836. Weidner, W., *et al.* Acute nongonococcal epididymitis. Aetiological and therapeutic aspects. Drugs, 1987. 34 Suppl 1: 111.
1837. National guideline for the management of epididymo-orchitis. Clinical Effectiveness Group (Association of Genitourinary Medicine and the Medical Society for the Study of Venereal Diseases). Sex Transm Infect, 1999. 75 Suppl 1: S51.
1838. Weidner, W., *et al.*, Orchitis. In: Encyclopedia of Reproduction. Knobil E, Neill JD (eds). 1999, Academic Press: San Diego.
1839. Robinson, A.J., *et al.* Acute epididymitis: why patient and consort must be investigated. Br J Urol, 1990. 66: 642.
1840. Rastrelli, G., *et al.* Metabolically healthy and unhealthy obesity in erectile dysfunction and male infertility. Expert Rev Endocrinol Metab, 2019. 14: 321.
1841. Hakonsen, L.B., *et al.* Does weight loss improve semen quality and reproductive hormones? Results from a cohort of severely obese men. Reprod Health, 2011. 8: 24.
1842. Lee, Y., *et al.* Impact of Bariatric Surgery on Male Sex Hormones and Sperm Quality: a Systematic Review and Meta-Analysis. Obes Surg, 2019. 29: 334.
1843. WHO. Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health - Global recommendations on Physical Activity for Health.
1844. Ibanez-Perez, J., *et al.* An update on the implication of physical activity on semen quality: a systematic review and meta-analysis. Arch Gynecol Obstet, 2019. 299: 901.
1845. Sharma, R., *et al.* Cigarette Smoking and Semen Quality: A New Meta-analysis Examining the Effect of the 2010 World Health Organization Laboratory Methods for the Examination of Human Semen. Eur Urol, 2016. 70: 635.
1846. Oyeyipo, I.P., *et al.* Effects of nicotine on sperm characteristics and fertility profile in adult male rats: a possible role of cessation. J Reprod Infertil, 2011. 12: 201.
1847. Santos, E.P., *et al.* Impact of spontaneous smoking cessation on sperm quality: case report. Andrologia, 2011. 43: 431.
1848. Vanegas, J.C., *et al.* Discrete survival model analysis of a couple's smoking pattern and outcomes of assisted reproduction. Fertil Res Pract, 2017. 3.
1849. Ricci, E., *et al.* Semen quality and alcohol intake: a systematic review and meta-analysis. Reprod Biomed Online, 2017. 34: 38.
1850. The Physicians' guide to helping patients with alcohol problems. 1995.
1851. Muthusami, K.R., *et al.* Effect of chronic alcoholism on male fertility hormones and semen quality. Fertil Steril, 2005. 84: 919.
1852. Sidorkiewicz, I., *et al.* Endocrine-disrupting chemicals-Mechanisms of action on male reproductive system. Toxicol Ind Health, 2017. 33: 601.
1853. Agarwal, A., *et al.* Correlation of reactive oxygen species levels with the fertilization rate after in vitro fertilization: a qualified meta-analysis. Fertil Steril, 2005. 84: 228.
1854. Showell, M.G., *et al.* Antioxidants for male subfertility. Cochrane Database Syst Rev, 2014: CD007411.
1855. Smits, R.M., *et al.* Antioxidants for male subfertility. Cochrane Database Syst Rev, 2019. 3: Cd007411.
1856. Steiner, A.Z., *et al.* The effect of antioxidants on male factor infertility: the Males, Antioxidants, and Infertility (MOXI) randomized clinical trial. Fertil Steril, 2020. 113: 552.
1857. Cannarella, R., *et al.* Effects of the selective estrogen receptor modulators for the treatment of male infertility: a systematic review and meta-analysis. Expert Opin Pharmacother, 2019. 20: 1517.
1858. Kamischke, A., *et al.* Analysis of medical treatment of male infertility. Hum Reprod, 1999. 14 Suppl 1: 1.
1859. Chua, M.E., *et al.* Revisiting oestrogen antagonists (clomiphene or tamoxifen) as medical empiric therapy for idiopathic male infertility: a meta-analysis. Andrology, 2013. 1: 749.
1860. Cooke, P.S., *et al.* Estrogens in Male Physiology. Physiol Rev, 2017. 97: 995.
1861. Schulster, M., *et al.* The role of estradiol in male reproductive function. Asian J Androl, 2016. 18: 435.
1862. Ring, J.D., *et al.* Current medical management of endocrine-related male infertility. Asian J Androl, 2016. 18: 357.
1863. Xu, X., *et al.* The Effect of Aromatase on the Reproductive Function of Obese Males. Horm Metab Res, 2017. 49: 572.
1864. Del Giudice, F., *et al.* A systematic review and meta-analysis of clinical trials implementing aromatase inhibitors to treat male infertility. Asian J Androl, 2019.
1865. El Meliegy, A., *et al.* Systematic review of hormone replacement therapy in the infertile man. Arab J Urol, 2018. 16: 140.

1866. Jones, T.H., *et al.* Diurnal rhythm of testosterone induced by human chorionic gonadotrophin (hCG) therapy in isolated hypogonadotrophic hypogonadism: a comparison between subcutaneous and intramuscular hCG administration. Eur J Endocrinol, 1994. 131: 173.
1867. Guo, C.Y., *et al.* Treatment of isolated hypogonadotropic hypogonadism effect on bone mineral density and bone turnover. J Clin Endocrinol Metab, 1997. 82: 658.
1868. Efficacy and safety of highly purified urinary follicle-stimulating hormone with human chorionic gonadotropin for treating men with isolated hypogonadotropic hypogonadism. European Metrodin HP Study Group. Fertil Steril, 1998. 70: 256.
1869. Bouloux, P., *et al.* Efficacy and safety of recombinant human follicle-stimulating hormone in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism. Fertil Steril, 2002. 77: 270.
1870. Jones, T.H., *et al.* Self-administered subcutaneous human menopausal gonadotrophin for the stimulation of testicular growth and the initiation of spermatogenesis in hypogonadotrophic hypogonadism. Clin Endocrinol (Oxf), 1993. 38: 203.
1871. Burris, A.S., *et al.* Gonadotropin therapy in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism: the response to human chorionic gonadotropin is predicted by initial testicular size. J Clin Endocrinol Metab, 1988. 66: 1144.
1872. Dwyer, A.A., *et al.* Trial of recombinant follicle-stimulating hormone pretreatment for GnRH-induced fertility in patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism. J Clin Endocrinol Metab, 2013. 98: E1790.
1873. Liu, P.Y., *et al.* Induction of spermatogenesis and fertility during gonadotropin treatment of gonadotropin-deficient infertile men: predictors of fertility outcome. J Clin Endocrinol Metab, 2009. 94: 801.
1874. Ribeiro, R.S., *et al.* Clomiphene fails to revert hypogonadism in most male patients with conventionally treated nonfunctioning pituitary adenomas. Arq Bras Endocrinol Metabol, 2011. 55: 266.
1875. Simoni, M., *et al.* Prospects for FSH Treatment of Male Infertility. J Clin Endocrinol Metab, 2020. 105.
1876. Colacurci, N., *et al.* Recombinant FSH improves sperm DNA damage in male infertility: A phase II clinical trial. Frontiers in Endocrinology, 2018. 9: 383.
1877. Ding, Y.M., *et al.* Treatment of idiopathic oligozoospermia with recombinant human follicle-stimulating hormone: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study in Chinese population. Clinical Endocrinology, 2015. 83: 866.
1878. Shinjo, E., *et al.* The effect of human chorionic gonadotropin-based hormonal therapy on intratesticular testosterone levels and spermatogonial DNA synthesis in men with non-obstructive azoospermia. Andrology, 2013. 1: 929.
1879. Simoni, M., *et al.* Treatment with human, recombinant FSH improves sperm DNA fragmentation in idiopathic infertile men depending on the FSH receptor polymorphism p.N680S: A pharmacogenetic study. Human Reprod, 2016. 31: 1960.
1880. Cannarella, R., *et al.* FSH dosage effect on conventional sperm parameters: a meta-analysis of randomized controlled studies. Asian J Androl, 2020. 22: 309.
1881. Attia, A.M., *et al.* Gonadotrophins for idiopathic male factor subfertility. The Cochrane database of systematic reviews, 2013. 8: CD005071.
1882. Santi, D., *et al.* FSH treatment of male idiopathic infertility improves pregnancy rate: A meta-analysis. Endocrine Connect, 2015. 4: R46.
1883. Cocci, A., *et al.* Effectiveness of highly purified urofollitropin treatment in patients with idiopathic azoospermia before testicular sperm extraction. Urol J, 2018. 85: 19.
1884. Hussein, A., *et al.* Optimization of spermatogenesis-regulating hormones in patients with non-obstructive azoospermia and its impact on sperm retrieval: A multicentre study. BJU International, 2013. 111: E110.
1885. Gul, U., *et al.* The effect of human chorionic gonadotropin treatment before testicular sperm extraction in non-obstructive azoospermia. J Clin Analyt Med, 2016. 7: 55.
1886. El Osta, R., *et al.* Anabolic steroids abuse and male infertility. Basic Clin Androl, 2016. 26: 2.
1887. Wosnitzer, M.S., *et al.* Obstructive azoospermia. Urol Clin North Am, 2014. 41: 83.
1888. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine in collaboration with the Society for Male Reproduction and Urology. The management of obstructive azoospermia: a committee opinion. Feril Steril, 2019. 111: 873.
1889. Schoor, R.A., *et al.* The role of testicular biopsy in the modern management of male infertility. J Urol, 2002. 167: 197.
1890. Hendry, W., Azoospermia and surgery for testicular obstruction. In: Male Infertility, Hargreave TB (ed). 1997, Springer Verlag: Berlin.
1891. Hendry, W.F., *et al.* Exploratory scrototomy in 168 azoospermic males. Br J Urol, 1983. 55: 785.
1892. Jequier, A.M. Obstructive azoospermia: a study of 102 patients. Clin Reprod Fertil, 1985. 3: 21.
1893. Oates, R.D., *et al.* The genetic basis of congenital bilateral absence of the vas deferens and cystic fibrosis. J Androl, 1994. 15: 1.
1894. Handelsman, D.J., *et al.* Young's syndrome. Obstructive azoospermia and chronic sinopulmonary infections. N Engl J Med, 1984. 310: 3.

1895. Schoysman, R. Vaso-epididymostomy--a survey of techniques and results with considerations of delay of appearance of spermatozoa after surgery. Acta Eur Fertil, 1990. 21: 239.
1896. Silber, S.J., *et al.* Microscopic vasectomy reversal 30 years later: a summary of 4010 cases by the same surgeon. J Androl, 2004. 25: 845.
1897. Jarvi, K., *et al.* Adverse effects on vasoepididymostomy outcomes for men with concomitant abnormalities in the prostate and seminal vesicle. J Urol, 1998. 160: 1410.
1898. Matthews, G.J., *et al.* Patency following microsurgical vasoepididymostomy and vasovasostomy: temporal considerations. J Urol, 1995. 154: 2070.
1899. Goldstein, M. Treatment of large vasal defects. In: Surgery of Male Infertility. Goldstein M (ed). 1995.
1900. Shin, D., *et al.* Herniorrhaphy with polypropylene mesh causing inguinal vasal obstruction: a preventable cause of obstructive azoospermia. Ann Surg, 2005. 241: 553.
1901. Avellino, G.J., *et al.* Transurethral resection of the ejaculatory ducts: etiology of obstruction and surgical treatment options. Fertil Steril, 2019. 111: 427.
1902. Elder, J.S., *et al.* Cyst of the ejaculatory duct/urogenital sinus. J Urol, 1984. 132: 768.
1903. Schuhrke, T.D., *et al.* Prostatic utricle cysts (mullerian duct cysts). J Urol, 1978. 119: 765.
1904. Surya, B.V., *et al.* Cysts of the seminal vesicles: diagnosis and management. Br J Urol, 1988. 62: 491.
1905. Schroeder-Printzen, I., *et al.* Surgical therapy in infertile men with ejaculatory duct obstruction: technique and outcome of a standardized surgical approach. Hum Reprod, 2000. 15: 1364.
1906. Engin, G., *et al.* Transrectal US and endorectal MR imaging in partial and complete obstruction of the seminal duct system. A comparative study. Acta Radiol, 2000. 41: 288.
1907. Kuligowska, E., *et al.* Male infertility: role of transrectal US in diagnosis and management. Radiology, 1992. 185: 353.
1908. Colpi, G.M., *et al.* Functional voiding disturbances of the ampullo-vesicular seminal tract: a cause of male infertility. Acta Eur Fertil, 1987. 18: 165.
1909. Font, M.D., *et al.* An infertile male with dilated seminal vesicles due to functional obstruction. Asian J Androl, 2017. 19: 256.
1910. WHO, WHO Manual for the Standardized Investigation, Diagnosis and Management of the Infertile Male. 2000.
1911. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. Fertil Steril, 2015. 103: e18.
1912. Adamopoulos, D.A., *et al.* 'Value of FSH and inhibin-B measurements in the diagnosis of azoospermia'--a clinician's overview. Int J Androl, 2010. 33: e109.
1913. Radpour, R., *et al.* Genetic investigations of CFTR mutations in congenital absence of vas deferens, uterus, and vagina as a cause of infertility. J Androl, 2008. 29: 506.
1914. Abdel Raheem, A., *et al.* Testicular histopathology as a predictor of a positive sperm retrieval in men with non-obstructive azoospermia. BJU Int, 2013. 111: 492.
1915. Kalsi, J., *et al.* In the era of micro-dissection sperm retrieval (m-TESE) is an isolated testicular biopsy necessary in the management of men with non-obstructive azoospermia? BJU Int, 2012. 109: 418.
1916. Kalsi JS, *et al.* Salvage microdissection testicular sperm extraction; outcome in men with Non obstructive azoospermia. BJU International, 2011.
1917. Silber, S.J., *et al.* Pregnancy with sperm aspiration from the proximal head of the epididymis: a new treatment for congenital absence of the vas deferens. Fertil Steril, 1988. 50: 525.
1918. Esteves, S.C., *et al.* Sperm retrieval techniques for assisted reproduction. Int Braz J Urol, 2011. 37: 570.
1919. Esteves, S.C., *et al.* Reproductive potential of men with obstructive azoospermia undergoing percutaneous sperm retrieval and intracytoplasmic sperm injection according to the cause of obstruction. J Urol, 2013. 189: 232.
1920. Schroeder-Printzen, I., *et al.* Microsurgical epididymal sperm aspiration: aspirate analysis and straws available after cryopreservation in patients with non-reconstructable obstructive azoospermia. MESA/TESE Group Giessen. Hum Reprod, 2000. 15: 2531.
1921. Van Peperstraten, A., *et al.* Techniques for surgical retrieval of sperm prior to ICSI for azoospermia. Cochrane Database Syst Rev, 2006: Cd002807.
1922. Yoon, Y.E., *et al.* The role of vasoepididymostomy for treatment of obstructive azoospermia in the era of in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. Asian J Androl, 2018.
1923. Peng, J., *et al.* Pregnancy and live birth rates after microsurgical vasoepididymostomy for azoospermic patients with epididymal obstruction. Hum Reprod, 2017. 32: 284.
1924. Farber, N.J., *et al.* The Kinetics of Sperm Return and Late Failure Following Vasovasostomy or Vasoepididymostomy: A Systematic Review. J Urol, 2019. 201: 241.
1925. Kolettis, P.N., *et al.* Vasoepididymostomy for vasectomy reversal: a critical assessment in the era of intracytoplasmic sperm injection. J Urol, 1997. 158: 467.
1926. Ramasamy, R., *et al.* Microscopic visualization of intravasal spermatozoa is positively associated with patency after bilateral microsurgical vasovasostomy. Andrology, 2015. 3: 532.

1927. Ostrowski, K.A., *et al.* Impact on Pregnancy of Gross and Microscopic Vasal Fluid during Vasectomy Reversal. J Urol, 2015. 194: 156.
1928. Scovell, J.M., *et al.* Association between the presence of sperm in the vasal fluid during vasectomy reversal and postoperative patency: a systematic review and meta-analysis. Urology, 2015. 85: 809.
1929. Ruiz-Romero, J., *et al.* A new device for microsurgical sperm aspiration. Andrologia, 1994. 26: 119.
1930. Tran, S., *et al.* Review of the Different Treatments and Management for Prostate Cancer and Fertility. Urology, 2015. 86: 936.
1931. Salonia, A., *et al.* Sperm banking is of key importance in patients with prostate cancer. Fertil Steril, 2013. 100: 367.
1932. Hayden, R. *et al.* Detection and Management of Obstructive Azoospermia. Urol Pract, 2015. 2: 33.
1933. Jiang, H.T., *et al.* Multiple advanced surgical techniques to treat acquired seminal duct obstruction. Asian J Androl, 2014. 16: 912.
1934. Kasman, A.M., *et al.* Male Infertility and Future Cardiometabolic Health: Does the Association Vary by Sociodemographic Factors? Urology, 2019.
1935. Ozturk, H., *et al.* Asymptomatic Sertoli cell tumour diagnosed during azoospermia work-up. Asian J Androl, 2013. 15: 845.
1936. Fallick, M.L., *et al.* Leydig cell tumors presenting as azoospermia. J Urol, 1999. 161: 1571.
1937. Dieckmann, K.P., *et al.* Clinical epidemiology of testicular germ cell tumors. World J Urol, 2004. 22: 2.
1938. Eisenberg, M.L., *et al.* Increased risk of cancer among azoospermic men. Fertil Steril, 2013. 100: 681.
1939. Salonia, A., *et al.* Are infertile men less healthy than fertile men? Results of a prospective case-control survey. Eur Urol, 2009. 56: 1025.
1940. Ventimiglia, E., *et al.* Infertility as a proxy of general male health: results of a cross-sectional survey. Fertil Steril, 2015. 104: 48.
1941. Guo, D., *et al.* Hypertension and Male Fertility. World J Mens Health, 2017. 35: 59.
1942. Del Giudice, F., *et al.* Increased Mortality Among Men Diagnosed With Impaired Fertility: Analysis of US Claims Data. Urology, 2021. 147: 143.
1943. Glazer, C.H., *et al.* Male factor infertility and risk of death: a nationwide record-linkage study. Hum Reprod, 2019. 34: 2266.
1944. Choy, J.T., *et al.* Male infertility as a window to health. Fertil Steril, 2018. 110: 810.
1945. Jensen, C.F.S., *et al.* A Refined View on the Association Between Y-chromosome Microdeletions and Sperm Concentration. Eur Urol, 2019.
1946. Bobjer, J., *et al.* High prevalence of androgen deficiency and abnormal lipid profile in infertile men with non-obstructive azoospermia. Int J Androl, 2012. 35: 688.
1947. Patel, D.P., *et al.* Sperm concentration is poorly associated with hypoandrogenism in infertile men. Urology, 2015. 85: 1062.
1948. Ventimiglia, E., *et al.* Primary, secondary and compensated hypogonadism: a novel risk stratification for infertile men. Andrology, 2017. 5: 505.
1949. Nowroozi, M.R., *et al.* Assessment of testicular perfusion prior to sperm extraction predicts success rate and decreases the number of required biopsies in patients with non-obstructive azoospermia. Int Urol Nephrol, 2015. 47: 53.
1950. Nariyoshi, S., *et al.* Ultrasonographically determined size of seminiferous tubules predicts sperm retrieval by microdissection testicular sperm extraction in men with nonobstructive azoospermia. Fertil Steril, 2020. 113: 97.
1951. Donoso, P., *et al.* Which is the best sperm retrieval technique for non-obstructive azoospermia? A systematic review. Hum Reprod Update, 2007. 13: 539.
1952. Bernie, A.M., *et al.* Comparison of microdissection testicular sperm extraction, conventional testicular sperm extraction, and testicular sperm aspiration for nonobstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril, 2015. 104: 1099.
1953. Caroppo, E., *et al.* Testicular histology may predict the successful sperm retrieval in patients with non-obstructive azoospermia undergoing conventional TESE: a diagnostic accuracy study. J Assist Reprod Genet, 2017. 34: 149.
1954. Cetinkaya, M., *et al.* Evaluation of Microdissection Testicular Sperm Extraction Results in Patients with Non-Obstructive Azoospermia: Independent Predictive Factors and Best Cutoff Values for Sperm Retrieval. Urol J, 2015. 12: 2436.
1955. Cissen, M., *et al.* Prediction model for obtaining spermatozoa with testicular sperm extraction in men with non-obstructive azoospermia. Hum Reprod, 2016. 31: 1934.
1956. Guler, I., *et al.* Impact of testicular histopathology as a predictor of sperm retrieval and pregnancy outcome in patients with nonobstructive azoospermia: correlation with clinical and hormonal factors. Andrologia, 2016. 48: 765.
1957. Yildirim, M.E., *et al.* The association between serum follicle-stimulating hormone levels and the success of microdissection testicular sperm extraction in patients with azoospermia. Urol J, 2014. 11: 1825.

1958. Ramasamy, R., *et al.* A comparison of models for predicting sperm retrieval before microdissection testicular sperm extraction in men with nonobstructive azoospermia. J Urol, 2013. 189: 638.
1959. Yang, Q., *et al.* Follicle-stimulating hormone as a predictor for sperm retrieval rate in patients with nonobstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis. Asian J Androl, 2015. 17: 281.
1960. Alfano, M., *et al.* Anti-Mullerian Hormone-to-Testosterone Ratio is Predictive of Positive Sperm Retrieval in Men with Idiopathic Non-Obstructive Azoospermia. Sci Rep, 2017. 7: 17638.
1961. Beliveau, M.E., *et al.* The value of testicular 'mapping' in men with non-obstructive azoospermia. Asian J Androl, 2011. 13: 225.
1962. Turek, P.J., *et al.* Diagnostic findings from testis fine needle aspiration mapping in obstructed and nonobstructed azoospermic men. J Urol, 2000. 163: 1709.
1963. Meng, M.V., *et al.* Relationship between classic histological pattern and sperm findings on fine needle aspiration map in infertile men. Hum Reprod, 2000. 15: 1973.
1964. Ezeh, U.I., *et al.* A prospective study of multiple needle biopsies versus a single open biopsy for testicular sperm extraction in men with non-obstructive azoospermia. Hum Reprod, 1998. 13: 3075.
1965. Rosenlund, B., *et al.* A comparison between open and percutaneous needle biopsies in men with azoospermia. Hum Reprod, 1998. 13: 1266.
1966. Hauser, R., *et al.* Comparison of efficacy of two techniques for testicular sperm retrieval in nonobstructive azoospermia: multifocal testicular sperm extraction versus multifocal testicular sperm aspiration. J Androl, 2006. 27: 28.
1967. Jensen, C.F., *et al.* Multiple needle-pass percutaneous testicular sperm aspiration as first-line treatment in azoospermic men. Andrology, 2016. 4: 257.
1968. Schlegel, P.N. Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. Hum Reprod, 1999. 14: 131.
1969. Sacca, A., *et al.* Conventional testicular sperm extraction (TESE) and non-obstructive azoospermia: Is there still a chance in the era of microdissection TESE? Results from a single non-academic community hospital. Andrology, 2016. 4: 425.
1970. Corona, G., *et al.* Sperm recovery and ICSI outcomes in men with non-obstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update, 2019. 25: 733.
1971. Deruyver, Y., *et al.* Outcome of microdissection TESE compared with conventional TESE in non-obstructive azoospermia: A systematic review. Andrology, 2014. 2: 20.
1972. Ramasamy, R., *et al.* Structural and functional changes to the testis after conventional versus microdissection testicular sperm extraction. Urology, 2005. 65: 1190.
1973. Achermann, A.P.P., *et al.* Microdissection testicular sperm extraction (micro-TESE) in men with infertility due to nonobstructive azoospermia: summary of current literature. Int Urol Nephrol, 2021. 53: 2193.
1974. Caroppo, E., *et al.* Intrasurgical parameters associated with successful sperm retrieval in patients with non-obstructive azoospermia undergoing salvage microdissection testicular sperm extraction. Andrology, 2021.
1975. Özman, O., *et al.* Efficacy of the second micro-testicular sperm extraction after failed first micro-testicular sperm extraction in men with nonobstructive azoospermia. Fertil Steril, 2021. 115: 915.
1976. Yücel, C., *et al.* Predictive factors of successful salvage microdissection testicular sperm extraction (mTESE) after failed mTESE in patients with non-obstructive azoospermia: Long-term experience at a single institute. Arch Ital Urol Androl, 2018. 90: 136.
1977. Amer, M., *et al.* Prospective comparative study between microsurgical and conventional testicular sperm extraction in non-obstructive azoospermia: follow-up by serial ultrasound examinations. Hum Reprod, 2000. 15: 653.
1978. Eliveld, J., *et al.* The risk of TESE-induced hypogonadism: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update, 2018. 24: 442.
1979. Billa, E., *et al.* Endocrine Follow-Up of Men with Non-Obstructive Azoospermia Following Testicular Sperm Extraction. J Clin Med, 2021. 10.
1980. Takada, S., *et al.* Androgen decline in patients with nonobstructive azoospemia after microdissection testicular sperm extraction. Urology, 2008. 72: 114.
1981. Corona, G., *et al.* European Academy of Andrology (EAA) guidelines on investigation, treatment and monitoring of functional hypogonadism in males: Endorsing organization: European Society of Endocrinology. Andrology, 2020. 8: 970.
1982. Oka, S., *et al.* Effects of human chorionic gonadotropin on testicular interstitial tissues in men with non-obstructive azoospermia. Andrology, 2017. 5: 232.
1983. Foresta, C., *et al.* Suppression of the high endogenous levels of plasma FSH in infertile men are associated with improved Sertoli cell function as reflected by elevated levels of plasma inhibin B. Hum Reprod, 2004. 19: 1431.
1984. Hussein, A., *et al.* Clomiphene administration for cases of nonobstructive azoospermia: a multicenter study. J Androl, 2005. 26: 787.

1985. Tharakan, T., *et al.* The Role of Hormone Stimulation in Men With Nonobstructive Azoospermia Undergoing Surgical Sperm Retrieval. J Clin Endocrinol Metab, 2020. 105.
1986. Shiraishi, K., *et al.* Salvage hormonal therapy after failed microdissection testicular sperm extraction: A multi-institutional prospective study. Int J Urol, 2016. 23: 496.
1987. Shiraishi, K., *et al.* Human chorionic gonadotrophin treatment prior to microdissection testicular sperm extraction in non-obstructive azoospermia. Hum Reprod, 2012. 27: 331.
1988. Reifsnyder, J.E., *et al.* Role of optimizing testosterone before microdissection testicular sperm extraction in men with nonobstructive azoospermia. J Urol, 2012. 188: 532.
1989. Farquhar, C., *et al.* Assisted reproductive technology: an overview of Cochrane Reviews. Cochrane Database Syst Rev, 2015: Cd010537.
1990. Farquhar, C., *et al.* Assisted reproductive technology: an overview of Cochrane Reviews. Cochrane Database Syst Rev, 2018. 8: Cd010537.
1991. Kandavel, V., *et al.* Does intra-uterine insemination have a place in modern ART practice? Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2018. 53: 3.
1992. Veltman-Verhulst, S.M., *et al.* Intra-uterine insemination for unexplained subfertility. Cochrane Database Syst Rev, 2016. 2: Cd001838.
1993. Ombelet, W., *et al.* Semen quality and prediction of IUI success in male subfertility: a systematic review. Reprod Biomed Online, 2014. 28: 300.
1994. Adamson, G.D., *et al.* International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology: world report on assisted reproductive technology, 2011. Fertil Steril, 2018. 110: 1067.
1995. Wilkes, S. NICE CG156: fertility update. What it means for general practitioners. J Fam Plann Reprod Health Care, 2013. 39: 241.
1996. Bensdorp, A.J., *et al.* Prevention of multiple pregnancies in couples with unexplained or mild male subfertility: randomised controlled trial of in vitro fertilisation with single embryo transfer or in vitro fertilisation in modified natural cycle compared with intrauterine insemination with controlled ovarian hyperstimulation. BMJ, 2015. 350: g7771.
1997. Goverde, A.J., *et al.* Further considerations on natural or mild hyperstimulation cycles for intrauterine insemination treatment: effects on pregnancy and multiple pregnancy rates. Hum Reprod, 2005. 20: 3141.
1998. Shapiro, B.S., *et al.* Clinical rationale for cryopreservation of entire embryo cohorts in lieu of fresh transfer. Fertil Steril, 2014. 102: 3.
1999. Ozgur, K., *et al.* Higher clinical pregnancy rates from frozen-thawed blastocyst transfers compared to fresh blastocyst transfers: a retrospective matched-cohort study. J Assist Reprod Genet, 2015. 32: 1483.
2000. Sha, T., *et al.* Pregnancy-related complications and perinatal outcomes resulting from transfer of cryopreserved versus fresh embryos in vitro fertilization: a meta-analysis. Fertil Steril, 2018. 109: 330.
2001. NICE. Fertility Problems: Assessment and Treatment Guidelines.
2002. Devroey, P., *et al.* A review of ten years experience of ICSI. Hum Reprod Update, 2004. 10: 19.
2003. Rubino, P., *et al.* The ICSI procedure from past to future: a systematic review of the more controversial aspects. Hum Reprod Update, 2016. 22: 194.
2004. Palermo, G.D., *et al.* Intracytoplasmic sperm injection: state of the art in humans. Reproduction, 2017. 154: F93.
2005. Esteves, S.C., *et al.* Intracytoplasmic sperm injection for male infertility and consequences for offspring. Nat Rev Urol, 2018. 15: 535.
2006. Van Peperstraten, A., *et al.* Techniques for surgical retrieval of sperm prior to intra-cytoplasmic sperm injection (ICSI) for azoospermia. Cochrane Database Syst Rev, 2008: Cd002807.
2007. Ohlander, S., *et al.* Impact of fresh versus cryopreserved testicular sperm upon intracytoplasmic sperm injection pregnancy outcomes in men with azoospermia due to spermatogenic dysfunction: a meta-analysis. Fertil Steril, 2014. 101: 344.
2008. Abhyankar, N., *et al.* Use of testicular versus ejaculated sperm for intracytoplasmic sperm injection among men with cryptozoospermia: a meta-analysis. Fertil Steril, 2016. 105: 1469.
2009. van Rumste, M.M., *et al.* Intra-cytoplasmic sperm injection versus conventional techniques for oocyte insemination during in vitro fertilisation in patients with non-male subfertility. Cochrane Database Syst Rev, 2003: Cd001301.
2010. Henkel, R.R., *et al.* Sperm preparation for ART. Reprod Biol Endocrinol, 2003. 1: 108.
2011. Rappa, K.L., *et al.* Sperm processing for advanced reproductive technologies: Where are we today? Biotechnol Adv, 2016. 34: 578.
2012. Said, T.M., *et al.* Effects of advanced selection methods on sperm quality and ART outcome: a systematic review. Hum Reprod Update, 2011. 17: 719.
2013. Bartoov, B., *et al.* Real-time fine morphology of motile human sperm cells is associated with IVF-ICSI outcome. J Androl, 2002. 23: 1.
2014. Bartoov, B., *et al.* Pregnancy rates are higher with intracytoplasmic morphologically selected sperm injection than with conventional intracytoplasmic injection. Fertil Steril, 2003. 80: 1413.

2015. Berkovitz, A., *et al.* How to improve IVF-ICSI outcome by sperm selection. Reprod Biomed Online, 2006. 12: 634.
2016. Teixeira, D.M., *et al.* Regular (ICSI) versus ultra-high magnification (IMSI) sperm selection for assisted reproduction. Cochrane Database Syst Rev, 2020. 2: Cd010167.
2017. Beck-Fruchter, R., *et al.* Clinical benefit using sperm hyaluronic acid binding technique in ICSI cycles: a systematic review and meta-analysis. Reprod Biomed Online, 2016. 32: 286.
2018. Miller, D., *et al.* Physiological, hyaluronan-selected intracytoplasmic sperm injection for infertility treatment (HABSelect): a parallel, two-group, randomised trial. Lancet, 2019. 393: 416.
2019. Liu, Y., *et al.* Intracytoplasmic sperm injection using hyaluronic acid or polyvinylpyrrolidone: a time-lapse sibling oocyte study. Hum Fertil (Camb), 2019. 22: 39.
2020. Gil, M., *et al.* Sperm selection using magnetic activated cell sorting (MACS) in assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. J Assist Reprod Genet, 2013. 30: 479.
2021. Romany, L., *et al.* Obstetric and perinatal outcome of babies born from sperm selected by MACS from a randomized controlled trial. J Assist Reprod Genet, 2017. 34: 201.
2022. D'Angelo, A., *et al.* Coasting (withholding gonadotrophins) for preventing ovarian hyperstimulation syndrome. Cochrane Database Syst Rev, 2017. 5: Cd002811.
2023. Multiple gestation associated with infertility therapy: an American Society for Reproductive Medicine Practice Committee opinion. Fertil Steril, 2012. 97: 825.
2024. Practice Bulletin No. 169: Multifetal Gestations: Twin, Triplet, and Higher-Order Multifetal Pregnancies. Obstet Gynecol., 2016. 128: e131.
2025. Behrman, E.R. *et al.* Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention. Institute of Medicine (US) Committee on Understanding Premature Birth and Assuring Healthy Outcomes. 2007.
2026. Dyer, S., *et al.* International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies world report: Assisted Reproductive Technology 2008, 2009 and 2010. Hum Reprod, 2016. 31: 1588.
2027. Hansen, M., *et al.* Assisted reproductive technology and birth defects: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update, 2013. 19: 330.
2028. Pandey, S., *et al.* Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update, 2012. 18: 485.
2029. Qin, J., *et al.* Assisted reproductive technology and risk of congenital malformations: a meta-analysis based on cohort studies. Arch Gynecol Obstet, 2015. 292: 777.
2030. Jain, T., *et al.* 30 years of data: impact of the United States in vitro fertilization data registry on advancing fertility care. Fertil Steril, 2019. 111: 477.
2031. Boulet, S.L., *et al.* Assisted Reproductive Technology and Birth Defects Among Liveborn Infants in Florida, Massachusetts, and Michigan, 2000-2010. JAMA Pediatr, 2016. 170: e154934.
2032. Liberman, R.F., *et al.* Assisted Reproductive Technology and Birth Defects: Effects of Subfertility and Multiple Births. Birth Defects Res, 2017. 109: 1144.
2033. Spaan, M., *et al.* Risk of cancer in children and young adults conceived by assisted reproductive technology. Hum Reprod, 2019. 34: 740.
2034. Lie, R.T., *et al.* Birth defects in children conceived by ICSI compared with children conceived by other IVF-methods; a meta-analysis. Int J Epidemiol, 2005. 34: 696.
2035. Catford, S.R., *et al.* Long-term follow-up of intra-cytoplasmic sperm injection-conceived offspring compared with in vitro fertilization-conceived offspring: a systematic review of health outcomes beyond the neonatal period. Andrology, 2017. 5: 610.
2036. Patel, A., *et al.* "In Cycles of Dreams, Despair, and Desperation:" Research Perspectives on Infertility Specific Distress in Patients Undergoing Fertility Treatments. J Hum Reprod Sci, 2018. 11: 320.
2037. Fisher, J.R., *et al.* Psychological and social aspects of infertility in men: an overview of the evidence and implications for psychologically informed clinical care and future research. Asian J Androl, 2012. 14: 121.
2038. Warchol-Biedermann, K. The Risk of Psychiatric Morbidity and Course of Distress in Males Undergoing Infertility Evaluation Is Affected by Their Factor of Infertility. Am J Mens Health, 2019. 13: 1557988318823904.
2039. Martins, M.V., *et al.* Male psychological adaptation to unsuccessful medically assisted reproduction treatments: a systematic review. Hum Reprod Update, 2016. 22: 466.
2040. Gameiro, S., *et al.* Long-term adjustment to unmet parenthood goals following ART: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update, 2017. 23: 322.
2041. Patel, A., *et al.* Role of Mental Health Practitioner in Infertility Clinics: A Review on Past, Present and Future Directions. J Hum Reprod Sci, 2018. 11: 219.
2042. Hammarberg, K., *et al.* Men's knowledge, attitudes and behaviours relating to fertility. Hum Reprod Update, 2017. 23: 458.
2043. Sylvest, R., *et al.* Attitudes towards family formation among men attending fertility counselling. Reprod Biomed Soc Online, 2018. 6: 1.
2044. Tharakan, T., *et al.* Male Sexual and Reproductive Health-Does the Urologist Have a Role in Addressing Gender Inequality in Life Expectancy? Eur Urol focus, 2019: S2405.

2045. WHO. The health and well-being of men in the WHO European Region: better health through a gender approach. 2018.
2046. Hanson, B.M., *et al.* Male infertility: a biomarker of individual and familial cancer risk. Feril Steril, 2018. 109: 6.
2047. Brubaker, W.D., *et al.* Increased risk of autoimmune disorders in infertile men: analysis of US claims data. Andrology, 2018. 6: 94.
2048. Glazer, C.H., *et al.* Male factor infertility and risk of multiple sclerosis: A register-based cohort study. Mult Scler, 2017: 1352458517734069.
2049. Wang, N.N., *et al.* The association between varicocoeles and vascular disease: an analysis of U.S. claims data. Andrology, 2018. 6: 99.
2050. Cornford, P., *et al.* EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. Eur Urol, 2017. 71: 630.
2051. Punnen, S., *et al.* Long-term health-related quality of life after primary treatment for localized prostate cancer: results from the CaPSURE registry. Eur Urol, 2015. 68: 600.
2052. Walker, L.M., *et al.* On the Relationship Between Erectile Function and Sexual Distress in Men with Prostate Cancer. Arch Sex Behav, 2020. 49: 1575.
2053. Rosser, B.R.S., *et al.* The Sexual Functioning of Gay and Bisexual Men Following Prostate Cancer Treatment: Results from the Restore Study. Arch Sex Behav, 2020. 49: 1589.
2054. Walsh, T.J., *et al.* Increased risk of high-grade prostate cancer among infertile men. Cancer, 2010. 116: 2140.
2055. Al-Jebari, Y., *et al.* Risk of prostate cancer for men fathering through assisted reproduction: nationwide population based register study. BMJ, 2019. 366: l5214.
2056. Le Bihan-Benjamin, C., *et al.* Fertility preservation and cancer: How many persons are concerned? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2018. 225: 232.
2057. Falk, A.T., *et al.* Brachytherapy and fertility. Hum Fertil (Camb), 2016. 19: 85.
2058. Terrier, J.E., *et al.* Decrease in Intercourse Satisfaction in Men Who Recover Erections After Radical Prostatectomy. J Sex Med, 2018. 15: 1133.
2059. McInnis, M.K., *et al.* Sex After Prostate Cancer in Gay and Bisexual Men: A Review of the Literature. Sex Med Rev, 2020. 8: 466.
2060. Guo, W., *et al.* Erectile dysfunction and risk of clinical cardiovascular events: a meta-analysis of seven cohort studies. J Sex Med, 2010. 7: 2805.
2061. Yamada, T., *et al.* Erectile dysfunction and cardiovascular events in diabetic men: a meta-analysis of observational studies. PLoS One, 2012. 7: e43673.
2062. Osondu, C.U., *et al.* The relationship of erectile dysfunction and subclinical cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. Vasc Med, 2018. 23: 9.
2063. Fan, Y., *et al.* Erectile dysfunction and risk of cardiovascular and all-cause mortality in the general population: a meta-analysis of cohort studies. World J Urol, 2018. 36: 1681.
2064. Wilkins, E., *et al.*, European Heart Network - Cardiovascular Disease Statistics 2017, Brussels.
2065. van Bussel, E.F., *et al.* Predictive value of traditional risk factors for cardiovascular disease in older people: A systematic review. Prev Med, 2020. 132: 105986.
2066. Gerdts, E., *et al.* Sex differences in cardiometabolic disorders. Nat Med, 2019. 25: 1657.
2067. WHO. World Health Statistics 2019: Monitoring Health for the SDGs, sustainable development goals. 2019.
2068. Sandberg, K., *et al.* Sex differences in primary hypertension. Biol Sex Differ, 2012. 3: 7.
2069. Everett, B., *et al.* Gender differences in hypertension and hypertension awareness among young adults. Biodemography Soc Biol, 2015. 61: 1.
2070. WHO. Gender, Women And the Tobacco Epidemic. 2010.
2071. Navar-Boggan, A.M., *et al.* Hyperlipidemia in early adulthood increases long-term risk of coronary heart disease. Circulation, 2015. 131: 451.
2072. Stamler, J., *et al.* The Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)--importance then and now. JAMA, 2008. 300: 1343.
2073. Seidell, J.C., *et al.* Fat distribution and gender differences in serum lipids in men and women from four European communities. Atherosclerosis, 1991. 87: 203.
2074. Hazzard, W.R. Atherogenesis: why women live longer than men. Geriatrics, 1985. 40: 42.
2075. Burnett, A.L., *et al.* Erectile Dysfunction: AUA Guideline. J Urol, 2018. 200: 633.
2076. Mulhall, J.P., *et al.* Evaluation and Management of Testosterone Deficiency: AUA Guideline. J Urol, 2018. 200: 423.
2077. Fode, M., *et al.* Late-onset Hypogonadism and Testosterone Therapy - A Summary of Guidelines from the American Urological Association and the European Association of Urology. Eur Urol Focus, 2019. 5: 539.
2078. Small, M.P. Small-carrion Penile Prosthesis: A Report on 160 Cases and Review of the Literature. J Urol, 1978. 119: 365.
2079. Bertram, R.A., *et al.* Implantation of penile prostheses in patients impotent after priapism. Urology, 1985. 26: 325.
2080. Kelâmi, A. Implantation of Small-Carrion Prosthesis in the Treatment of Erectile Impotence after Priapism: Difficulties and Effects. Urologia Internationalis, 1985. 40: 343.

2081. Mireku-Boateng, A., *et al.* Penile Prosthesis in the Management of Priapism. Urologia Internationalis, 1989. 44: 247.
2082. Douglas, L., *et al.* Penile Prostheses in the Management of Impotence in Sickle Cell Disease. British J Urol, 1990. 65: 533.
2083. Kabalin, J.N. Corporeal fibrosis as a result of priapism prohibiting function of self-contained inflatable penile prosthesis. Urology, 1994. 43: 401.
2084. Knoll, L.D., *et al.* Management of nondilatable cavernous fibrosis with the use of a downsized inflatable penile prosthesis. J Urol, 1995. 153: 366.
2085. Herschorn, S., *et al.* Penile prosthesis insertion with corporeal reconstruction with synthetic vascular graft material. J Urol, 1995. 154: 80.
2086. George, V.K., *et al.* The management of extensive penile fibrosis: a new technique of 'minimal scar-tissue excision'. British J Urol, 1996. 77: 282.
2087. Sunduram, C.P., *et al.* Management of refractory priapism with penile prostheses. British J Urol, 1997. 79: 659.
2088. Rajpurkar, A., *et al.* Penile implant success in patients with corporal fibrosis using multiple incisions and minimal scar tissue excision. Urology, 1999. 54: 145.
2089. Mooreville, M., *et al.* Implantation of inflatable penile prosthesis in patients with severe corporeal fibrosis: introduction of a new penile cavernotome. J Urol, 1999. 162: 2054.
2090. Ghanem, H., *et al.* Corporeal counter incisions: a simplified approach to penile prosthesis implantation in fibrotic cases. Int J Impot Res, 2000. 12: 153.
2091. Park, J.K., *et al.* Implantation of penile prosthesis in a patient with severe corporeal fibrosis induced by cavernosal injection therapy. Int J Impot Res, 2002. 14: 545.
2092. Montague, D.K., *et al.* Corporeal excavation: New technique for penile prosthesis implantation in men with severe corporeal fibrosis. Urology, 2006. 67: 1072.
2093. Shaeer, O. Implantation of Penile Prosthesis in Cases of Corporeal Fibrosis: Modified Shaeer's Excavation Technique. The J Sex Med, 2008. 5: 2470.
2094. Durazi, M.H., *et al.* Penile prosthesis implantation for treatment of postpriapism erectile dysfunction. Urol J, 2008. 5: 115.
2095. Lopes, E.J.A., *et al.* Corporoplasty using bovine pericardium grafts in complex penile prosthesis implantation surgery. International braz j urol, 2009. 35: 49.
2096. Stember, D.S., *et al.* Ischemic Priapism and Implant Surgery with Sharp Corporal Fibrosis Excision (CME). The J Sex Med, 2010. 7: 1987.
2097. Egydio, P.H., *et al.* Distal penile shaft reconstruction and reinforcement: the "double-windsocks" technique. Sex Med, 2013. 10: 2571.
2098. Razzaghi, M.R., *et al.* S105 The immediate insertion of a penile prothesis for prolonged ischemic priapism. Eur Urol Suppl, 2010. 9: 584.
2099. Tausch, T.J., *et al.* Malleable penile prosthesis is a cost-effective treatment for refractory ischemic priapism. J Sex Med, 2015. 12: 824.
2100. Faddan, A.A., *et al.* Semi-rigid penile prosthesis as a salvage management of idiopathic ischemic stuttering priapism. Res Rep Urol, 2015. 7: 137.
2101. Bozkurt, I.H., *et al.* Does the etiology affect the outcome and satisfaction rates of penile prosthesis implantation surgery? Kaohsiung J Med Sci, 2014. 30: 570.
2102. Hebert, K.L., *et al.* Inflatable penile prosthesis implantation into scarred corporal bodies: timing may decrease postoperative problems. BJU Int, 2020. 125: 168.

13. ÇIKAR ÇATIŞMASI

EAU Cinsel Sağlık ve Üreme Sağlığı Yönergeleri Panelinin tüm üyeleri, potansiyel bir çıkar çatışması kaynağı olarak algılanabilecek tüm ilişkileri hakkında açıklama beyanları sunmuştur. Bu bilgilere Avrupa Üroloji Derneği web sitesi http://www.uroweb.org/guidelines/ aracılığıyla herkese açık olarak erişilebilir. Bu belge, Avrupa Üroloji Derneği'nin mali desteğiyle geliştirilmiştir. Hiçbir dış finansman ve destek kaynağı dahil edilmemiştir. EAU, kar amacı gütmeyen bir kuruluştur ve finansman, idari yardım ve seyahat ve toplantı masrafları ile sınırlıdır. Herhangi bir ücret veya başka bir geri ödeme yapılmamıştır.

14. KAYNAK BİLGİLERİ

EAU Yönergelerine atıf yapılacak format, atıfın göründüğü derginin stil rehberine bağlı olarak değişecektir. Buna göre, yazar sayısı veya örneğin yayıncının, yerin veya bir ISBN numarasının dahil edilip edilmeyeceği değişebilir.

Tüm Kılavuz İlkelerin derlenmesine şu şekilde atıfta bulunulmalıdır:
EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022. ISBN 978-94-92671-16-5.

Bir yayıncı ve/veya konum gerekliyse, şunu ekleyin:
EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/

Bireysel kılavuzlara yapılan referanslar aşağıdaki şekilde yapılandırılmalıdır:
Katkıda bulunanların adları. Kaynağın başlığı. Yayın türü. ISBN'si. Yayıncı ve yayıncı konumu, yıl.

Ek-1

İskemik priapizmin medikal tedavisine ilişkin tablo

Yazar	Müdahale Tipleri (N, %)	Priapizmin Düzelmesi	Refraktör Priapizmin Cerrahi Tedavi Gerekliliği	Seksuel Disfonksi-yon	Yan etkiler/ Komplikas-yonlar	Yorumlar
Ateyah	122= Konservatif Metodlar (122, 100%), Korporal Aspirasyon (92, 75,4%), Korporal İrrigasyon (70, 57,4%), İntrakavernozal Sempa-tomimetikler (10, 8,2%)	Konservatif Me-todlar (30, 24,6%), Korporal Aspiras-yon (22, 23,9%), Korporal İrrigas-yon (55, 78,57%), İntrakavernozal Sempatomimetik-ler (10, 100%)	NR	NR	NR	
Baker	9= Korporal aspirasyon (7,77.7%), Antiandro-jenler (9, 100%)	Hızlı yanıt 5 (55,5%), total 8 (88,8%)	1 (%11,1)	NR	3 (33,3%)	
Bansal	9= Korporal irrigasyon (9, 100%)	6 (66,6%)	NR	NR	NR	
Bardin	10= Korporal aspi-rasyon (10, 100%), Korporal irrigasyon (10, 100%), İntrakavernozal Sempatomimetikler (4, 40%)	7 (70%)	3 (30%)	NR	4 (40%)	
Deholl	9= Korporal Aspirasyon (9, 100%), Korporal İrrigasyon (9, 100%), Intrakavernozal Sempatomimetikler (6, 66.6%)	6 (66.6%)	3 (33.3%)	NR	NR	
Dittrich	36 İntrakavernozal Sempatomimetikler (100%)	36 (100%)	1 (2.7%)	NR	NR	
El-Bahna-sawy	50 Corporeal Aspiration (100%), İntrakavernozal Sempatomimetikler (100%)	Hızlı yanıt 9 (18%), total 29 (58%)	NR	NR	NR	
Farrer 1961	14 Konservatif Metodlar (11, 78.4%), Korporal Aspirasyon (14, 100%), Korporal İrrigasyon (14, 100%)	1 (7.1%)	NR	8 (57.1%)	Korpo-ralfibro-zis 1 (7.1%), zaman noktası NR	
Forsberg 1981	9- Korporal aspirasyon (9,100%), östrojenler, se-datifler, antikoagülanlar ve antikolinerjikler (9, 100%) - epidural blok (1, 11.1%)	NR	NR	6 (66.6%)	NR	
Gordon 2005	6= Konservatif Metodlar (4, 66.7%), İntrakaver-nozal sempatomimetikler (2, 33.3%)	6 (100%)	0	1 (16.7%)	NR	

Govier 1994	24= Terbutaline 5mg, (8, 33.3%), Terbutaline 2.5mg, (7, 29.2%), Placebo (9, 37.5%)	13 (54.2%)	Terbutaline 6mg 3 (37.5%) vs Placebo:5 (55.6%), Terb 2.5mg3 (42.9%), p>0.05	NR	NR	
Grace 1968	17- Konservatif Metodlar (17, 100%), Korporal Aspirasyon (5, 29.4%), Farmakolojik müdahaleler: antikoagülanlar 3, stilebstrol 3 (6, 35.3%)	sistematik olmayan raporlama – hemen düzelme <5%	NR	NR	Yara yeri enfeksiyonu	
Habous 2016	53= Konservatif Metodlar (53, 100%), Korporal İrrigasyon (14, 26.4%), Intrakavernozal Sempatomimetikler (3, 5.7%), Farmakolojik müdahaleler: salbutamol (32, 60.4%)	Egzersiz: 21 (39.6%), salbutamol 18 (34%), aspiration + irrigasyon saline11 (20.75%), 3 phenylephrine (5.7%)	0%	NR	0%	
Hubler 2003	5= İntrakavernozal sempatomimetikler (Methylene Blue, 5, 100%)	Hızlı yanıt 3 (60%), total 5 (100%) 24saat	0%	Müdahale öncesi hepsinde ED	hematom 5, sıcak basması 5 (100%)	
Jiang 2014	44= İntrakavernozal sempatomimetikler: Fenilefrin (44, 100%)	44 (100%	0%	Belirsiz ama 18/44 prosedür öncesi ED	throbbing sensation but unclear whether thiswas from phenylephrine or alprostadil	zonklama hissi ama bunun fenilefrinden mi yoksa alprostadilden mi olduğu belirsiz
Kadioglu 1995	9= İntrakavernozal sempatomimetikler (Metilen mavisi, 9, 100%)	9 (100%)	0%	3 haftada 3 (33.3%) ED raporlanmış; 6 haftada, 1/3 ED	ağrı 9 (100%)	
Keskin 2000	19= İntrakavernozal Sempatomimetikler (adrenaline, 19, 100%)	Hızlı yanıt 10 (53%), total 18 (94.7%)	0%	0%	0%	
Khurana 2002	9- Konservatif Metodlar (soğuk lavman, 9, 100%), Korporal İrrigasyon (1/9, 11.1%)	lavman 5 (55.5%) , aspirasyon 1 (11.1%)	NR (Daha ileri tedavi için üroloji merkezine sevk edilen 3 hasta)	NR	NR	
Kulmala 1996	53= Konservatif Metodlar (16, 30.2%), Korporal Aspirasyon (8, 15.1%), Korporal İrrigasyon (17, 32.1%), İ ntrakavernozal Sempatomimetikler (12, 22.6%)	NR	NR	Konservatif 5 (31%), İnsizyon + Aspirasyon 3 (38%), Delme + Yıkama 12 (71%), Delme +Alfa sempatomimetikler 11 (92%)	NR	

Kumar 2019	71 (69 orak hücre anemisi olmayan hasta için ayrı sonuç yok): KorporalAspirasyon (71, 100%), bazı hastalara fenilefrin yapılmış fakat sayıları belirsiz	15 (21%) orak hücre anemisi olmayan hasta için ayrı sonuç yok	NR	NR	NR	
Larocque 1974	23= Konservatif Metodlar (16, 69.6%), Korporal Aspirasyon (7, 31.3%)	Konservatif (5, 31.2%, sedasyon, analjezikler, egzersiz, buz paketleri, stilbestrol, lavman, oksijen, proteolitik enzimler, epidural anestezi, sodyum bikarbonat, düşük moleküler ağırlıklı dekstran), aspirasyon gibi çeşitli yönetim yollarını içerir. (2, 28.6%)	NR	NR	NR	
Lowe 1993	75= Farmakolojik Müdahaleler: (25 oral terbutaline, 25 oral psödoefedrin, 50 placebo)	Terbutaline 9 (36%), Psödoefedrin 7 (28%), Pbo 3 (12%), Terbutaline sig >Pbo	0%	NR	NR	Tüm yanıt vermeyenlere aspirasyon ve irrigasyon önerildi (hepsinde başarılı)
Martinez Portillo 2001	12= Korporal Aspirasyon (12, 100%), Korporal İrrigasyon (12, 100%), İntrakavernozal Sempatomimetikler (2, 17%), Farmakolojik Müdahale (1, 8%)	Total 10 (83.3%%), Hepsi Korporal enjeksiyonla beraber	NR	Bedensel enjeksiyonlara bağlı priapizmli hastalarda başlangıçtaki ED işlevinde değişiklik yok. Lösemi hastası potensini geri kazandı. İdiyopatik hasta iktidarsız.	Geçici yan etkiler: Yanma hissi 6/12, mavi renk bozulması 4/12	
Molina 1989	12= Korporal Aspirasyon (12, 100%), Korporal İrrigasyon (12, 100%), İntrakavernozal Sempatomimetikler (12, 100%)	İrrigasyon ve epinefrin, 10 (83.3%)	NR	Belirtilmemiş bireysel veriler, "önceden spontan potent olan tüm hastalar potent olmaya devam etti"? 11/16	NR	
Moloney 1975	5= Konservatif yaklaşım, Korporal İrrigasyon, Farmalojik Müdahale (5, 100%, tam sayılar belirtilmemiş)	Belli değil ama büyük ihtimalle 5, 100%	NR	2(40%)	NR	

Muruve 1996	9= İntrakavernozal sempatomimetikler (9, 100%)	Total 9, 100%; Sempatomimetikler 8 (88.9%). Sempatomimetik ardından korporal aspirasyon: 1 (11.1%)	0(0%)	NR	1 hastada minor hematom	
Pal 2016	19= Korporal Aspirasyon (2, 11%), İntrakavernozal Sempatomimetikler (17, 89%)	Aspirin ve intrakavernoz enjeksiyon (ICI): 3(15.8%)	16(84%)	Belirsiz; Aspirasyon ve ICI ile tedavi edilen 2/3 hastada erektil fonksiyon korunmuştur	NR	
Pantaleo-Gandais 1984	35= Konservatif Metodlar (35, 100%)	Konservatif yaklaşım 4 (11.4%)	31(88.57%)	Cevap verenlerin sadece 1/4 ünde iyi seksüel fonksiyon	NR	Orak hücre anemisi olan ve olmayan karışık popülasyon
Passavanti 2009	17= Korporal Aspirasyon (17, 100%), Korporal İrrigasyon (17, 100%), İntrakavernozal Sempatomimetikler (7, 41%; adrenalin 5, ve adrenalin + etillefrin2), İntrakorporal Sempatomimetikler (Metilen mavisi)	Total 12, (70.6%, 10 yalnız metilen mavisi ve aspiration ve irrigasyon; 2 ek olarak ICI adrenalin)	4(24%)	NR	NR	
Priyadarshi 2004	68= Farmakolojik müdahale (34 Terbutaline, 34 Placebo, 100%)	42% terbutaline grup vs 15% placebo grup (p<0.05).	NR	NR	Taşikardi 34(30%)	
Ridyard 2016	50 (Orak hücre anemisi olan ve olmayan karışık hasta): İntrakavernozalSempatomimetikler: (38, 65%; yalnız fenilefrin), İntrakavernozal Sempatomimetikler vekorporal İrrigasyon: (12, 21%; fenilefrin ve irrigasyon)	42 (84%)	Tüm 8(14%) [ICI (0%), idiopatik (14%), Orak hücre anemisi (0%), psikiyatrik ilaçlar (37%), kokain(05), PDE5inhibitörleri(0%), diğer (100%))	NR	0(0%)	
Zhao	136 bölümler= Konservatif Metodlar(25, 14.8%), Korporal Aspirasyon/İrrigasyon (4, 2.4%), İntrakavernosal Sempatomimetikler (19, 11.4%), Korporal Aspirasyon/ İrrigasyon ve Sempatomimetikler kombinasyonu (119, 70.4%)	141 (84.6%)	26 (15.4%)	NR	NR	
Watters	17= İntrakavernosal Sempatomimetikler (17, 100%)	16 (94%)	1(6%)	NR	NR	

Vorobets	10= İntrakavernosal Sempatomimetikler (10, 100%)	0 (0%)	10 (100%)	NR	NR	
Van Driel	8= Korporal Aspirasyon (8,100%), İntrakavernosal Sempatomimetikler (8, 100%)	6 (75%)	2(25%)	NR	NR	
Ugwumba	7= Korporal Aspirasyon (7, 100%), Corporeal Irrigation (7, 100%), İntrakavernosal Sempatomimetikler (1, 14%)	0	7(100%)	NR	NR	
Torok	72= Korporal Aspirasyon (72, 100%), İntrakavernosal Sempatomimetikler (72, 100%)	72 (100%)	0(0%)	NR	NR	
Stief	29= Korporal Aspirasyon (3, 10.3%), İntrakavernosal Sempatomimetikler (26, 89.7%)	29 (100%)	NR	NR	NR	
Sonmez	46= C Korporal Aspirasyon (46, 100%), Korporal İrrigasyon (46, 100%), I İntrakavernosal Sempatomimetikler (4, 8.7%)	39 (84.7%)	7(15.3%)	NR	NR	
Soler	14= Konservatif Methodlar (14, 100%), Korporal Aspirasyon (2, 14%), Farmakolojik müdahale (14, 100%)	14 (100%)	0(0%)	NR	piloereksiyon	
Serrate	23= İntrakavernosal Sempatomimetikler (23, 100%)	23 (100%)	NR	NR	NR	
Saffoncuartas	31= Konservatif Methodlar (31, 100%), Korporal Aspirasyon (1, 3.2%), Korporal İrrigasyon (1, 3.2%), İntrakavernosal Sempatomimetikler (19, 61.3%), Farmakolojik müdahale (1, 3.2%)	31 (100%)	NR	NR	NR	

Ek-2

İskemik priapizmde cerrahi şant tablosu

Çalışma	n	Cerrahisiz Müdahale (%)	Cerrahi Müdahale (n/ %)	Priapismin Düzelmesi (%)	Seksüel fonksiyon	Cerrahi yan etkiler
Kumar ve ark. 2019	71	Penile aspirasyon +/- alfa adrenerjik agonist irrigasyon n=24 (33%)	Distal şant n=38(53%) [Winter şant (n=30), Ebbehoj (n=6), Al-Ghorab (n=2)] Proksimal şant n=9(12%) [Quackle(n=6,) Grayhack (n=3)]	Distal şant 42.01% Proksimal şant 55.55% Penil aspirasyon 21.12%	21 (29.57%) Hasta 6 aya kadar takip edildi. n=15 (71.4%) Orta ila şiddetli ED bildirildi.	Komplikasyon Devam eden şantlar (n=20, 42.5%) [yara yeri enfeksiyonu n=5, Şant bölgesi kanama n=14, Cilt nekrozu n=1]
Lian et al. 2010	12	-	İntrakorporal tunelle birlikte Korporospongiozal şant (n=12)	100%	Ortalama takip süresi 21.6+/-10.1 ay IIEF5 score 11.7+/- 6.3 tedavi sonrası (vs 23.7+/- 1.1 önceki priapizm)	Ciddi komplikasyon kaydedilmedi
Macaluso et al. 1985	34	n=29 (85.2%) ilk olarak konservatif müdahale	12/29 hastaya (41.3%) Winter şant gerekliliği	100% Winter şant yapılanlarda	-	Tüm cerrahi komplikasyonlar 5/12 (41.6%) [Üretral yaralanma (n=1), Penoskrotal hematom (n=3), Epididimit (n=1)]
Moloney et al. 1975	11	-	Safenokavernoz bypass (n=12)	100%	İşlevsel sonuç ise %70 'iyi' ve %30 'makul işlevsel sonuç'	-
Muneer et al. 2008	60 (stuttering)	100% ilk olarak Cerrahi tedavisiz	Cerrahi prosedür n=12 [Penil protez n=3, embolizasyon n=5, Winter şantı n=1. El-Ebbehoj n=1, Kavernozal ligasyon n=1)	Başarı oranı Penil protezi için 100% Embolizasyon için 20% Diğer cerrahi tedaviler 0%	-	-
Nelson et al. 1976	48	-	Winter şantı (n=8) Safenokavernoz bypass (n=3)	Şant başarısı 10/11 (orak hücre hastalığına bağlı priapizmde yapıldığında tek vakada başarısızlık)	Aspirasyonu takiben şant uygulanan hastalarda potens oranı 50%	-
Nixon et al. 2003	28	-	Winter şantı (n=14) Al Ghorab Şantı(n=13) Quackle Şantı (n=1)	Winter şantı 14.2% (n=12 Re-operasyon gereksinimi) Al Ghorab 92% (n=1 reoperasyon gereksinimi) Quackle başarısı 100%	Takip için mevcut 2/20 hasta (%10) şant cerrahisini takiben korunmuş erektil fonksiyona sahipti	-

Pantaleo-Gandais *et al*. 1984	35	100% ilk olarak konservatif yaklaşım	31 vakada cerrahi gerekliliği (88.57%) [korporo-kavernozal insizyon n=8, kavernoz spongiozum şant n=9, kavernoz- safenoz şant n=4, Ebbehoj n=9, Winter n=1)	Tüm şantlara karşı başarı oranı 85.7%	Priapizm <3 gün sürerse cinsel işlevin korunması %100(n=17) Priapizm >3 gün ise cinsel işlevin korunması %11.1	-
Ugwumba *et al*. 2015	15	13/15 (86.6%) hastaya şant öncesi ilk olarak konservatif yaklaşım	Glanulo-kavernoz (Al-Ghorab) şant n=15 (100%)	Hızlı detümesans (n=14,93.3%) Gecikmiş detümesans (n=1, 6.7%)	46.7% ED Başvuru zamanı >24 saat ise ED arttı	
Lawani *et al*. 1999	66	100% ilk olarak konservatif yaklaşım	Cerrahi prosedür 53/66 (80.3%) [bilateral kavernotomi n=23, kavernoglandüler şant n=11, kavernospongiozal şant n=18, kavernosafenöz şant n=1]	100% cerrahi sonrası hızlı detümesans	12 takip edilen hastada ED oranı 50%	-
Pal *et al*. 2016	19	%100 Cerrahi öncesi aspirasyon	16/19 (84%) cerrahi tedavi [Winter şantı (n=16) Al Ghorab şant (n=6) Quackle şantı (n=5)]	18.7% Winter şantı 66.7% Al Ghorab şant 62.5% Korporal snake manevrası 60% Quackle's shunt	Sadece aspirasyon için erektil fonksiyon koruma oranı %66,7 Proksimal şant için 18.1% Distal şant için 20%	N=3 (15.7%) Komplikasyonlar Üretral yaralanma n=1 Kavernosit n=1 Cilt nekrozu n=1
Wendel *et al*. 1981	8	-	Korporo kavernozo – glans penis şant (n=8)	87.5% başarı oranı	-	-
Kihl *et al*. 1980	31	-	Safenokavernoz şantı (n=26)	76.9% başarı 23.1% ileri şant ihtiyacı	7/26 (26.9%) Potent Ay – 10 yıl	N=5 (19.2%) Komplikasyon oranı [Üreterokutanöz fistül n=1, hematom n=2, tromboflebit n=1, his değişikliği n=1]
Kilinc *et al*. 2009	15		Kavernozal-sefalik ven şantı (n=15)	86.6% başarı (n=2 ileri safenokavernozal şant)	12 ayda 3/13 (23) ED raporlanmış	Major komplikasyon yok
Klufio *et al*. 1991	20		Al Ghorab şant (n=20)	Hepsinde hızlı detümesans (100%)	39% potens oranı	10% komplikasyon oranı (post-operatif kanama n=2)
Adeyato *et al*. 2009	54	N=19 (35%)	N= 35 (65%) Ebbhoj şantı	2/35 (5.7%) postop dönemde hızlı rekürrens	Potens oranı 47.37% konservatif vs 70.37% şant	-

Aghagi *et al.* 2000	35	Hepsi önceden konservatif tedavi görmüş	N=35 cerrahi görmüş [Perineal kavernospongiozal şant (n=14), modifiye korporospongiozal şant (n=21)]	100% detümesans postop	8/35'inde (%22.8) ameliyat sonrası ereksiyon olmadı	-
Brant *et al.* 2009	13	Hepsi önceden konservatif tedavi görmüş	T şant (n=13)	12/13 (92%) düzelme (n=1 ileri T şant gereksinimi)	84.6% erektil fonksiyon	Major komplikasyon yok
Canguven *et al.* 2013	15	-	Geçici distal penil şant	10/15 (66% Başarı oranı)	-	-
Carter *et al.* 1976	12	-	Korporosafenöz şant (n=2) Kavernospongiozal şant (n=10)	Belirsiz	Kavernospongiosal şant sonrası korporosafenöz şantta %100 ED 4/7 (%57,1) potens oranı	
Chary *et al.* 1981	8	-	Kaverno-glandüler şant (n=8)	100% başarı	50% potens oranı	(n=1 kavernosit, 12.5%)
Klein *et al.* 1972	9	-	Korpus safenöz şant (n=9)	22.2% (n=2) parsiyel hızlı cevap	11.1% potens oranı	

Ek-3

İskemik priapizm için penil protez yerleştirme tablosu

Çalışma	n	Cerrahi Dışı Müdahale (%)	Cerrahi Müdahale (n/ %)	Piapizmin Düzelmesi (%)	Seksüel Fonksiyon	Cerrahi yan etkiler
Rees et al. 2002	8	Hepsi önceden konservatif tedavi görmü	Penil protez n=8 (4 öncesinde şant yapılmış olan)	Tüm implantlar başarılı (ortalama priapizm süresi 91 saat)	7/8 (87.5%) seksüel aktif 100% seksüel aktivite esnasında tatmin olma	N=1 protez etrafındaki fibrozis nedeniyle revizyon için penil deformite
Zacharakis et al. 2014	95	Hepsi önceden konservatif tedavi görmü	N=68 penil implant (erken median 7 gün) vs n=27 gecikmiş implants (median 5 ay)	100%	25/95 (%26,3) cinsel ilişkiye girebiliyor. Memnuniyet hemen implant yapılanlarda %96gecikmeli grup için %60	13/95 (13.6%) komplikasyonlar nedeniyle revizyon cerrahisi gerekli
Salem et al. 2010	12	Hepsi önceden konservatif tedavi görmü	12 akut	100%	100% cinsel ilişki	Revizyon ameliyatı gerekli değil Postoperatif komplikasyon kaydedilmedi
Sedigh et al. 2011	20	N=6 cerrahi dışı tedavi	N=10 şant (n=5 erken penil protez yapılan)	100%	100% penil protez yapılan gruptaki tatminlik 100% cinsel açıdan aktif penis protez grubu	Protez yerleştirilmesinden kaynaklanan komplikasyon yok
Zacharakis et al. 2015	10	-	N=10, malleable penil protez	100%	IIEF aracılığıyla 3 ayda 80% tatminlik	Erozyon veya üretral yaralanma kaydedilmedi

Ek-4

Priapizme sekonder erken ve gecikmiş penil protez implantasyonu serisine ilişkin tablo

Çalışma	n: erken/ gecikmiş	n: pria-pizm/total	n: malleab-le/infla-table	Technique	Ortala-ma takip süresi (ay)	Komplikasyon	Sonuçlar
Small [2078]	0/4	4/4	3/0	Keskin diseksiyon	38	impotans(1)	Başarı (3)
Bertram et al. [2079]	0/6	6/6	4/1	Keskin diseksiyon	N/A	impotans (1)	Başarı (5)
Kelami [2080]	0/12	12/12	12/0	N/A	N/A	N/A	N/A
Mireku-Bo-ateng [2081]	2/0	2/2	2/0	N/A	36	-	Başarı (2)
Douglas et al. [2082]	0/5	5/5	5/0	Ekskavasyon	48	Üretral erozyon (2), revizyon(1)	Başarı (4)
Kabalin [2083]	0/1	1/1	1/0	Korporotomi	N/A	İnflatable protez yerleştirememe	Başarı (1)
Knoll et al. [2084]	0/20	2/20	0/20	Küçültülmüş cihaz	20	Enfeksiyon (1),me-kanik başarısızlık (1), hipoestezi (2)	Başarı (19)
Herschorn et al. [2085]	0/11	2/11	2/9	PTFE greft	46	Revizyon (3)	Başarı (8)
George et al. [2086]	0/12	2/12	7/5	Skar eksizyon (12), PTFE greft (1)	22	Perforasyon (1), malfonksiyon (1)	Başarı (11)
Sundaram [2087]	1/0	1/1	0/1	N/A	8	-	Başarı (1)
Upadhyay et al. [1402]	1/0	1/1	1/0	N/A	6	-	Başarı (1)
Rajpurkar et al. [2088]	0/34	4/34	11/23	Multiple insizyon+ skar eksizyon	23.7	Perforasyon (1), malfonksiyon (1)	Başarı (34)
Mooreville et al. [2089]	0/16	3/16	0/16	kavernotom+ küçültülmüş (14)	N/A	Perforasyon (6), crossover (3)	Başarı (16)
Ghanem et al. [2090]	0/17	5/17	10/7	Korporal karşı insizyon	N/A	Perforation (1)	Başarı (17)
Park et al. [2091]	0/1	1/1	0/1	Dar taban, evaporizasyon	12	-	Başarı (1)
Montague et al. [2092]	0/9	4/9	0/9	Ekskavasyon, küçültülmüş (7)	44	Malfonsiyon (1)	Başarı (9)
Shaeer [2093]	0/12	4/12	8/4	Shaeer ekskavas-yon	N/A	-	Başarı (12)
Durazi et al. [2094]	0/17	17/17	11/6	Korporotomi + parsiyal ekskavas-yon	22.7	Üretral yaralanma (2)	Başarı (17)
Lopes et al. [2095]	0/8	3/8	8/0	Sığır perikard grefti	32	-	Başarı (5)
Ralph et al. [1399]	50/0	50/50	50/0	Hegar dilatatör	16	Enfeksiyon (3), erozyon revizyon (3), protez kısalığı (2), otoenflasyon (1), penil kurvatür (1)	Başarı (48)
Salem et al. [1400]	12/0	12/12	12/0	N/A	15	Önemli penil kısalık	Başarı (12)
Stember et al. [2096]	0/1	1/1	0/1	Dar taban, keskin korporal eksizyon	3	Üretral yaralan-ma (1)	
Sedigh et al. [1401]	5/0	5/5	1 /4	N/A	N/A	Üretral yaralanma (1)	Başarı (5)

Ek-5

İskemik olmayan priapizm için embolizasyon tablosu

Çalışma	n	Cerrahi dışı müdahale (%)	Cerrahi müdahale (n/ %)	Priapizmin düzelmesi (%)	Seksüel fonksiyon	Cerrahi yan etkiler
Bastuba et al. 1994	7	-	Embolizasyon(n=7) post travmatik	4 – 126 gün arasında 100% düzelme	2 hafta-5 ayda tam erektil fonksiyon dönüşü	-
Bartsch et al. 2004	9	-	Embolizasyon(n=9) post travmatik	8/9 (88.8%) başarı; tek vakada tekrar embolizasyon gerekliliği	4 haftada 100% potens	Tekrar prosedürü gerektiren 1 vakada bobin yer değiştirmesi
Baba et al. 2007	6	-	Embolizasyon (n=9) jelatin sünger veya mikro bobin	1ayda Detümesans 83.3% birkaç ay içinde 100%	5 yılda 100% normal erektil fonksiyon	-
Liu et al. 2008	8	-	Embolizasyon jelatin (n=2, 25%) Embolizasyon mikrocoil(n=6, 75%)	1 haftada 100% redo embolizasyon jelatin grup microcoil embolizasyon başarı oranı %100	6 ayda embolizasyon sonrası ortalama IIEF 22.2	-
Miller et al. 1995	5	-	Jelatin ile embolizasyon (n=4) Otolog pıhtı ile embolizasyon (n=1)	100%	-	-
Numan et al. 2008	11	-	Otolog pıhtı ile embolizasyon (n=11)	100% ilk başarı Tekrar embolizasyon ihtiyacı 27.2% (n=3)	6 haftada %100 erektil fonksiyon iyileşmesi	-
Kim et al. 2007	27	-	Embolizasyon (otolog pıhtı n=12, Jelatin sünger n=12, microcoil ve sünger n=1, polivinil n=1, Nbutilsiyanoakrilat n=1)	89% ilk embolizasyonu takiben 7% tekrar embolizasyon ihtiyacı 4% daha sonra şant cerrahisi	Premorbid erektil fonksiyonda değişiklik yok (%78)	
Cantasdemir et al. 2010	7	-	Embolizasyon (n=7)	6/7 (85.7%) tam detümesans (n=1 redo embolizason gereksinimi)	6 yıllık ortalama takipte ED bulgusu saptanmadı	-

Chick et al. 2018	20	-	Embolizasyon Otolog pıhtı, microcoil, polivinil yada kombinasyon (n=20)	18/20 (90%) başarı	Ortalama IIEF skor Embolizasyon sonrası 25.8	-
Ciampalini et al. 2002	10	-	Embolizasayon (n=9, 90%) Arter ligasyonu (n=1, 10%)	İlk embolizasyon-dan sonra %44 nüks oranı	%80 oranında korunan cinsel işlev	-
DeMagist-ris et al. 2020	9	-	Mikrocoil, mikro-partiküller veya spingostran ile em-bolizasyon (n=11)	100% hemen detümesans 2/9 (22% 1-2 haf-tada tekrar tedavi ihtiyacı)	Premorbid duruma göre korunan erektil fonksiyon	Major kompli-kasyon yok
Gorich et al. 2002	6	-	Jelatin (n=3) ve microcoil (n=3) ile embolizasyon	100% başarı	100% potent	-

Avrupa Üroloji Derneği (EAU) Kılavuzu

Ürolojik Ameliyatlarda Tromboprofilaksi

K.A.O. Tikkinen (Chair), R. Cartwright, M.K. Gould, R. Naspro, G. Novara, P.M. Sandset, P.D. Violette, G.H. Guyatt

Çeviri: Dr. Vakkas BOZANOĞLU

© European Association of Urology 2022

European Association of Urology

İÇİNDEKİLER SAYFA

1. GİRİŞ 3
   1.1 Amaç ve hedefler 3
   1.2 Panel kompozisyonu 3
   1.3 Mevcut yayınlar 3
   1.4 Yayın geçmişi 3

2. YÖNTEMLER 3
   2.1 Kılavuz metadolojisi 3

3. KILAVUZ 4
   3.1 Ameliyat sonrası tromboprofilaksi 4
      3.1.1 Giriş 4
      3.1.2 Sonuçlar ve tanımlar 4
      3.1.3 Tromboprofilaksinin zamanlaması ve süresi 4
      3.1.4 Ameliyat sonrası tromboprofilaksi önerilmesi (veya önerilmemesi) Için temel ilkeler 5
         3.1.4.1 Profilaksinin anahtar sonuçlar üzerine etkisi 5
         3.1.4.2 Anahtar sonuçların temel riski 5
         3.1.4.3 Hastayla ilgili risk(ve koruyucu) faktörler 5
         3.1.4.4 Kanıtlardan tavsiyelere 6
      3.1.5 Prosedüre özgü tüm tavsiyeler için genel açıklamalar 7
      3.1.6 Öneriler 7
   3.2 Ürolojide antitrombotik ajanların perioperatif yönetimi 14
      3.2.1 Giriş 14
      3.2.2 Kanıt özeti 14
      3.2.3 Öneriler 14

4. ARAŞTIRMA ÖNERİLERİ 16

5. REFERANSLAR 16

6. ÇIKAR ÇATIŞMASI 18

7. TEŞEKKÜRLER 18

8. KAYNAK BİLGİLERİ 18

1. GİRİŞ

1.1 Amaç ve hedefler

Ameliyatın neden olduğu hiperpıhtılaşma durumu nedeniyle, ürolojik cerrahinin ciddi komplikasyonları arasında derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli (PE) -birlikte venöz tromboembolizm (VTE) olarak anılır- ve majör kanama bulunur [1-4]. Ürolojik cerrahide farmakolojik tromboprofilaksi ile ilgili kararlar, azalmış venöz tromboemboli(VTE) yararı ile artan kanama riski arasında bir dengeyi içerir [1-3]. Günümüzde ürolojide tromboprofilaksinin kullanımında hem ülkeler içinde hem de ülkeler arasında önemli uygulama farklılıkları mevcuttur [5-7]. Ulusal ve uluslararası kılavuzlardan gelen tavsiyelerin çoğu zaman çeliştiği düşünüldüğünde bu varyasyon şaşırtıcı değildir [2].

Bugüne kadar, tromboprofilaksi için mevcut olan öneriler, ürolojiye özgü kanıtların eksikliği nedeniyle sınırlı kalmıştır [2].Tromboprofilaksi ile ilgili kararlar, hem profilaksi varlığında VTE ve kanama risklerinin tahminlerini hem de profilaksi yokluğunda VTE riskini ve kanamanın mutlak risklerinin tahminini gerektirir (ikincisi temel risk olarak adlandırılır). Bir dizi cerrahi prosedürde randomize kontrollü çalışmalardan (RCT'ler) elde edilen önemli kanıtlar mevcuttur ve profilaksinin etkilerinin cerrahi prosedürler arasında benzer olduğunu varsaymak mantıklıdır. Bununla birlikte, ürolojik prosedürlerde temel risk ile ilgili kanıtlar daha sınırlıdır ve mevcut kanıtların sistematik özetleri şu ana kadar mevcut değildir [1, 3].

Panel bu kılavuzları geliştirmek için, çok çeşitli ürolojik prosedürlerde VTE ve kanamanın muhtemel risklerinin sistematik incelemelerini yürütmüştür [1, 8, 9]. Bu derlemeler, ürolojik tromboprofilaksi kılavuzları için daha önce mevcut olandan daha güçlü bir kanıt temeli sunmaktadır.

Bu yeni özetlenen kanıtları kullanarak [8, 9], Avrupa Üroloji Derneği (EAU) Ürolojik Cerrahide Tromboprofilaksi Çalışma Panelinin bu Kılavuzları, ürolojide ameliyat sonrası tromboprofilaksi ve antitrombotik ajanların perioperatif yönetimi ile ilgili pratik kanıta dayalı rehberlik sağlar.

Hastalar için bireysel tedavi kararları verilirken kılavuzlar asla klinik tecrübenin yerini tutamaz, daha çok hastaların bireysel tercihlerini, değerlerini ve koşullarını da dikkate alarak karar verilmesine yardımcı olurlar. Kılavuz önerileri zorunluluk ve yasal bir bakım standardı olma iddiasında değildir.

1.2 Panel kompozisyonu

EAU Ürolojik Cerrahide Tromboprofilaksi Rehberi Paneli, Üroloji, Dahiliye, Hematoloji, Jinekoloji ve Klinik epidemiyoloji alanlarında uzmanlığa sahip hekimlerden/metodolojistlerden oluşmaktadır. Kılavuzlar öncelikle ürologlar için yazılmış olsa da, diğer doktorlar, hastalar veya diğer ilgili taraflarca da kullanılabilir.

1.3 Mevcut yayınlar

Hızlı bir başvuru belgesi olan Cep Kılavuzları da hem basılı hem de mobil uygulama olarak mevcuttur ve Ürolojik Cerrahi Kılavuzlarında Tromboprofilaksinin ana bulgularını sunar. Cep kılavuzları, kısaltılmış metinlerdir ve tam metin versiyonlarına başvurmak gerekebilir. Tam metine EAU web sitesinden ulaşılabilir: http://www.uroweb.org/guidelines/.

1.4 Yayın geçmişi

Bu EAU Ürolojik Cerrahide Tromboprofilaksi Kılavuzları türünün ilk örneğidir.

2. YÖNTEMLER

2.1 Kılavuz metodolojisi

EAU Ürolojik Cerrahide Tromboprofilaksi Kılavuzu Paneli, kanıt düzeylerini değerlendirilmesi ve önerilerilerin derecelendirilmesi için Öneri Derecelendirilme, Geliştirme ve Değiştirme Seviyelendirmesi (GRADE) yaklaşımını kullanmıştır [10-12].

GRADE, kanıt kalitesi ile kanıtın kesinliği ve güvenirliğini yansıtan dört seviye sunar; yüksek, orta, düşük ve çok düşük [11]. Göreceli tedavi etkisi için, RKÇ'ler yüksek kaliteli kanıtlardır ve gözlemsel çalışmalar düşük kaliteli

kanıtlardır. Temel risk için (ameliyat sonrası VTE riski gibi), gözlemsel çalışmalar yüksek kaliteli kanıtlardır. Kalite, çalışma tasarımı veya uygulamasındaki sınırlamalar (yanlılık riski), tahminlerin belirsizliği (geniş güven aralıkları), tutarsızlık (sonuçlardaki değişkenlik), kanıtların dolaylılığı veya yayın yanlılığı nedeniyle düşebilir. Kalite, çok büyük bir etki büyüklüğüne, bir doz-yanıt gradyanına ve tüm makul önyargılar dikkate alındığında tedavi etkisini azaltıp azaltmayacağına veya hiçbiri olmadığında bir etki yaratıp yaratmadığına göre derecelendirilebilir. Herhangi bir kritik sonucun en düşük kalitesi, genel kanıt kalitesini temsil eder.

Bir tavsiyenin gücü, bir müdahalenin istenen etkilerinin istenmeyen etkilerden daha ağır bastığından ne ölçüde emin olabileceğimizi yansıtır. GRADE, önerileri güçlü veya zayıf olarak sınıflandırır [12]. Güçlü öneriler, bilgilendirilmiş hastaların hepsinin veya neredeyse tamamının önerilen yönetimi seçeceği ve klinisyenlerin hastalarla etkileşimlerini buna göre yapılandırabilecekleri anlamına gelir. Zayıf öneriler, hastaların seçimlerinin hasta değerlerine ve tercihlerine göre değişeceği ve klinisyenlerin ortak karar verme yoluyla hasta bakımının hasta değerleri ve tercihleriyle uyumlu olmasını sağlamaları gerektiği anlamına gelir. Tavsiyenin gücü, alternatif yönetim stratejilerinin istenen ve istenmeyen sonuçları, kanıtların kalitesi (tahminlerde kesinliği dahil) ve hasta değerlerin ve tercihlerinin doğası ve değişkenliği arasındaki denge ile belirlenir.

Ürolojide postoperatif tromboprofilaksi ve antitrombotik ajanların perioperatif yönetimi ayrı ayrı tartışılmaktadır. Belirli yöntemler, ilgili tavsiyeler bağlamında sunulmaktadır.

3. KILAVUZ

3.1 Ameliyat sonrası tromboprofilaksi

3.1.1 ***Giriş***

Bu kılavuz, artan kanamanın zararıyla azalmış VTE'nin yararını tartan prosedüre ve hastaya özel riske rehberlik sağlar. Panel, basit ve pratik bir hasta risk sınıflandırma şeması ile çok sayıda ürolojik prosedür için öneriler sunar.

3.1.2 ***Sonuçlar ve tanımlar***

Panel ölümcül olmayan ve ölümcül semptomatik VTE'yi ve ölümcül olmayan ve ölümcül majör kanamayı kilit sonuçlar olarak tanımladı. Venöz tromboembolizm semptomatik DVT veya PE olarak tanımlandı ve majör kanama, yeniden ameliyat veya müdahale gerektiren (anjiyoembolizasyon gibi) kanama olarak tanımlandı. Transfüzyon, kalıcı kateter veya hemoglobin seviyelerindeki değişiklik "majör kanamanın" bir parçası olarak kabul edilmedi.

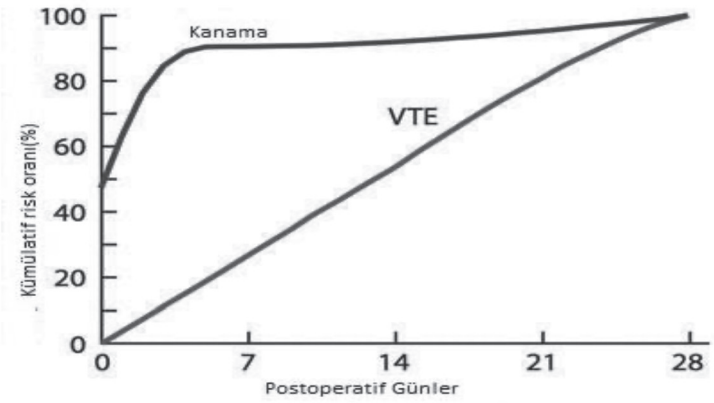
3.1.3 ***Tromboprofilaksinin zamanlaması ve süresi***

Yüksek kaliteli kanıtlar, ameliyattan sonraki ilk dört haftadaki toplam riskin, majör kanamaların yaklaşık %50'sinin ameliyat ile ertesi sabah arasında ve yaklaşık %90'ının ameliyattan sonraki ilk dört gün içinde meydana geldiğini göstermektedir. Buna karşılık, cerrahi sonrası ilk dört hafta boyunca VTE riski neredeyse sabittir (Şekil 1) [1, 13-15].

Ameliyattan önce ve sonra aynı ajanın uygulandığı doğrudan bir karşılaştırma yoktur. Bununla birlikte, ortopedik cerrahide doğrudan etkili oral antikoagülanlarla (DOACs) yapılan son çalışmalar, ameliyattan önce düşük moleküler ağırlıklı heparin (LMWH) başlatılmasına kıyasla, VTE'de bir artış olmadan, kanama komplikasyonlarında bir azalma ile profilaksinin ameliyattan 24 saat sonra başlayabileceğini göstermiştir [16, 17]. Bu bulgular göz önüne alındığında, kanamaların tromboza karşı göreceli zamanlaması ile ilgili ikna edici gerekçeye ek olarak (Şekil 1), ameliyattan sonraki günden itibaren tromboprofilaksi uygulanmasını öneriyoruz.

Özellikle kanama riskinin yüksek olduğu işlemlerde profilaksinin bundan daha geç başlatılabileceği iddia edilebilir. Bununla birlikte, tromboprofilaksiye daha geç bir başlangıcın tromboprofilaksinin etkinliğini ne ölçüde azaltacağı tartışmaya açıktır. Ameliyattan sonra ameliyat gününden uzaklaştıkça , profilaksinin net yararı o kadar büyük olur (kanama riskleri azaldıkça), oysa VTE riski ise sonraki dördüncü hafta ilk haftadaki kadar büyüktür. Farmakolojik profilaksinin optimal süresi ameliyat sonrası yaklaşık dört haftadır [1, 13-15].

Figure 1: Cerrahi müdahaleden itibaren ilk 4 hafta boyunca venöz tromboembolizm(VTE) ve major kanama riski (%)



	28 günlük artan kanama risk oranları
Operasyon günü	47.4%
Postoperatif 1.gün	63.3%
Postoperatif 2.gün	76.6%
Postoperatif 3.gün	84.9%
Postoperatif 4.gün	89.2%
Postoperatif 28.gün	100.0%

Şekil değiştirildi: Tikkinen K ve diğerleri. Ürolojik cerrahide tromboz ve kanama riski ile ilgili gözlemsel çalışmaların sistematik olarak gözden geçirilmesi (ROTBUS): giriş ve metodoloji. *Sistem Rev* 2014;3:150 Bu , Creative Commons Atıf Lisansı (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0),) koşulları altında dağıtılan ve orijinal çalışmanın uygun şekilde kredilendirilmesi koşuluyla, herhangi bir ortamda sınırsız kullanıma, dağıtıma ve çoğaltmaya izin veren bir Açık Erişim makalesidir. Creative Commons Public Domain Dedication feragatnamesi (http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/) aksi belirtilmedikçe , bu makalede sunulan veriler için geçerlidir .

3.1.4 ***Ameliyat sonrası tromboprofilaksinin önerilmesi (veya önerilmemesi) için temel ilkeler***

Tromboprofilaksinin uygulanmasındaki hususlar, profilaksinin anahtar sonuçlar üzerindeki göreceli etkisini, anahtar sonuçların temel riskini ve ayrıca hastayla ilgili risk (ve koruyucu) faktörlerini içerir. Son olarak, ilgili sonuçların göreceli önemi kadar kanıt kalitesi (tahminlerdeki kesinlik) de göz önünde bulundurulmalıdır.

3.1.4.1 Profilaksinin anahtar sonuçlar üzerindeki etkisi

Panel tromboprofilaksinin göreceli risk tahminlerini bildirmek için üroloji, genel cerrahi, jinekoloji ve gastrointestinal cerrahide RCT'lerin çeşitli meta-analizlerini gerçekleştirmiştir [1, 8, 9]. Bu meta-analizler, antikoagülanların (LMWH gibi) VTE göreceli riskini yaklaşık %50 oranında azalttığını ve majör kanama riskini yaklaşık % 50 oranında artırdığını göstermiştir [1, 8, 9]. Bu meta -analizler ayrıca mekanik profilaksi için VTE riskinde % 50 azalma olduğunu göstermiştir [1, 8, 9]. Doğrudan etkili oral antikoagülanlar için risk tahminlerini bilgilendiren daha önceki bir meta-analiz benzer tahminler verdi: göreceli VTE riskinde yaklaşık %50 azalma ve majör kanamada yaklaşık % 50 artış[18]. Farmakolojik profilaksi ile ilgili kanıtlar, mekanik profilaksi için yüksek kaliteli ancak düşük kesinlik olarak değerlendirilmiştir, çünkü çalışmalar vekil sonuçlar kullanmış, çok az olaya sahip, kör olmayan hastalar ve değerlendiriciler içermiş ve aralıklı pnömatik kompresyon hakkında neredeyse hiç bilgi sağlamamıştır (düşük kaliteli kanıtlar) [1, 8, 9].

3.1.4.2 Anahtar sonuçların temel riski

Panel ürolojik cerrahide yeniden ameliyat gerektiren kanamanın ve semptomatik VTE'nin mutlak risk tahminlerini sağlamak için bir dizi sistematik inceleme gerçekleştirmiştir [1, 8, 9]. Küçük değişikliklerle birlikte alıntı yapılan yayınlar, bu tavsiyeleri geliştirmek için kullanılan kanıt özetini sağlar.

3.1.4.3 Hastayla ilgili risk (ve koruyucu) faktörleri

Panel, üroloji, genel cerrahi, jinekoloji ve gastro intestinal cerrahide VTE ve kanama risk faktörlerini ele alan kapsamlı bir literatür taraması gerçekleştirmiştir [1]. VTE riski için en alakalı ve yüksek kaliteli kanıtları bildiren çalışmalara dayanan bir model geliştirilmiştir [19-27] (Tablo 1). Ancak bu model doğrulanmamıştır ve klinisyenler cerrahi prosedürün uzunluğu, oral kontrasepsiyon, hareketsizlik, omurilik yaralanması ve antifosfolipid antikor sendromları, faktör V Leiden, antitrombin, protein C ve gibi kalıtsal kan bozuklukları gibi

diğer faktörleri dikkate alabilir. Panelin araştırması, kanama için ikna edici ve tekrarlanabilir risk faktörlerini gösteren çalışmaları ortaya koymamıştır [1]; bu nedenle kanama riski hastaya özgü faktörler tarafından sınıflandırılmamıştır.

Tablo 1: Hasta risk faktörlerine göre venöz tromboemboli(VTE)

	Risk	VTE olasılığı
Düşük risk	Risk faktörü yok	1x
Orta risk	Aşağıdakilerden herhangi biri 75 yaş ve üzeri; Vücut kitle indeksi 35 ve üzeri; 1. derece akrabada (ebeveyn, öz kardeş veya çocuk) VTE	2x
Yüksek risk	Önceki VTE İki veya daha fazla risk faktörünün herhangi bir kombinasyonuna sahip hastalar	4x

3.1.4.4 Kanıtlardan tavsiyelere

Panel, öneriler oluştururken önce net faydayı (VTE riskindeki mutlak azalma – kanama riskindeki mutlak artış) hesaplamış ve ardından hem farmakolojik hem de mekanik profilaksi için ayrı ayrı kanıt kalitesini değerlendirmiştir. Panel, yalnızca kanıt kalitesi orta veya yüksekse ve net fayda eşik kriterlerini karşılıyorsa güçlü önerilerde bulunmuştur (aşağıya bakınız); aksi takdirde Panel zayıf tavsiyelerde bulunmuştur.

Net fayda hesaplanırken, 'herhangi bir semptomatik VTE' için olduğu gibi majör kanama için de ağırlığın iki katı atandı. Bu alanda yayınlanan en kapsamlı kılavuz olan Amerikan Göğüs Hekimleri Koleji'nin (ACCP) "ortopedik olmayan Cerrahi Hastalarda VTE'nin Önlenmesi" kılavuzu, semptomatik VTE ve majör kanamayı aynı ağırlığa sahip olarak değerlendirdi. Bununla birlikte, Panelin daha az alakalı olduğunu düşündüğü majör kanama tanımlarına transfüzyonları dahil ettiler [28] çünkü: 1) çalışmalar genellikle transfüzyonları bildirmedi, 2) transfüzyon kriterleri çalışmalar arasında büyük farklılıklar göstermektedir, ve 3) transfüzyonlar hastalar için yeniden operasyonlardan daha az önemlidir. Bu kılavuzun yalnızca daha şiddetli kanamalara (yeniden ameliyat gerektiren kanamalara) odaklandığı göz önüne alındığında, kanamayı önlemeye daha fazla ağırlık verilmesi uygundur.

Her prosedür için (ve her hasta risk faktörü tabakası için ayrı ayrı), farmakolojik tromboprofilaksi kullanmanın net yararı (VTE azalmasından kaynaklı fayda – kanamadan kaynaklanan zarar) hesaplandı. Net fayda ve kanıt kalitesi göz önünde bulundurulduktan sonra Tablo 2'de sunulan eşikler tanımlanmıştır.

Table 2: Öneriler oluştururken kullanılan net fayda ve kanıt kalitesi

Net fayda*	Öneri	Not
Farmakolojik profilaksi		
≥ 1000'de 10	LEHTE GÜÇLÜ	Orta veya yüksek kalitede kanıtlara dayanırsa
≥ 1000'de 10	LEHTE ZAYIF	Düşük veya çok düşük kalitede kanıtlara dayanırsa
≥1000'de 5-10	LEHTE ZAYIF	VTE için vaka ölüm oranı kanamadan daha yüksek olduğundan Sınırda durumlarda profilaksi her zaman tercih edildi [8, 9]
≥ 1000'de 1-5	KARŞI ZAYIF	
< 1000'de 1	KARŞI ZAYIF	Düşük veya çok düşük kaliteli kanıta dayanıyorsa
< 1000'de 1	KARŞI GÜÇLÜ	Orta veya yüksek kaliteli kanıta dayanıyorsa
Mekanik profilaksi		
≥ 1000'de 2,5	LEHTE ZAYIF	
< 1000'de 2,5	KARŞI ZAYIF	

*Net fayda, VTE riskinde mutlak azalma eksi kanama riskinde mutlak artışa eşittir (VTE'ye göre majör kanama için iki kat daha ağırlık ile). Azaltılmış VTE değeri artan kanamadan daha büyük olduğunda net fayda pozitiftir.

Bu eşikler, sınırlı kanıtın mevcut olduğu değer ve tercih değerlendirmelerini yansıtır [29]. Son zamanlarda yapılan çok uluslu bir çalışma, VTE öyküsü olan kadınların hamilelik sırasında veya doğum sonrası dönemde VTE'yi önlemek için heparin kullanımını kabul etmeye istekli oldukları ortanca eşik net yararın 1.000'de 30 olduğunu bulmuştur [30]. Bu çalışmada profilaksi kullanımı tüm gebelik süresini kapsamakta ve doğum sonrası

dönemde de devam etmiştir. Ameliyat sonrası profilaksi çok daha kısa bir süreye sahip olduğundan ve bu nedenle daha az külfetli olduğundan, güçlü öneri eşiğimiz net fayda 1.000'de 10 veya daha fazla olduğunda bu kanıtlarla tutarlıdır. Mekanik profilaksi tipik olarak Panel'in farmakolojik profilaksi için önerdiğinden daha kısa bir süre için kullanıldığından [31], mekanik profilaksi için daha düşük bir eşik kullanıldı.

Tromboprofilaksi ile ilgili bir öneride bulunmak, kanama artışına karşı VTE riskinin azalmasından ödün vermeyi ve böylece iki olaya göreceli bir değer vermeyi gerektirir. Ciddi bir kanama (yeniden ameliyat veya müdahale gerektiren kanama olarak tanımlanır), bir VTE (semptomatik DVT veya PE olarak tanımlanır) olayından iki kat daha önemli kabul edildi. Bu göreceli değer yargısı hakkında çok farklı hisseden hastalar için, Panel'in önerileri optimal olmayabilir.

*3.1.5 **Prosedüre özgü tüm tavsiyeler için genel açıklamalar***

GRADE kılavuzuna uygun olarak [32], destekleyici kanıtların dolaylı da olsa ikna edici olduğu ve sistematik olarak özetlenmeyen tek bir iyi uygulama ifadesi yapılmıştır. Erken ambulasyon ile postoperatif komplikasyonların azalması, özellikle VTE'deki azalma ve hastaneden erken taburcu olma arasındaki bu ilişki ikna edicidir. Ayrıca, erken ambulasyonun önemli bir olumsuz sonucu yoktur. Bu nedenle Panel, ameliyat sonrası tüm hastalar için erken ambulasyonun iyi bir klinik uygulama olduğuna inanmaktadır.

Aşağıdakiler, tüm farmakolojik profilaksi önerileri için geçerlidir:

- Tüm öneriler ameliyattan sonraki sabah başlangıç saatine dayanmaktadır.
- Tüm öneriler için profilaksinin optimal süresi, ameliyattan yaklaşık dört hafta sonradır.
- Farmakolojik profilaksi için kabul edilebilir çok sayıda alternatif vardır (Tablo 3).

Table 3: Farmakolojik profilaksi için alternatif rejimler

Farmakolojik ajan	**Dozaj***
Düşük moleküler ağırlıklı heparinler:	
Dalteparin	Günde bir kez 5.000 IU enjeksiyon
Enoksaparin	Günde bir kez 40 mg enjeksiyon
Tinzaparin	Günde bir kez 3.500/4.500 IU enjeksiyon
Fraksiyone olmayan heparin	Günde iki veya üç kez 5.000 IU enjeksiyon
Fondaparinuks†	Günde bir kez 2.5 mg enjeksiyon
Doğrudan etkili oral antikoagülanlar†:	
Dabigatran	günde bir kez 220 mg tablet
Apixaban	günde bir kez 2.5 mg tablet
Edoxaban	günde bir kez 30 mg tablet
Rivaroxaban	günde bir kez 10 mg tablet

** Böbrek yetmezliğinde dozlar geçerli olmayabilir*

† Ürolojik cerrahi sonrası tromboprofilakside Fondaparinux ve direkt etkili oral antikoagülanların endikasyonlu kullanımı garanti edecek kadar çalışılmamıştır.

*3.1.6 **Öneriler***

Ayaktan günübirlik cerrrahi

Ö1. Ayaktan, günübirlik, küçük cerrahi geçiren tüm hastalarda (örneğin sünnet, hidroselektomi ve vazektomi), Panel farmakolojik profilaksinin kullanılmasını **(güçlü, orta kalitede kanıt)** ve mekanik profilaksinin kullanılmasını **(güçlü, orta kalitede kanıt)** önermemektedir.

Not: Panel, bu hastaların genel popülasyona yakın VTE riskine ve yüksek kanama riskine sahip olduğu görüşündedir.

Açık radikal sistektomi

Ö2. Panel açık radikal sistektomi olan tüm hastalarda, hem farmakolojik **(güçlü, orta veya yüksek kalite kanıt düzeyi)** hem de mekanik profilaksi (**zayıf, düşük kanıt düzeyi**) kullanılmasını önermektedir.

Robotik radikal sistektomi

Ö3. Panel robotik radikal sistektomi yapılan tüm hastalarda, farmakolojik profilaksi kullanımını önermektedir (**zayıf, düşük kanıt düzeyi**) ve mobilizasyon sağlanana kadar(ambulasyon) kadar mekanik profilaksi kullanımını önermektedir (**zayıf, düşük kanıt düzeyi**).

Table 4: Radikal sistektomiler için önerilerle birlikte prosedüre özgü kanıt özetleri

Prosedür	Sonuç	1000 hasta arasında temel risk		Farmakolojik profilaksi alan 1000 hasta başına net fayda*	Tahmindeki kesinlik	Farmakolojik profilaksi için öneriler	Mekanik profilaksi için öneriler
Açık Sistektomi	Venöz trombo-embolizm	Düşük riskli	29	13	Orta	Güçlü	Zayıf
		Orta riskli	58	27	Yüksek	Güçlü	Zayıf
		Yüksek riskli	116	56	Yüksek	Güçlü	Zayıf
	Ameliyat Gerektiren Kanama		3.0		Orta/ Yüksek		
Robotik Sistektomi	Venöz trombo-embolizm	Düşük riskli	26	11	Düşük	Zayıf	Zayıf
		Orta risk	52	24	Düşük	Zayıf	Zayıf
		Yüksek risk	103	50	Düşük	Zayıf	Zayıf
	Ameliyat gerektiren kanama		3.0		Düşük		

* Net fayda, VTE riskinde mutlak azalma eksi kanama riskinde mutlak artışa eşittir (VTE'ye göre majör kanama için iki kat daha ağır). Örneğin, açık radikal sistektomi geçiren orta riskli hastalarda, ameliyattan sonra ilk gün başlayan ve 4 haftaya kadar olan LMWH gibi farmakolojik profilaksi kullanımı, mutlak VTE riskini 1.000'de 29 azaltır ve mutlak kanama riskini 1.000'de 0.8 arttırır (Şekil 1). VTE'ye göre majör kanamanın ağırlığı iki kat atandığından, net fayda 1.000'de 27'dir.

Laparoskopik radikal prostatektomi

Ö4. Panel, PLND yapılmaksızın laparoskopik radikal prostatektomi uygulanan ve düşük VTE riski taşıyan hastalarda farmakolojik profilaksiyi **(güçlü, orta düzeyde kanıt)** ve mekanik profilaksiyi **(zayıf, düşük kalitede kanıt)** önermez; orta ve yüksek riskli hastalar için farmakolojik profilaksi yapılmasını önermezken **(zayıf, orta veya yüksek kalitede kanıt),** mobilizasyon sağlanana kadar (ambulasyon) mekanik profilaksi uygulanmasını önermektedir **(zayıf, düşük kalitede kanıt).**

Ö5. Panel, standart PLND ile birlikte laparoskopik radikal prostatektomi yapılan hastalarda düşük VTE riski taşıyanlar için farmakolojik profilaksiyi önermiyor **(güçlü, orta kalitede kanıt);** orta VTE riski taşıyan hastalar için farmakolojik profilaksiyi önermiyor **(zayıf, orta kalitede kanıt);** yüksek riskli hastalar için farmakolojik profilaksiyi önermektedir **(güçlü, yüksek kalitede kanıt);** ve tüm hastalar için, ambulasyona kadar mekanik profilaksiyi önermektedir **(zayıf, düşük kalitede kanıt).**

Ö6. Panel; genişletilmiş PLND uygulanan laparoskopik radikal prostatektomi yapılan hastalar için düşük VTE riski bulunan tüm hastalarda farmakolojik profilaksiyi önermezken **(zayıf, orta düzeyli kanıt),** orta riskli hastalar için farmakolojik profilaksi yapılmasını önermektedir (zayıf, yüksek kaliteli kanıt); yüksek riskli hastalarda farmakolojik profilaksiyi önermektedir **(güçlü, yüksek kalitede kanıt**); ve tüm hastalar için, ambulasyona kadar mekanik profilaksi yapılmasını önermektedir **(zayıf, düşük kaliteli kanıt).**

Açık radikal prostatektomi

Ö7. Panel; PLND yapılmayan veya standart PLND yapılan açık radikal prostatektomi uygulanan hastalarda; VTE riski düşük hastalar için farmakolojik profilaksiyi önermektedir **(zayıf, orta kalitede kanıt),** orta ve yüksek risk grubundaki hastalar için farmakolojik profilaksiyi önermektedir **(güçlü, orta veya yüksek kalitede kanıt);** ve tüm hastalar için ambulasyona kadar mekanik profilaksi uygulanmasını önermektedir **(zayıf, düşük kalitede kanıt).**

Ö8. Panel, genişletilmiş PLND uygulanan tüm açık radikal prostatektomi yapılan tüm hastalar için farmakolojik profilaksi kullanılmasını **(güçlü, orta veya yüksek kalitede kanıt)** ve ambulasyona kadar mekanik profilaksi uygulanmasını önermektedir **(zayıf, düşük kalitede kanıt).**

Robotik radikal prostatektomi

Ö9. Panel, PLND yapılmadan robotik radikal prostatektomi uygulanan ve VTE riski düşük hastalar için, farmakolojik profilaksinin kullanılmasını önermemektedir (**güçlü, orta kalitede kanıt**) ve mekanik profilaksinin kullanılmasını önermemektedir (**zayıf, düşük kalitede kanıt**); orta ve yüksek risk grubundakiler için, farmakolojik profilaksinin kullanılmasını önermemektedir (**zayıf, orta kalitede kanıt**) ve ambulasyona (hasta mobilize olana) kadar mekanik profilaksi uygulanmasını önermektedir (**zayıf, düşük kalitede kanıt**).

Ö10. Panel, standart PLND ile robotik radikal prostatektomi uygulanan düşük VTE riski taşıyan hastalar için farmakolojik profilaksiyi önermemektedir (**güçlü, orta kalitede kanıt**); orta risk grubundakiler için farmakolojik profilaksiyi önermemektedir (**zayıf, orta kalitede kanıt**); yüksek risk grubundakiler için farmakolojik profilaksiyi önermektedir (**zayıf, orta kalitede kanıt**); ve tüm hastalar için, ambulasyona kadar mekanik profilaksi uygulanmasını önermektedir (**zayıf, düşük kalitede kanıt**).

Ö11. Panel, genişletilmiş PLND ile robotik radikal prostatektomi yapılan hastalarda, VTE riski düşük olanlar için, farmakolojik profilaksiyi önermemektedir (**zayıf, orta kalitede kanıt**); orta riskli olanlar için farmakolojik profilaksiyi önermektedir (**zayıf, orta kalitede kanıt**); yüksek risk grubundakiler için farmakolojik profilaksiyi önermektedir (**güçlü, orta kalitede kanıt**); ve tüm hastalar için, ambulasyona kadar mekanik profilaksi uygulanmasını önermektedir (**zayıf, düşük kalitede kanıt**).

Tablo 5: Radikal prostatektomiler için önerilerle birlikte prosedüre özgü kanıt özetleri

Prosedür	Sonuç	1000 hasta arasında temel risk		Farmakolojik profilaksi ile 1000 hasta başına net fayda*	Tahminde kesinlik	Farmakolojik profilaksi için öneriler	Mekanik profilaksi için öneriler
Laparoskopik Prostatektomi, Pelvik lenf nodu diseksiyonu (PLND) olmadan	Venöz tromboemboli	Düşük risk	4,0	-1,7	Orta	Karşı- Güçlü	Karşı-Zayıf
		Orta risk	8,0	0,30	Orta	Karşı- Zayıf	Yapılsın- Zayıf
		Yüksek risk	15	4,0	Yüksek	Karşı- Zayıf	Yapılsın- Zayıf
	Yeniden ameliyat gerektiren kanama		7,0		Orta		
Laparoskopik Prostatektomi, standart PLND	Venöz tromboemboli	Düşük risk	8,0	-1,3	Orta	Karşı- Güçlü	Yapılsın-Zayıf
		Orta risk	15	2,2	Orta	Karşı- Zayıf	Yapılsın-Zayıf
		Yüksek risk	30	10	Yüksek	Yapılsın-Güçlü	Yapılsın-Zayıf
	Yeniden ameliyat gerektiren kanama		10		Orta		
Laparoskopik Prostatektomi, Genişletilmiş PLND	Venöz tromboemboli	Düşük risk	15	0.10	Orta	Karşı -Zayıf	Yapılsın- Zayıf
		Orta risk	30	7.6	Yüksek	Yapılsın -Zayıf	Yapılsın-Zayıf
		Yüsek risk	60	23	Yüksek	Yapılsın-Güçlü	Yapılsın- Zayıf
	Yeniden ameliyat gerektiren kanama		14		Orta		
Açık Prostatektomi, PLND Olmadan	Venöz tromboemboli	Düşük risk	10	4.5	Orta	Yapılsın-Zayıf	Yapılsın-Zayıf
		Orta risk	20	9.5	Orta	Yapılsın-Güçlü	Yapılsın-Zayıf
		Yüksek risk	39	19	Yüksek	Yapılsın-Güçlü	Yapılsın-Zayıf
	Yeniden ameliyat gerektiren Kanama		1.0		Orta		

Açık Prostatektomi, Standart PLND	Venöz tromboemboli	Düşük risk	20	8.9	Orta	Yapılsın-Zayıf	Yapılsın-Zayıf
		Orta risk	39	19	Yüksek	Yapılsın-Güçlü	Yapılsın-Zayıf
		Yüksek risk	79	38	Yüksek	Yapılsın-Güçlü	Yapılsın-Zayıf
	Yeniden ameliyat gerektiren kanama		2.0		Orta		
Açık Prostatektomi, Genişletilmiş PLND	Venöz tromboemboli	Düşük risk	39	18	Orta	Yapılsın- Güçlü	Yapılsın-Zayıf
		Orta risk	79	38	Yüksek	Yapılsın-Güçlü	Yapılsın-Zayıf
		Yüksek risk	157	77	Yüksek	Yapılsın- Güçlü	Yapılsın -Zayıf
	Yeniden ameliyat gerektiren kanama		2.0		Orta		
Robotik Prostatektomi, PLND'siz	Venöz tromboemboli	Düşük risk	2.0	-1.1	Orta	Karşı-Güçlü	Karşı- Zayıf
		Orta risk	5.0	0.40	Orta	Karşı-Zayıf	Yapılsın-Zayıf
		Yüksek risk	9.0	2.4	Orta	Karşı- Zayıf	Yapılsın-Zayıf
	Yeniden ameliyat gerektiren kanama		4.0		Orta		
Robotik Prostatektomi, standart PLND	Venöz tromboemboli	Düşük risk	5.0	-0.7	Orta	Karşı-Güçlü	Yapılsın-Zayıf
		Orta risk	9.0	1,3	Orta	Karşı- Zayıf	Yapılsın-Zayıf
		Yüksek risk	19	6.3	Orta	Yapılsın-Zayıf	Yapılsın-Zayıf
	Yeniden ameliyat gerektiren Kanama		6,0		Orta		
Robotik Prostatektomi, Genişletilmiş PLND	Venöz tromboemboli	Düşük risk	9,0	0,3	Orta	Karşı- Zayıf	Yapılsın-Zayıf
		Orta risk	19	5.3	Orta	Yapılsın-Zayıf	Yapılsın-Zayıf
		Yüksek risk	37	14	Orta	Yapılsın-Güçlü	Yapılsın-Zayıf
	Yeniden ameliyat gerektiren kanama		8.0		Orta		

Nefrektomi

Ö12. Panel; laparoskopik parsiyel nefrektomi uygulanan hastalardan, düşük ve orta VTE riski taşıyanlar hastalar için farmakolojik profilaksiyi önermemektedir (**zayıf, düşük kalitede kanıt**), yüksek riskli hastalar için farmakolojik profilaksiyi önermektedir (**güçlü, orta kalitede kanıt**), tüm hastalar için ambulasyona kadar mekanik profilaksi yapılmasını önermektedir (**zayıf, düşük kalitede kanıt**).

Ö13. Panel, açık parsiyel nefrektomi uygulanan tüm hastalar için farmakolojik profilaksiyi (**zayıf, çok düşük kalitede kanıt**) ve ambulasyona kadar mekanik profilaksinin kullanılmasını önermektedir (**zayıf, çok düşük kalitede kanıt**).

Ö14. Panel; robotik parsiyel nefrektomi uygulanan hastalarda, VTE riski düşük olanlar için farmakolojik profilaksi önermemektedir (**zayıf, orta kalitede kanıt**), orta riskli olanlar için farmakolojik profilaksi kullanılmasını önermektedir (**zayıf, orta kalitede kanıt**), yüksek riskliler için farmakolojik profilaksinin kullanılmasını önermektedir (**güçlü, yüksek kalitede kanıt**), ve tüm hastalar için, ambulasyona kadar mekanik profilaksi kullanılmasını önermektedir (**zayıf, düşük kalitede kanıt**).

Ö15. Panel, laparoskopik radikal nefrektomi uygulanan hastalar için, düşük veya orta VTE riski taşıyan hastalarda farmakolojik profilaksiyi önermemektedir (**zayıf, çok düşük kalitede kanıt**), yüksek riskliler için farmakolojik profilaksi yapılmasını önermektedir (**zayıf, çok düşük kalitede kanıt**), ve tüm hastalar için ambulasyona kadar mekanik profilaksi kullanılmasını önermektedir (**zayıf, çok düşük kalitede kanıt**).

Ö16. Açık radikal nefrektomi uygulanan hastalar için, Panel farmakolojik profilaksiyi önermektedir (**zayıf, çok düşük kalitede kanıt**); ve tüm hastalar için ambulasyona kadar mekanik profilaksi kullanımını önermektedir (**zayıf, düşük kalitede kanıtlar**).

Ö17. Trombektomi ile radikal nefrektomi uygulanan tüm hastalarda, Panel farmakolojik profilaksiyi (**zayıf, çok düşük kalitede kanıt)** ve ambulasyona kadar mekanik profilaksi kullanımını önermektedir (**zayıf, çok düşük kalitede kanıt**).

Ö18. Açık nefroüreterektomi uygulanan tüm hastalarda, farmakolojik profilaksiyi (**zayıf, çok düşük kalitede kanıt**) ve ambulasyona kadar mekanik profilaksi kullanımını önermektedir (**zayıf, çok düşük kalitede kanıt**).

Tablo 6: Böbrek tümörleri için önerilerle birlikte prosedüre özgü kanıt özetleri

Prosedür	Sonuç	1000 hasta arasında temel risk		Farmakolojik profilaksi ile 1000 hasta başına net fayda	Tahminde kesinlik	Farmakolojik profilaksi için öneriler	Mekanik profilaksi için öneriler
Laparoskopik Nefrektomi, parsiyel	Venöz tromboemboli	Düşük risk	11	-3.4	Düşük	Karşı-Zayıf	Yapılsın-Zayıf
		Orta risk	21	1.6	Düşük	Karşı-Zayıf	Yapılsın-Zayıf
		Yüksek risk	42	12	Orta	Yapılsın-Güçlü	Yapılsın-Zayıf
	Yeniden ameliyat gerektiren kanama		17		Düşük/ Orta		
Açık Nefrektomi, parsiyel	Venöz Tromboemboli	Düşük risk	10	4.5	Çok düşük	Yapılsın-Zayıf	Yapılsın-Zayıf
		Orta risk	21	9.5	Çok düşük	Yapılsın-Zayıf	Yapılsın-Zayıf
		Yüksek risk	39	19	Çok düşük	Yapılsın-Zayıf	Yapılsın-Zayıf
	Yeniden ameliyat gerektiren Kanama		1.0		Orta		
Robotik Nefrektomi, parsiyel	Venöz tromboemboli	Düşük risk	10	2.4	Orta	Karşı-Zayıf	Yapılsın-Zayıf
		Orta risk	19	6.9	Orta	Yapılsın-Zayıf	Yapılsın-Zayıf
		Yüksek risk	39	17	Yüksek kalitede	Yapılsın-Güçlü	Yapılsın-Zayıf
	Yeniden ameliyat gerektiren kanama		5.0		Orta		
Laparoskopik Nefrektomi, radikal	Venöz tromboemboli	Düşük risk	7.0	0.9	Çok düşük	Karşı-Zayıf	Yapılsın-Zayıf
		Orta risk	13	3.9	Çok düşük	Karşı -Zayıf	Yapılsın-Zayıf
		Yüksek risk	26	10	Çok düşük	Yapılsın-Zayıf	Yapılsın-Zayıf
	Yeniden ameliyat gerektiren Kanama		5.0		Çok düşük		
Açık Nefrektomi; Radikal	Venöz tromboemboli	Düşük risk	11	5.2	Düşük	Yapılsın-Zayıf	Yapılsın-Zayıf
		Orta risk	22	11	Düşük	Yapılsın-Zayıf	Yapılsın-Zayıf
		Yüksek risk	44	22	Düşük	Yapılsın-Zayıf	Yapılsın-Zayıf
	Yeniden ameliyat gerektiren kanama		0.5		Çok düşük		
Trombektomi ile birlikte radikal nefrektomi	Venöz tromboemboli	Düşük risk	29	4.0	Çok düşük	Yapılsın-Zayıf	Yapılsın-Zayıf
		Orta risk	58	19	Çok düşük	Yapılsın-Zayıf	Yapılsın-Zayıf
		Yüksek risk	116	48	Çok düşük	Yapılsın-Zayıf	Yapılsın-Zayıf
	Yeniden ameliyat gerektiren kanama		20		Çok düşük		
Açık nefroüreterektomi	Venöz tromboemboli	Düşük risk	16	7.7	Çok düşük	Yapılsın-Zayıf	Yapılsın-Zayıf
		Orta risk	31	15	Çok düşük	Yapılsın-Zayıf	Yapılsın-Zayıf
		Yüksek risk	62	31	Çok düşük	Yapılsın-Zayıf	Yapılsın-Zayıf
	Yeniden ameliyat gerektiren kanama		0.5		Çok düşük		

Tablo7: Primer sinir koruyucu retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu için önerilerle birlikte prosedüre özgü kanıt özetleri

Prosedür	Sonuç	1000 hasta arasında temel risk		Farmakolojik profilaksi ile 1000 hasta başına net fayda*	Tahminlerde kesinlik	Farmakolojik profilaksi için öneriler	Mekanik profilaksi için öneriler
Primer sinir koruyucu retroperitoneal lenf nodu diseksiyo nu	Venöz tromboemboli	Düşük risk	23	10	Çok düşük	Yapılsın-Zayıf	Yapılsın-Zayıf
		Orta risk	45	21	Çok düşük	Yapılsın-Zayıf	Yapılsın-Zayıf
		Yüksek risk	91	44	Çok düşük	Yapılsın-Zayıf	Yapılsın-Zayıf
	Yeniden ameliyat gerektiren kanama		2.0		Çok düşük		

Kanser dışı ürolojik prosedürler

Ö20. Panel, transüretral prostat rezeksiyonu (TURP) veya eşdeğer prosedürler uygulanan tüm hastalar için farmakolojik profilaksiyi önermemektedir (**zayıf, çok düşük kalitede kanıt**);düşük veya orta VTE riski taşıyanlar için mekanik profilaksiyi önermemektedir (**zayıf, düşük kalitede kanıt**), ve Panel yüksek risk altındakiler için, ambulasyona kadar mekanik profilaksiyi önermektedir (**zayıf, düşük kalitede kanıt**).

Ö21. Panel, laparoskopik veya açık donör nefrektomi uygulanan hastalarda, VTE riski düşük olanlar için farmakolojik ve mekanik profilaksiyi önermemektedir (**zayıf, çok düşük veya düşük kalitede kanıt**); orta riskli hastalar için farmakolojik profilaksi kullanımını önermemektedir (**zayıf, çok düşük veya düşük kalitede kanıt**) ve ambulasyona kadar mekanik profilaksi kullanılmasını önermektedir (zayıf, çok düşük veya düşük kaliteli kanıt); yüksek riskli hastalarda farmakolojik profilaksiyi ve ambulasyona kadar mekanik profilaksi kullanılmasını önermektedir **(zayıf, çok düşük veya düşük kalitede kanıt).**

Ö22. Panel, açık prolapsus cerrahisi veya rekonstrüktif pelvik cerrahi yapılan tüm hastalar için farmakolojik profilaksiyi önermemektedir (**zayıf, çok düşük kalitede kanıt**); düşük veya orta derecede VTE riski taşıyan hastalar için mekanik profilaksiyi önermemekte (**zayıf, çok düşük veya düşük kalitede kanıt**); Panel yüksek risk taşıyanlar için, ambulasyona kadar mekanik profilaksi uygulanmasını önermektedir (**zayıf, çok düşük veya düşük kalitede kanıt**).

Ö23. Panel, perkütan nefrolitotomi uygulanan tüm hastalar için farmakolojik profilaksiyi önermemektedir (**zayıf, çok düşük kalitede kanıt**); düşük veya orta VTE riski taşıyanlar için mekanik profilaksi kullanılmasını önermemekte **(zayıf, çok düşük kalitede kanıt**); yüksek risk grubundakiler için ambulasyona kadar mekanik profilaksi yapılmasını önermektedir (**zayıf, çok düşük kalitede kanıt**).

Tablo 8: Kanser dışı prosedürler için prosedüre özel kanıt özetleri (tavsiyelerle birlikte)

Prosedür	Sonuç	1000 hasta arasında temel risk		Farmakolojik profilaksi ile 1000 hasta başına net fayda*	Tahminlerde kesinlik	Farmakolojik profilaksi için öneriler	Mekanik profilaksi için öneriler
Prostat transüretral rezeksiyonu (TURP) veya eşdeğerleri	Venöz tromboemboli	Düşük risk	2.0	-0.1	Düşük	Karşı-Zayıf	Karşı-Zayıf
		Orta risk	4.0	0.9	Düşük	Karşı-Zayıf	Karşı-Zayıf
		Yüksek risk	8.0	2.9	Düşük	Karşı-Zayıf	Yapılsın-Zayıf
	Yeniden Ameliyat Gerektiren Kanama		2.0		Çok Düşük		
Laparoskopik Donör nefrektomisi	Venöz tromboembolim	Düşük risk	4.0	1.5	Düşük	Karşı zayıf	Karşı- Zayıf
		Orta risk	7.0	3.0	Düşük	Karşı zayıf	Yapılsın-Zayıf
		Yüksek risk	14	6.5	Düşük	Zayıf	Yapılsın-Zayıf
	Yeniden ameliyat gerektiren Kanama		1.0		düşük		
Açık Donör nefrektomisi	Venöz tromboembolim	Düşük risk	3.0	1.0	Çok düşük	Karşı zayıf	Karşı-Zayıf
		Orta risk	7.0	3.0	Çok düşük	Karşı zayıf	Yapılsın-Zayıf
		Yüksek risk	13	6.0	Çok düşük	Yapılsın-Zayıf	Yapılsın-Zayıf
	Yeniden ameliyat gerektiren Kanama		1.0		Çok düşük		
Açık Alıcı nefrektomisi	Venöz tromboembolim	Düşük risk	13	-5.6	Çok düşük	Karşı zayıf *	Yapılsın-Zayıf
		Orta risk	27	1.4	Çok düşük	Karşı zayıf *	Yapılsın-Zayıf
		Yüksek risk	53	14	Çok düşük	Yapılsın-Zayıf *	Yapılsın-Zayıf
	Yeniden ameliyat gerektiren Kanama		23		Çok düşük		
Açık Prolapsus cerrahisi	Venöz tromboemboli	Düşük risk	2.0	-1.1	Düşük	Karşı-Zayıf	Karşı-Zayıf
		Orta risk	3.0	-0.6	Düşük	Karşı-Zayıf	Karşı-Zayıf
		Yüksek risk	7.0	1.4	Düşük	Karşı-Zayıf	Yapılsın-Zayıf
	Yeniden ameliyat gerektiren Kanama		4.0		Çok düşük		
Rekonstrüktif pelvik cerrahi (stres üriner inkontinans için askı operasyonları ve vajinal prolapsus cerrahileri)	Venöz tromboemboli	Düşük risk	1.0	-1.1	Çok düşük	Karşı-Zayıf	Karşı-Zayıf
		Orta risk	3.0	-0.1	Çok düşük	Karşı-Zayıf	Karşı-Zayıf
		Yüksek risk	5.0	0.9	Çok düşük	Karşı-Zayıf	Yapılsın-Zayıf
	Yeniden ameliyat gerektiren kanama		3.0		Çok düşük		
Perkütan Nefrolitotomi	Venöz tromboemboli	Düşük risk	2.0	-3.7	Çok düşük	Karşı-Zayıf	Karşı-Zayıf
		Orta risk	4.0	-2.7	Çok düşük	Karş -Zayıf	Karşı -Zayıf
		Yüksek risk	7,0	-1.2	Çok düşük	Karş-ıZayıf	Yapılsın-Zayıf
	Yeniden ameliyat gerektiren kanama		9.0		Düşük		

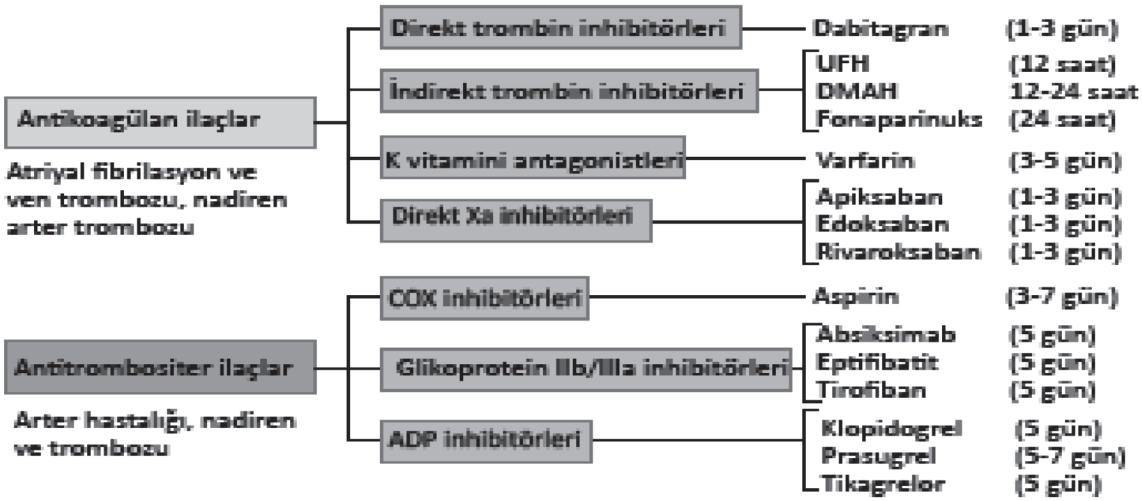
* Panel, perioperatif dönemde hastaların antikoagülasyon alacağını anlamaktadır. Karşı öneriler genişletilmiş profilaksiye atıfta bulunur

3.2 Ürolojide antitrombotik ajanların perioperatif yönetimi

3.2.1 Giriş

Prensipte, perioperatif dönemde antitrombotik ajanların yönetimi için dört seçenek vardır (Şekil 2): 1) antitrombotik ajanlara ihtiyaç duyulmayıncaya kadar ameliyatı ertelemek, 2) antitrombotik ajanları ameliyattan önce durdurmak ve ameliyattan bir süre sonra yeniden başlatmak, 3) cerrahi prosedür sırasında devam etmek veya 4) tromboz riskini azaltabilen ancak hastaların halihazırda kullanmakta olduğu ajanlardan daha az kanama riski olan alternatif antitrombotik ajanları uygulamak ("köprüleme").

Şekil 2: Ürolojik cerrahi yapılacak hastalarda en yaygın kullanılan antitrombotik ajjanlar
Eğer istenirse ameliyattan önce ilacın kesilmesi için gereken süre parantez içinde belirtilmiştir.



3.2.2 Kanıt özeti

Cerrahide antitrombotik ajanların perioperatif yönetimini ele alan önceki ana kılavuzlar [2, 33-35], büyük, titiz randomize çalışmaları [15, 36-38] içeren son büyük çalışmalardan önce yayınlandı. Antiplatelet ajanlarla ilgili olarak, yakın zamanda aspirin ile plaseboyu karşılaştıran büyük kapsamlı ayrıntılı bir randomize çalışma, aspirinin arteriyel trombotik olayları azaltmadan ameliyat sonrası kanamayı arttırdığını göstermiştir [15]. Bu sonuçlar aspirin dışındaki antiplatelet ajanlar için dolaylı kanıt sağlar. Benzer antitrombotik ve kanama profilleri göz önüne alındığında, diğer antiplatelet ajanlar için tavsiyeleri vermek için geniş kapsamlı, titiz plasebo kontrollü çalışmaların olmaması bir sınırlama teşkil etse de, dolaylı kanıtlar önerilerimiz için faydalı bilgiler sağlamaktadır.

Yakın zamandaki çok daha yüksek kaliteli kanıtlardan önceki gelen önerilerde, sıklıkla perioperatif dönemde, hastaların düzenli olarak kullandıkları antitrombotik ajanlar yerine alternatif ajanların değiştirilmesini öneriyordu [39]. Son kanıtlar, köprülemenin trombozu önlemeden kanamayı artırdığını göstermiştir. Bu nedenle, Panel'in düzenli olarak antitrombotik ajan alan ve cerrahi düşülünen hastalar için iki temel tavsiyesi vardır: 1) cerrahiyi de kapsayan süre boyunca antitrombotik tedaviyi kesin veya 2) geçici olarak çok yüksek tromboz riski olanlarda, bu risk azalana kadar ameliyatı erteleyin. Geciktirmek mümkün değilse, antitrombotik tedaviye devam edilmesi veya cerrahi süresince köprüleme önerilebilir.

*3.2.3 **Tavsiyeler***

Antikoagülanlar için optimal süre değişmekle birlikte antitrombositer ilaçlar için cerrahiden 5 gün önce ilacı kesmek en uygun seçenektir (detaylar için; bakınız Şekil 2).

Ö24. Antitrombositer tedavi alan tüm hastalar için (aspirin, klopidogrel, prasugrel, tikagrelor), tromboz için çok yüksek riskli hastalar hariç (Ö26 ve Ö27'ye bakın), Panel antitrombositer ilaçların cerrahi öncesinde kesilmesi ve alternatif herhangi bir antitrombotik ilaca başlanmamasını önermektedir (**güçlü, yüksek düzeyde kanıt**).

Ö25. Cerrahiden önce antitrombosit tedavisi kesilen hastalar için Panel, daha uzun süre ilacı kısıtlamaktansa kanamanın artık ciddi bir risk oluşturmadığı dönemde, genel olarak postoperatif 4 gün, ilaca tekrar başlamayı önermektedir (**güçlü, orta düzeyde kanıt**).

Ö26. Çok yüksek tromboz riski olan ve antitrombosit ajan alan hastalarda (6 ay içinde ilaç kaplı stent yerleştirilmiş, 6 hafta içinde metal stent yerleştirilmiş olan hastalar, 30 gün içinde inme ya da geçici iskemik atak

geçirenler) ve ameliyatı ertelenebilen hastalarda, Panel cerrahiyi ertelemeyi önermektedir (**güçlü, yüksek düzeyde kanıt**)

Ö27. Çok yüksek tromboz riski olan ve antitrombosit ajan alan hastalarda (6 ay içinde ilaç kaplı stent yerleştirilmiş olan, 6 hafta içinde metal stent yerleştirilmiş olan hastalar, 30 gün içinde inme ya da geçiçi iskemik atak geçirenler) cerrahi ertelenemiyorsa, Panel cerrahi süreç boyunca ilacın devamını önermektedir (**zayıf, düşük düzeyde kanıt**).

Ö28. Tromboz için çok yüksek riskli olan hastalar hariç (bkz. öneri 26), antikoagülan ilaç alan tüm hastalarda [fraksiyone olmayan heparin, düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH), varfarin, fondaparinuks, dabigatran, apixaban, rivaroksaban, edoksaban), Panel ilaçların ameliyattan önce kesilmesini (bakınız Şekil 2) ve yerine herhangi bir ilaç başlanmamasını önermektedir (**güçlü, yüksek düzeyli kanıt**).

Not: Kreatinin klerensi < 30 ml/dk olan hastalarda dabigatran, apiksaban, rivaroksaban veya edoksaban kullanılması önerilmemektedir.

Ö29. Cerrahiden önce antikoagülan ilaçların kesildiği hastalarda, Panel ilacı daha uzun süre kesmek yerine kanamanın artık ciddi bir risk oluşturmadığıı dönemde (tipik olarak ameliyattan 4 gün sonra) ilacın yeniden başlamasını önermektedir (**güçlü, orta kalitede kanıt**).

Ö30. Yeni VTE'li hastalarda, trombozdan sonraki bir ay içinde ameliyat etmek yerine, ameliyat öncesi antikoagülasyonun kesilmesine olanak vermek için ameliyatın en az bir ay eğer mümkünse üç ay ertelenmesi önerilir (**güçlü, yüksek kalitede kanıt**).

Ö31. Antitrombin eksikliği ve antifosfolipid antikor sendromu gibi şiddetli trombofilisi olan ve herhangi bir antikoagülan alan hastalarda Panel, cerrahi öncesi ve sonrasında antikoagülanları kesmek yerine ya heparin yada düşük molekül ağırlıklı heparin ile antikoagülasyonun sağlanmasını önermektedir (**zayıf, düşük kalitede kanıt**).

Ö32. Panel, Cage-ball kapaklar gibi yüksek riskli mekanik prostatik kalp kapakçıkları olan ve varfarin alan hastalarda, antikoagülasyonun perioperatif olarak kesilmesi yerine cerrahiden önce ve sonra DMAH ile köprüleme yapılmasını önermektedir (**güçlü, yüksek kalitede kanıt**).

Bu hastalarda antikoagülasyon, beş gün önce varfarinin kesilmesini, dört gün önce DMAH'nin başlanmasını, cerrahi gününde DMAH'nin kesilmesini ve cerrahiden sonra DMAH ve varfarinin yeniden başlatılması şeklinde önerilmektedir.

4. ARAŞTIRMA ÖNERİLERİ

Bu kılavuz için kanıt temeli sınırlıdır. Temel riskle ilgili kanıtların çoğu düşük veya çok düşük kalitededir [8, 9]. Daha kesin kılavuzlar oluşturmak için, çok çeşitli ürolojik prosedürlerde temel VTE ve kanama riskini belirlemek için hem tromboz hem de kanama için hasta risk faktörlerini ele alan prospektif gözlemsel çalışmalar gerekmektedir. Kanıt temelinin özellikle sınırlı olduğu işlemlere örnek olarak robotik sistektomi, laparoskopik radikal nefrektomi, açık nefroüreterektomi, TURP ve prolapsus cerrahisi verilebilir. Spesifik cerrahi için temel VTE ve kanama riskini güvenle belirlemek, hasta popülasyonlarının ve takip sürelerinin kapsamlı karakterizasyonu, kullanılan profilaksinin dokümantasyonu ve DVT, PE ve kanama değerlendirmelerinin dokümantasyonu, kararların tekrarlanabilirliğini gösteren net kriterler gibi belirli metodolojik standartları içeren çalışmalar gerekmektedir. Ayrıca, tromboprofilaksinin optimal zamanlaması ve süresi belirsizliğini korumaktadır. Zamanlama ve süre soruları en iyi şekilde büyük ölçekli randomize araştırmalarda cevaplanacaktır.

5. REFERANSLAR

1. Tikkinen, K.A., *et al.* Systematic reviews of observational studies of risk of thrombosis and bleeding in urological surgery (ROTBUS): introduction and methodology. Syst Rev, 2014. 3: 150.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25540016
2. Violette, P.D., *et al.* Guideline of guidelines: thromboprophylaxis for urological surgery. BJU Int, 2016. 118: 351.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27037846
3. Forrest, J.B., *et al.* AUA Best Practice Statement for the prevention of deep vein thrombosis in patients undergoing urologic surgery. J Urol, 2009. 181: 1170.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19152926
4. Scarpa, R.M., *et al.* Clinically overt venous thromboembolism after urologic cancer surgery: Results from the @RISTOS Study. Eur Urol, 2007. 51: 130.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16942832
5. Pridgeon, S., *et al.* Venous thromboembolism (VTE) prophylaxis and urological pelvic cancer surgery: a UK national audit. BJU Int, 2015. 115: 223.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25756135
6. Weinberg, A., *et al.* Nationwide practice patterns for the use of venous thromboembolism prophylaxis among men undergoing radical prostatectomy. World J Urol, 2014. 32: 1313.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24292076
7. Benyo, M., *et al.* Present practice of thrombosis prophylaxis of radical prostatectomy in a European country: a Hungarian multicenter study. Urol Int, 2014. 92: 289.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24280912
8. Tikkinen, K.A., *et al.* Procedure-specific risks of thrombosis and bleeding in urological cancer surgery: systematic review and meta-analysis. Eur Urol, 2018. 73: 242.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28342641
9. Tikkinen, K.A., *et al.* Procedure-specific risks of thrombosis and bleeding in urological non-cancer surgery: systematic review and meta-analysis. Eur Urol, 2018. 73: 236.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28284738
10. Guyatt, G.H., *et al.* GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ, 2008. 336: 924.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436948
11. Guyatt, G.H., *et al.* What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? BMJ, 2008. 336: 995.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18456631
12. Guyatt, G.H., *et al.* Going from evidence to recommendations. BMJ, 2008. 336: 1049.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18467413
13. Amin, A.N., *et al.* Retrospective administrative database study of the time period of venous thromboembolism risk during and following hospitalization for major orthopedic or abdominal surgery in real-world US patients. Hosp Pract, 2011. 39: 7.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21576893
14. Sweetland, S., *et al.* Duration and magnitude of the postoperative risk of venous thromboembolism in middle aged women: prospective cohort study. BMJ, 2009. 339: b4583.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19959589

15. Devereaux, P.J., et al. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. N Engl J Med, 2014. 370: 1494.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24679062
16. Lassen, M.R., *et al.* Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. Lancet, 2010. 375: 807.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20206776
17. Lassen, M.R., *et al.* Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. N Engl J Med, 2010. 363: 2487.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21175312
18. Neumann, I., *et al.* Oral direct Factor Xa inhibitors versus low-molecular-weight heparin to prevent venous thromboembolism in patients undergoing total hip or knee replacement: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med, 2012. 156:710.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22412038
19. Hansson, P.O., *et al.* Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population: 'The Study of Men Born in 1913'. Arch Intern Med, 1997. 157: 1665.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9250227
20. Tosetto, A., *et al.* Prevalence and risk factors of non-fatal venous thromboembolism in the active population of the VITA Project. J Thromb Haemost, 2003. 1: 1724.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12911584
21. Edmonds, M.J., *et al.* Evidence-based risk factors for postoperative deep vein thrombosis. ANZ J Surg, 2004. 74: 1082.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15574153
22. Stein, P.D., *et al.* Venous thromboembolism according to age: the impact of an aging population. Arch Intern Med, 2004. 164: 2260.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15534164
23. Weill-Engerer, S., *et al.* Risk factors for deep vein thrombosis in inpatients aged 65 and older: a case–control multicenter study. J Am Geriatr Soc, 2004. 52: 1299.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15271117
24. Caprini, J.A. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care. Dis Mon, 2005. 51: 70.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15900257
25. Rogers, S.O. Jr., *et al.* Multivariable predictors of postoperative venous thromboembolic events after general and vascular surgery: results from the patient safety in surgery study. J Am Coll Surg, 2007. 204: 1211.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17544079
26. Parkin, L., *et al.* Body mass index, surgery, and risk of venous thromboembolism in middle-aged women: a cohort study. Circulation, 2012. 125: 1897.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22394567
27. Pannucci, C.J., *et al.* A validated risk model to predict 90-day VTE events in postsurgical patients. Chest, 2014. 145: 567.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24091567
28. Gould, M.K., *et al.* Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest, 2012. 141: e227S.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22315263
29. MacLean, S., *et al.* Patient values and preferences in decision making for antithrombotic therapy: a systematic review: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest, 2012. 141: e1S.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22315262
30. Bates, S.M., *et al.* Women's values and preferences and health state valuations for thromboprophylaxis during pregnancy: A cross-sectional interview study. Thromb Res, 2016. 140: 22.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27500301
31. Craigie, S., *et al.* Adherence to mechanical thromboprophylaxis after surgery: a systematic review and meta-analysis. Thromb Res, 2015. 136: 723.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26140737
32. Guyatt, G.H., *et al.* Guideline panels should seldom make good practice statements: guidance from the GRADE Working Group. J Clin Epidemiol, 2016. 80: 3.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27452192
33. Douketis, J.D., *et al.* Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest, 2012. 141: e326S.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22315266

34. National Clinical Guideline Centre – Acute and chronic conditions (UK). Venous thromboembolism: reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital. London: Royal College of Physicians (UK); 2010. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23346611
35. Culkin D.J., *et al.* Anticoagulation and antiplatelet therapy in urological practice: ICUD/AUA review paper. J Urol, 2014. 192: 1026. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24859439
36. Douketis, J.D., *et al.* Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med, 2015. 373: 823. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26095867
37. Steinberg, B.A., *et al.* Use and outcomes associated with bridging during anticoagulation interruptions in patients with atrial fibrillation: findings from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). Circulation, 2015. 131: 488. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25499873
38. Douketis, J.D., *et al.* Perioperative bridging anticoagulation during dabigatran or warfarin interruption among patients who had an elective surgery or procedure. Substudy of the RE-LY trial. Thromb Haemost, 2015. 113:625. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25472710
39. Rose, A.J., *et al.* A call to reduce the use of bridging anticoagulation. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2016. 9: 64. 2016. 9:64. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26715651

6. ÇIKAR ÇATIŞMASI

Tromboprofilaksi çalışma panelinin tüm üyeleri, potansiyel bir çıkar çatışması kaynağı olarak algılanabilecek tüm ilişkileri hakkında açıklama beyanları sunmuştur. Bu bilgilere Avrupa Üroloji Derneği web sitesi aracılığıyla herkese açık olarak erişilebilir: http://www.uroweb.org/guidelines/. Bu belge, Avrupa Üroloji Derneği'nin mali desteğiyle geliştirilmiştir. Hiçbir dış finansman ve destek kaynağından faydalanılmamıştır. EAU, kar amacı gütmeyen bir kuruluştur ve finansman, idari yardım ve seyahat ve toplantı masrafları ile sınırlıdır. Herhangi bir ücret veya başka bir geri ödeme yapılmamıştır.

7. TEŞEKKÜRLER

Kılavuz panelistleri, kılavuz geliştirmenin çeşitli aşamalarına katılan Samantha Craigie ve Arnav Agarwal'a minnettardır.

8. KAYNAK BİLGİSİ

EAU kılavuzuna atıf yapılacak format, atıfın göründüğü derginin stil rehberine bağlı olarak değişecektir. Buna göre, yazar sayısı veya örneğin yayıncının, yerin veya bir ISBN numarasının dahil edilip edilmeyeceği değişkenlik gösterebilir.

Kılavuzun tamamına şu şekilde atıfta bulunulmalıdır:

EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022. ISBN 978-94-92671-16-5.

Bir yayıncı ve/veya lokasyon gerekliyse, şunları ekleyin:

EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/

Bireysel kılavuzlara yapılan referanslar aşağıdaki şekilde yapılandırılmalıdır:

Contributors' names. Title of resource. Publication type. ISBN. Publisher and publisher location,year.

Avrupa Üroloji Derneği (EAU)
Üretral Darlıklar Kılavuzu

N. Lumen (Chair), F. Campos-Juanatey,
K. Dimitropoulos, T. Greenwell, F.E. Martins, N. Osman,
S. Riechardt, M. Waterloos
Guidelines Associates: R. Barratt, G. Chan, F. Esperto,
R. La Rocca, A. Ploumidis, W. Verla
Guidelines Office: R. Shepherd

Çeviri: Dr. Onur TANTEKİN
Dr. Mecit ÇELİK

© European Association of Urology 2022

European Association of Urology

İÇİNDEKİLER SAYFA

1. GİRİŞ 7
   1.1. Amaç ve Kapsam 7
   1.2. Panel İçeriği 7
   1.3. Erişilebilir Yayınlar 7
   1.4. Yayın Tarihi 7
   1.5. Değişikliklerin Özeti 7

2. METODOLOJİ 7
   2.1. Yöntemler 7
   2.2. Gözden Geçirme 8
   2.3. Gelecek Hedefleri 8

3. TANIM, EPİDEMİYOLOJİ, ETİYOLOJİ, ÖNLEM 8
   3.1. Tanımlar 8
   3.2. Epidemiyoloji 9
   3.3. Etiyoloji ve Önlem 9
      3.3.1. Erkeklerde Etiyoloji ve Önlem 9
      3.3.2. Kadınlarda Etiyoloji 14

4. SINIFLANDIRMALAR 14
   4.1. Darlık Konumuna Göre 14
      4.1.1. Erkeklerde 14
         4.1.1.1. Anterior Üretra 14
         4.1.1.2. Posterior Üretra 14
      4.1.2. Kadınlarda 15
   4.2. Darlık Kalibrasyonuna Göre 15
   4.3. Transgender Erkek ve Kadında Darlıklar 15
      4.3.1. Trans Kadınlar 15
      4.3.2. Trans Erkekler 15

5. TANISAL DEĞERLENDİRME 15
   5.1. Hasta Hikayesi 15
   5.2. Fizik Muayene 16
      5.2.1. İleri Tanısal Değerlendirme 16
         5.2.1.1. Hasta Tarafından Bildirilen Sonuç Ölçüsü (PROM) 16
         5.2.1.2. İdrar Analizi ve İdrar Kültürü 17
         5.2.1.3. Üroflowmetri ve Miksiyon Sonrası Rezidü İdrar Tahmini 17
         5.2.1.4. Üretrografi 17
         5.2.1.5. Sistoüretroskopi 18
         5.2.1.6. Ultrasonografi 18
         5.2.1.7. Manyetik Rezonans Görüntüleme 19

6. ERKEKLERDE HASTALIK YÖNETİMİ 21
   6.1. Konservatif Seçenekler 21
      6.1.1. Gözlem 21
      6.1.2. Suprapubik Katater 22
   6.2. Erkeklerde Anterior Üretra Darlıklarında Endoskopik Tedavi 22
      6.2.1. Direkt Görüş Altında İnternal Üretrotomi 22
         6.2.1.1. 'Soğuk Bıçak' İnternal Üretrotomi Endikasyonları 22
            6.2.1.1.1. Primer Darlık Tedavisinde İnternal Üretrotomi 22
            6.2.1.1.2. Rekürren Darlıklar ve Başarısız Üretroplasti Operasyonları Sonrası Salvaj Tedavi Olarak İnternal Üretrotomi 24
            6.2.1.1.3. Soğuk Bıçak İnternal Üretrotomide Başarısızlık Belirteçleri 24
               6.2.1.1.3.1. Striktür Uzunluğu 24
               6.2.1.1.3.2. Striktür Kalibrasyonu 24
               6.2.1.1.3.3. Striktür Sayısı 24

6.2.1.1.3.4. Striktür Etiyolojisi 24
6.2.1.1.3.5. Striktür Yeri 25
6.2.1.1.3.6. Önceki Müdahaleler 25
6.2.1.1.3.7. Diğer Faktörler 25
6.2.1.2. "Sıcak Bıçak" Direkt Görüş İnternal Üretrotomi Endikasyonları 26
6.2.1.2.1. Lazer Üretrotomi 26
6.2.1.2.2. Plazmakinetik (Bipolar) Üretrotomi 26
6.2.1.3. Direkt Görüş İnternal Üretrotomi Komplikasyonları 26
6.2.1.3.1. 'Soğuk Bıçak' Direkt Görüş İnternal Üretrotomi Komplikasyonları 26
6.2.1.3.2. 'Sıcak Bıçak' Direkt Görüş İnternal Üretrotomi Komplikasyonları 27
6.2.1.3.3. 'Soğuk Bıçak' ve 'Sıcak Bıçak' Komplikasyonlarının Karşılaştırılması 27
6.2.1.3.4. Direkt Görüş İnternal Üretrotomi Dilatasyon Komplikasyonları 27
6.2.1.3.5. "Soğuk Bıçak" Direkt Görüş İnternal Üretrotomi ve Üretroplastinin Komplikasyonlarının Karşılaştırılması 28
6.2.2. Tekil Dilatasyon 28
6.2.2.1. Dilatasyon Yöntemleri ve Sonuçları 28
6.2.2.2. İnternal Üretrotomi ile Karşılaştırıldığında Dilatasyonun Etkinliği 29
6.2.3. İnternal Üretrotomi ve Dilatasyon İşlemleri Sonrası Stratejiler 29
6.2.3.1. Aralıklı Self-Dilatasyon 30
6.2.3.1.1. Sonuçlar 30
6.2.3.1.2. Komplikasyonlar 30
6.2.3.1.3. İntraüretral Kortikosteroidlerle Birlikte Aralıklı Self- Dilatasyon 30
6.2.3.2. Lezyon İçi Enjeksiyonlar 31
6.2.3.2.1. Steroidler 31
6.2.3.2.2. Mitomisin C 31
6.2.3.2.3. Trombositten Zengin Plazma (PRP) 31
6.2.3.3. Üretral Stentler 32
6.2.3.3.1. Sonuçlar 32
6.2.3.3.2. Stent Başarısızlığında Tedavi 34
6.3. Açık Onarımlar (Üretroplasti): Yeri, Etiyolojisi ve Tedavi Seçenekleri 34
6.3.1. Penil Üretral Darlıkların Yönetiminde Üretroplastinin Rolü 34
6.3.1.1. Aşamalı Augmentasyon Üretroplasti 34
6.3.1.2. Tek Aşama Augmentasyon Üretroplasti 34
6.3.1.3. Penil Üretra Darlığı Olan Erkeklerde Anastomotik Üretroplasti 35
6.3.1.4. Başarısız Hipospadias Onarımıyla İlgili Darlıklar İçin Özel Hususlar 36
6.3.1.5. Liken Skleroz İle İlişkili Penil Üretral Darlıklar İçin Özel Hususlar 37
6.3.1.6. Distal Üretral Darlıklar (Mea darlığı, Fossa Navikülaris Darlıkları) 38
6.3.2. Bulbar Darlıklarda Üretroplasti 38
6.3.2.1. 'Kısa' Bulbar Darlıklar 38
6.3.2.1.1. Eksizyon ve Primer Anastomoz 38
6.3.2.1.1.1. Korpus Spongiozumun Transeksiyonu ile Eksizyon ve Primer Anastomoz (Transecting EPA) 38
6.3.2.1.1.1.1. Açıklık Oranları 38
6.3.2.1.1.1.2. Komplikasyonlar 39
6.3.2.1.1.2. Transeksiyon yapılmayan eksizyon ve primer anastomoz (tyEPA) 39
6.3.2.1.1.2.1. Açıklık Oranları 39
6.3.2.1.1.2.2. Komplikasyonlar 39
6.3.2.1.2. Serbest Greft Üretroplasti 39
6.3.2.2. 'Uzun' Bulbar Striktürler 40
6.3.2.2.1. Serbest Greft Üretroplasti 40

6.3.2.2.2. Augmente Anastomotik Onarım 40
6.3.2.2.3. Bulbar striktürler için üretroplasti sırasında greftin lokasyonu 41
6.3.2.3. Bulbar Striktürler için Aşamalı Üretroplasti 41
6.3.2.3.1. Endikasyonlar 41
6.3.2.3.2. Sonuçlar 41
6.3.2.4. Olumsuz sonuçlar için risk faktörleri 42
6.3.2.5. Bulbar Üretroplasti Sonrası Nüks Yönetimi 43
6.3.3. Penobulbar veya Panüretral Darlıklar için Üretroplasti 43
6.3.4. Perineal Üretrostomi 45
6.3.4.1. Endikasyonlar 45
6.3.4.2. Perineal Üretrostomi Türleri 45
6.3.4.3. Sonuçlar 45
6.3.4.3.1. Açıklık Oranları 45
6.3.4.3.2. Komplikasyonlar 45
6.3.4.3.3. Hasta Tarafından Bildirilen Sonuçlar 46
6.3.4.3.4. Perineal Üretrostominin Açıklık Başarısızlığı için Risk Faktörleri 46
6.3.5. Posterior Üretra 46
6.3.5.1. Travmatik Olmayan Posterior Üretral Stenoz 46
6.3.5.1.1. Travmatik Olmayan Posterior Üretral Stenoz Tedavisi 46
6.3.5.1.2. Travmatik Olmayan Posterior Üretral Stenozun Endoskopik Tedavisi 47
6.3.5.1.2.1. Travmatik Olmayan Posterior Üretral Stenoz Dilatasyonu 47
6.3.5.1.2.2. Travmatik Olmayan Posterior Üretral Stenozun Endoskopik İnsizyonu/ Rezeksiyonu 47
6.3.5.1.2.3. Post-dilatasyon/Travmatik Olmayan Posterior Üretral Stenoz için Direkt Görüş İnternal Üretrotomi Stratejileri 49
6.3.5.1.2.3.1. Travmatik Olmayan Posterior Üretral Stenoz için Aralıklı Self Dilatasyon 49
6.3.5.1.2.3.2. Travmatik Olmayan Posterior Üretral Stenoz için İntralezyonel Enjeksiyonlar 49
6.3.5.1.2.3.3. Travmatik Olmayan Posterior Üretral Stenoz için Üretral Stent 49
6.3.5.1.3. Travmatik Olmayan Posterior Üretral Stenozda Alt Üriner Sistem Rekonstrüksiyonu 50
6.3.5.1.3.1. Radikal Prostatektomi Sonrası Veziko-üretral Anastomoz Stenozu için Yeniden Veziko-üretral Anastomoz 50
6.3.5.1.3.2. Benign Prostat Obstrüksiyonu Cerrahisi Sonrası Posterior Stenoz 52
6.3.5.1.3.2.1. Benign Prostat Obstrüksiyonu Ameliyatı Sonrası Mesane Boynu Stenozu için Mesane Boynu Rekonstrüksiyonu 52
6.3.5.1.3.2.2. Benign Prostat Obstrüksiyonu Ameliyatı Sonrası Bulbo-membranöz Darlık 52
6.3.5.1.3.3. Radyasyon/Yüksek Enerji Kaynaklı Posterior Striktürler 52
6.3.5.1.3.3.1. Radyasyon/Yüksek Enerji Kaynaklarına Sekonder Bulbomembranöz Striktürler 52

6.3.5.1.3.3.2. Radyasyon/Yüksek Enerji Kaynaklarına Bağlı Prostat Striktürleri 53
6.3.5.1.4. Travmatik Olmayan Posterior Üretral Stenoz için Ekstirpatif Cerrahi ve Üriner Diversiyon 54
6.3.5.2. Travma Sonrası Posterior Stenoz 54
6.3.5.2.1. Travma Sonrası Posterior Stenoz için Endoskopik Tedavi 54
6.3.5.2.1.1. Travma Sonrası Posterior Stenoz için Birincil Tedavi Olarak Endoskopik Tedavi 54
6.3.5.2.1.2. Travma Sonrası Posterior Stenoz için Başarısız Üretroplasti Sonrası Endoskopik Tedavi 55
6.3.5.2.2. Travma Sonrası Posterior Stenoz için Üretroplasti 55
6.3.5.2.2.1. Travma Sonrası Posterior Stenoz için İlk Üretroplasti 55
6.3.5.2.2.1.1. Travma Sonrası Posterior Stenoz için Üretroplasti Endikasyonu ve Tekniği 55
6.3.5.2.2.1.2. Travma Sonrası Posterior Stenoz için Yapılan Üretroplasti Sonrası Açıklık Oranı 55
6.3.5.2.2.1.3. Travma Sonrası Posterior Stenoz için Yapılan Üretroplasti Sonrası Cinsel Fonksiyon, Üriner İnkontinans ve Rektal Yaralanma 56
6.3.5.2.2.2. Travma Sonrası Posterior Stenoz için ReDo-üretroplasti 56

7. KADINLARDA HASTALIK YÖNETİMİ 58
7.1. Kadın Üretra Darlıklarının Belirti ve Semptomları 58
7.2. Kadın Üretra Darlıklarının Tanısı 58
7.3. Kadın Üretra Darlıklarının Tedavisi 59
7.3.1. Kadın Üretra Darlıklarının Tedavisi için Minimal İnvaziv Teknikler 59
7.3.1.1. Kadın Üretra Darlıklarının Tedavisi için Üretrotomi 59
7.3.1.2. Kadın Üretra Darlıklarının Tedavisi için Üretral Dilatasyon 59
7.3.1.3. Kadın Üretra Darlıklarının Tedavisi için Meatoplasti 59
7.3.2. Kadın Üretra Darlıklarının Tedavisi için Üretroplasti 59
7.3.2.1. Kadın Üretra Darlıklarının Tedavisi için Vajinal Greft Augmentasyon Üretroplastisi 59
7.3.2.2. Kadın Üretra Darlıklarının Tedavisi için Vajinal Flep Augmentasyon Üretroplastisi 60
7.3.2.3. Kadın Üretra Darlıklarının Tedavisi için Labial/Vestibüler Greft Augmentasyon Üretroplastisi 60
7.3.2.4. Kadın Üretra Darlıklarının Tedavisi için Labial/Vestibüler Flep Augmentasyon Üretroplastisi 60
7.3.2.5. Kadın Üretra Darlıklarının Tedavisi için Bukkal ve Lingual Mukozal Greft Augmentasyon Üretroplastisi 60
7.3.2.6. Anastomotik Üretroplasi 60

8. TRANS BİREYLERDE HASTALIK YÖNETİMİ 62
8.1. Trans Erkeklerde Darlık Tedavisi 62
8.1.1. Neofallik Rekonstrüksiyondan Hemen Sonra Darlıkların Yönetimi 62
8.1.2. Trans Erkeklerde Mea Darlığı Tedavisi 63
8.1.3. Neofallik Üretradaki Darlıkların Tedavisi 63
8.1.4. Üretranın Neofallik Üretra ile Sabitlenmiş Kısmındaki Anastomozdaki Darlıkların Tedavisi 63
8.1.5. Üretranın Sabit Kısmındaki Darlıkların Tedavisi 63
8.1.6. Trans Erkeklerde Kalıcı Perineostomi 63

8.2. Trans Erkeklerde Darlık Tedavisi Sonrası Perioperatif Bakım 64
8.3. Trans Kadınlarda Darlıklar 64

9. DOKU TRANSFERİ 64
9.1. Flep ile Greftlerin Karşılaştırılması 64
9.2. Farklı Flep Türlerinin Karşılaştırılması 65
9.3. Farklı Greft Türlerinin Karşılaştırılması 66
9.4. Doku Mühendisliği Greftleri 67
9.4.1. Hücre İçermeyen Doku Mühendisliği Greftleri 67
9.4.2. Otolog Doku Mühendisliğiyle Yapılmış Oral Mukoza Greftleri 67
9.5. Bukkal Mukoza Alınmasından Sonra Ağız Boşluğunun Yönetimi 68

10. ÜRETRAL OPERASYONLARDA OPERASYON ÖNCESİ BAKIM 68
10.1. Üretral Dinlenme 68
10.2. Antibiyotikler 69
10.3. Katater Yönetimi 69

11. TAKİP 70
11.1. Üretral Cerrahi Sonrası Takip Rasyonalizasyonu 70
11.2. Üretroplasti Aemliyatı Sonrası Başarının Tanımı 71
11.3. Üretral Cerrahi Sonrası Takip Araçları 72
11.3.1. Üretral Cerrahi Sonrası Takip için Tanı Araçları 72
11.3.1.1. Üretral Cerrahi Sonrası Takip Sırasında Kalibrasyon 72
11.3.1.2. Üretral Cerrahi Sonrası Takip Sırasında Üretrosistoskopi 72
11.3.1.3. Üretral Cerrahi Sonrası Takip Sırasında Retrograd Üretrogram ve Voiding Sistoüretrogram 72
11.3.1.4. Üretral Ultrason- Üretral Cerrahi Sonrası Takip Sırasında Sonoüretrografi 73
11.3.2. Üretral Cerrahi Sonrası Takip için Tarama Araçları 73
11.3.2.1. Üretral Cerrahi Sonrası Takip Sırasında Akış Hızı Analizi 73
11.3.2.2. Üretral Cerrahi Sonrası Takip Sırasında İşeme Sonrası 73
Rezidüel Ultrason Ölçümü 73
11.3.2.3. Üretral Cerrahi Sonrası Takip Sırasında Semptom Anketleri 73
11.3.3. Üretral Cerrahi Sonrası Takip Sırasında Hastalığa Özel Anketler Dahil Yaşam Kalitesi Değerlendirmesi 74
11.4. Üretral Cerrahi Sonrası İdeal Takip Aralığı 74
11.5. Üretral Cerrahi Sonrası Takip Süresi 75
11.6. Üretra Cerrahisi Sonrası Takipte Risk Tabanlı Öneriler 75
11.7. Üretroplasti Sonrası Takip Protokolü Önerisi 75
11.7.1. Tekrarlama Riski Düşük Olan Ameliyatlar 75
11.7.2. Standart Nüks Riski Olan Cerrahi Tedavi Seçenekleri 76

12. REFERANSLAR 78

13. ÇIKAR ÇATIŞMASI 108

14. KAYNAKÇA BİLGİLERİ 108

1. GİRİŞ

1.1 Amaç ve Kapsam

Avrupa Üroloji Derneği (EAU) Üretral Darlıklar Kılavuzları, erkek, kadın ve transgender hastalarda üretral darlıklara kapsamlı bir genel bakış sağlamayı amaçlamaktadır. Panel, sağlık hizmeti sunumundaki coğrafi farklılıkların bilincindedir.

Kılavuzların uzmanlara sunulan en iyi kanıtları sunduğu vurgulanmalıdır; ancak, kılavuz tavsiyelerini takip etmek mutlaka en iyi sonucu vermeyecektir. Kılavuzlar, hastalar için bireysel tedavi kararları verirken asla klinik deneyimin yerini alamaz, bunun yerine kararlara odaklanmaya yardımcı olur -ayrıca kişisel değerleri ve tercihleri/hastaların bireysel koşullarını da hesaba katar. Kılavuzlar zorunlu değildir ve yasal sorumluluk iddiasında bulunmaz.

1.2 Panel İçeriği

EAU Üretral Darlıklar Kılavuzu paneli, bu alanda özel uzmanlığa sahip uluslararası multidisipliner bir klinisyen grubundan oluşur. Bu belgenin hazırlanmasında yer alan tüm uzmanlar, EAU web sitesinde görüntülenebilecek olası çıkar çatışması beyanlarını sunmuştur: http://www.uroweb.org/guideline/urethral-strictures/.

1.3 Erişilebilir Yayınlar

Tam metin sürümünün yanı sıra, iOS ve Android cihazlar için basılı ve uygulama olarak bir hızlı başvuru belgesi (Cep Yönergeleri) mevcuttur. Bunlar, tam metin versiyonu ile birlikte danışma gerektirebilecek kısaltılmış versiyonlardır. Tüm belgeler EAU web sitesi üzerinden görüntülenebilir: http://www.uroweb.org/ guideline/urethral-strictures/. Bu metni destekleyen ek tabloların bir listesi, bu metne özgü kısaltmaların ekiyle birlikte çevrimiçi olarak da bulunabilir: : https://uroweb.org/guideline/urethralstrictures/?type= appendices-publications.

1.4 Yayın Tarihi

Bu belge ilk olarak 2021'de yayınlanan yeni bir Kılavuzdur. Ek bilgiler bu baskının genel Metodoloji bölümünde ve EAU web sitesinde çevrimiçi olarak bulunabilir: http://www.uroweb.org/guideline/. EAU Yönergelerini onaylayan derneklerin bir listesi de yukarıdaki adresten çevrimiçi olarak görüntülenebilir.

1.5 Değişikliklerin Özeti

Referanslar güncellendi ve şimdi okuyucuyu Panel'in özet ve sistematik inceleme kağıtlarının son versiyonlarına yönlendiriyor. Küçük dilbilgisi ve biçimlendirme sorunları da ele alındı.

2. METODOLOJİ

2.1 Yöntemler

2021 Üretral Darlıkları Kılavuzu için, literatürün yapılandırılmış bir değerlendirmesi yoluyla yeni ve uygun kanıtlar belirlendi, derlendi ve değerlendirildi. Litaratürün tüm bölümlerini kapsayan geniş ve kapsamlı bir taraması yapıldı. Veritabanları Medline, EMBASE ve Cochrane'i içeriyor ve taramalar 2008 ve 2019 arasındaki zaman dilimini kapsıyor olup, İngilizce yayınlarla sınırlandırılmıştır. Panel, kapsam aramasından önce her konu için oy birliği ile dahil etme ve hariç tutma kriterleri ile tanımlandı. Ayrıntılı arama stratejileri çevrimiçi olarak mevcuttur: https://uroweb.org/guideline/urethral-strictures/.

2008 kapsam arama kesintisinden önceki ilgili literatüre, panel tarafından istisnai değerde olduğu öngürülürse izin verildi. 2019 kapsam arama kesintisinden sonra ilgili literatür, belirli bir konuya ayrılmış panel üyesi tarafından araştırıldı.

Kılavuzdaki her bir öneri için, temeli değiştirilmiş GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) metodolojisine dayanan bir çevrimiçi güç derecelendirme formu vardır [1, 2]. Her bir güç derecelendirme formu, bir dizi temel unsuru ele alır:

1. Tavsiye için mevcut olan kanıtların genel kalitesi, bu metinde kullanılan referanslar, "Oxford Kanıta Dayalı Tıp Merkezi Kanıt Düzeyleri"nden modifiye edilmiş bir sınıflandırma sistemine göre derecelendirilir.
2. etkinin büyüklüğü (bireysel veya birleşik etkiler);

3. sonuçların kesinliği (kesinlik, tutarlılık, heterojenlik ve diğer istatistiksel veya çalışmayla ilgili faktörler);
4. arzu edilen ve istenmeyen sonuçlar arasındaki denge;
5. hasta değerlerinin ve tercihlerinin müdahale üzerindeki etkisi;
6. bu hasta değerlerinin ve tercihlerinin kesinliği

Bu temel unsurlar, panellerin her bir tavsiyenin güç derecesini ölçmek için kullandığı temellerdir. Her bir tavsiyenin gücü, "güçlü" veya "zayıf" sözcükleri ile temsil edilir [4]. Her tavsiyenin gücü, arzu edilen ve istenmeyen sonuçları arasındaki denge ile belirlenir.

Panel, üretra darlığı tedavisindeki "başarı"nın tam olarak tanımlanmadığını ve subjektif olduğunu vurgulamak ister. "Başarı" genellikle, subjektif olarak işeme semptomlarının olmaması ile; objektif olarak görüntüleme veya üretral kalibrasyonun açıklığı ile tanımlanır. Üretral açıklığa rağmen, hasta fonksiyonel sonuçlardan dolayı (örn. işeme sonrası damlama, erektil/ejakülasyon disfonksiyonu, değişen genital görünüm) tedaviyi başarılı bulmayabilir. Bu Kılavuzda, Panel "başarı" teriminden kaçınmakta hem fikirdir. Bunun yerine, "açıklık oranı" veya "darlık nüks oranı" terimi, yalnızca darlık nüksünün dikkate alındığını (yazarlar tarafından değerlendirildiği gibi) açıklamak için kullanılacaktır.

Panel, üretral cerrahi sonrası açıklığın yara iyileşmesinin genel ilkeleriyle uyumlu olduğunu vurgulamak ister. Bu ilkeler zamana direnmiştir ve bunlara uyulmalıdır [5]. Bazı örnekler:

- Sağlıklı üretral uçlar arasında gerilimsiz bir anastomoz yapılmalıdır.
- Bir greft, imbibisyon ve aşılamayı desteklemek için greft ve greft yatağı arasında yakın temas ile iyi vaskülarize edilmiş bir greft yatağı gerektirir.
- Üretral mukozanın tüm çevresi tahrip olursa, spontan rejenerasyon gerçekleşmez.
- Bir yaradaki kasılma ve fibrozis, ancak epiteli ile kaplandıktan sonra durur.

Panel, kılavuz tavsiyelerini desteklemek için 2021'de yayınlanan iki sistematik inceleme (SR) gerçekleştirdi:

- What is the role of single-stage oral mucosa graft urethroplasty in the surgical management of Lichen Sclerosus-related stricture disease in men? A systematic review [6];
- Free Graft Augmentation Urethroplasty for Bulbar Urethral Strictures: Which Technique Is Best? A Systematic Review [7].

Bu incelemelerin sonuçları 2022 Üretral darlık kılavuzlarına dahil edilmiştir.

Ek olarak, panel, European Urology and European Urology Focus'da yayınlanan kılavuzların üç özet makalesini hazırladı:

- Üretral darlık hastalığına ilişkin EAU kılavuzları (bölüm 1): erkek üretral darlık hastalığının yönetimi [8];
- Üretral darlık hastalığına ilişkin EAU Kılavuzları (bölüm 2): erkeklerde tanı, perioperatif yönetim ve takip [9];
- Üretral darlık hastalığına ilişkin EAU kılavuzları (bölüm 3): kadınlarda ve transgender hastalarda darlıkların yönetimi [10].

2.2 Gözden Geçirme

Üretral Darlıklar Kılavuzları, 2021'deki ilk yayınlanmadan önce hakem tarafından gözden geçirilmiştir.

2.3 Gelecek Amaçlar

2021'de başka bir sistematik inceleme (SR) yapıldı ve 2022'de yayınlanması bekleniyor:

- Is a course of intermittent self-dilatation (ISD) with topical corticosteroids superior at stabilising urethral stricture disease in men and improving functional outcomes over a course of ISD alone?

Darlık kılavuzunun güncellenmesi, gerekli görüldüğünde, ancak en geç beş yıl sonra yapılacaktır. Kılavuz Ofisi'nin onayından sonra başka SR'ler gerçekleştirilecektir.

3. TANIM, EPİDEMİYOLOJİ, ETİYOLOJİ, ÖNLEM

3.1 Tanımlamalar

Erkeklerde, üretral striktür, üretral mukozanın ve çevresindeki spongiosus dokusunun ("spongiofibrosis") fibrozisi ve sikatrizasyonu süreci nedeniyle anterior üretranın daralmış bir segmentini ifade eder [11, 12].Erkeklerde posterior üretrada spongiosus dokusu yoktur ve bu lokasyonda stenoz terimi tercih edilir [11, 12]. Mea stenozunun tanımı genellikle, fossa navicularis tutulumu olmaksızın meatusta kısa bir distal daralma olarak kabul edilir [12].

Kadın üretra striktürünün (FUS) nedenine dair evrensel bir tanım yoktur. Kadın üretra striktürü, çoğu yazar tarafından, üretral çapta azalmaya neden olan "sabit anatomik daralma" olarak tanımlanır [13, 14].Bu azalmış üretral çap, 18-30 Fr'lik bir "normal" üretral kalibre ile karşılaştırıldığında, serilerin çoğunluğu < 14 Fr'yi tanısal olarak tanımlayarak, < 10 Fr ila < 20 Fr [15, 16] arasında çeşitli şekillerde tanımlanır.

Transseksüel hastalarda, darlık terimi, üretra etrafını saran süngerimsi doku olmamasına rağmen rekonstriksiyonla oluşturulmuş üretranın daralmasını tanımlamak için de kullanılır.

3.2 Epidemiyoloji

Erkeklerde, 55 yaşından sonra insidansta keskin bir artış gözlenmekte birlikte, ortalama yaş 45,1'dir. [17, 18]. Genel olarak, insidansın 100.000 erkekte 229-627 olduğu tahmin edilmektedir [17]. Anterior üretra en sık etkilenen kısımdır (%92.2), özellikle bulbar üretra sık etkilenir (%46) [18].

Kadınlarda, inatçı alt üriner sistem semptomları (AÜSS) ile başvuran hastaların %2-29'unda mesane çıkış obstrüksiyonu (BOO) [19-22] vardır ve bunların %4-20'sinde üretra darlığı olacaktır [21-23].Bu nedenle gerçek FUS, dirençli AÜSS'li kadınların %0.08-5.4'ünde görülür. 64 yaş üstü kadınlarda belirgin bir artış vardır [24].

Çocuklarda darlıkların çoğu travmatiktir: %27.8-48'de iatrojenik nedenlere ve %34-72'de dış travmaya bağlıdır [25].Daha az sıklıkta konjenital (%13), inflamatuar (%4) veya enfeksiyon sonrası darlıklar (%1) görülür. Bulbar üretra, üretranın en sık etkilenen kısmıdır [25].

Hipospadias onarımından sonra, hipospadiasın şiddetine ve kullanılan tekniğe bağlı olarak olguların %1,3-20'sinde mea darlığı ve üretra darlıkları bildirilmektedir [26]. Gelişmiş ülkelerde bu hastalığa daha fazla cerrahi onarım yapıldığı için, bu ülkelerde bu tip darlığın insidansı önemli ölçüde yüksektir [27].

Tüm üretral darlıkların %18 kadarının, genellikle başarısız hipospadias onarımı (FHR), liken skleroz (LS), travma/enstrümantasyon veya idiyopatik nedenlere bağlı olarak meatus veya fossa navikularisi kapsadığı bildirilmiştir [28-31].

Yenidoğan olarak sünnet uygulanan çocukların %0,2'sinden azında sünnet sonrası mea stenozu bildirilmiştir [17].

Trans-erkeklerin (kadından erkeğe(FtM) transgender'ların) yaklaşık %51'inde üretral darlık olacaktır [32]. Erkek-kadın (MtF) transgender hastalarda ("trans kadınlar") darlıkları ise neredeyse sadece meatusta oluşur ve vakaların %14.4'ünde ortaya çıkar [33].

3.3 Etiyoloji ve Önlem

Striktür etiyolojisi, sağlık hizmetinin kalitesindeki farklılıklar, çevresel ve uygulama modellerindeki farklılıklar nedeniyle dünyanın çeşitli bölgelerinde önemli ölçüde farklılık gösterir [27]. Coğrafyadan bağımsız olarak, üretral darlık hastalığı, birincil ve tekrarlayan hastalığın tedavisiyle ilişkili maliyetlere rağmen [36, 37] fiziksel sağlığı ve yaşam kalitesini (QoL) [34, 35] olumsuz etkiler. Üretra darlıklarını önlemenin gerekçesi, bireye morbiditeyi ve topluma maliyetini önlemektir. Üretral darlıkların önlenmesi, darlık nedenlerinin (örneğin enfeksiyon, travma, iyatrojenik yaralanma) azaltılmasını ve bunun mümkün olmadığı durumlarda riski azaltmayı kapsar.

3.3.1 Erkeklerde Etiyoloji ve Önlem

a. Cinsel yolla bulaşan enfeksiyon

Özellikle gonore olmak üzere cinsel yolla bulaşan enfeksiyona (CYBE) bağlı üretrit, gelişmiş ülkelerde eskiden tüm vakaların %40'ını oluşturan üretral darlıkların başlıca nedeniydi [38]. Antimikrobiyallerle zamanında tedavi ile sonuçlanan güvenli cinsel uygulamaların ve cinsel sağlık hizmetlerine daha kolay erişimin geniş çapta

teşvik edilmesinin, problemde önemli bir azalmaya yol açtığı düşünülmektedir [38]. Enfektif üretrit, gelişmiş ülkelerdeki güncel serilerdeki vakaların %0.9 ila %3.7'sini oluşturmaktadır [38, 39], ancak gelişmemiş ülkelerde darlıkların %46.6'sını oluşturarak ana neden olmaya devam etmektedir [40].

Kanıt özeti	**Kanıt düzeyi**
CYBE'nin araştırılmasına ve tedavisine erişim, enfektif üretrit ile ilişkili darlıkların insidansında geçici bir düşüş ile ilişkilidir.	3

Öneri	**Güç derecesi**
Güvenli cinsel uygulamaları tavsiye edin, cinsel yolla bulaşan enfeksiyon semptomlarını tanıyın ve üretritli erkekler için hızlı araştırma ve tedaviye erişim sağlayın.	Güçlü

b. Enflamasyon

Liken skleroz vakalarının %20'sinde üretra tutulumu vardır [41] ve liken skleroz panüretral darlık hastalığının en sık nedenidir (%48.6) [18]. LS'nin etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır ancak otoimmün kaynaklı olduğu düşünülmektedir [42]. Liken sklerozus, çevresel faktörler ve otoimmün olmayan komorbiditelerle ilişkili olabilir. Sünnetsiz erkeklerin LS'den muzdarip olma olasılığı sünnetli erkeklere göre çok daha fazladır (yaşa göre düzeltilmiş olasılık oranı [OR]: 53.55; %95 güven aralığı [GA]: 7.24-395.88) [43]. Liken skleroz daha yüksek ortalama vücut kitle indeksi (BMI), diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, tütün kullanımı, hiperlipidemi ve hipertansiyon ile de ilişkilidir [44-46].

c. External üretral travma

Üretranın dış travması, erişkinlerde darlık oluşumunun ikinci en yaygın nedenidir [38]. Üretra spor, araç kullanma, cinsel ilişki ve dövüş gibi belirli aktiviteler sırasında travmaya karşı savunmasızdır. Bulbar üretra, genellikle künt travmalardan en sık etkilenen bölgedir [12], bu travmalar genellikle ata biner tarzda yaralanmalar veya perineye tekmeler şeklindedir. Penis fraktürü vakalarının %15'inde üretral yaralanma da eşlik eder.[47]. Pelvik kırıklarla ilişkili posterior üretranın künt yaralanmalarının ana nedeni motorlu taşıt kazalarıdır [48]. Savaş dışı durumlarda üretranın penetran yaralanmaları nadirdir [49].

d. İyatrojenik üretral yaralanma

Üretranın iatrojenik yaralanması, gelişmiş ülkelerde [18, 38] darlıkların en yaygın nedenlerinden biridir ve tüm darlıkların %32-79'unu oluşturur [38, 50]. Çocuklarda, vakaların %6.7-25'inde spesifik olarak iatrojenik nedenler tanımlanmıştır [51]. İatrojenik üretral hasarın önlenmesi, ürologların üretral darlıkları önleyebilmelerinin ana yoludur. İatrojenik üretral yaralanma en yaygın olarak üretral enstrümantasyondan (örn., kateterizasyon, sistoskopi), benign prostat obstrüksiyonu (BPO) cerrahisinden, prostat kanseri cerrahisinden veya radyoterapiden kaynaklanır [39].

d.1. Üretral kateterizasyon

Üretral darlıklar, tüm darlıkların %11.2-16.3'ünü oluşturan, üretral kateterizasyonun bilinen bir komplikasyonudur [18, 38]. Hollingsworth ve ark. tarafından yapılan bir meta-analizde, yüksek kaliteli çalışmalarda kısa süreli kateterizasyondan (< 3 hafta) sonra üretral darlık veya erozyon gelişen hastaların havuzlanmış yüzdesi %3.4'tür (GA: %1-7)[52]. Esas olarak kalıcı üretral kateterleri olan omurilik yaralanması olan erkeklerden oluşan çalışmalarda, üretral darlık veya erozyonun toplu tahmini %8,7'dir (GA: %0,0-18,7) [52].

Kateterizasyon sonrası oluşan üretral darlıklar, kateter yerleştirilmesi esnasında veya kateterin yerinde kaldığı süre boyunca yaralanmanın bir sonucu olarak ortaya çıkabilir. Yerleştirme sırasında, kateter ucunun "false" bir pasaj oluşturması (%29.7) veya balonun lümeni içinde şişmesi (%70.3) üretraya zarar verebilir [53]. Kateterizasyona bağlı üretral yaralanma oranı, yatan 1000 hasta başına 3.2 olarak bulunmuştur [54]. Altı aylık prospektif çok merkezli bir çalışma, ürologlara sevk edilen kateterle ilişkili üretral travması olan 37 hastanın %24'ünün haftada bir kez ISD (aralıklı self kataterizasyon) uygulamaya devam ettiğini ve %11'inin üretral darlık için en az bir üretral dilatasyon gerektirdiğini bulmuştur [55]. Kateterle ilişkili üretral travması olan 37 hastanın başka bir takip çalışmasında, hastaların %78'inde üretral darlık gelişti [53]. En yaygın travma yerleri bulbar ve posterior üretradır [56].

Kateterle ilişkili travma çeşitli tedbirlerle önlenebilir [57]. Çalışmalar, hastanelerde kalıcı kateterizasyonların yaklaşık %25'inin gereksiz ve uygunsuz olduğunu göstermiştir [58, 59].Kılavuzların [60, 61] ve özel kriterlerin [62] uygulanmasının kateterizasyon oranlarını azalttığı gösterilmiştir. Çeşitli çalışmalar asistan doktorlar arasında üretral kateterizasyon bilgisindeki eksiklikleri belirlediler [63, 64].Bunun kateterle ilişkili travmada bir

faktör olduğu varsayılmaktadır [64]. Hemşirelik personeli için üretral kateterizasyon konusunda hedeflenen bir eğitim programının, tek merkezli prospektif çalışmada iatrojenik üretral yaralanmaları azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir [54]

Rehberlik ve eğitime ek olarak, daha güvenli kateterizasyon için başka bir yaklaşım, standart Foley kateterinin modifikasyonudur. Balon şişirme yaralanmasını önlemek için yeni bir kateter balon basınç valfi güvenlik sistemi geliştirilmiştir, ancak bu karşılaştırmalı çalışmalarda değerlendirilmemiştir [65, 66]. Bugeja ve ark., 174 hastayı içeren prospektif gözlemsel kohort çalışmasında bir kılavuz tel içeren üretral kateterizasyon cihazının (UCD) kullanımını inceledi. Bir başka prospektif gözlemsel çalışma, Seldinger tekniği kateterizasyonunun üroloji eğitimi almamış doktorlar tarafından başarıyla uygulanabileceğini bulmuştur [68]. Bu teknolojilerin, maliyet-fayda analizini içeren ileriye dönük randomize kontrollü çalışmalarda (RCT'ler) daha fazla değerlendirilmesi gereklidir.

Kateter çapı, üretral duvar üzerindeki basınç etkisine bağlı olarak üretra darlığına neden olan olası bir faktör olarak öngörülmektedir [69]. Radikal Prostatektomiden sonra (RP), kateter boyutunu 22 Fr'den 18 Fr'ye düşürmek, fossa navicularis darlığı riskini önemli ölçüde azalttı (%6,9'a karşı %0,9, p=0,02) [70]. Kateter materyali de striktür oluşumu üzerinde etkili olabilir. 1970'lerde/80'lerde hastalarda çeşitli karşılaştırmalı çalışmalar kalp cerrahisi geçirenler, kaplanmamış lateks kateterlerin silikon kateterlere göre daha yüksek üretrit insidansı ve daha fazla darlık oluşumu ile ilişkili olduğunu göstermiştir [71-73]. Diğer çalışmalar hiçbir fark göstermedi [74-76]. Modern lateks kateterler, aşırı duyarlılık riski ve lateksin gösterilebilir in vitro toksisitesinin yanı sıra striktür ile ilgili endişe nedeniyle polimerik kaplamalara sahiptir [77]. Uzamış üretral kateterizasyon da striktür etiyolojisinde (örneğin, çoklu travma, yanık hastaları) ilişkilendirilmiştir [50].

Kanıt özeti	**Kanıt düzeyi**
Hastanede yatan hastalarda kateter yerleştirmelerinin önemli bir kısmı gereksiz kabul edildi	2b
Eğitim programları, kateterle ilişkili üretral yaralanma insidansını azaltabilir.	2a
Daha büyük kateter boyutu, daha uzun naviküler fossa darlığı riski ile ilişkilendirildi.	3
Kaplamasız lateks kateterler, lateks olmayan kateterlere veya kaplamalı lateks kateterlere göre daha yüksek derecede üretrit ve muhtemelen daha yüksek üretral darlık riski ile ilişkilidir.	1a

Öneriler	**Güç derecesi**
Gereksiz üretral kateterizasyondan kaçının.	Güçlü
Üriner kateterizasyon yapan hekim ve hemşireler için eğitim programları uygulayın.	Güçlü
Tek amaç üriner drenaj ise 18 Fr'den büyük kateterler kullanmayın.	Zayıf
Kaplanmamış lateks kateter kullanmaktan kaçının.	Güçlü

d.2. Transüretral prostat cerrahisi

Transüretral prostat cerrahisini takiben üretral darlık hastaların %4,5-13'ünde [78] meydana gelirken, mesane boynu stenozu (MBS) %0,3-9,7'sinde [79] meydana gelir. Transüretral cerrahi, tüm nedenlerin %41'ini oluşturan iatrojenik üretra darlığının en yaygın nedenidir [50]. Bu üretral darlıkların en sık görüldüğü kısım bulbomembranöz üretradır, bunu fossa navikularis ve penil üretra takip eder [80,81]. Öngörülen mekanizmalar arasında penoskrotal bileşkedeki sürtünme, yeterli lubrikan olmaması, rezektoskopun tekrarlayan "içeri ve dışarı" hareketi, idrar ekstravazasyonuna yol açan mukozal bütünlüğün bozulması ve yetersiz rezektoskop yalıtımı nedeniyle monopolar akım sızıntısı yer alır [82]. Mesane boynu stenozu, aşırı ve/veya çevresel rezeksiyon ve skarlaşmaya yol açan küçük intraüretral adenomlarda aşırı ısı üretebilen nispeten büyük rezeksiyon looplarının kullanımı ile ilişkili olabilir [79, 83]. Posterior üretra stenozları, ameliyat sonrası görülen uzun süreli işememe nedeniyle de olabilir [84].

d.2.1. Üretra darlığı ve mesane boynu stenozu gelişimi için risk faktörleri

Transüretral prostat cerrahisini takiben üretral darlık ve MBS gelişimi için çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır. Hem prostat iltihabı (OR: 4.31) hem de > 60 dakika (OR: 4.27) ameliyat süresi, prostatın monopolar transüretral rezeksiyonu (TURP) sonrası darlığın bağımsız öngördürücüleri olarak bulundu [85]. Bipolar TURP da ise, daha yavaş rezeksiyon oranı (OR: 0,003), intraoperatif üretral mukoza rüptürü (OR: 2.44) ve postoperatif enfeksiyonun bağımsız öngörücüler olduğu gösterilmiştir (OR: 1.49) [86, 87]. Daha büyük kalibreli bir endoskopik kılıf (26 Fr'ye karşı 24 Fr), monopolar TURP'yi takiben daha yüksek bulbar üretral darlık riski ile ilişkilendirildi (%11.4'e karşı %2.9, p=0.018) [88]. Oda sıcaklığında irrigasyon solüsyonu, vücut sıcaklığında irrigasyona kıyasla kombine transüretral rezeksiyon ve prostatın vaporizasyonunu takiben daha yüksek üretral striktür riski ile ilişkilendirildi (%21.3'e karşı %6.3, p=0.002) [89].

Mesane boynu stenozu hem monopolar hem de bipolar TURP'lerde daha küçük prostat bezlerinde daha sık meydana geldiği bilinmektedir [90, 91]. Lee ve ark., monopolar TURP sonrası adenom ağırlığının MBS için bağımsız bir risk faktörü olduğunu bulmuşlardır [91]. Bu arada Tao ve ark., toplam prostat hacmini (< 46.2 g) (OR: 1.5), (rezeke edilmiş bez ağırlığının değil!!!) bağımsız bir risk faktörü olarak bulmuştur [86].

d.2.2. Farklı enerji modaliteleri ile üretra darlığı ve mesane boynu stenozu insidansı

Cornu ve ark. tarafından yapılan bir SR ve meta-analiz, üretral darlık ve MBS oranlarında enerji modalitesine göre (monopolar, bipolar, holmiyum lazer enükleasyonu, fotoselektif vaporizasyon) anlamlı farklılıklar bulunmadı [78]. Tulyum (Tm:Yag) lazer ve bipolar TURP'nin sonuçlarını değerlendiren başka bir meta-analizde, iki modalite arasında üretra darlığı ve MBS oranlarında fark bulunmadı [92]. Endoskopik kılıf çapı, kullanılan enerji ayarı, prosedür uzunluğu ve takip süresi gibi potansiyel olarak kafa karıştırıcı faktörlerin varlığı, enerji modalitelerini karşılaştırmak için yapılan çalışmaları sorunlu hale getirir. Genel olarak, herhangi bir tek modalitenin klinik olarak anlamlı daha yüksek üretral darlık ve MBS insidansı ile ilişkili olduğuna dair güçlü bir kanıt yoktur. Modalite seçimi, klinik güvenlik ve etkinliğin kapsamlı bir değerlendirmesine dayanmalıdır. Üretra darlığı ve MBS vakalarının farklı modalitelerle bir insidans özeti Tablo 3.1'de sunulmuştur.

Tablo 3.1: Transüretral modaliteye göre üretral darlık ve mesane boynu stenozu insidansı (Chen ve ark. 2016 [79]'dan uyarlanmıştır)

Modalite	Üretral darlık	Mesane boyun stenozu
Prostatın transüretral rezeksiyonu (TURP) - monopolar ve bipolar	%1.7-11.7	%2.4-9.7
Prostatın holmiyum enükleasyonu (HoLEP)	%1.4-4.4	%0-5.4
Fotoselektif buharlaşma (PVP)	%0-4.4	%1.4-3.6

d.2.3. Üretra darlığı ve mesane boynu stenozunu önlemeye yönelik müdahaleler

Sciarra ve ark., TURP'yi takiben darlık önleme için rofekoksib kullanımını değerlendirmek için tek kör bir RCT (n=96) yürütmüştür. On iki aylık takipte, plasebo ve rofekoksib gruplarındaki vakaların sırasıyla %17'sinde ve %0'ında üretral darlık bulundu (p=0.0039) [93]. Chung ve ark., hiyalüronik asit (HA) ve karboksimetilselülozun (CMC) üretral damlatmasının etkisini değerlendiren tek kör bir RCT (n=180) yürütmüştür. Üretrografide üretra darlığı, tedavi ve plasebo grubunda sırasıyla hastaların %1.25'inde ve %8.64'ünde teşhis edildi (p=0.031). Bu bulguları ve farmakolojik müdahalelerin güvenliğini doğrulamak için daha fazla RCT'ye ihtiyaç vardır.

Daha önceki birkaç karşılaştırmalı çalışma, bir Otis üretrotomlu rutin ön üretrotominin TURP sonrası striktür insidansını önleyip önlemediğini değerlendirdi [94-97]. Bunlardan sadece biri en az on iki aylık takip bildirmiş ve tek başına TURP uygulanan hastalarda ve Otis üretrotominin ardından TURP uygulanan hastalarda striktür oranında anlamlı bir fark bulamamıştır (%21'e karşı %14) [98]. Diğerleri, önceden var olan meatal veya üretral darlıkların olduğu durumlarda internal üretrotomi yapılmasını önermiştir [99].

Lee ve ark. TURP sonunda ek olarak prostatın transüretral insizyonunun (TUIP) MBS oranlarına etkisini değerlendirmeye yönelik bir çalışma yapılmıştır.[91]. 667'si TURP ve 468'i TURP artı TUIP uygulanan toplam 1.135 hasta retrospektif olarak incelendi. 38 aylık medyan takipte, MBS insidansı TURP grubu için %12.3 iken TURP artı TUIP grubu için %6.0 idi (p < 0.001). < 30 g bezlerde, TURP ve TURP artı TUIP grubundaki MBS insidansı sırasıyla %19.3 ve %7.7 idi (p < 0.05). Üretra darlığını ve MBS'unu önlemeye yönelik ek cerrahi müdahalelerin klinik etkinliği ve güvenliğinin, kullanımları önerilmeden önce daha büyük prospektif RKÇ'larla doğrulanması gerekir.

Kanıt özeti	Kanıt Düzeyi
On iki aydan uzun takip süresi olan bir RKÇ, TURP öncesi rutin üretrotomi kullanarak striktür oranında anlamlı bir azalma gösteremedi.	1b

Öneri	Güç derecesi
Önceden var olan üretral darlık olmadığında rutin olarak üretrotomi yapmayın.	Güçlü

d.3. Radikal prostatektomi

Radikal prostatektomi, hastaların %0.5-30'unda [79] veziko-üretral anastomoz darlığı (VUAD) ile ilişkilendirilmiştir, ancak çoğu modern seri bunu %1-3 arasında bildirmektedir [100]. Salvaj RP'sinden sonra striktür oluşumu riski belirgin şekilde daha yüksektir (%22-40) [101]. Çoğu VUAD ilk iki yıl içinde gelişir [101, 102]. Tewari ve ark. tarafından 2012 yılında yapılan bir meta-analiz, açık, laparoskopik ve robotik RP arasında VUAD'da önemli bir fark göstermedi [103]. Buna karşılık, Birleşik Krallık'taki bir ulusal kohortun daha yakın tarihli bir analizi, robotik RP'den sonraki VUAD oranının %3.3 olduğunu ve bunun laparoskopik (%5.7) veya açık RP'yi (%6.9) takip edenden önemli ölçüde daha düşük olduğunu buldu[104]. Bu bulgular, ABD'de yapılan daha önceki benzer bir çalışma ile tutarlıdır [105]. VUAD oranlarındaki fark, cerrahların deneyim düzeyi ve cerrahi hacmi ile açıklanabilir [106]. Kohort çalışmaları, tüm cerrahi deneyim seviyeleri ve cerrahi hacimler dahil olmak üzere "gerçek dünya" verilerini temsil ederken, meta-analiz klinik çalışmalara dayanmaktadır. Böylece, popülasyon çalışmalarında robotik RP için daha iyi sonuçlar daha kısa öğrenme eğrisi ile ilgili olabilir [107].

d.3.1. Vezikoüretral anastomoz darlıkların gelişimi için risk faktörleri

Bu faktörler daha yüksek dereceli kanser, daha ileri evre, daha yüksek prostat hacmi, koroner arter hastalığı, obezite, hipertansiyon, diyabetes mellitus, geçirilmiş mesane çıkışı ameliyatı ve ileri yaştır [100, 108, 109]. Cerrahi faktörler arasında sinir koruyucu olmayan teknik kullanımı, anastomozdan idrar kaçağı, ameliyat süresinin uzaması ve tahmini kan kaybının artması yer alır [100, 108, 109]. Ek olarak, düşük hacimli cerrahların (< 40/yıl), yüksek hacimli cerrahlara (> 40/yıl) kıyasla %27.7 ile daha yüksek VUAD oranlarına sahip oldukları gösterilmiştir, %22 [110].

d.3.2. Vezikoüretral anastomoz darlıklarını önlemeye yönelik müdahaleler

Srougi ve ark., 95 hastadan oluşan prospektif bir RKÇ'de mesane boynu mukozal eversiyonunu inceledi. On iki aylık takipte VUAD oranlarında anlamlı bir fark bulunmadı [111]. Kowelewski ve ark., tarafından, kesintili ve sürekli veziko-üretral anastomoz sütür atmayı karşılaştıran bir meta-analiz, VUAD oranlarında hiçbir fark bulmadı [112]. Bai ve ark., tarafından yapılan başka bir SR'da, barbed sütürleri geleneksel sütürlerle karşılaştırdı ve çalışmalar arasındaki heterojenlik meta-analizi engellese de, hiçbir hastada her iki yaklaşımda da VUAD gelişmedi [113].

d.4. Prostat radyasyonu ve ablatif tedaviler

Yaklaşık dört yıllık takipte, eksternal ışın radyasyon tedavisi (EBRT) uygulanan hastaların %1.5'inde, brakiterapi (BT) uygulanan hastaların %1.9'unda ve EBRT-BT kombinasyonu alan hastaların %4.9'unda üretral striktürler meydana gelmektedir [114]. Bu striktürler tipik olarak bulbomembranöz üretrada görülür [115]. RP'nin tersine, ışınlama sonrası striktür insidansı zamanla artar [101, 114]. Ablatif tedaviler için, kriyoterapi ve yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason (HIFU) sonrası striktür insidansı sırasıyla %1.1-3.3 ve %1-31'dir [101]. Kurtarma terapisinde bu tedavi modalitelerinin kullanımı, striktür oluşumu riskinin artması ile ilişkilidir ve tedaviden sonra %3-10'dur. Sırasıyla kurtarma EBRT, kurtarma kriyoterapisinden sonra %5-12 ve kurtarma HIFU'dan sonra %15-30 [101]. Prostat ışınlamasının (EBRT, BT) ve ablatif tedavilerin (kriyoterapi, HIFU) artan kullanımı nedeniyle,bu tedavilere bağlı striktürlerin sayısının artması beklenmektedir [116].

d.4.1. Radyasyon darlıklarının gelişimi için risk faktörleri

Awad ve ark., 46 çalışmayı içeren çok değişkenli bir meta-regresyon analizi gerçekleştirmiş ve ERBT + BT'nin kombinasyonu ile takip süresinin uzunluğunun prostat radyasyonunu takiben üretral darlık için anlamlı öngörücüler olarak bulmuşlardır [114]. Üretra darlığını öngördüğü gösterilmeyen faktörler arasında biyokimyasal eşdeğer doz, yaş ve androjen deprivasyon tedavisi yer almıştır [114]. Daha önce geçirdiği TURP analize dahil edilmedi, ancak tek bir merkezli bir çok değişkenli analizde [117] geçirilmiş TURP (HR: 2.81) ve PSA düzeyinin < 10 ng/ml olması((HR: 0.47) [118].) striktürün bağımsız bir öngördürücüsü olduğu bulundu.

d.4.2. Radyasyona bağlı üretra darlıklarını önlemeye yönelik müdahaleler

Adjuvan veya kurtarma EBRT'sini dokuz ay geciktirmek, daha düşük üretral darlık oranları ile ilişkilidir (HR: 0.6) [119]. Bu, kanser kontrolü açısından tedaviyi geciktirme riski ile dengelenmelidir [79]. Brakiterapi (BT)'de fraksiyonlar arasında iğne aplikatörlerinin aşağı doğru hareket ettiği bildirilmiştir [120]. Bu, striktürlerin neden "sıcak nokta" olarak adlandırılan [121] prostat apeksinin [118] altında oluştuğunu açıklayabilir. Birlikte birkaç önlemin, "sıcak noktaya" dozun azaltılması, iğnenin daha dikkatli yerleştirilmesi, orta hattan yerleştirilmesinden kaçınılması ve çelik yerine plastik iğnelerin yerleştirilmesi dahil olmak üzere BT ile üretral darlık oluşumunda azalmaya katkıda bulunduğu düşünülmektedir [114].

e. Başarısız hipospadias onarımı

Hipospadias onarımı sonrası üretra darlıkları bazen iatrojenik olarak düşünülse de [38], bunlar çok spesifik bir alt tiptir ve ayrı bir durum olarak düşünülmelidir. Bunun ana nedenleri, penil üretral segment içinde farklı seviyelerde spongiosus dokusunun olmaması ve üretral rekonstrüksiyon için yüksek kaliteli lokal dokuların olmamasıdır [122].

f. Doğuştan
Konjenital üretral darlık tanısı ancak iatrojenik, inflamatuar ve travmatik nedenler gibi diğer olası etiyolojilerin yokluğunda konulabilir [25]. Doğuştan darlıkların, üretral kıvrımların kapanmasını takiben oluşan üretra ile ürogenital sinüsten oluşan üretranın eksik veya yanlış birleşmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Tipik olarak derin bir bulbar yerleşime sahiptirler ve genellikle kısadırlar. Genelde konjenital darlıklar genç yaşta teşhis edilir (Moorman yüzüğü veya Cobb'un yakası).

g. İdiyopatik
İdiyopatik darlıklar tüm penil darlıkların %34'ünde ve tüm bulbar darlıkların %63'ünde görülür [123]. Tanınmayan travmanın, idiyopatik üretral darlıkların olası bir etiyolojisi olduğu düşünülmektedir [27].

3.3.2 ***Kadınlarda Etiyoloji***
FUS'un nedeni %48,5'inde idiyopatik, %24,1'inde iatrojeniktir. Önceki üretral dilatasyonlar, zor/travmatik kateterizasyon ve ardından fibrozis, üretral cerrahiler (esas olarak divertikül cerrahisi, fistül onarımı ve anti-inkontinans prosedürleri) ve %16,4'ü travmadan (esas olarak pelvik kırığı takiben) kaynaklanır [124-136]. Radyasyon tedavisi ve enfeksiyonlar FUS'un nadir nedenleridir [137]. Etkilenen üretranın en yaygın segmenti orta veya orta-distaldir (%58). Panüretral darlıklar nadirdir (%4) [15, 124, 126, 127, 129-131, 136, 138].

Daha fazla bilgi için çevrimiçi ek Tablo S3.1 ve S3.2'ye bakın.

4. SINIFLANDIRMALAR

4.1 Darlık Konumuna Göre
Daha sonraki tedavi planlanmasını etkileyeceğinden darlık konumuna göre sınıflandırma önemlidir.

4.1.1 ***Erkelerde***
4.1.1.1 Anterior Üretra
Anterior üretra, meadan ürogenital diyaframa kadar uzanır ve tüm uzunluğu boyunca korpus spongiosum ile çevrilidir [11, 139]. Üç farklı alanda (distalden proksimale) daha fazla alt gruplara ayrılır [12]:

Meatal darlıklar: Bu darlıklar dış üretral meatusta bulunur ve glansın fossa navicularis'ine uzanabilir.

Penil darlıklar: Bunlar fossa navicularis ile bulbar üretra arasındaki segmentte bulunur. Dışarıdan, penil üretra yaklaşık olarak balanopreputial sulkusta başlar ve penoskrotal bileşkeye kadar devam eder. Tüm penil üretral segment, korpus cavernosumun ventralindeki olukta yer alır ve ince bir korpus spongiosum tabakası ile çevrilidir.

Bulbar darlıklar: bulbar üretra penoskrotal bileşkeden başlar ve bulbospongiöz kas ile çevrilidir. Ürogenital diyafram seviyesinde proksimalde membranöz üretrada biter. Bulbar üretra proksimal ve distal olarak ikiye ayrılabilir. Proksimal bulbar üretra, membranöz üretranın 5 cm içindeki segment olarak tanımlanır; üretra, bol ventral süngerimsi doku ile bu kısımda eksantrik olarak uzanır. Distal bulbar üretra, penoskrotal bileşkeye uzanan bitişik segment olarak tanımlanır [140]. Membranöz üretraya doğru uzanan darlıklar, bulbomembranöz striktürler(BMS) olarak adlandırılır.

Penobulbar darlıklar: Bunlar penil üretradan bulbar segmente uzanır ve üretranın uzun segmentlerini tehlikeye atar.

Penobulbar darlıklar ile çok odaklı darlıklar arasındaki farka dikkat edilmelidir. İkincisi, üretranın aynı veya farklı alt bölümünde bulunan ancak aralarında sağlıklı üretra dokusu da bulunan iki veya daha fazla daralmış segment ile tanımlanır. (örneğin, tipik olarak fossa navikularisi ve arada sağlıklı üretra ile penoskrotal bileşkeyi etkileyen TUR prosedürleriyle ilgili iatrojenik darlıklar).

4.1.1.2 Posterior Üretra
Posterior üretra yaklaşık 5 cm uzunluğundadır ve üç farklı segment bulunur [12]:
- Membranöz üretra, üretranın proksimal bulbar ile distal verumontanum arasında ürogenital diyaframı geçen alanıdır.

- Prostatik üretra, proksimal membranöz üretradan başlayıp mesane boynuna kadar uzanan prostat bezinin içinden geçer.
- Mesane boynu, iç üretral sfinkter ile çevrilidir ve prostatik üretra ile mesane arasındaki bağlantıdır. Mesane boynunun stenozu (veya kontraktürü), in situ bir prostat anlamına gelir (örneğin, TURP veya basit prostatektomilerden sonra). Daralma veya obliterasyon bu seviyede ancak bir RP'den sonra ortaya çıkıyorsa, doğru terim VUAD'tır [12].

4.1.2 Kadınlarda

Kadın üretrası yaklaşık 4 cm uzunluğundadır ve hayali olarak üst, orta ve alt kısımlara bölünmüştür [15, 124, 126, 127, 129-131, 136, 138].

4.2 Darlık Kalibrasyonuna Göre

Düşük ve yüksek dereceli darlıkların tanımı tartışmalıdır [141-143]. 3 mm'den küçük bir üretral plak, yüksek dereceli veya sıkı bir darlık olarak kabul edilir [144]. Normal çalışan bir mesanede, üretral lümen çapı 10 Fr'in altına düşene kadar idrar akış hızında azalma olmadığı gösterilmiştir [142].

Tablo 4.1, normal işleyen bir mesaneye sahip erkek hastalar için önerilen bir sınıflandırma sunar. Bu sınıflandırma, bir konsensüs sürecine dayalı olarak EAU Üretral Darlık Paneli tarafından geliştirilmiştir.

Tablo 4.1: Üretral daralma derecesine göre EAU sınıflandırması

Kategori	Tanım	Üretral lümen(Fr)	Derece
0	Görüntülemede normal üretra	-	-
1	Subklinik darlıklar	Üretral daralma ancak > 16 Fr	Düşük
2	Düşük dereceli darlıklar	11-15 Fr	
3	Yüksek dereceli veya akışlı önemli darlıklar	4-10 Fr	Yüksek
4	Neredeyse obliteratif darlıklar	1-3 Fr	
5	Obliteratif darlıklar	No urethral lumen (0 Fr)	

4.3 Transgender Erkek ve Kadında Darlıklar

4.3.1 Trans Kadınlar

MtF cinsiyete uygun ameliyatlardan sonra penil üretra rezeke edilir. Meatal darlıklar, distal bulbar üretra ile neovaginanın birleşim yeri arasında oluşan neomeatusta meydana gelen darlıklar olarak tanımlanır. Diğer segmentler (bulbar ve posterior) biyolojik bir erkekteki ile aynıdır.

4.3.2 Trans Erkekler

FtM cinsiyete uygun ameliyatlardan sonra üretrada dört farklı alan tanımlanabilir [145]:

- Doğal üretra, ameliyat sırasında korunan kadın üretral segmentidir. Mesane boynundan orjinal dış meatusa gider.
- Sabit kısım (pars fixa) veya perineal üretra, orijinal dış meatustan başlayarak doğal üretrayı takip eder. Bu segment lokal dokular, tipik olarak vestibüler mukoza veya ön vajinal mukoza kullanılarak yeniden yapılandırılır. Seyri erkeklerde bulbar üretral segmente benzer, ancak spongiosal doku ile örtülmez.
- Anastomoz kısmı, pars fixa'nın neophallus ile birleştiği alandır.
- Fallik üretra, neophallus veya metoidioplasti içinde yer alan segmenttir ve genellikle deri tüpünden yapılır. Seyri erkeklerde penil üretraya benzer, ancak spongiosal doku ile örtülmez.

5. TANISAL DEĞERLENDİRME

Üretra darlığı hastalığının kapsamlı bir tanısal değerlendirmesi klinik öykü ve muaneyi, idrar tahlilini (+/-kültür), üroflowmetriyi ve işeme sonrası rezidüyü (PVR), radyografiyi ve endoskopiyi kapsar.

5.1 Hasta Hikayesi

Öykü almanın amacı, şiddeti ve süresi, olası etiyoloji, önceki tedaviler, komplikasyonlar, ilişkili sorunlar ve cerrahi sonucu etkileyebilecek hasta faktörlerini içeren semptomları değerlendirmektir.

Üretra darlığı hastalığının klinik görünümü çeşitlidir. Endoskopik olarak doğrulanmış üretra darlığı tanısı olan 611 hastanın retrospektif analizinde, AÜSS en yaygın başvuruydu (%54.3), bunu akut idrar retansiyonu (%22.3), idrar yolu enfeksiyonu (İYE) (%6.1) ve zor kateterizasyon izledi (%4.8) [146]. Anterior üretroplasti yapılan 214 hastanın retrospektif bir çalışmasında, zayıf akım en sık görülen bireysel AÜSS (%49) olarak rapor edilmiştir, bunu eksik boşalma (%27) ve idrar sıklığında artış (%20) izlemiştir [147]. Anterior üretroplasti yapılan 614 hastadan oluşan bir başka retrospektif seri, %73'ünde işeme sonrası damlama mevcut olduğunu bulmuştur [148].

Genitoüriner ağrı yaygın bir özelliktir ve %22.9-71'i etkiler [34, 146]. Ağrı mesanede ve/veya üretrada hissedilebilir, daha şiddetli AÜSS ile ilişkilidir, daha genç erkekler tarafından hissedilme olasılığı daha yüksektir ve çoğu rekonstrüksiyon sonrasında düzelir [34]. Diğer şikayetler arasında püskürtme tarzında işeme (%9), görünür hematüri (%3.1-5), üretral apse/nekrotizan fasiit (%2.3), sıkışma (%14) ve inkontinans (%1-4) bulunur [146, 147].

Etiyolojiyi belirlemek için pelvik, genital veya perineal travma öyküsü, önceki enstrümantasyon, önceki ameliyatlar, ışınlama veya fokal tedaviler ve üretrit hakkında bir sorgulama yapılmalıdır. Önceki cerrahi yaklaşımların/müdahalelerin(örn. dilatasyon) tarihinin belgelenmesi, radyolojik değerlendirmeyi veya yeni cerrahi tedavinin zamanlamasını etkileyeceğinden önemlidir.

Üretral darlık hastalığı olan hastalarda cinsel işlev sorunları yaygındır [149, 150] ve cinsel işlev cerrahi müdahaleden etkilenebilir [151, 152]; bu nedenle erektil ve ejakülasyon fonksiyonunun durumu doğrulanmış araçlar kullanılarak belirlenmeli ve belgelendirilmelidir.

Hastanın performans durumu, tedavi seçimini (küratif veya palyatif) etkileyebileceğinden belirlenmelidir. Geçmiş bir tıbbi öykü, diyabet, immünosupresyon ve sigara gibi doku iyileşmesini etkileyebilecek faktörleri değerlendirmelidir. Ağızdan tütün kullanımı veya tembul yapraklarının çiğnenmesi doku alınacak alanda morbidite riskini artırabilir veya ağız mukozasını kullanım için çok zayıf hale getirebilir. Doku transferi için alternatif kaynakların [153] veya alternatif cerrahi yaklaşımların (örneğin, perineal üretrostomi [PU]) düşünülmesi gerekebileceğinden, oral mukozanın önceden toplanmasına dikkat edilmelidir.

5.2 Fizik Muayene

Abdomen palpe edilebilen mesane varlığı açısından muayene edilmelidir. Herhangi bir suprapubik tüpün yeri, antegrad sistoskopi için potansiyel fayda sağlayacağı için veya bir dilatatörün yerleştirilmesine (onarımı kolaylaştırmak için) olanak vereceği için not edilmelidir [154]. Genital muayenede sünnet derisinin varlığı, meatusun konumu ve boyutu ve ayrıca LS'yi düşündüren herhangi bir yara izi kanıtı not edilmelidir. LS tanısını konfirme etmek için preoperatif biyopsi alınması tedavi yönetimini değiştirecekse yapılabilir. Malignite şüphesi varlığında ise biyopsi gereklidir.

Penil veya perineal fistül varlığı not edilmelidir. Önemli fibrozisi düşündüren endurasyonu değerlendirmek için üretra palpe edilmelidir. Nadiren bir kitle üretral karsinomu işaret edebilir. Üriner semptomların nedeni olabilecek prostat patolojisini değerlendirmek için rektal muayene yapılmalıdır. Posterior üretral darlığı olan hastalarda prostata rektal yapışıklık ve çevre dokuların hareketliliği değerlendirilmelidir [156]. Ağız mukozasının uygunluğu için ağız boşluğu incelenmelidir. BMI ölçümü, uzun süre litotomi pozisyonunda yerleştirildiğinde bacak kompartman sendromu riski daha yüksek olan obez bireyleri belirleyecektir [157]. Bazı hastalarda çözülmemiş ortopedik problemler nedeniyle sınırlı kalça fleksiyonu olabileceğinden, abartılı bir litotomi pozisyonu göz önüne alındığında kalça hareketliliğinin değerlendirilmesi önemlidir [154].

5.2.1 İleri Tanısal Değerlendirme

5.2.1.1 Hasta Tarafından Bildirilen Sonuç Ölçüsü (PROM)

İlk onaylanmış üretral darlık cerrahisi PROM'u (USS-PROM) 2011'de rapor edilmiştir [158]. Bu, Uluslararası İnkontinans Anketi Erkek AÜSS (ICIQ-MLUTS) modülünden türetilen altı AÜSS sorusundan, AÜSS'ye özel bir QoL sorusundan, Peeling işeme tablosundan ve genel sağlıkla ilgili QoL'yi (HRQoL) değerlendirmek için EQ-5D'den oluşur. Ameliyat sonrası anket, genel hasta memnuniyetini değerlendirmek için ek iki soru içerir. Bu PROM diğer birçok dilde (Almanca, İspanyolca, İtalyanca, Felemenkçe, Türkçe, Lehçe, Japonca) doğrulanmıştır ve klinik uygulamalarda olduğu kadar araştırma çalışmalarında da giderek daha fazla kullanılmaktadır. Kuzey Amerika'da başka bir PROM geliştirilme aşamasındadır ancak doğrulama gerektirir [159] (bkz. bölüm 11. Takip).

Kanıt özeti	Kanıt Düzeyi
Spesifik bir üretral striktür cerrahisi hastasının bildirdiği sonuç ölçütü, üretral striktür hastalığı için cerrahi müdahaleden hasta kaynaklı faydanın değerlendirilmesinde psikometrik geçerliliğe sahip bulunmuştur.	2a
Üretra darlığı olan hastalarda cinsel işlev bozukluğu yaygındır ve cinsel işlev, üretra darlığının cerrahi tedavisinden etkilenebilir.	3

Öneriler	Güç derecesi
Üretral striktür hastalığı nedeniyle ameliyat olan erkeklerde semptom şiddetini ve yaşam kalitesi üzerindeki etkisini değerlendirmek için doğrulanmış bir hasta tarafından bildirilen sonuç ölçütü kullanın.	Güçlü
Üretra darlığı hastalığı nedeniyle ameliyat olan erkeklerde cinsel işlevi değerlendirmek için onaylanmış bir araç kullanın.	Güçlü

5.2.1.2 İdrar Analizi ve İdrar Kültürü

İdrar tahlili, AÜSS'li hastaların değerlendirilmesinin önemli bir bileşenidir. Enfeksiyon düşünülüyorsa, tanıyı doğrulamak ve neden olan organizmayı ve antibiyotiklere duyarlılığı belirlemek için idrar kültürü yapılmalıdır. Bakteriüri, perioperatif sepsisi önlemek için cerrahi müdahaleden önce tedavi edilmelidir [160] (bkz. bölüm 10. Perioperatif bakım).

5.2.1.3 Üroflowmetri ve Miksiyon Sonrası Rezidü Tahmini

Uzamış bir plato ile maksimum akış hızında azalma, üretra darlığının neden olduğu konstriktif obstrüksiyonun karakteristik bulgusudur. Bununla birlikte, akış paternlerinin yorumlanması subjektiftir ve striktür tespiti için güvenilir bir tarama aracı olarak kabul edilmez [161]. Bunun üstesinden gelmek için, üroflowmetri parametrelerine dayalı istatistiksel bir model geliştirildi ve üretral darlığı %80-81 duyarlılık ve %77-78 özgüllük ile öngördüğü bulundu [161]. Üroflowmetri, acil mesane drenajı gerektirebilecek üriner retansiyonu olan hastaları belirlemek için genellikle ultrason (US) PVR tahmini ile birlikte kullanılır. Üroflowmetri parametreleri, hastaları izlemek ve tedavi yanıtının değerlendirilmesi için de kullanılabilir (bkz. bölüm 11. Takip).

Üretral darlığı olan hastaların büyük çoğunluğunda ürodinamik çalışmalar endike değildir. Mesane disfonksiyonundan şüphelenilen hastalarda (örneğin, şiddetli depolama AÜSS, ışınlama veya nörolojik hastalık öyküsü), mesane fonksiyonunun değerlendirilmesi cerrahiye karar vermede ve hasta danışmanlığında yardımcı olabilir. Benzer şekilde, akış bozukluğunun veya artan PVR'nin detrusor yetersizliğinden veya akontraktil detrüsörden kaynaklandığına dair endişeler varsa, ürodinamik bir çalışma, hastanın ameliyat sonrası aralıklı self kateterizasyon (ISC) yapması gerekip gerekmediğini tahmin etmeye yardımcı olabilir. Üretral darlık tanısını iyi huylu prostat obstrüksiyonundan ayırt etmek için bulunan tek ürodinamik parametre, obstrüksiyonun konstriktif doğası nedeniyle ilkinde daha düşük olan üretral kapanma basıncıdır. (22.07'ye karşı 28.4 cm H2O, p=0.0039, r=0.61, BPO ya karşı darlık) [162]

Kanıt özeti	Kanıt Düzeyi
İstatistiksel bir model kullanılarak yapılan üroflowmetri paterninin yorumlanmasının üretral striktür hastalığını öngördüğü bulundu	3

Öneri	Güç derecesi
Üretral darlık hastalığından şüphelenilen hastalarda üroflowmetri ve PVR'yi birlikte kullanın.	Güçlü

5.2.1.4 Üretrografi

Retrograd üretrografi (RUG), darlık varlığını, yerini, uzunluğunu ve ilişkili herhangi bir anomaliyi (örneğin, yanlış pasajlar, divertikül) değerlendirmek için tercih edilen radyografik yöntem olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. [163].

RUG'un darlık tanısında bildirilen duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %91 ve %72'dir [164]. Pozitif prediktif değer (PPV) %89 ve negatif prediktif değer (NPV) %76 idi [164]. Çoğu rapor, RUG'un darlık uzunluğunu normalden daha kısa ölçtüğünü ileri sürmektedir [165, 166]. RUG bulgularının ürologlar tarafından yorumlanmasının, bağımsız bir doktor tarafından yapılan değerlendirmeye kıyasla üretral darlık yeri ve uzunluğunu tahmin etmede daha doğru olduğu bulundu [167].

RUG'un sınırlamaları arasında, çoklu distal darlıkların değerlendirilmesi ve yeterli kontrast geçişine izin vermeyecek kadar dar olan darlıkların proksimal kısımlarının değerlendirmesi yer alır. Bir RUG'u voiding sis-

toüretrografi (VCUG) ile birleştirmek, üretranın darlığın proksimalinde yeterli şekilde görüntülenmesine ve (neredeyse) obliteratif darlıklarda darlık uzunluğunun daha doğru değerlendirilmesinde, stenozlarda pelvik kırıklarda üretra yaralanması (PFUI) nedenli açıklığın değerlendirilmesinde faydalı olabilir.[168, 169]. Ek olarak üretrografi, darlığın sadece iki boyutlu bir değerlendirmesini sağlar ve sonuçlar penil gerilme miktarından [170], pelvik rotasyon derecesinden ve hastanın vücut postüründen [171] etkilenebilir. Prosedürün riskleri arasında radyasyona maruz kalma riskine ek olarak enfeksiyon, rahatsızlık [162], kontrastın intravazasyonundan kaynaklanan kontrast reaksiyonu [172] yer alır. Üretrografik klemp cihazları (Brodny, Knutson) mevcuttur ve Foley kateter tekniğini kullanmaktan daha az ağrılı olduğu bulunmuştur [173].

Kanıt özeti	**Kanıt düzeyi**
Retrograd üretrografi, üretra darlığını teşhis etmek ve değerlendirmek için yaygın olarak bulunan ve gerçekleştirmesi kolay bir yöntemdir ancak darlık uzunluğunu olduğundan daha kısa tahmin edebilir.	2a
Tek başına retrograd üretrografi, obliteratif darlıkları veya stenoz darlık uzunluğunu (veya boşluğu) değerlendiremez.	2a
Üretrografik klemp cihazları, Foley kateter tekniğine göre daha az ağrılıdır.	2a

Öneriler	**Güç derecesi**
Rekonstrüktif cerrahi için düşünülen üretral darlık hastalığı olan erkeklerde darlık yeri ve uzunluğunu değerlendirmek için retrograd üretrografi (RUG) yapın.	Güçlü
(Neredeyse)-obliteratif darlıklar, stenozlar ve pelvik kırık üretral yaralanmaları değerlendirmek için RUG ile voiding sistoüretrografiyi birleştirin.	Güçlü
Ağrıyı azaltmak için üretrografik değerlendirme için Foley kateter tekniği yerine klemp cihazları kullanın.	Zayıf

5.2.1.5 Sistoüretroskopi

Sistoüretroskopi, şüpheli bir darlığın doğru görsel tespitine izin verir veya tıkayıcı işeme nedeni olarak bir darlığı ekarte edebilir [164]. Üroflowmetriden ve semptomlardaki değişikliklerden önce üretral lümenin daralmasını saptayabilir [143]. Sistoüretroskopi ayrıca LS veya diğer patolojinin varlığını da değerlendirebilir, ancak çoğu sistoskobun kalibresi çoğu semptomatik darlıktan daha büyük olduğu için genellikle darlık uzunluğunu değerlendiremez [174]. Bunun üstesinden gelmek için daha küçük kalibreli üreteroskopların (6,5 Fr ve 4,5 Fr) kullanımı bildirilmiştir [174]. Bu ayrıca ameliyattan önce mesanenin değerlendirilmesine izin verir ve mesane taşları gibi diğer patolojileri tanımlayabilir. Sistoüretroskopi, RUG'da gözden kaçabilecek proksimal BMS'nin teşhisinde özellikle yararlıdır [175].

PFUI'yi değerlendirmek ve cerrahi yaklaşımı planlamak için suprapubik antegrad sistoskopi ile kombine retrograd üretroskopi kullanılabilir. Kemik spiküllerinin veya diğer anormalliklerin (örn. fistül, taşlar) varlığının belirlenmesine ek olarak defektin uzunluğunun, mesane boynunun yeterliliğinin, mesane boynunun skarlaşmaya katılımının değerlendirilmesine olanak tanır [176]. Kombine retrograd ve antegrad sistoskopinin, PFUI hastalarında kombine retrograd ve antegrad sistoüretrografi ile benzer üretral defekt uzunluğu tahminleri sağladığı, ancak fistülleri, yanlış pasajları ve taşları saptama olasılığının daha yüksek olduğu bulundu [176].

Kanıt özeti	**Kanıt düzeyi**
Sistoüretroskopi, üretra darlığının varlığını güvenilir bir şekilde tespit edecektir.	3
Kombine retrograd üretroskopi ve antegrad sistoskopi, PFUI'li hastalarda fistül, yanlış pasaj ve taş gibi ilişkili anormallikleri belirlemede retrograd ve işeme sistoüretrografisinden daha doğrudur.	3

Öneriler	**Güç derecesi**
Daha fazla bilgi gerekirse görüntülemeye ek olarak sistoüretroskopi yapın.	Zayıf
Daha fazla bilgi gerekirse görüntülemeye ek olarak pelvik kırıklara bağlı üretra yaralanmalarını değerlendirmek için retrograd üretroskopi ve antegrad sistoskopiyi birleştirin.	Zayıf

5.2.1.6 Ultrasonografi

Üretra ultrasonu veya sonoüretrografi (SUG), ön üretral darlık hastalığının invazif olmayan, darlık yerini, uzunluğunu ve ilişkili spongiofibrozisin derecesini üç boyutlu bir değerlendirmesini sağlar [177].

Birkaç çalışma SUG ile RUG ve sistoskopik veya intraoperatif bulguları karşılaştırmıştır. Sonoüretrografinin darlık varlığını teşhis etmede RUG'a kıyasla daha doğru olduğu bulundu [173, 178]. Sonoüretrografinin ayrıca darlık uzunluğunu (intraoperatif bulgularla %94 korelasyon) RUG'dan (intraoperatif bulgularla %59 korelasyon) ($p < 0.001$) daha doğru tahmin ettiği bulunmuştur [166]. Başka bir çalışma benzer bulgular gösterdi ve ameliyat sırasında darlık uzunluğu için en yakın korelasyonun penil üretradaki darlıklar için olduğunu buldu [165]. İntraoperatif sonoüretrografini bulgularının, anterior üretral rekonstrüksiyon uygulanan erkeklerin %19'unda planlanan rekonstrüktif yaklaşımı (ameliyat öncesi retrograd üretrograma dayalı olarak) değiştirdiği de bulunmuştur [171]. Gerçek zamanlı elastografiyi içeren sonoüretrografi, spongiofibrozisin kalitatif ve kantitatif bir değerlendirmesini sağlayabilir [179, 180]. Ameliyat öncesi spongiofibrozis derecesinin değerlendirilmesinin klinik önemi henüz belirlenmemiştir. Sonografik görüntülerin üç boyutlu rekonstrüksiyonu şu anda araştırma aşamasındadır [181].

SUG'un avantajları, ayakta tedavi ortamında uygulanabilmesi, spongiofibrozisin derecesi hakkında bilgi sağlaması ve nispeten düşük maliyetidir [177]. Tekniğin sınırlamaları arasında bulbar üretradaki darlıkların tespiti için daha düşük hassasiyet, operatör bağımlılığı ve intraüretral anestezi gerektiren üretral distansiyon ihtiyacı yer alır. Sonoüretrografi, US kullanımında özel eğitim gerektirir ve şu anda yaygın olarak kullanılmamaktadır.

Tablo 5.1: Diğer modaliteler ve cerrahi bulgularla karşılaştırıldığında sonüretrografinin tanısal doğruluğu

Study	N	Çalışılan üretra segmenti	Karşılaştırıcı	SUG'un doğruluğu		
				Tanı	Yer	Uzunluk
Berne-Mestre ve ark 2018 [173]	113	Anterior ve posterior	RUG, VCUG, cerrahi bulgular	SUG RUG'dan daha doğru ($p < 0.05$)	-	-
Ravikumar *ve ark. 2014* [178]	40	Anterior ve posterior	RUG, VCUG, cerrahi bulgular	Anterior: SUG 100% sensitiv, 100% spesifik Posterior: SUG 75% sensitivit, 50% spesifik.	-	-
Kalabhavi *ve ark. 2018* [166]	30	Anterior	RUG, cerrahi bulgular	-	-	-
Krukowski *ve ark. 2018* [165]	66	Anterior	RUG, cerrahi bulgular	-	-	-

N = hasta sayısı; RUG = retrograd üretrografi; SUG = sonoüretrografi; VCUG = işeme sistoüretrogramı.

5.2.1.7 Manyetik Rezonans Görüntüleme

PFUI'leri, posterior üretral stenozları ve anterior üretral darlıkları görüntülemek için manyetik rezonans görüntüleme (MRI) kullanılmıştır.

Birkaç çalışma MRG üretrogramını RUG ve intraoperatif bulgularla karşılaştırmıştır. Manyetik rezonans görüntüleme üretrogramının, anterior üretral darlıklarda darlık bölgesini saptamada RUG kadar doğru olduğu bulundu [182]. Darlık uzunluğu açısından, hem MRG üretrogramı hem de RUG, intraoperatif bulgularla güvenilir bir şekilde ilişkiliydi [182]. Öte yandan, ön üretral darlıkları olan hastalarla ilgili daha ileri bir çalışma, MRG üretrogram darlığı uzunluğunun cerrahi bulgularla RUG'a göre daha yakından ilişkili olduğunu bulmuştur [183].

Anterior üretral darlıklar ve posterior üretral darlıklardan oluşan karma bir grupta, MRG üretrogramı, darlıkların teşhisinde kombine RUG ve sonoüretrografi (duyarlılık = %100, özgüllük = %91,7) kadar doğruydu (duyarlılık = %100, özgüllük = %91,7) [184]. Darlık uzunluğunun ölçümünde anlamlı bir fark yoktu [184]. Posterior üretral stenozu olan hastalarla ilgili başka bir çalışmada, stenoz uzunluğunun MRG tahmini, RUG'a kıyasla operatif bulgularla daha yakından ilişkilidir [185]. PFUI'li hastalarda, pubo-üretral güdük açısının (pubisin uzun ekseni ile proksimal üretral güdük distal ucu ile inferior pubik ramusun alt sınırı arasındaki çizgi arasındaki açı) MRI ölçümü, çok değişkenli analizde ayrıntılı bir yaklaşımı öngördü [186].

MRG ayrıca divertikül, tümör, fistül ve taş gibi ilişkili patolojileri de teşhis etmede daha doğru olduğu bulundu [184]. Prostat kanseri için radyoterapi sonrası üriner sistem ve simfizis pubis arasındaki fistül vakalarında, fistül yolu MRG'de açıkça gösterilebilir [187]. Bilgisayarlı tomografi (BT) dahil olmak üzere diğer görüntüleme modaliteleri, traktı tanımlamada başarısız olabilir ve cerrahi eksizyon yerine antibiyotiklerle tedavi edilebilecek pubik kemiğinin izole osteomiyeliti olarak yanlış teşhis edilebilir [187].

MRG'nin ana avantajı, prosedürün maliyeti ve görüntülerin yorumlanmasındaki daha büyük karmaşıklık ile karşılanan daha fazla anatomik detaydır. Teknik rutin durumlar için yaygın olarak kullanılmaz, ancak hasta yönetimini değiştirebilecek ilişkili patolojilerin teşhisinde yardımcı olabilir.

Tablo 5.2: Diğer modaliteler ve cerrahi bulgularla karşılaştırıldığında MRG'nin tanısal doğruluğu

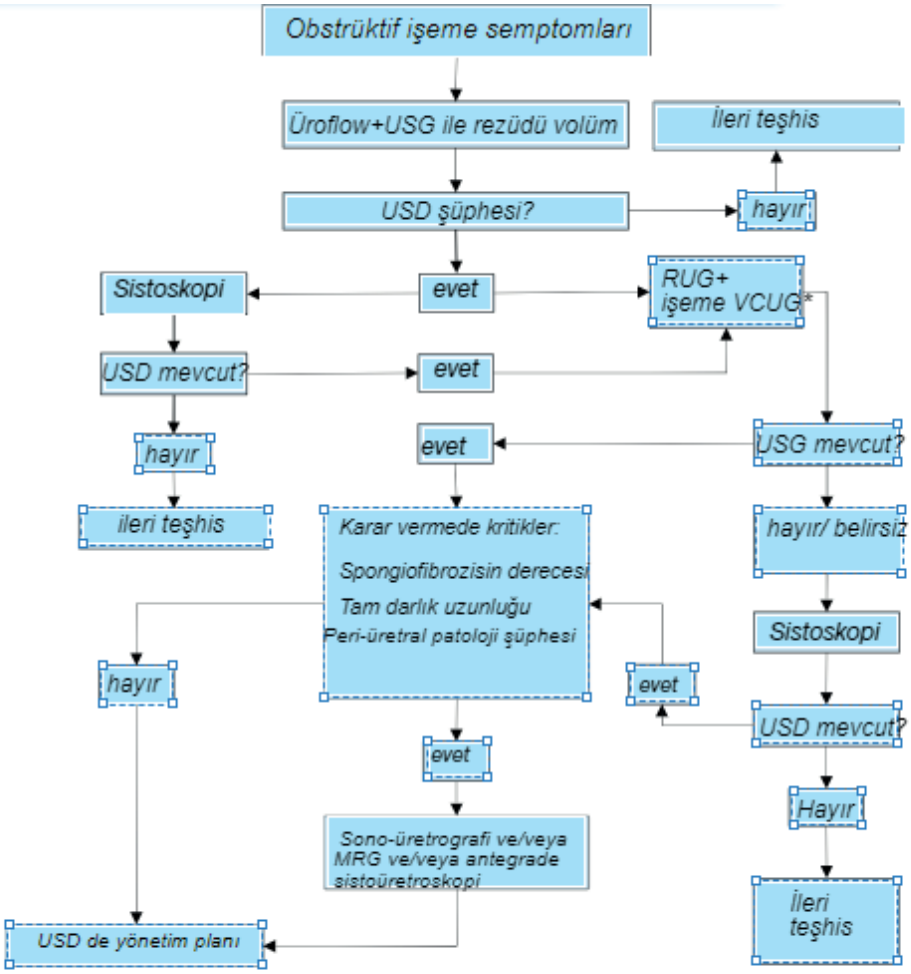
Çalışma	N	Çalışılan üretra segmenti	Karşılaştırıcı	SUG'un doğruluğu		
				Tanı	Yer	Uzunluk
Murugesan *ve ark. 2018* [182]	32	Anterior	RUG, Cerrahi bulgular	MRI ve RUG eşdeğer (100% sensitiv, 100% spesifik)	-	-
Fath El-Bab *ve ark. 2015* [183]	20	Anterior	RUG, Cerrahi bulgular		-	MRG, RUG'dan daha doğru.
El-Ghar ve *ark. 2010* [184]	30	Anterior ve posterior	RUG + SUG, Cerrahi bulgular	MRI ve RUG eşdeğer (100% sensitiv, 91.7% spesifik)	-	MRI ve RUG eşdeğeri.
Oh ve ark. 2010 [185]	25	Posterior	RUG + SUG, Cerrahi bulgular	-	-	MRG, RUG + VCUG'dan daha doğru

MRI = manyetik rezonans görüntüleme; n = hasta sayısı; RUG = retrograd üretrografi; SUG = sonoüretrografi; VCUG = işeme sistoüretrogramı.

Kanıt özeti	Kanıt düzeyi
Manyetik rezonans görüntüleme posterior üretral darlıkların uzunluğunu belirlemede retrograd üretrografiden ve voiding sistoüretrografiden daha doğrudur ve divertikül, fistül gibi diğer ilişkili patolojileri saptayabilir.	2a

Öneri	Güç derecesi
Posterior üretral stenozda yardımcı bir test olarak manyetik rezonans görüntüleme üretrografisini düşünün.	Güçlü

Şekil 5.1: Şüpheli üretral darlık hastalığı olan hastaların tanı akış şeması



*Tama yakın tıkalı striktür ve stenozlarda VCUG kullan.
MRI = Manyetik rezonans görüntüleme; RUG = retrograde üretrografi, USD = üretral striktür hastalığı; VCUG = işeme sistogramı

6. ERKEKLERDE HASTALIK YÖNETİMİ

6.1 Konservatif Seçenekler

6.1.1 Gözlem

Diğer darlıklarda (> 10 Fr) ve asemptomatik hastalarda tanı sıklıkla başka nedenlerle yapılan ürolojik muayenede (örneğin sistoskopi, üretral kateterizasyon ihtiyacı tesadüfen konur [142]. Purohit ve ark., 42 subklinik, tesadüfen karşılaşılan darlıkların (> 16 Fr) gözlemini ve tekrarlanan sistoskopik değerlendirmesini gerçekleştirmiştir. 23 aylık medyan takipten sonra, sadece beş (%12) darlık düşük dereceli darlığa (11-15 Fr) ilerledi. Hiçbir hastada semptom gelişmedi ve hiçbirinde cerrahi müdahale gerekmedi [142]. Bu darlıkların uzun vadeli gelişimine dair hiçbir kanıt olmamasına rağmen, bu hastalar gözlem için adaydır.

Üretroplasti sonrası bir dizi anatomik darlık nüksü (< 16 Fr) gelişen hastaların sadece %65'i semptomatikti [143]. Bazı asemptomatik hastaları, ilk üretroplastileri sonrası ileri derecede iyileşme sağladıklarından, ek müdahaleyi reddettiler. Bu hastalar fonksiyonel "başarı" olarak kabul edildi [143]. Travma ve Ürolojik Rekonstrüktif Cerrahlar Birliğinin çok merkezli bir çalışmasında, sistoskopik nüks ile daha ileri müdahale ihtiyacı arasında önemli bir farklılık gözlemlenmiştir [141]. Büyük kalibreli (> 16 Fr) nüksü olan hastalarda bir ve iki yıllık müdahale ihtiyacı sırasıyla %4 ve %12 idi. Küçük kalibreli (< 16 Fr) nüksü olan hastalarda bir ve iki yıllık müdahale ihtiyacı oranı %41 ve %49 idi. Müdahaleye ihtiyaç duyan hastalarda, klinik semptomlar ve rahatsızlık

düşündüren daha zayıf PROM'lar vardı. Müdahale edilmeyen nükslü hastalarda uzun süreli komplikasyonlar hakkında bilgi yoktur. Asemptomatik darlık nüksü durumunda müdahale etmemek ve düzenli takip yapmak bir seçenek olabilir.

Hastalar rahatsızlıklarını ve semptomlarını farklı yollarla (içmemek, sosyal kaçınma) gizleyebileceklerini akılda tutup, bir süre sonra gizleyemeyecek duruma gelince tıbbi yardım arayabilecekleri için "asemptomatik" darlık (nüks) terimi kullanımında dikkatli olunmalıdır [188].

6.1.2 ***Suprapubik Kateter***

Radyasyona bağlı üretra darlık hastaları, rekonstrüksiyon sonrası da iyileşmeleri de zor olacağından tedavi edilmesi zor bir popülasyondur [189]. Fuchs ve ark., radyasyona bağlı izole BMS için başlangıçta suprapubik diversiyon ile tedavi edilen 75 hastayı değerlendirdi [190]. Sadece %51'i ortalama 25 aylık bir takip döneminden sonra üretroplasti yaptırmaya karar verdi. Kronik suprapubik kateteri olan hastalar ile üretroplasti yapılan hastalar arasında genel performans durumu açısından anlamlı bir fark olmamasına rağmen, suprapubik kateterle kalan hastalar düşük performans skoru olanlardır. Eşlik eden stres üriner inkontinansı (SUI) olan hastaların %61'inde SUI düzeldiği için suprapubik kateterlerini daha sık tutmayı tercih ettiler. Öte yandan, suprapubik kateteri tutan hastaların %27'sinde kateterle ilgili komplikasyonlar görülmüştür. Suprapubik kateter ile kalan hastaların %30'unda ileal konduit ile üriner diversiyon yapılırken üretroplasti yapılan hastaların sadece %8'inde üriner diversiyon yapıldı.

Suprapubik kateter, komplikasyonlarını kabul ettikten sonra, ameliyat edilemeyecek durumda olan veya üretral cerrahiyi (ileri tedaviyi) istemeyen hastalarda da bir seçnektir [191].

Kanıt özeti	**Kanıt düzeyi**
Asempomatik, tesadüfen fark edilmiş (>16 fr) darlıkları olan hastalar düşük progresyona ve semptom geliştirme riskine sahiptir.	3
Radyasyona bağlı bulbomembranöz striktür geliştiren hastalara, başlangıçta suprapubik kateter takılırsa sadece yarısına üretroplasti yapılacaktır.	3

Öneriler	**Güç derecesi**
Asemptomatik tesadüfi (> 16 Fr) darlıkları olan hastalara müdahale etmeyin.	Zayıf
Radyasyona bağlı bulbomembranöz striktürlerde ve/veya düşük performans durumu olan hastalarda uzun süreli suprapubik kateter düşünün.	Zayıf

6.2 Erkeklerde Anterior Üretral Darlıklarında Endoskopik Tedavi

Darlıkların çoğunu az invaziv ve daha az zaman alıcı yöntemlerle tedavi etme isteği, özellikle uzman cerrahların bulunmadığı veya hastaların daha pragmatik ve hemen bir çözüm tercih ettiği durumlarda bariz faydalar sağlar.

6.2.1 ***Direkt Görüş Altında İnternal Üretrotomi***

Çağdaş uygulamada, direk görüş altında internal üretrotomi (DVIU) genellikle üretra darlıklarının birinci basamak tedavisi olarak gerçekleştirilir [192]. Kaynakları iyi olan ülkelerde genellikle genel veya spinal anestezi altında yapılır, ancak sedasyonlu veya sedasyonsuz lokal anestezi altında iyi tolere edildiği gösterilmiştir [193-195].

6.2.1.1 "Soğuk Bıçak" İnternal Üretrotomi Endikasyonları

6.2.1.1.1 Primer Darlık Tedavisinde İnternal Üretrotomi

Steenkamp ve ark., üretranın tüm lokasyonlarında görünürde karşılaştırılabilir obliteratif olmayan darlıkları olan 210 hastayı, günübirlik olarak lokal anestezi ile DVIU'ya karşı filiform dilatasyonla karşılaştırmak için randomize etti [196]. Hastalar 3, 6, 9, 12, 24, 36 ve 48.aylarda toplamda yedi kontrole çağrıldı ve RUG çekilerek nesnel verileri toplandı. Bu benzersiz çalışma, üretral dilatasyonun DVIU kadar etkili olduğunu ancak darlık uzunluğu artınca her iki prosedürün de daha az etkili olduğunu göstermiştir (bkz. bölüm 6.2.1.1.3.1).

2012'deki bir Cochrane incelemesi, anterior üretrada DVIU (veya dilatasyon) ile üretroplastiyi karşılaştıran tek bir prospektif RKÇ belirleyemedi [197]. O zamandan beri, Açık Üretroplasti ve Endoskopik Üretrotominin (OPEN) randomize açık etiketli üstünlük çalışması, açık üretroplasti ve DVIU arasında tekrarlayan bulbar darlığı olan hastaları ileriye dönük olarak randomize etti, ancak bu, birincil tedavi olarak değil, yalnızca tekrarlayan bulbar darlıklı hastalar içindi [198] (bkz. bölüm 6.2.1.1.2). Bulbar darlığı olan erkek çocuklarda retrospektif bir kohort serisi, DVIU için %53 ve üretroplasti için %80 açıklık oranı bildirmiştir. Bu çalışmada hiçbir istatistiksel analiz yapılmadı ve her iki kohortta da darlık uzunluğu hakkında hiçbir bilgi mevcut değildi, bu da doğrudan karşılaştırmayı tehlikeli hale getirmektedir. [199].

Açıklık oranları, minimum bir yıllık takip süresi olan retrospektif kohort çalışmalarında DVIU'dan sonra (ağırlıklı olarak önceden üretroplasti yapılmamış) %8 ile %77 arasında önemli ölçüde değişmektedir [69, 199-208] (Tablo 6.1). Çoğu seride nüks için medyan süre on iki aydan azdı [69, 200-202, 204-206]. Açıklık oranındaki bu büyük değişkenlik, kısmen darlıkların heterojen doğası ve yazarlar tarafından bu serilerde kullanılan çeşitli açıklık tanımları ile açıklanabilir. DVIU endikasyonunda başarılı bir sonuç için prognostik olan, darlıkların çeşitli özellikleridir.

Tablo 6.1: Minimum takip > 12 ay olan serilerde DVIU sonuçları

Çalışma	N	Yaş (yıl)	Takip (ay)	Yer	Uzunluk (cm)	Önceki müdahaleler	TTR (ay)	Açıklık oranı (%)
Santucci *ve ark. [200]*	76	53 (aralık: 17-100)	18 (aralık: 1-30)	Bulbar: 37 (49%)	1.5 (0.2-5)	Primer: 100%	7	8
				Penile: 4 (5%)				
				Penobulbar: 1 (1%)				
				Bilinmeyen: 34 (45%)				
Pansadoro *ve ark. [201]*	224	62 (aralık: 11-90)	98 (aralık: 60-216)	Bulbar: 142 (63%)	1.6 (0.1-6.5)	Primer: 88%	< 12 56%	32
				Penile: 37 (17%)				
				Penobulbar: 45 (20%)		Rekürren: 12%	-	-
Al Taweel *ve ark. [204]*	301	37 (aralık: 17-82)	36	Bulbar: 227 (75%)	1.3 (0.4-4.2)	Primer: 47%	10	8.3
				Penile: 50 (17%)				
				Penobulbar: 24 (8%)		Rekürren: 53%	-	-
Barbagli *ve ark. [203]*	136	37 (IQR: 25-48)	55 (aralık: 36-92)	Bulbar: 100%	1-2 cm: 45%	Primer: 100%	25	57
					2-3 cm: 40%			
					3-4 cm: 15%			
Kluthveark. [202]	128	64 (SD: 16)	16 (IQR:6-43)	Penile: 15 (12)	NR	Primer: 66%	8	52
				Bulbar: 112 (88)				
				Bilinmeyen: 1 (1%)		Rekürren: 34%	-	-
Pal ve ark. [205]	186	39 (SD:15)	1st DVIU: 58 (SD: 15)	bulbar: 100%	NR	Primer: 69%	8.5	1st DVIU: 30
			2nd DVIU: 56 (SD: 15)			Rekürren:31%	-	2nd DVIU: 23
			3rd DVIU: 45 (SD: 15)					3rd DVIU: 13
Diamond *ve ark. [199]*	53	14	30 (aralık: 6-64)	bulbar: 100%	NR	Primer: 100%	23	53%
Launonen *ve ark. [206]*	34	6 (aralık: 0-16)	79 (aralık: 7-209)	Bulbar: 74%	≤ 2 cm: 85%	Primer: 100%	4	26%
				Penile: 21%	> 2 cm: 15%			
				Penobubar: 6%	-			
Redon-Galvez *ve ark. [207]*	67	57 (aralık: 15-91)	40 (aralık: 12-120)	Penile:9%	≤ 1 cm: 82%	Primer: 90%	< 24	63%
				Bulbar: 64%	> 1 cm: 18%	Tekrarlayan: 10%		-
				VUA: 21%				
				Membranous: 6%				
Harraz *ve ark. [208]*	430	50 (SD: 15)	29 (aralık: 3-132)	Bulbar: 100%	< 2 cm	NR, önceki üretroplastiler dahil edilmedi	NR	58%
Yürük *ve ark. [69]*	193	65 (SD: 13)	36 (SD: 12)	Bulbar: 100%	< 1 cm: 140 (73%)	0%	87% rekürrens ≤ 3	77%
					1-2 cm: 21 (11%)		100% rekürrens ≤ 6	-
					2-3 cm: 32 (17%)			

DVIU = Direk görüş altında internal üretrotomi; IQR =Çeyrekler arası aralık ; N = hasta sayısı; NR = rapor edilmemiş SD = standart sapma; TTR =rekürrens zamanı

6.2.1.1.2 Rekürren Darlıklar ve Başarısız Üretroplasti Operasyonları Sonrası Salvaj Tedavi Olarak İnternal Üretrotomi

OPEN çalışmasında, daha önce en az bir kere başarısız müdahale geçirmiş olmak (endoskopik üretrotomi, üretral dilatasyon, üretroplasti), tekrarlayan darlık olarak tanımlandı [209]. Önceki müdahale ağırlıklı olarak DVIU idi. Yetersiz katılıma rağmen, 24 aylık bir çalışma protokolünde 108 ve 112 hasta sırasıyla üretroplasti ve DVIU'ya randomize edildi. Her iki grup da müdahaleden sonra işeme skoru semptomlarında benzer bir iyileşme gösterdi. Bununla birlikte, üretroplasti uygulanan hastaların, üretrotomi uygulananlara kıyasla maksimum idrar akışlarında > 10 ml/s'lik bir iyileşme sağlama olasılığı 2.6 daha yüksekti (p=0.001) [209]. Yeniden müdahale ihtiyacı, üretroplasti ve DVIU vakalarının sırasıyla %13.8'inde ve %25.9'unda gözlemlendi ve bu da üretroplasti ile yeniden müdahale için %48 daha düşük riskle sonuçlandı (HR: 0.52; %95 GA: 0.31-0.89; p= 0.017) [209]. Ek olarak, self dilatasyon yeniden müdahale olarak kabul edilmedi [209]. Direkt görüş internal üretrotomi, üretroplasti sonrası tekrarlayan darlıklarda kurtarma tedavisi olarak da kullanılır. Brown ve ark., eksizyon ve primer anastomoz (EPA), bukkal mukoza greft (BMG) üretroplastisi ve penil deri grefti üretroplastisinden sonra darlık nüksü (ortalama uzunluk: 4 cm; aralık: 1.5-7 cm) için DVIU kullanmıştır [210]. Tek bir DVIU sonrası 37 vakanın 13'ünde (%35) açıklık elde edildi. Serbest greft üretroplastisinden (FGU) sonra, greftin distal veya proksimal ucunda kısa, peçe benzeri bir darlık (veya "diyafram") gelişebilir. Rosenbaum ve ark., BMG üretroplastisinden sonra kısa (< 1 cm), peçe benzeri darlığı olan 43 hastadan oluşan seçilmiş bir kohort çalışmasında hastalara DVIU uygulamıştır. [211]. Ortalama on iki aylık takip sonunda açık kalma oranı %51 idi. Farrell ve ark., bulbar üretroplasti (teknik hakkında bilgi yok) yapılan 17 hastanın gelişen kısa bir segmentteki (median 2 cm; interquartile range [IQR] 1-2.5 cm) darlıkları için DVİU ile birlikte mitomisin C (MMC) uyguladı ve bu hastaların 12'sinde (71%) açıklık sağlandı.

6.2.1.1.3 'Soğuk Bıçak' İnternal Üretrotomide Başarısızlık Belirteçleri

Birkaç grup, hangi hastalarda ilk tedavinin başarısızlığa uğrama olasılığının daha yüksek olduğunu tahmin etmek için prognostik faktörleri belirlemeye çalıştı (Tablo 6.2).

6.2.1.1.3.1 Striktür Uzunluğu

Birkaç seride striktür uzunluğu nüks için önemli bir prediktif faktör olarak tanımlanmıştır. Bulbar darlıklar için Pansadoro ve ark., < 1 cm ve > 1 cm striktür için sırasıyla %71 ve %18 açıklık oranı bulmuşlardır (p < 0.001) [201]. Al Taweel ve ark.'nın serisinde, striktür > 1 cm olan ve açıklık sağlandıktan sonra tekrar darlık gelişmeyen hiçbir hastada yoktu, oysa bu, < 1 cm'lik striktürler için %27 idi (p < 0.001) [204]. Barbagli ve ark. 1-2 cm, 2-3 cm ve 3-4 cm striktürler için sırasıyla %71, %51 ve %39'luk tahmini beş yıllık açıklık oranı bildirmiştir (p < 0.00001) [203]. Pal ve ark., > 1 cm striktürler durumunda açıklık olmadığını bildirmiştir [205]. Steenkamp ve ark. prospektif çalışmalarında, striktür uzunluğundaki her 1 cm'lik artış için nüks riskinin 1.22 (%95 GA: 1.05-1.43) arttığını bildirmişlerdir [196]. Pediatrik bir seride, > 2 cm striktürler için %0 açıklık oranı elde edilmiştir [206]. Redon-Galvez ve ark., > 1 cm striktürlerde %25 açıklık oranı bildirirken, < 1 cm striktürlerde %71 açıklık oranı bildirmiştir (p=0,006). Bu fark, darlık konumu için ayarlandığında çok değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı kalmıştır (HR: 1.75; p=0.025) [207]. Vaka serilerinin bir sistemik derlemesinde, 1 cm'den küçük ve daha büyük striktürler için sırasıyla %71.2'ye karşı %23.2'lik bir ağırlıklı ortalama açıklık oranı hesaplanmıştır (p < 0.0001) [213].

6.2.1.1.3.2 Striktür Kalibrasyonu

Pansadoro ve ark., kalibrede 15 Fr'den büyük ve daha düşük striktürler için sırasıyla %69 ve %34'lük bir açıklık oranı bildirmiştir (p < 0.001) [201]. Üretral kalibrenin belirteci olarak ameliyat öncesi maksimum idrar akışını (pQmax) kullanan Barbagli ve ark., hastaları üç gruba ayırdı (pQmax < 5 vs. 5-8 vs. > 8 ml/s) ve tahmini olarak beş- yıllık açıklık oranı sırasıyla %31' %53' ve %83 olarak buldu(p < 0,00001). Yine bu çalışmada pQmax'ın önemi çok değişkenli analizde doğrulanmıştır [198]. Kluth ve diğerleri, pQmax'ın DVIU sonucu üzerindeki önemini doğrulayamamıştır [202].

6.2.1.1.3.3 Striktür Sayısı

Pansodoro ve ark, hem bulbarda (%18 vs. %50; p < 0,001) hem de penil üretrada (8% vs. 35%; p=0.013) tek bir darlık ile karşılaştırıldığında, çoklu darlıklarda DVIU yapıldığında daha düşük açıklık oranları bulmuşlardır [201]. Pal ve ark., çoklu darlıklar durumunda %0 açıklık oranı bildirirken, bu oran tek bir darlık için %35 idi (p=0.03)[205].

6.2.1.1.3.4 Striktür Etiyolojisi

Harraz ve arkadaşları, idiyopatik darlık etiyolojisini başarısızlık için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımladı (HR: 3.11; p=0.035) [208]. Öte yandan, darlık etiyolojisi diğer birçok seride öngörücü bir faktör değildir [201, 205, 206].

6.2.1.1.3.5 Striktür Yeri

Birkaç seri, penil striktür veya penobulbar striktürlere kıyasla bulbar striktürler için daha iyi bir açıklık oranı bildirmiştir [196, 201, 204]. Kluth ve ark., bağımsız bir prognostik faktör olarak darlık yerini tanımlayamamışlardır, ancak çalışmadaki hastaların sadece %12'sinde penil üretrada darlık vardır [202].

6.2.1.1.3.6 Önceki Müdahaleler

Pansodoro ve ark, [201], Al Taweel ve ark, [204] ve Heyns ve ark., [214] önceki iki veya daha fazla başarısız DVIU'dan sonra %0 açıklık oranı buldular, oysa bu Santucci ve ark, [200] ve Launonen ve ark,[206] serilerinde önceki üç ve dört başarısız DVIU sonra açıklık oranını %0 olarak buldular. Kluth ve ark, sekonder DVIU'yu striktür nüksü için bağımsız bir risk faktörü olarak için tanımladı (HR=1.78; %95 GA: 1.05-3.03; p=0.032) [202]. Pal ve ark., 2. veya 3. DVIU'ya kıyasla 1. DVIU'dan sonra önemli ölçüde daha iyi açıklık oranları buldular. [205].

6.2.1.1.3.7 Diğer Faktörler

İki seri, bağımsız öngörücü faktör olarak, yaşı, diyabeti, hipertansiyonu, obeziteyi ve sigarayı tanımlayamamıştır 202, 203]. Ancak, Harraz ve ark., ileri yaşın ve obezitenin DVIU sonrası başarısızlığın bağımsız öngörücüleri olduğunu belirlemiştir [208].

İyi tasarlanmış, yeterli güce sahip çok merkezli çalışmaların yokluğunda, üretra darlığı olan erkeklerde hangi klinik faktörlerin DVIU başarısızlığını öngördüğü sorusuna cevap vermek zordur. Bununla birlikte, yukarıda değerlendirilen ve fikir birliği makaleleri [215-217] tarafından daha fazla desteklenen öngörücülere dayanarak, en iyi adayların tek, kısa (en fazla 2 cm) bulbar darlığı olan daha önce tedavi edilmemiş hastalar olduğu özetlenebilir. Seçilmiş bir hasta grubunda (n=60), minimum beş yıllık takip süresi olan tek, kısa, primer bulbar striktür için %77'lik bir açıklık oranı bildirilmiştir [201]. Bu, tahmini beş yıllık açıklık oranının %71 olduğu, tedavi edilmemiş kısa (1-2 cm) bulbar üretral darlıkları olan daha çağdaş bir hasta kohortu tarafından doğrulanmıştır [203].

Tablo 6.2: Direkt görüş internal üretrotomi sonrası üretral açıklık için öngörücüler

Yazar	Yer	Uzunluk	Kalibrasyon	Çokluk	Önceki DVIU
Pansodoro ve ark. [201]	Penile: 16%	< 1 cm: 71%	< 15 Fr: 34%	Tekli: 50%	Yok: 36%
	Penobulbar: 11%	> 1 cm: 18%	> 15 Fr: 69%	Çoklu: 16%	1: 6%
	Bulbar: 42%	-	-	-	> 1: 0%
Steenkamp ve ark. [196] / Heyns [214]	Nüks yönünden RR(rölatif risk) penile vs. bulbar: 1.85 (95% CI: 0.94 to 3.67, p = 0.077)	< 2 cm: 60% (@12 ay)	NR	NR	Yok: 50-60% (@48 ay)
	-	2-4 cm: 50% (@12m)	-	-	1: 0-40% (@48 ay)
	-	> 4 cm: 20% (@12 ay)	-	-	2: 0% (@24 ay)
Santucci ve ark. [200]	NR	NR	NR	NR	0: 8%
	-	-	-	-	1: 6%
	-	-	-	-	2: 9%
	-	-	-	-	> 2: 0%
Al Taweel ve ark. [204]	Bulbar: 11%	< 1 cm: 27%	NR	NR	0: 12.1%
	Penile: 0%	1-2 cm: 0%	-	-	1: 7.9%
	Penobulbar: 0%	> 2 cm: 0%	-	-	> 1: 0%
Barbagli ve ark. [203]	NA	1-2 cm: 71% (@60 ay)	pQ_{max} < 5 ml/s: 31%	NA	0: 62%
	-	2-3 cm: 51% (@60 ay)	pQ_{max} 5-8 ml/s: 53%	-	1: 37%
	-	3-4 cm: 39% (@60 ay)	pQ_{max} > 8 ml/s: 83%	-	-
Kluth ve ark. [202]	Lokasyon öngörücü değil	*NR*	pQ_{max} öngörücü değil	NR	0: 60%
	-	-	-	-	≥ 1: 39%
Pal ve ark. [205]	NA	< 1 cm: 45%	NR	Tekli: 35%	0: 30%
	-	1-1.5 cm: 0%	-	Çoklu: 0%	1: 23%
	-	> 1.5 cm: 0%	-	-	2: 13%

Launonen [206]	Bulbar: 76%*	< 2 cm: 83%*	NR	NR	0: 26%
	Penile: 71%*	> 2 cm: 0%*	-	-	1: 33%
	-	-	-	-	2: 26%
	-	-	-	-	3: 11%
	-	-	-	-	4: 0%
Redon-Galvez [207]	NR	≤ 1 cm: 71%	NR	NR	NR
	-	> 1 cm: 25%	-	-	-

DVIU = Direk görüş altında internal üretrotomi; NA = uygulanabilir değil; NR = rapor edilmemiş; pQmax = pre-operative maksimum idrar akışı.
**açıklık oranları tekrarlayan tedavilerden sonra rapor edildi.*

6.2.1.2 "Sıcak Bıçak" Direkt Görüş İnternal Üretrotomi Endikasyonları

6.2.1.2.1 Lazer Üretrotomi

Neodimyum:YAG, Argon, Holmium:YAG, Potasyum titanil fosfat (KTP) ve Tm:Yag dahil olmak üzere ürolojik uygulamalar için mevcut olan lazerler üretra darlıklarının tedavisinde kullanılmıştır. Bir SR, lazer üretrotomi ile "soğuk bıçak" üretrotomisini karşılaştıran dört RKÇ tanımladı. Tüm çalışmalar kısa vadeli sonuç değerlendirmesi ile sınırlandırılmıştır ve bu dört çalışmanın hiçbiri sonuçları striktürün konumuna göre belirlememiştir. Bu çalışmalardan ikisi, spesifik nüks oranları bildirmiştir ve meta-analiz, nüks için sırasıyla üç, altı ve on iki ay sonra lazer üretrotomi lehine 0.55 (95% CI: 0.18-1.66; p=0.29), 0.39 (95% CI: 0.19-0.81; p=0.01) ve 0.44'lük (95% CI: 0.26-0.75; p=0.003) bir RR göstermiştir [218]. Jin ve ark., lazer üretrotomi veya "soğuk bıçak" DVIU [213] ile ilgili 44 vaka serisini içeren bir SR gerçekleştirdi. Bu SR'ye lazer üretrotomi hakkında ondokuz makale ve "soğuk bıçak" DVIU hakkında 25 makale dahildir. Genel ağırlıklı ortalama striktürsüz oran lazer üretrotomiye kıyasla "soğuk bıçak" DVIU'da sırasıyla %74,9 (371/495) ve %68,5 (1874/2735) idi (p=0,004). İstatistiksel olarak anlamlı olmasına rağmen, heterojenlik ve takip süresi hakkında ayrıntılı bilgi verilmemesi nedeniyle sonuçlar dikkatle yorumlanmalıdır. Spesifik olarak ilk DVIU'ya bakıldığında, lazer ve "soğuk bıçak" DVIU sırasıyla %58.6 ve %42.7'lik darlıksız bir oran elde edildi ve fark artık istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.09). Bulbar üretrada, lazer ve "soğuk bıçak" DVIU, sırasıyla %52,9 ve %60 darlıksızlık oranı elde edildi.(p=0,66) [213].

Bu SR'nin yayınlanmasından sonra, EAU Kılavuz Paneli kapsam araştırması iki ek RCT [219, 220] ve bir geriye dönük kohort serisi [221] tanımladı. Yenice ve ark., RKÇ'sinde, birincil bulbar darlığı olan hastalar ya "soğuk bıçak" DVIU (n=29) ya da holmium:YAG lazer üretrotomiye (n=34) randomize edilmiştir. On iki aylık takipten sonra açıklık oranında anlamlı bir fark saptanmadı ("soğuk bıçak" DVIU için %79 ve lazer üretrotomi için %68, p=0,3) [220]. Chen ve ark., RCT'lerinde, "soğuk bıçak" (n=22) DVIU'ya kıyasla lazerle bir yıl sonra (n=24) daha iyi bir açıklık oranı bildirmiştir (sırasıyla %18'e karşı %88; p < 0.05). Ancak, iki yıl sonra lazerin faydası ortadan kalktı ve beş yıl sonra her iki teknik de düşük açıklık oranı gösterdi: "soğuk bıçak" DVIU için %9 ve lazer DVIU için %12 (p > 0.05) [219]. Bu RKÇ'lerin her ikisinde de, "soğuk bıçak" DVIU [219, 220] ile karşılaştırıldığında lazer DVIU ile operasyon süresi biraz ama önemli ölçüde daha uzundur. Holzhauer ve ark., lazer (n=65) DVIU ile "soğuk bıçak" (n=127) ile retrospektif karşılaştırmalı bir çalışmada sırasıyla ortalama on altı ve on sekiz takipte değerlendirildi. "Soğuk bıçak" DVIU için %42 açıklık oranlarına karşılık lazer DVIU için %31'lik açıklık oranları bildirdiler (p=0,1) [221].

6.2.1.2.2 Plazmakinetik (Bipolar) Üretrotomi

Cecen ve ark., plazmakinetik ile "soğuk bıçak" DVIU'yu (n=136) karşılaştıran bir RCT yürütmüştür [222]. Plazmakinetik ve "soğuk bıçak" üretrotomi için dokuz ayda sırasıyla vakaların %86'sında ve %70'inde açıklık oranları bildirdiler (p=0.025). On sekiz ayda, plazmakinetik ve "soğuk bıçak" üretrotomi için açıklık oranları sırasıyla %63 ve %67 idi (p=0.643) [222]. 2 cm'den küçük primer darlıklar üzerine yapılan prospektif bir kohort çalışması, on iki aylık takip sonucunda plazmakinetik DVIU için 23/30 (%77) oranında açıklık sağlandığı, bu oranın "soğuk bıçak" DVIU uygulanan hastalarda 19/30 (%63) olduğu bildirmiştir (p=0.04) [223]. Retrospektif bir vaka serisinde (n=27), ortalama on dört aylık bir takipten sonra kısa (1-2,5 cm) darlıklar için %74'lük bir açıklık oranı bildirmiştir [224]. İşlem sırasında ihmal edilebilir kan kaybı ve ameliyat sonrası inkontinans olmadığını bildirmişlerdir.

Yukarıda açıklanan çelişkili sonuçlara dayanarak ve serilerin heterojenliği ve uzun süreli takibinin olmaması göz önüne alındığında, genel olarak, mevcut çalışmalar bir DVIU tekniğinin diğerine göre üstünlüğünü desteklememektedir. Teknikler arasındaki benzer komplikasyon oranları göz önüne alındığında (bkz. bölüm 6.2.1.3), bir tekniğin diğerine tercih edilmesi yönünde herhangi bir öneri yapılamaz.

6.2.1.3 Direkt Görüş İnternal Üretrotomi Komplikasyonları

6.2.1.3.1 "Soğuk Bıçak" Direkt Görüş İnternal Üretrotomi Komplikasyonları

Jin ve ark.'nın 1.940 hastayı içeren on iki makaleye dayanan bir SR'sinde %6.5'lik bir genel komplikasyon oranı rapor edilmiştir [213] (Tablo 6.3).

Özellikle, bu derlemede vakaların %5,3'ünde erektil disfonksiyon (ED) bildirilmiştir [213]. Ek olarak, Graversen ve ark., 104 hastanın onbirinde (%10.6) ED bildirmiştir [225]. Bu risk, penil üretradaki darlıklarda daha yüksek gözükmekte ve buna ek olarak düşük açıklık oranları da düşünüldüğünde, penil üretrada DVIU kullanımından kaçınılmalıdır [217, 225].

6.2.1.3.2 "Sıcak Bıçak" Direkt Görüş İnternal Üretrotomi Komplikasyonları
Jin ve ark.'nın SR'si toplam komplikasyon oranını %11,8 (39/330) olarak bildirmiştir [213] (Tablo 6.3).

6.2.1.3.3 "Soğuk Bıçak" ve "Sıcak Bıçak" Komplikasyonlarının Karşılaştırılması
"Soğuk bıçak" DVIU ile lazer DVIU'yu karşılaştıran bir RKÇ'de, sadece 1/4 seri komplikasyon bildirmiştir [218]. Lazer grubunda perineye kontrast ekstravazasyonu ve darlık nüksü nedeniyle %8,9 komplikasyon oranı bulundu. "Soğuk bıçak" DVIU için, kanama ile ilgili olarak %15,5'lik bir komplikasyon oranı bildirilmiştir [218]. Daha sonraki iki RKÇ, her iki teknikle benzer üriner ekstravazasyon [219, 220] ve üriner inkontinans (UI) [219] oranlarını bildirmiştir.

Jin ve ark.'nın retrospektif vaka serilerinin SR'si, lazer ve "soğuk bıçak" DVIU [213] arasında UI, üriner ekstravazasyon ve İYE insidans oranlarında anlamlı bir fark bulunmadı. Bununla birlikte, üriner retansiyon ve hematüri, "soğuk bıçak" DVIU [213] ile karşılaştırıldığında lazerle daha sıktı. Tersine, Yenice ve ark.'nın serisinde hematüri sadece "soğuk bıçak" DVIU'dan sonra rapor edildi, lazer DVIU'dan sonra rapor edilmedi (p=0.6) [220] (Tablo 6.3).

Tablo 6.3: "Soğuk bıçak" DVIU vs lazer DVIU karşılaştırmalı komplikasyonlar

Çalışma/Komplikasyon	"Soğuk bıçak" DVIU (%)	Lazer DVIU (%)	p
Jin *et al*. [213]			
Üriner ekstravazasyon	2.9	3.1	0.938
Üriner inkontinans	4.1	2.1	0.259
Üriner trakt enfeksiyonu	2.1	2.7	0.653
Üriner retansiyon	0.4	9	< 0.0001
Hematüri	2	5.2	0.034
Epididimit	0.5	NR	NA
Ateş	2.3	NR	NA
Skrotal apse	0.3	NR	NA
Erektil disfonksiyon	5.3	NR	NA
Üriner kanal irritasyonu	NR	11.4	NA
Üriner fistül	NR	1.5	NA
Dizüri	NR	5.1	NA
Yenice *et al*. [220]			
Üriner ekstravazasyon	0	2.9	0.6
Hematüri	10	0	
Chen *et al*. [219]			
Üriner ekstravazasyon	9.1	4.2	0.5
Üriner inkontinans	4.5	4.2	

DVIU = direk görüş internal üretrotomi; NA = uygulanamaz; NR = raporlanmamış.

6.2.1.3.4 Direkt Görüş İnternal Üretrotomi Dilatasyon Komplikasyonları
Bir Cochrane incelemesi, genel intraoperatif komplikasyonlar (tekil dilatasyon vs DVIU sırasıyla %14'e karşı %11; RR: 0.75; 95 CI: 0.36-1.55) ve bireysel komplikasyonlar (idrar yapmada zorluk, hematüri, yanlış pasaj, ağrı, filiform kılavuzda düğümlenme/kırılma/ kıvrılma)[196, 197] için anlamlı bir farklılık bulunmadı. Hem DVIU hem de dilatasyon için düşük yanlış pasaj oranı (sırasıyla 0,96 ve 0,94), dilatasyon grubunda endoskopik olarak yerleştirilen ve ardından koaksiyel dilatatörler [196, 197] eklenen bir filiform kılavuzun her iki grupta sistematik kullanımı ile açıklanabilir.

Balon dilatasyonu (n=31) DVIU (n=25) ile karşılaştıran küçük bir retrospektif çalışma, balon dilatasyonu ile daha az üretral kanama (%6.5'e karşı %32; p=0.017) ve İYE (%3.2'ye %24; p=0.037) gösterdi. [226].

Yukarıda açıklanan akut perioperatif komplikasyonların yanı sıra, DVIU tedavisinden sonra karmaşık üretral rekonstrüksiyon gerektiren darlık uzunluğunun arttığı bildirilmiştir, ancak bu retrospektif çalışmanın yazarları, tutarlı temel araştırmaların yokluğunda çalışma tasarımının sınırlamalarını açıkça belirtmektedir [200].

Diğer yazarlar, tekrarlayan üretral manipülasyonların (DVIU ve/veya dilatasyon) darlık karmaşıklığını artırabileceğini ve üretroplasti süresini geciktirebileceğini belirtmektedir [227, 228].

6.2.1.3.5 "Soğuk Bıçak" Direkt Görüş İnternal Üretrotomi ve Üretroplastinin Komplikasyonlarının Karşılaştırılması

OPEN çalışması, üretroplasti (tüm tipler) ve DVIU'dan sonra sırasıyla %61 ve %26.1'de herhangi bir tipte advers olay bildirdi [209]. Üretroplasti grubunda ağız ağrısı (oral mukoza grefti [OMG] alınmasına bağlı) ve yara enfeksiyonu sırasıyla %14,6 ve %4,9 oranında komplikasyon olarak kaydedildi. Üretroplasti ve DVIU sonrası erektil disfonksiyon sırasıyla %4.9 ve %2.6 idi. Üretroplasti ve DVIU sonrası sırasıyla %8.5 ve %8.7'de ciddi yan etkiler bildirilmiştir [209].

Kanıt özeti	**Kanıt düzeyi**
Direkt görüşlü internal üretrotomi, penil darlıklarda kötü performans gösterir. Penil üretrada direkt görüşlü internal üretrotomi, korpus kavernozum'dan venöz sızıntıya neden olarak erektil disfonksiyon riski ile sonuçlanabilir.	1b
Artan darlık uzunluğu, DVIU'nun daha yüksek başarısızlık riski ile ilişkilidir.	1b
Primer, tek, kısa (< 2 cm) ve obliteratif olmayan bulbar darlığı olan seçilmiş hastalarda, %77'ye varan beş yıllık darlıksızlık oranı beklenebilir.	3
Direkt görüşlü internal üretrotomi, önceki bulbar üretroplastiden sonra kısa (< 2 cm) tekrarlayan darlık için yapıldığında %51-71 oranında striktürsüz bir orana sahiptir.	3
Bir yıldan fazla takipten sonra "sıcak bıçak" (lazer, plazmakinetik) DVIU'nun "soğuk bıçak" DVIU'ya kıyasla daha üstün olacağına dair çelişkili kanıtlar var.	1a

Öneri	**Güç derecesi**
Penil darlıklar için direk görüş internal üretrotomi (DVIU) kullanmayın.	Güçlü
Uzun (> 2 cm) segment darlıkları için tek tedavi olarak DVIU/dilatasyon kullanmayın.	Güçlü
Bulbar üretrada birincil, tek, kısa (< 2 cm) ve obliteratif olmayan darlık için DVIU/dilatasyon gerçekleştirin	Zayıf
Önceki bulbar üretroplastiden sonra kısa bir tekrarlayan darlık için DVIU/dilatasyon gerçekleştirin.	Zayıf
	Zayıf

*6.2.2 **Tekil Dilatasyon***

6.2.2.1 Dilatasyon Yöntemleri ve Sonuçları

Dilatasyon ofiste, lokal anestezi altında ve karmaşık kaynaklar olmadan yapılabilir [216, 229]. Dilatasyon ile darlık bölgesindeki üretral mukoza gerilir ve skarlaşma bozulur. Bu, darlığın kesildiği DVIU'da tam tersidir. Bununla birlikte, her iki tedavi yöntemi de üretral açıklığı sağlamak için aynı prensibi kullanır: yeniden epitelizasyonun yara kontraksiyonundan daha hızlı gerçekleşmesi gereken darlık bölgesinde üretral mukozanın ayrılması [197].

Bulbar üretra darlıklarını genişletmek için dilatörler kullanıldığında, üretranın darlık seviyesinde kazara delinmesini önlemek için önemli deneyim gereklidir. Rijit dilatatörlerin [229] "klasik" kör dilatasyonun risklerini (özellikle yanlış pasaj, spongiosal perforasyon, üretral kanama) azaltmak için, dilatasyonun görsel olarak kontrol edildiği başka stratejiler geliştirilmiş ve değerlendirilmiştir:

- Endoskopik/floroskopik kılavuz tel yerleştirme ve Amplatz renal dilatörler ile ve progresif dilatasyon [229, 230];
- endoskopik/floroskopik kılavuz tel yerleştirme ve balon dilatasyonu [226, 231];
- endoskopik/floroskopik kılavuz tel yerleştirme ve S kavisli koaksiyel dilatörler [232].

Kör dilatasyon ve görsel olarak kontrol edilen dilatasyon arasında doğrudan karşılaştırmalı çalışmalar olmamasına rağmen, birkaç çalışma, dilatasyonun görsel olarak kontrol edilen modifikasyonları ile düşük komplikasyon oranı bildirmiştir. Kısa takipte nüks oranı büyük oranda %7,7-64.5 arasında değişmektedir (Tablo 6.4). Chhabra ve ark., fokal/kısa (< 1,5 cm) darlıkları ve bulbar üretradaki darlıkları olumlu bir sonuç için öngörücüler olarak tanımladı [231]

Tablo 6.4: Görsel kontrollü dilatasyonun sonuçları

Çalışma	Teknik	N	FU (mo)	Rekürrens	Başarısızlık tanımı	Komplikasyonlar			
						Hematüri	Yanlış pasaj	Prosedürel başarısızlık	UTI
Akkoc *ve ark. [229]*	Amplatz	26	12-21	2 (7.7%)	Ek müdahale ihtiyacı	3 (11.5%)	0 (0%)	NR	NR
Chhabra *ve ark. [231]*	Balloon + ISD (sürekli)	144	24 (3-52)	21 (15.6%)	Ek müdahale ihtiyacı	NR	0 (0%)	3 (2.1%)	14 (9,7%)
Kallidonis *ve ark. [232]*	Coaxial S-curved	310	12	90 (33%)	ilk bir yıl içerisinde maksimum bir dilatasyona rağmen rekürrens	11 (3.5%)	0 (0%)	7 (2.2%)	33 (10.6%)
Nomikos *ve ark. [230]*	Amplatz + DVIU + ISD (1 yr.)	34	12	8 (23.5%)	Üretereksopi/ üretrografide striktür rekürrensi	2 (5.8%)	NR	NR	3 (8.8%)
Yu ve ark. [226]	Balloon	31	15 (5-36)	20 (64.5%)	Sonrasında üretraplasti ihtiyacı	2 (6.5%)	0 (0%)	NR	1 (3.2%)

DVIU = direk görüş internal üretrotomi; FU = takip; ISD = aralıklı self dilatasyon; mo = ay; N = hasta sayısı; NA = uygulanabilir değil; NR = rapor edilmedi; UTI = idrar yolu enfeksiyonu; yr = yıl.

6.2.2.2 İnternal Üretrotomi ile Karşılaştırıldığında Dilatasyonun Etkinliği

Bir SR, dilatasyonu DVIU ile karşılaştıran yalnızca bir prospektif RKÇ belirledi ve aralarında herhangi bir farklılık saptamadı [196, 197]. Küçük (n=56) bir retrospektif kohort çalışmasında, üç yıllık tahmini striktür rekürrenssiz sağkalım balon dilatasyonu ve DVIU için sırasıyla %35.5 ve %28 idi (p=0.21) [226].

Şu anda, dilatasyonun DVIU'dan üstün olduğu (veya tam tersi) iddiasını destekleyecek kanıt yoktur ve bu nedenle tekil dilatasyon endikasyonları DVIU ile aynıdır.

İyileştirici amaçlı tekrarlayan dilatasyon/DVIU'dan (ayrıca bkz. bölüm 6.2.1.1.3.6 Önceki müdahaleler) kaçınılmalıdır çünkü bu yöntemlerden uzun süreli nükssüz sağkalım beklenmez [216]. Ek olarak striktür uzunluğunun ve karmaşıklığının önemli ölçüde artması riski [227], 228] ve üretroplastiye gidiş süresini uzatmaktadırlar (ki üretroplasti daha iyi açıklık oranlarına sahiptir) [228].

Kanıt özeti	Kanıt düzeyi
Endoskopik veya floroskopik kılavuz tel yerleştirilmesinden sonra görsel kontrollü dilatasyon düşük komplikasyon oranına sahiptir.	3
Tekrarlayan dilatasyonlar/DVIU'nun uzun vadeli nüksüz sağkalımı yoktur ve darlık karmaşıklığını artırır.	1b

Öneri	Güç derecesi
Kör dilatasyon yerine görsel kontrollü dilatasyon kullanın	Zayıf
Üretroplasti uygulanabilir bir seçenekse, tekrarlayan (> 2) direk görüş internal üretrotomi/dilatasyon uygulamayın.	Güçlü

6.2.3 ***İnternal Üretrotomi ve Dilatasyon İşlemleri Sonrası Stratejiler***

Yara kontraksiyonunu önlemek, darlıksızlık oranını iyileştirmek ve dilatasyon veya DVIU'dan sonra darlık nüksetmesine kadar geçen süreyi arttırmak için çeşitli stratejiler geliştirilmiş ve değerlendirilmiştir.

Bu stratejilerin hastayı striktürden uzak tutmaktan ziyade striktürü stabilize etme eğiliminde olması dikkat çekicidir ve rapor edilen sonuçların bu açıdan anlaşılması gerekir.

6.2.3.1 Aralıklı Self-dilatasyon

6.2.3.1.1 Sonuçlar

Bir SR, ISD yapan hastalarla ISD yapmayan hastaları karşılaştıran ve 8 ila 24 ay arasında takip eden altı randomize ve yarı-randomize çalışma belirledi [233].ISD uygulayan erkeklerde (85/197, %43) striktür rekürrensi yapmayanlara karşı (128/207, %62) azalmıştır (RR: 0.70; %95 GA: 0.48-1.00; p=0.05). Bu çalışmalarda önemli bir heterojenlik vardır ve çalışmaların kalitesi çok düşüktür, bu da yazarların tahmin hakkında bir belirsizlik olduğu sonucuna varmasına yol açmıştır. [233]. Bu derleme, ISD ile ISD olmayan arasında advers olaylar açısından anlamlı bir fark bulmamıştır. (RR: 0.60; %95 GA: 0.11-3.26; p=0.56) [233]. 48 hastayı içeren bir çalışma altı ve on iki aylık ISD süreleri arasında anlamlı bir fark bulmamıştır. (RR: 0.67; %95 GA: 0.12-3.64) ve başka bir çalışma (n=59), düşük sürtünmeli hidrofilik kateter kullanmayla polivinil klorür kateter kullanımı arasında anlamlı bir fark bulamamıştır.(RR: 0,32; %95 GA: 0,07-1,40) [233]. 2014 yılındaki bu SR'den sonra başka çalışmalar da yayınlanmıştır. Chhabra ve ark., dilatasyon sonrası ISD'ye uyan hastaların, uymayanlara göre yeniden müdahale ihtiyacının daha düşük olduğunu bildirmiştir, sırasıyla %12.3'e karşı %20.5 (p=0.2) [231]. Ortalama 25 aylık bir takipten sonra Greenwell ve ark., ISD yapan 13/31 (%42) erkekte, yapmayan 47/95 (%49) erkekte müteakip müdahaleye ihtiyaç olduğunu bulmuşlardır (p=0,46). Daha sonraki müdahaleye ihtiyaç duyan hastalarda tekrar ameliyat sayısı, ISD yapan grupta yapmayanlara göre daha düşüktür (2.6'ya karşı 3.4). Her iki grupta da majör komplikasyon bildirilmemiştir [234].

6.2.3.1.2 Komplikasyonlar

ISD'nin striktürü stabilize etmedeki potansiyel faydası, dezavantajlara karşı dengelenmelidir. Yaygın olarak bildirilen komplikasyonlar üretral kanama (%7.1) [235] ve İYE/epididimittir (%4.7-18.1) [236, 237]. Çok merkezli prospektif bir çalışma (n=85), hastaların sırasıyla %35 ve %26'sının kateterizasyonda orta ila şiddetli güçlükler yaşadığını ve hastaların sırasıyla %32 ve %17'sinin ISD uygularken orta ila şiddetli ağrı yaşadığını bildirdi. Bunun, hastaların sırasıyla %32 ve %55'inde orta ve kötü olarak derecelendirilen QoL üzerinde ciddi bir etkisi oldu 35]. Daha genç yaş, kötü QoL için öngörücü olarak tanımlandı ve QoL, proksimal darlık yerleşiminde (arka ve bulbar) daha fazla bozulmaktadır [35]. ISD uygulayan 286 hastanın (çoğunlukla > 60 yaş) yer aldığı bir çalışmada, %20'si ISD ile ilgili sorunlar yaşamış ve %33'ü yılda en az bir enfeksiyon geçirmiştir. Ortalama 58 aylık bir takipten sonra %67'si hala ISD ile devam etmiştir [238]. Khan ve ark., ISD'ye randomize edilen 30 (%26.7) erkekten sekizinden "terk" bildirdi [237]. Bu sekiz "bırakma"dan ikisi ISD'yi hiç gerçekleştiremedi ve biri ağrı nedeniyle bıraktı..

Yukarıda bahsedildiği gibi, tekrarlayan dilatasyon (ISD dahil) darlık karmaşıklığını arttırır ve üretroplasti süresini geciktirir [227, 228].

6.2.3.1.3 İntraüretral Kortikosteroidlerle Birlikte Aralıklı Self Dilatasyon

Darlık bölgesindeki yara kontraksiyonunu geciktirmek, ISD sonuçlarını iyileştirmek için üretral kortikosteroidler (kateter kayganlaştırıcı olarak) kullanılmıştır. 2014'te bir SR, ISD ve lokal steroid (triamsinolon) merhem ile merhem olmadan ISD'yi karşılaştıran üç prospektif RKÇ belirlemiştir. [239]. Bu üç çalışma, 12 ila 36 ay arasında değişen bir takip süresi ile lokal steroide randomize edilmiş veya edilmemiş toplam 67 ve 68 hastayı içermiştir. Steroid grubunda on beş (%22.4) ve kontrol grubunda 25 (%36.7) nüks vardı (OR: 0.51; %95 GA: 0.24-1.10; p=0.09) [239]. Kontrol grubuna kıyasla steroid grubunda nüks süresi daha uzun sürmüştür. (ağırlıklı ortalama fark = 0.29; %95 GA: 0.08-1.00; p=0.05). Gruplar arasında yan etkiler açısından fark yoktur. [239].

2014'ten bu yana, iki ek RCT yayınlandı. Ergun ve ark., primer kısa (< 2 cm), bulbar (%82) veya posterior (%18) darlıklarda yapılan DVIU sonrası hastaları 6 hafta boyunca, ISD (n=30) ve ISD + triamsinolon merhemi (n=30) olarak randomize edip değerlendirmiştir. 24 ay sonra striktür rekürrens oranı, ISD ve ISD + triamsinolon hastalarında (sırasıyla %33.3 ve %30) olup,anlamlı farklılık göstermedi [240]. Öte yandan, Regmi ve ark., ISD + triamsinolon (n=27) hastalarında tek başına ISD (n=28) uygulayan hastalara kıyasla daha düşük striktür rekürrens oranı (%22'ye karşı %46, p=0.04) bulmuştur [241]. Bu çalışmada, nüks için medyan süre ISD + triamsinolon grubunda 7,4 ± 4,5 ay tek başına ISD grubunda 11.9 ± 3 ay (p=0.16). bulunmuştur. Her iki çalışmada da triamsinolon merhemiyle ilgili herhangi bir komplikasyon bildirilmemiştir [240, 241].

Liken Sklerosus(LS) ile ilişkili darlıkların olduğu küçük bir (n=28) kohortta, ortalama 25 aylık bir takipten sonra 25 (%89) hastada intraüretral steroid rejimi başarılı olmuştur (tedavinin daha sonra yükseltilmesine gerek duyulmamıştır).[155]. Bu rejim, en az 2 ay boyunca, günde 2 kez, bir kalibrasyon cihazını (10-16 Fr kateter veya dilatör) yerleştirilmeden önce kayganlaştırıcı olarak klobetasol kreminin %0.05'lik uygulanmasından oluşmaktadır. Bu hastaların çoğu, bir kalibrasyon cihazından steroid instilasyona devam ettiğinden, bu yüksek "başarı" oranı dikkatle izlenmeli ve bir tedaviden ziyade striktürün stabilizasyonu olarak düşünülmelidir. Sonunda, on iki (%42.8) hasta instilasyon/dilatasyon aralığını azaltabilmiş ve üçü (%10.7) sonunda tedaviyi durdurabilmiştir. [155].

Kanıt özeti	Kanıt düzeyi
ISD yapan erkeklerde, yapmayanlara kıyasla striktür nüksü azaldı.	1a
ISD'ye ek olarak intraüretral kortikosteroidler nüks süresini geciktirir.	1a

Öneri	Güç derecesi
Üretroplasti uygulanabilir bir seçenek değilse, dilatasyon/direk görüş internal üretrotomiden sonra striktürü stabilize etmek için aralıklı self-dilatasyon (ISD) gerçekleştirin.	Zayıf
Üretra darlığını stabilize etmek için ISD'ye ek olarak üretral kortikosteroidler kullanın	Zayıf

6.2.3.2 Lezyon İçi Enjeksiyonlar

Adjuvan intralezyonel enjeksiyonların mantığı, fibroblast proliferasyonunu ve aşırı üretral skarlaşmayı azaltmaktır [215].

6.2.3.2.1 Steroidler

Bir 2014 SR, DVIU sonrası üretral submukozal steroid enjeksiyonu ile üretral submukozal steroid enjeksiyonu yapılmamasını karşılaştıran, ikisi RKÇ olan beş çalışmayı tanımlamıştır. [239]. Steroid ve kontrol grubunda sırasıyla 57 ve 58 hasta ile bu iki RKÇ'nin meta-analizi, nüks oranında istatistiksel bir fark göstermemiştir. (OR: 0,53; %95 GA: 0,25-1,13; p=0,10). Steroid grubunda nüks süresi anlamlı olarak daha uzundur. (ağırlıklı ortalama fark = 4,43; %95 GA: 2,77-6,09, p < 0,00001). Her iki grup arasında advers olaylar (enfeksiyon, kanama, ekstravazasyon) açısından anlamlı bir fark yoktur. (ağırlıklı ortalama fark = 1,59; %95 GA: 0,71–3,58, p=0,26).

6.2.3.2.2 Mitomisin C

Moradi ve ark. tarafından yapılan bir RCT (n=40), MMC hidrojelinin, ABD'de anterior darlıkları <1.5 cm olan ve hiç spongiofibrozisi olmayan veya hafif spongiofibrozisi olan hastalarda bir yılda tekrarlayan darlık oluşumunu önemli ölçüde azalttığını (MMC ile %10 ve MMC olmadan %50; p=0,001) bildirmiştir [242]. Yazarlar, MMC enjeksiyonu ile ilgili önemli bir komplikasyon bildirmedi. [242]. Ağırlıklı olarak bulbar darlıklarda on sekiz aylık takipli başka bir RKÇ (n=151), MMC'li ve MMC'siz DVIU'dan sonra sırasıyla %86 ve %63 oranında darlıksızlık bildirmiştir (p=0.002) [243]. Her iki grupta da ortalama darlık uzunluğu 2 cm'den kısadır. MMC grubunda ürotelyum nekrozu, ekstravazasyon veya sistemik absorpsiyon gibi önemli komplikasyonlar kaydedilmemiştir [243].

Farrell ve ark., medyan darlık uzunluğu 2 cm (IQR: 1-2.5 cm) olan tekrarlayan bulbar ve bulbomembranöz striktür (BMS)'li 44 hastada retrospektif bir çalışma yürütmüştür [212]. Medyan 26 aylık bir takipten sonra %75'inde açıklık bildirdiler. MMC'ye atfedilen hiçbir uzun vadeli komplikasyon gözlenmemiştir.

Prospektif bir vaka serisinde (n=103), Kumar ve ark, DVIU'dan sonra bir triamsinolon, MMC ve hiyalüronidaz kokteylin adjuvan intralezyonel enjeksiyonların ağırlıklı olarak (%78) bulbar striktürler için uygulamasını değerlendirmiş ve çalışmanın medyan takip süresi on dört ay sürmüştür. %81 oranında striktürsüzlük bildirilmiş ve hastaların hiçbirinde enjeksiyonla ilgili lokal veya sistemik yan etkiler görülmemiştir. [244].

MMC ile bildirilen cesaret verici sonuçlara rağmen, üretral darlık tedavisinde MMC kullanımı hala endikasyon dışıdır ve yaygın değildir. MMC enjeksiyonu ile ciddi komplikasyonlar mümkündür. Redshaw ve ark., multisentrik bir seride, Mesane boynu darlığı(BNS) tedavisi için endoskopik insizyondan sonra MMC enjekte edilen hastaların 4/55 (%7)'inde osteitis pubis, rektoüretral fistül ve mesane tabanında nekroz ile ciddi komplikasyonlar yaşandığını bildirmiştir [245]. Bu güvenlik endişesi göz önüne alındığında ve iyi yürütülen ve yeterince güçlendirilmiş RCT'lerin yokluğunda, DVIU'ya MMC adjuvanı yalnızca bir klinik araştırma çerçevesinde kullanılmalıdır.

Daha fazla bilgi için ek Tablo S6.1'e bakın.

6.2.3.2.3 Trombositten Zengin Plazma (PRP)

Rezaei ve arkadaşları, uzunluğu < 1.5 cm olan birincil bulbar darlıklarda DVIU + trombositten zengin plazma (PRP) (n=44) ile DVIU + salin (n=43) arasında karşılaştıran bir RCT yürütmüştür [246]. İki yıllık striktürsüz oran, PRP'li veya PRP'siz DVIU sonrası sırasıyla %78'e karşı %56 idi (p=0.034). Komplikasyonlar sıktı ancak her iki grup arasında anlamlı fark yoktur (DVIU + PRP: %70; DVIU + salin: %79). Tüm komplikasyonlar (üretral kanama, hematüri, üretral ağrı, pelvik ağrı, idrar kaçırma ve genitoperineal şişlik) Clavien-Dindo sistemine göre derece 1 olarak sınıflandırıldı. Genel klinik uygulamadan önce bu tedavinin daha fazla doğrulanması gereklidir.

Kanıt özeti	Kanıt düzeyi
DVIU'dan sonra uygulanan intralezyonel enjeksiyonlar, tek başına DVIU'ya kıyasla kısa vadede striktürsüzlük oranlarını iyileştirebilir. Deneyimler sınırlıdır ve bu ilaçların bu şekilde kullanımı endikasyon dışıdır.	1a

Öneri	Güç derecesi
Klinik araştırmanın sınırları dışında intralezyonel enjeksiyonlar kullanmayın.	Zayıf

6.2.3.3 Üretral Stentler

Üretral stentler, dilatasyon veya DVIU [247, 248] sonrasında yara kontraksiyonuna karşı koymak amacıyla tasarlanmıştır. Stent yerleştirme, "günübirlik" cerrahi olarak lokal veya spinal anestezi altında yapılabilen kısa bir prosedürdür (< 60 dakika). [247, 249, 250]. Üretral stentler kalıcı veya geçici (altı ila on iki ay sonra çıkarılabilir) olarak sınıflandırılır.

6.2.3.3.1 Sonuçlar

Kalıcı paslanmaz çelik ağ stentler artık ticari olarak mevcut değildir. Bulbar striktürler için sadece dilatasyon/DVIU ile dilatasyon/DVIU'yu + geçici stent yerleştirmeyi karşılaştıran bir RKÇ, dilatasyon/DVIU+ stent lehine önemli ölçüde daha uzun striktürsüz sağkalım bildirdi (medyan 292'ye karşı 84 gün; p < 0,001) Stent ile tedavi edilen hastaların sadece %20,6'sında kontrol grubundaki %82,8'e karşılık bir yıl içinde tekrarlayan darlık gelişmiştir. Bu sonuçlar, bulbar striktürler için DVIU'dan sonra geçici (üç ay) stent takılan hastalarda median süresi 23 ay olan darlıksız sağkalıma karşın, tek başına DVIU'dan sonra medianı iki ay olan darlıksız sağkalım bulan Wong ve ark.'nın prospektif bir serisi tarafından desteklenmektedir [248].

Başarısızlık ve yeniden müdahale ihtiyacı sıktır (%30-53) ve bu genellikle striktür nüksü, stent kabuklanması, stent migrasyonu ve üretral hiperplaziden kaynaklanır. Diğer komplikasyonlar arasında tekrarlayan İYE, tekrarlayan hematüri ve genito-perineal ağrı yer alır (Tablo 6.5). Stentler esas olarak bulbar striktürleri tedavi etmek için kullanılsa da, posterior stenozlar için de kullanılmıştır. Posterior üretrada kullanılan stentlerin Üİ'ye neden olma riski yüksektir (%82-100) ve bu en çok önceden radyasyon tedavisi görmüş ve/veya membranöz veya bulbar üretraya uzanan darlıkları olan hastalarda belirgindir [252].Bulbar üretrada, stent yerleşimi dış sfinktere bitişikse UI riski daha yüksektir [253]. Penil üretrada stent kullanımı klinik kanıtı olmayan nadir bir uygulamadır. Jung ve ark., ortalama sekiz aylık bir takipten sonra penil darlığı olan 4/7 (%57) hastada stent başarısızlığı bildirmiştir. Başarısız olan hastalardan, distal veya pan-penil darlığı olan hiçbir hasta darlıktan arındırılmadır [254]. Onların serilerinde, penil üretraya stent takıldıktan sonra darlık nüksü bulbar üretra ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksektir [254]. Doğrudan bir karşılaştırma mevcut olmasa da, geçici stentler kalıcı stentlere kıyasla daha az ve ciddi komplikasyona sahip olma eğilimindedir (Tablo 6.7).

Tablo 6.5: Üretral stentlerle ilişkili başarısızlık oranı ve komplikasyonlar

Çalışma	Stent tipi	Süre	N	FU (ay)	Striktür uzunluğu (cm)	Striktür lokasyonu	Önceki müdahaleler	Başarısızlık oranı	başarısızlık tanımlaması	Komplikasyonlar						
										UTI	Hematüri	stent kabuklanması/ taş oluşumu	stent migrasyonu	üretral hiperplazi	lokal ağrı	UI
Abdallah *ve ark.* [247]	Thermo-expandable nitinol	Geçici	23	17 (6)	3.6 (1.2)	Bulbar	DVIU/ urethroplasty: all	12 (52%)	Yeniden müdahale ihtiyacı	4 (17%)	3 (13%)	3 (13%)	5 (22%)	2 (8%)	6 (26%)	NR
Jordan *ve ark.* [251]	Thermo-expandable nitinol	Geçici	63	12	2.7 (1.6)	Bulbar	DVIU only: all	28 (44%)	16 Fr sistoskobun geçmemesi	31 (49%)	10 (16%)	3 (4.7%)	8 (13%)	NR	19 (30%)	12 (19%)
Temeltas *ve ark.* [250]	Polymer-coated	Geçici	28	29 (7-46)	1.9 (0.5-3.5)	Bulbar	DVIU only: all	10 (36%)	Üretroskopi/üretrografide striktür rekürrensi, Q_{max} < 15 ml/s, UTI	NR	NR	1 (3.6%)	3 (11%)	NR	0 (0%)	NR
Wong *ve ark.* [248]	Thermo-expandable nitinol	Geçici	22	23 (9-31)	2.4 (1-4.5)	Bulbar	DVIU only: all	7 (32%)	17 Fr sistoskobun geçmemesi, Q_{max} < 10 ml/s veya rekürrens obstruktif semptomlar	0 (0%)	NR	0 (0%)	1 (4.5%)	0 (0%)	0 (0%)	NR
Atesci *ve ark.* [249]	Thermo-expandable nitinol	Sürekli	20	144 (120 -192)	2.5 (0.5-5.5)	Bulbar	DVIU/ urethroplasty: all	6 (30%)	Yeniden müdahale ihtiyacı	NR	NR	4 (20%)	2 (10%)	0 (0%)	8 (40%)	1 (5%)
Sertcelik *ve ark.* [253]	Thermo-expandable nitinol	Sürekli	47	101 (84-125)	2 (0.5-5)	Bulbar (45), bulbomembranous (2)	urethroplasty (19%)/ DVIU (64%)/ railroading (17%)	22 (47%)	Yeniden müdahale ihtiyacı	NR	NR	12 (26%)	2 (4%)	7 (15%)	20 (43%)	9 (19%)
Erickson *ve ark.* [252]	Self-expandable super alloy mesh	Sürekli	38	28 (30)	3 (1.7)	Posterior (prostat kanseri ilişkili); VAUS 24; prostatic urethra (irradition) 14	DVIU only: all	20 (53%)	Yeniden müdahale ihtiyacı	7 (18%)	3 (8%)	6 (16%)	NR	NR	6 (16%)	31 (82%)

DVIU= direk görüş internal üretrotomi; FU= takip; NR= rapor edilmedi; UI= üriner inkontinans; UTI= idrar yolu enfeksiyonu; VUAS= veziko-üretral anastomotic striktür; Q_{max}= maksimum akış hızı

6.2.3.3.2 Stent Başarısızlığında Tedavi

Stent başarısızlığı durumunda, üretroplasti (genellikle stent çıkarılarak) mümkündür, ancak bu üretroplastinin, daha karmaşık olması çok muhtemeldir [255-257]. Paslanmaz çelik tellerin üretral duvara tamamen gömülmesi nedeniyle üretral spongiozum zamanla ciddi şekilde hasar görür. Horiguchi ve ark., üretral stentleme öyküsünün, artan darlık karmaşıklığının (OR: 13.7; %95 CI: 1.7-318.3; p=0.01) ve daha karmaşık üretroplasti ihtiyacının (OR: 6.9; 95) bağımsız ve anlamlı bir öngörücüsü olduğunu buldu. % CI: 1.1-64.5; p=0.04) [227]. Bu çalışmadaki hastaların çoğunluğunda (%62) kalıcı bir stent vardı ve genellikle altı ay içinde epitelize olduklarından çıkarılması zordu [227]. Gereken üretroplasti tipi darlığın uzunluğuna ve yerel dokuların kalitesine bağlıdır [256]. Vakaların çoğunda üretral plağı korumak ve tek aşamalı ikame üretroplastisi yapmak mümkündür [255, 256, 258]. Farklı üretroplasti tiplerinden sonraki açıklık oranları büyük ölçüde %16.7-100 [255-258] arasında değişmektedir ve bu varyasyon muhtemelen bir üretroplasti tekniğinin diğerine üstünlüğünden ziyade striktürün karmaşıklığındaki varyasyonu yansıtmaktadır (daha fazla bilgi için eke bakınız Tablo S6.2). Bu sınırlamalar nedeniyle, hastaya daha sonrasında üretroplasti düşünülüyorsa stent kullanımından kaçınılmalıdır [247, 257]. Üretral stentler üretral darlıklar için birinci basamak tedavi değildir, ancak DVIU/dilatasyondan sonra nükseden darlığı olan ve daha karmaşık üretroplasti yapamayan veya üretroplastiyi reddeden komorbid hastalarda düşünülebilir [247, 251, 252].

Kanıt özeti	**Kanıt düzeyi**
Kalıcı üretral stentlerin komplikasyonları ve başarısızlık oranları yüksektir ve başarısız olmaları durumunda sonraki üretroplastiyi daha zor hale getirir.	3
Stentlerin penil üretrada başarısızlık oranı daha yüksektir.	3
Bulbar üretrada DVIU/dilatasyon sonrası geçici stentler, tek başına DVIU/dilatasyona kıyasla bir sonraki rekürrense kadar geçen süreyi uzatır.	1b

Öneri	**Güç derecesi**
Kalıcı üretral stent kullanmayın.	Güçlü
Penil darlıklar için üretral stent kullanmayın.	Güçlü
Direkt görüş internal üretrotomiden sonra tekrarlayan bulbar darlıklar için, geçici bir stenti sadece, üretroplasti uygulanabilir bir seçenek değilse, sonraki nüks süresini uzatmak için kullanın.	Zayıf

6.3 Açık Onarımlar (Üretroplasti): Yeri, Etiyolojisi ve Tedavi Seçenekleri

6.3.1 Penil Üretral Darlıkların Yönetiminde Üretroplastinin Rolü

Spesifik etiyoloji ve ilişkili problemler nedeniyle, başarısız hipospadias onarımı ve LS ile ilgili darlıklar ayrı ayrı tartışılacaktır. Bununla birlikte, penil striktürlerin sonucunu bildiren birçok seride, başarısız hipospadias onarımı ve/veya LS [259, 260] da dahil olmak üzere karışık bir etiyoloji vardır. Spesifik konumları nedeniyle distal penil darlıklar ayrıca tartışılacaktır.

6.3.3.1 Aşamalı Augmentasyon Üretroplasti

Klasik olarak "iki aşamalı" üretroplasti olarak adlandırılan bu yaklaşım, vakaların %0-20'sinde 1. aşamadan sonra revizyon (genellikle greft kontraktürü nedeniyle) olduğundan çok aşamalı bir üretroplasti haline gelebilir [260-263]. Bu nedenle, bunun yerine "aşamalı" terimi kullanılmalıdır [264]. 2. aşama öncesi revizyon oranları %0-20 olup, iki aşamalı bir üretroplastinin çok aşamalı bir üretroplastiye dönüşebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Genel olarak, rekonstrüktif ürologlar, daha karmaşık üretral darlık hastalığı olan erkeklerde (geçmişte birden fazla müdahale, önemli spongiofibrozis veya eksizyon gerektiren skar oluşumu, üretral plakanın kalitesiz olması gibi olumsuz klinik bulgular) bu yaklaşımı izleme eğilimindedir. Greftin sorunsuz bir şekilde iyileşmesi koşuluyla, üretranın tübülerizasyonuna geçmeden önce en az dört ila altı aylık bir aralık önerilmiştir [265-267].

Mangera ve ark. tarafından yapılan bir SR, ortalama 22.2 aylık takip ile aşamalı penil üretroplastiler için tüm greft türlerinin kullanımıyla ortalama %90.5'lik bir açıklık oranı göstermiştir [268]. Belirli lokasyonlarda aşamalı OMG üretroplastisinin açıklık oranları %73.3 ile %100 arasında değişmektedir [259, 260, 262, 263]. Ameliyat sonrası üretrokutanöz fistül (UCF) oranları Ekerhult ve ark.nın ve Joshi ve ark.nın çalışmalarında sırasıyla %17.2 ve %2.6 idi ve kalan çalışmalarda ya bildirilmedi ya da belirsizdi [259, 260].

6.3.1.2 Tek Aşama Augmentasyon Üretroplasti

Tek aşamalı üretroplasti, birden fazla operasyona gerek kalmadan darlığın rekonstrüksiyonu için bir seçenek, ilişkili prosedürel riskler ve tanım gereği aşamalı üretroplastilerin ilk bölümünü takip eden kozmetik ve fonksiyonel olası sonuçlara karşı bir alternatif sunar [269-271]. 1. aşama üretroplasti teklif edilen önemli sayıda

hastanın (bazı çalışmalarda %50 veya daha fazla) 1. aşamadan sonra fonksiyonel durumlarından memnun oldukları için 2. aşama için asla geri dönmediğini gösteren bazı kanıtlar vardır (bu özellikle yaşlı erkekler veya geçmişte birden fazla başarısız prosedürü olan hastalar için geçerlidir) veya bu hastalar başka bir operasyona ihtiyaç duydukları için hayal kırıklığına uğradılar [269, 270].

Mangera ve ark.'nın SR'sinde, tek aşamalı greft üretroplastilerinin tüm türleri için genel açıklık oranı, ortalama 32.8 aylık takip ile %75.7'dir [268].

Spesifik olarak farklı tek aşamalı teknikler için açıklık oranı:

- dorsal OMG (n=190): %70-100 [263, 272-277];
- ventral OMG (n=47): %55-92.6 [278, 279];
- dorsal + ventral OMG (n=10): %80 [276];
- penil/skrotal deri grefti ile çift (dorsal + ventral) onlay /OMG (n=14/8/4): %88,5 [273];
- dorsal penil deri grefti (n=44): %62-78 [273, 274];
- penis derisi flebi (n=315): %67-100 [273-275, 280, 281].

Bir tekniğin diğerinden daha üstün olduğuna dair üst düzey bir kanıt yoktur, ancak dorsal greft konumunun ventral olana kıyasla daha yaygın olarak kullanıldığı görülmektedir. Mangera ve ark., diğer greftlere (esas olarak penis derisi) kıyasla OMG ile açıklık oranının daha iyi olduğunu bildirmiştir [268]. Jiang ve ark., kombine (dorsal + ventral) BMG onlay'in penoskrotal darlıklar için önemli ölçüde daha iyi striktürsüz oranlara sahip olduğunu gösterdi (%88.9'a karşı %60.9(tek onlay yaklaşım)); bununla birlikte, çift onlay grubunda takip anlamlı olarak daha kısaydı [282]. Birkaç çalışma, ameliyat sonrası önemli ölçüde bozulmamış gibi görünen cinsel işlev parametreleri üzerine özel sonuçlar bildirmiştir [262, 283, 284].

Tek aşamalı prosedürlerle ilgili kritik bir faktör de hastaların dikkatli seçilmesidir, çünkü uzun ve karmaşık darlıkları olan erkekler tek aşamalı rekonstrüksiyon için iyi bir aday olmayabilirler ve bu hastalarda tek aşamalı operasyonlar daha yüksek nüks oranlarına yol açabilir. Bazen bu seçim sadece intraoperatif bulgulara göre yapılabilir. Bu nedenle, herhangi bir planlanmış tek aşamalı prosedür, aşamalı bir prosedüre dönüştürülebilir [269, 285]. Palminteri ve ark. LS ile ilişkili darlıkları olan erkeklerde tek aşamalı augmentasyon üretroplastilerinin üretranın hastalıklı segmentini çıkarmaktan ziyade genişlettiğini vurgulamıştır; bu nedenle gelecekte tekrarlama riski her zaman vardır [286]. Önceki müdahalelerin rolü (özellikle çoklu üretrotomiler veya önceki üretroplastilerin öyküsü) belirsizliğini koruyor çünkü tek aşamalı operasyonlarla ilgili birçok çalışma önceki prosedürler hakkında bilgi vermiyor veya geçmişte operasyon geçirmiş hastaları dışlıyor [275, 284]. Barbagli ve Kulkarni tarafından önceden üretrotomi/üretroplasti öyküsü olan hastalarda olumlu sonuçlar bildirilmiş olmasına rağmen, Pfalzgraf ve ark, çalışmasında önceki üretroplasti sonrası tüm nüksler tek aşamalı grupta gerçekleşirken Ekerhult ve ark, önceden üretral operasyon öyküsünü tek aşamalı prosedürler grubunda nüks için bir risk faktörü olarak tanımlamıştır [259, 262, 263, 273]. Önceki üretral cerrahiye ek olarak, tek aşamalı penil üretroplastiden sonra yüksek VKİ de kötü bir prognostik faktör olarak tanımlanmıştır [259].

6.3.1.3 Penil Üretra Darlığı Olan Erkeklerde Anastomotik Üretroplasti

Tarihsel olarak, üretra darlığı hastalığının tedavisinde anastomoz üretroplastisinin kullanımı, ameliyat sonrası kordi riski nedeniyle önerilmez [267, 287]. Bununla birlikte, çok kısa darlıkları olan (genellikle < 1 cm), hastalarda yapılmış ve %93 açıklık oranı, tatmin edici yaşam kalitesi ve cinsel işlevi olan ve herhangi bir kordi vakası görülmemiştir. [288].

Kanıt özeti	**Kanıt düzeyi**
Tek aşamalı penil agmentasyon üretroplastileri için striktürsüzlük oranları dorsal OMG augmentasyon için %70-100, penil cilt flebi (PSF) augmentasyon için %67-100, ventral OMG augmentasyon için %55-92,6 ve dorsal SG augmentasyon için %62-78 arasında değişmektedir. Aşamalı OMG penil augmentasyon üretroplastileri için genel striktürsüzlük oranları %70-100 arasında değişmektedir.	2b
Aşamalı üretroplastilerde, greftin sorunsuz bir şekilde iyileşmesi şartıyla üretranın tübülerizasyonuna geçmeden önce en az dört ila altı aylık bir aralık önerilmiştir.	4
Üretra darlığı hastalığının tedavisinde anastomotik üretroplasti kullanımı, ameliyat sonrası kordi riski nedeniyle önerilmemektedir. Anastomotik üretroplasti, çok kısa (< 1 cm), yaralanma ile ilişkili penil darlıkların olduğu seçilmiş vakalarda önerilebilir.	3
Olumsuz intraoperatif bulgular durumunda, tek aşamalı bir yaklaşım uygulanabilir olmayabilir ve çok aşamalı bir yaklaşıma dönüştürülmelidir.	3

Öneri	Güç derecesi
Önceki müdahaleleri ve darlık özelliklerini göz önünde bulundurarak, tek aşamalı veya aşamalı bir yaklaşımla augmentasyon üretroplastisini penil üretral darlık hastalığı olan erkeklere önerin.	Güçlü
İlk aşamanın sonucunun tatmin edici olması koşuluyla, işlemin ikinci aşamasına geçmeden önce en az dört ila altı aylık bir ara verin.	Zayıf
Ameliyat sonrası penil kordi riski nedeniyle penil darlığı > 1 cm olan hastalara anastomoz üretroplasti önermeyin.	Güçlü
Penil darlığı olan hastalara, olumsuz intraoperatif bulgular karşısında tek aşamalı prosedürlerin aşamalı prosedürlere dönüştürülebileceği konusunda bilgi verin	Güçlü

6.3.1.4 Başarısız Hipospadias Onarımıyla İlgili Darlıklar İçin Özel Hususlar

"Başarısız hipospadias onarımı" (FHR) terimi, glans deformitesi, tekrarlayan üretral darlık, glans/üretral ayrılma, üretrokutan fistül(UCF) ve penil kordi gibi önceki rekonstrüksiyon girişimlerinden sonra çok çeşitli anormallikleri içerir [289-291]. Üretral plak, penil cilt ve dartos fasyası genellikle eksik/yok olduğundan FHR'nin yönetimi zordur. Eksik sağlık kayıtları ve kritik bilgi eksikliği (orijinal meatal bölge, sayı ve önceki onarımların türü) nedeniyle bu hastaların yönetimi genellikle daha zor hale gelir [265, 292]. Ek olarak, tatmin edici sonuçlara ulaşmak için birden fazla operasyonun önerilmesi gerekebilir [289]. Sonuç olarak, FHR her zaman karmaşık bir durum olarak düşünülmelidir ve FHR yönetiminin yüksek hacimli merkezlerde yapılması tavsiye edilir [290, 291, 293, 294].

"Hipospadias sakatlıkları", durumu düzeltmek için daha önce birden fazla başarısız girişimde bulunulan ve ciddi yara izi, penil deformite ve kısalma, üretrada saç veya taşlar, UCF, kordi ve fonksiyonel bozukluklar (örneğin, idrar veya cinsel işlev bozukluğu) gibi olumsuzluklarla sonuçlanan erkek grubunu tanımlamak için yaygın olarak kullanılan bir terimdir. Tatmin edici olmayan kozmetik sorunlarından dolayı ve üriner ve cinsel işlev bozuklukları nedenleriyle benlik saygılarının ve özgüvenlerinin azaldığı gösterilen hipospadiaslı erkekler, bu terimle daha da damgalandığı için bu terimden kaçınılmalı ve daha nötr bir terim onun yerine geçmelidir. Ayrıca, FHR hastalarının, başarısız olan hipospadiaslarının düzeltilemeyecek kadar karmaşık olduğu ve daha fazla onarıma devam etmemeleri gerektiği sıklıkla tavsiye edildiğinden, onarım girişiminin başarısızlığından sonra yüksek oranda hayal kırıklığı ve çaresizlik duygusu yaşadıkları bildirilmiştir [290-292, 295, 296].

İki ana yaklaşım uygulanabilir: tek aşamalı veya aşamalı prosedürler. Genel olarak üretral plak tek aşamalı bir operasyon için yetersiz kaldığında aşamalı prosedürlerin izlenmesi önerilir. Cerrahi yaklaşımın ameliyat sırasında olumlu/olumsuz intraoperatif bulgulara bağlı olarak değiştirilmesi gerekebileceğinden, cerrahlar her iki tip üretroplasti için hastaları onaylamalıdır. Üretral plakanın düşük kalitesinin yanı sıra, bu olumsuz bulgular arasında yüksek derecede skarlaşma ve eşlik eden LS, UCF ve/veya kordi varlığı yer alır. FHR'li erkeklerde skarlı cilt veya eşzamanlı LS olması nadir değildir ve bu nedenle LS'ye bağlı nüks riski çok yüksek (Depsaquale ve ark. [41] tarafından bildirildiği üzere uzun süreli takipte %90) olduğundan cilt greftleri veya fleplerinden kaçınılmalıdır.[297, 298].

Aşamalı onarımlar (esas olarak BMG kullanılarak) %71-95 [261, 295, 297, 299, 300] arasında değişen açıklık oranları bildirirken, tek aşamalı onarımlar %80-100 arasında açıklık oranlarına sahipti [297, 299, 301-304]. FHR'nin üretral darlık hastalığı dışındaki çeşitli klinik durumları (UCF, kordi, penil deformite gibi) kapsayan bir şemsiye terim olması nedeniyle, yazarların çalışmalarında bildirdikleri "başarı" oranlarının sadece üretral açıklık oranlarının temsili olmadığı vurgulanmalıdır. Ne yazık ki, önceki operasyonların sayısı ya rapor edilmez ya da aşamalı/tek aşamalı prosedürlerin alt gruplarından ziyade toplu olarak tüm FHR çalışma grubuna atıfta bulunur. Beş yıllık takipli 345 FHR hastasında Barbagli ve ark, tarafından karşılaştırmalı bir analiz rapor edilmiştir. Tüm üretroplastiler için genel nüksüz sağkalım oranı %48 idi ve alt analizde, aşamalı teknikler, tek aşamalı tekniklerle karşılaştırıldığında, tedavide nüksüz sağkalım oranları önemli ölçüde daha düşüktü [305]. Ancak, bu grupların yaş, darlık uzunluğu, işlem sayısı, komorbiditeler vb. gibi temel özellikler açısından karşılaştırılabilir olup olmadığı belirsizdir [305]. Evrelenen gruptaki hastalar daha olumsuz bir özgeçmişe sahip olsaydı, bu tek başına cerrahi yaklaşımın kendisinden ziyade nihai sonucu açıklayabilirdi.

Kozinn ve ark., 1. ve 2. aşama sonra sırasıyla %16 ve %14 revizyon oranı bildirmişler ve bu revizyon oranlarının penil darlığı olan FHR grubunda, FHR olmayan hastalara göre daha yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir [261]. Etiyoloji olarak FHR'nin penil darlık nedenli üretroplastinin sonucunda kötü bir prognostik faktör olup olmadığına dair çelişkili kanıtlar vardır [259, 306-308]. Eşzamanlı UCF, üretroplasti ile aynı zamanda başarılı bir şekilde yönetilebilir [305].

Daha fazla bilgi için ek Tablo S6.3'e bakın.

Kanıt özeti	Kanıt düzeyi
FHR'li erkeklerin birden fazla müdahale ve düşük kaliteli doku geçmişi vardır ve tatmin edici bir fonksiyonel ve kozmetik sonuç için karmaşık prosedürler gerekebilir.	4
FHR'li erkekler, üriner ve cinsel işlev bozukluğu ve tatmin edici olmayan kozmetik nedeniyle düşük benlik saygısına sahip olabilir.	2b
FHR'li erkeklerde skarlı penil deri veya eşzamanlı LS olabilir ve deri greftleri veya flepleriyle elde edilen sonuçlar tatmin edici olmayabilir.	3

Öneri	Güç derecesi
Başarısız hipospadias onarımı (FHR) olan erkekler karmaşık hastalar olarak kabul edilmeli ve daha ileri tedavi için uzman merkezlere yönlendirilmelidir.	Zayıf
FHR ile ilgili olarak tatmin edici olmayan kozmetik ve cinsel veya üriner işlev bozukluğu olan erkeklere psikolojik ve/veya psikoseksüel danışmanlık önerin.	Zayıf
Liken sklerozus veya yara izi olan başarısız FHR hastalarında penil deri grefti veya flep kullanmayın.	Güçlü

6.3.1.5 Liken Skleroz İle İlişkili Penil Üretral Darlıklar İçin Özel Hususlar

LS'nin cildi etkilediği gerçeği göz önüne alındığında, hastalığın tekrarlama riskinin yüksek olduğu (%50-100) rapor edildiğinden genital cildin flep veya greft olarak kullanılması önerilmemektedir. Nükslerin çoğu ilk iki ila üç yıl içinde meydana gelme eğiliminde olmasına karşın, ameliyat sonrası geç nüksler bildirilmiştir [309].

Ana stratejiler, tek aşamalı veya aşamalı oral mukoza greft üretroplastisidir.

EAU Üretral Darlıklar Kılavuzları Paneli, LS ile ilişkili üretral darlıkların tedavisinde tek aşamalı oral mukoza greft üretroplastisinin rolünü araştırmak ve sonuçlarını alternatif tedavi (cerrahi dilatasyonlar +/- ISD; cerrahi dilatasyonlar + lokal steroidler +/- ISD; aşamalı oral mukoza üretroplastisi; penis derisi üretroplastisi; meatotomi/meatoplasti; üretrotomi [Otis, DVIU]; perineal üretrostomi; üriner diversiyon [örn., suprapubik kateterizasyon] seçenekleriyle karşılaştırmak için bir SR [6] yürütmüştür.

Toplamda dahil etme kriterlerini karşılayan on beş çalışmadan 649 hasta (randomize olmayan beş karşılaştırmalı çalışmadan 366 ve on, tek kollu retrospektif gözlemsel çalışmadan 283) alındı. Tek aşamalı OMG üretroplastisi, 12 ila 67 aylık ortalama veya medyan takipten sonra %65-100 arasında değişen başarı oranlarıyla sonuçlandı.En sık rapor edilen karşılaştırıcı olan aşamalı OMG üretroplastisi için başarı oranları biraz daha düşüktü ve %60-79 arasında değişiyordu. Metodolojik konular (esas olarak seçim yanlılığı), müdahalenin kendisinden ziyade başarı oranlarındaki farkı açıklayabilir. Komplikasyonlar yaygın değildi (%0-12) ve çoğunlukla evre 1-3 olayları içeriyordu.

Kanıtların genel olarak çok düşük kalitede olması nedeniyle, dikkatli hasta seçimi vurgulanmasına rağmen, SR tek aşamalı OMG üretroplastisinin diğer tedavi seçeneklerinden üstün olup olmadığı konusunda net bir cevap veremedi. Olumsuz lokal doku koşullarının yokluğunda, tek aşamalı bir yaklaşım, işeme semptomlarında ve QoL'de iyileşme ile yüksek başarı oranlarına yol açabilir.

Kanıt özeti	Kanıt düzeyi
Liken skleroz, skarlaşmaya yol açabilen bir deri hastalığıdır ve deri grefti/flep büyütme üretroplastilerinden sonra nüks oranlarının yüksek (%50-100) olduğu bildirilmiştir.	4
Tek aşamalı OMG üretroplastisi, %65-100 arasında açıklık oranları sağlar ve bu oran aşamalı OMG üretroplastisinden daha düşük değildir	3

Öneri	Güç derecesi
Liken skleroz (LS) ile ilgili darlıkları olan erkeklerde penil augmentasyon üretroplastisinde genital deri kullanmayın.	Güçlü
LS ile ilgili striktürleri olan erkeklerde olumsuz lokal koşulların yokluğunda tek aşamalı oral mukoza greft üretroplastisi gerçekleştirin.	Zayıf

6.3.1.6 Distal Üretral Darlıklar (Mea Darlığı, Fossa Navicularis Darlıkları)
Distal üretral darlıkların açık onarımı Malone meatoplasti, cilt flep meatoplasti veya greft (cilt [SG]/OMG) üretroplastisi şeklinde olabilir.

Kısa distal mea striktürleri için, Malone meatoplasti (dorsal + ventral meatotomi), %100'e varan açıklık oranları ve hasta tarafından bildirilen %83 memnuniyet oranı olan iyi kozmetik sonuçlu bir tekniktir [310].

Deri flep meatoplasti 53 hastayı içeren üç çalışmaya dayalı olarak %85-100 arasında değişen mükemmel açıklık oranları gösterdi [311-313]. Ek olarak, sonuçlarına göre, ameliyat sonrası sonuçlardan ve kozmetikten hasta memnuniyeti yüksekti, ED vakası yoktu ve fonksiyonel şikayetler (esas olarak püskürme şeklinde idrar akışı) minimaldi. Barbagli ve ark., 2008'de yaptıkları çalışmada, deri flep kullanımı ile daha düşük başarı (%57) elde etmişlerdir; ancak bu çalışma sadece yedi hastayı içeriyordu. [273].

Greft kullanımıyla (OMG veya SG) açıklık oranları toplam 85 hastada %69-91 arasında değişiyordu [273, 302, 312, 314]. Bildirildiği çalışmalarda, hastalar kozmetikten memnundu ve püskürme şeklinde idrar akışı kendi kendine çözüldü. Tek aşamalı prosedürlerde tübülerize greftler rutin olarak tavsiye edilmemesine rağmen (ayrıca bkz. bölüm 9. Doku transferi), bir seride ağırlıklı olarak distal penil darlıkları olan seçilmiş hastalarda bu yaklaşım için %89.9 açıklık oranı ("ikisi bir arada yaklaşım") bildirilmiştir.[315].

Daha fazla bilgi için ek Tablo S6.4'e bakın.

Kanıt özeti	**Kanıt düzeyi**
Mea stenozu veya fossa navicularis/distal üretra darlığı olan erkeklerde meatoplasti/ üretroplasti sonrası açıklık oranları cerrahi girişimin tipine göre %57-100 arasında değişmekte olup, hasta memnuniyeti yüksek ve komplikasyonları minimaldir.	3

Öneri	**Güç derecesi**
Mea stenozu veya fossa navicularis/distal üretral darlıkları olan hastalara açık meatoplasti veya distal üretroplasti önerin.	Zayıf

6.3.2 ***Bulbar Darlıklar İçin Üretroplasti***
6.3.2.1 'Kısa' Bulbar Darlıklar
'Kısa' bulbar darlığın uzunluğu tam olarak tanımlanmamıştır. Genel olarak, "kısa bulbar darlıklar" darlık eksizyonuna ve ardından gerilimsiz anastomoz onarımına uygundur. Sınır genellikle 2-3 cm civarındadır ancak hastanın anatomisine ve bulbar üretra içindeki darlık konumuna bağlı olarak daha uzun olabilir [316]. Uygun hastalarda üretroplasti seçimi EPA (eksizyon ve primer anastomoz) (transeksiyon yapılan ve yapılmayan) ve serbest greft üretroplasti (FGU) arasındadır.

6.3.2.1.1 Eksizyon ve Primer Anastomoz
6.3.2.1.1.1 Korpus Spongiozumun Transeksiyonu ile Eksizyon ve Primer Anastomoz (Transecting EPA)
Transeksiyon yapılan EPA (tEPA), bulbar üretranın, darlık ve çevreleyen spongiofibrozisin bulunduğu segmentinin tam kalınlıkta rezeksiyonu esasına dayanır. Gergin olmayan spatüle anastomoz ile rekonstrüksiyon yapılır.

6.3.2.1.1.1.1 Açıklık oranları
Uluslararası Ürolojik Hastalıklar Konsültasyonu (UÜHK), literatürün kapsamlı bir incelemesini yaptı ve tEPA için %93,8'lik bir açıklık oranı bildirdi [317]. Bu orana dayanarak, diğer tekniklerin beklenen açıklık oranı %90'ın altında ise kısa bulbar darlıklarında tercih edilen tedavi olarak tEPA'yı uygun buldular. Ancak, bu tavsiye için ED dikkate alınmamıştır ve aşağıda tartışıldığı gibi; ED gelişimi tEPA ile ilgili bir endişe kaynağıdır.

UÜHK incelemesinin yayınlanmasından sonra, birkaç başka seri daha yayınlandı ve bildirilen açıklık oranları (%76-97) UÜHK incelemesinin bulguları ile uyumlu saptandı [318-330].

Genellikle, üretranın açık olduğunu kanıtlamak için daha fazla müdahaleye gerek yoktur. Başarısızlık için anatomik bir tanım kullanan birkaç çalışmada (16 Fr endoskopun geçememesi) tEPA üretroplasti, %85,5-97 arasında değişen benzer bir açıklık oranına sahiptir [143, 323, 329, 331] (Tablo 6.12). tEPA sonrası nüks için medyan süre 3,5 ile 13 ay arasındadır [143, 320, 321].

Birkaç yazar, üretral lümenin tam obliterasyonu ve tam kalınlıkta spongiofibrozis ile birlikte travma sonrası kısa bulbar darlıklar için tEPA'nın tercih edilmesini önermişlerdir [331, 332]. Bu darlıklar spesifik hadiselerdir ve genellikle bulbar üretranın tam veya tama yakın rüptürü ile birlikte ata biner tarzda yaralanmanın bir sonucudur. Horiguchi ve ark. bildirdiği gibi bu obliterasyonlar ağırlıklı olarak kısadır ve %98,5 açıklık oranına sahip tEPA ile tedavi edilebilir [333]. Horiguchi ve ark. ayrıca ölçümler sonucu üretroplasti yapıldıktan bir yıl sonra erektil fonksiyonda iyileşme olduğunu bildirdiler. Ata biner tarzda yaralanma (ve perine travması), tEPA ile ilgili yayınlanan makalelerde yaygın bir etiyolojidir; ancak bu spesifik etiyolojinin sonuçlarına ilişkin ayrı veriler genellikle eksiktir.

Daha fazla bilgi için ek Tablo S6.5 ve S6.6'ya bakınız.

6.3.2.1.1.1.2 Komplikasyonlar
Granieri ve ark., [322] özellikle bulbar üretroplasti sonrası komplikasyonlara odaklandı. Perioperatif komplikasyonlar (hematom, nevralji), enfeksiyöz komplikasyonlar, anatomik komplikasyonlar ve işeme komplikasyonları; EPA, augmente anastomoz onarım (AAR) ve FGU arasında önemli ölçüde farklı değildi. Bulbar üretroplasti sonrası erektil disfonksiyon genellikle geçicidir ve üç ila altı ay sonra iyileşme görülür. [334]. Kordi, EPA üretroplastisine atfedilen ancak nadiren bildirilen komplikasyonlardan biridir. Büyük vaka serilerinde (n=352) %0.3'lük bir insidans bildirilmiştir [331]. Başka bir büyük vaka serisinde (n=94), beş vaka bildirilmiş olup (%5.3), kordi şikayeti olan hastalarda ortalama darlık uzunluğu 2 cm (dağılım 1.5-4) saptandı. [318].

tEPA'nın diğer komplikasyonları glansta soğukluk hissi (%1.6-3.2) ve glandüler şişkinlikte azalmadır (%6) [334, 335]. Bu komplikasyonlar (aynı zamanda ED), korpus spongiozumun darlık seviyesinde tam olarak kesilmesine bundan dolayı üretra ve korpus spongiozumun antegrad kan akışının bozulmasına bağlanabilir. Bunu önlemek için, transeksiyon yapılmayan EPA (tyEPA) tanımlanmış [336] ve daha sonra modifiye edilmiştir [337].

6.3.2.1.1.2 Transeksiyon yapılmayan eksizyon ve primer anastomoz (tyEPA)
6.3.2.1.1.2.1 Açıklık oranları
Genellikle lümenin tam obliterasyonu ve korpus spongiozumun tam kalınlıkta skarlaşması ile ilişkili olan ata biner tarzda yaralanmaların dışında [317, 331], tyEPA diğer tüm etiyolojilerin kısa bulbar darlıkları için iyi bir alternatiftir.

Ek müdahale yapılmaması başarı kriteri olarak alındığında 17.6 ile 37,1 ay arasında değişen medyan takip süresinde bildirilen açık kalma oranları %93,2-99 saptandı [330, 332, 338]. Anatomik kriterlerle (16 Fr sistoskop geçişi) bile on iki ayda elde edilen başarı oranı %97.9'du [331] (bkz.ek Tablo S6.7).

İki karşılaştırmalı analiz, tEPA'ya karşı tyEPA'yı değerlendirdi. Waterloos ve diğerleri, tEPA ve tyEPA için sırasıyla %88,4 ve %93,2 açıklık oranları bildirmiştir (p=0,33), ancak tEPA için önemli ölçüde daha uzun takip süresi bildirildi (118'e karşı 32 ay, p < 0,001). tyEPA için planlanan hastaların %11,1'i tEPA'ya çevrildi, bu da tyEPA'nın her zaman mümkün olmadığını göstermekte. Chapman ve ark., anatomik başarı kriterlerini (16 Fr sistoskop geçişi) kullanarak, tyEPA'nın %97.9'una karşılık tEPA'nın %93.8'inde açıklık bildirmiştir. Takip süresi ayrıca tEPA için 74,1 (SD: 45,4) ay, tyEPA için 37,1 (SD: 20,5) ay olup tyEPA için önemli ölçüde daha kısaydı (p < 0,001) [331].

6.3.2.1.1.2.2 Komplikasyonlar
Üretroplasti sonrası erektil fonksiyon değerlendirildiğinde (altı ayda), tyEPA'nın tEPA'ya kıyasla daha düşük ED gelişme oranları (erkekler için cinsel sağlık envanterinde > 5 puanlık bir azalma [SHIM] ölçeğinde > 5 puanlık bir düşüş) vardı (sırasıyla %4,3'e karşı %14.3) [331]. tEPA sırasında gerçekleştirilen üretral transeksiyon, çok değişkenli bir analizde cinsel işlev bozukluğu ile ilişkili tek faktördü [331]. Diğer seriler, tyEPA'dan sonra vakaların %2-6'sında altı aydan fazla süren ED bildirmiştir [332, 338, 339]. Derece > 2 Clavien-Dindo komplikasyonları, tEPA ve tyEPA için sırasıyla %3,6-8,1'e karşı %4,3-6,8 idi [330, 331] ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Bugüne kadar, karşılaştırmalı açıklık sonuçları ve komplikasyonları rapor etmek için tyEPA'yı FGU ile karşılaştıran hiçbir çalışma yayınlanmamıştır.

6.3.2.1.2 Serbest Greft Üretroplasti (FGU)
EPA'nın çok yüksek açıklık oranlarına rağmen, kısa bulbar darlıklarda FGU de uygulanmıştır. Esas olarak EPA sonrası ED gelişiminin raporlanmasından dolayıdır. Kısa darlıklar için tEPA'yı Ağız mukoza grefti ile Serbest Greft Üretroplasti AMG FGU ile karşılaştıran on makalenin [340] bir meta-analizi, tEPA'nın açıklık oranları açısından AMG FGU'den daha iyi olduğunu (%91,5'e karşı %70), bukkal mukoza greft (BMG) FGU'nun daha az erektil komplikasyona sahip olduğunu buldu (9 %'ye karşı %25). Bununla birlikte, bu meta-analizin metodolojisi, yanlılık değerlendirmesi riski olmadan ve ED değerlendirmesinin zamanlamasına ilişkin daha fazla spesifikasyon olmadan kohort çalışmalarında gerçekleştirildiği için tartışılmalıdır. Öte yandan, tEPA'yı AMG FGU

ile karşılaştıran iki prospektif, randomize olmayan makale [143, 341], AMG FGU ile karşılaştırıldığında EPA için önemli ölçüde farklı açıklık oranları bulunmadı (%87-90 ve %84-87) ve AMG FGU'ye kıyasla tEPA için erektil komplikasyonlarda anlamlı fark saptanmadı (%6.7'ye karşı %2.2). Bununla birlikte, kullanılan ameliyat tekniği darlığın uzunluğuna bağlıydı, daha kısa darlıklar (< 2 cm) için tEPA kullanılır iken daha uzun (> 2 cm) darlıklar için veya gerilimsiz bir anastomoz mümkün olmadığında FGU kullanıldı [341] [143]]. Darlık uzunluğu ve diğer hasta ve darlık parametreleri için uygun prosedür seçimi, sonuçları eşitliyor gibi görünmektedir. Hem penil hem de bulbar darlıkları içeren bir başka prospektif çalışma [342], üretral transeksiyonun erektil fonksiyon üzerinde herhangi bir etkisini bulamadı. Erickson ve ark. [343] tarafından farklı üretroplastileri takiben ejakülasyon fonksiyonu üzerine yapılan prospektif bir çalışmada, preoperatif ve postoperatif dönemde ejakülasyon skorunda genel bir fark bulunmadı, ancak ameliyat öncesi düşük skoru olan hastalar ameliyat sonrası önemli ölçüde düzelirken; ameliyat öncesi iyi skoru olan hastalarda ameliyat sonrası azalma olmadı.

Dogra ve ark., [283] farklı üretroplastilerden (EPA, penil/bulbar değişim) sonra 87 hastada ileriye dönük olarak cinsel fonksiyona baktılar, tüm gruplarda cinsel fonksiyonda %20'lik bir azalma olup altı ay sonra düzeldiğini saptadılar.

FGU sırasında greftin nereye yerleştirileceğine ilişkin ayrıntılar aşağıda tartışılmaktadır.

Kanıtların Özeti	**Skor**
Travma sonrası kısa darlıklar için tEPA iyi açıklık oranlarına sahiptir.	3
Ata biner tarzda yaralanma ile ilgili olmayan kısa bulbar darlıkları için tEPA, tyEPA ve FGU aynı açıklık oranlarına sahiptir, ancak tyEPA ve FGU, tEPA'dan daha az erektil disfonksiyona neden olur.	3

Öneriler	**Kanıt düzeyi**
Lümende (neredeyse) tam obliterasyon ve tam kalınlıkta spongiofibrozis ile birlikte travma sonrası kısa bulbar darlıkları için transeksiyon yapılan eksizyon ve primer anastomoz (tEPA) kullanın.	Güçlü
Ata biner tarzda yaralanma ile ilgili olmayan kısa bulbar darlıkları için tEPA yerine; transeksiyon yapılmayan eksizyon ve primer anastomoz (tyEPA) veya serbest greft üretroplasti (FGU) kullanın.	Zayıf

6.3.2.2 'Uzun' Bulbar Striktürler

6.3.2.2.1 Serbest Greft Üretroplasti(FGU)

EPA'ya uygun olmayan darlıklar için, FGU tercih edilen tekniktir ve şu anda en yaygın olarak kullanılan greft bukkal mukozadır. Diğer greftlerin (ve fleplerin) kullanımı da mümkündür ve doku transferi bölümünde tartışılmıştır. Bulbar üretraya yapılan FGU ile açıklık oranları on iki ila 40 aylık takipte %88-91'dir [268, 344]. Bulbar üretroplasti sırasında, bulbospongiosus kası genellikle orta hatta ayrılır ve bu da kas ve perineal sinirlerde hasara neden olabilir. Bu da daha sonra miksiyon sonrası damlama ve ejekülasyon bozukluklarına neden olabilir. Bunu azaltmak için kas ve sinir koruyucu perineal yaklaşım getirilmiştir [345]. Çoğunlukla greft üretroplastisinde kullanılsa da bu yaklaşım EPA için de mümkündür [346]. Elkady ve ark., [339] 50 hastada yaptığı randomize çalışmada kas ve sinir koruyucu perineal yaklaşım ile klasik perineal yaklaşım arasında ameliyat süresinde (100'e karşı 105 dakika) hiçbir fark bulmadı, ancak önemli ölçüde daha az miksiyon sonrası damlama (4%'e karşı 36%, p=0.01) ve sinir ve kas koruyucu grupta anlamlı olarak daha az boşalma değişikliği (%8'e karşı %40, p=0.02) saptadı. Fredrick ve ark., [346] çok merkezli bir çalışmada bulbar üretroplasti ile 50 hastada aynısını yaptı, ancak miksiyon sonrası damlama ve ejakülatuar değişikliklerle ilgili istatistiksel anlamlı bir fark bulamadı. Sınırlı ve çelişkili kanıtlar nedeniyle, bulbar üretroplasti sırasında sinir ve kas koruyucu modifikasyonun rutin kullanımı hakkında herhangi bir öneri yapılamamaktadır.

Daha fazla bilgi için ek Tablo S6.8'e bakın.

6.3.2.2.2 Augmente Anastomotik Onarım (AAR)

Bu darlıklar için augmente anastomoz onarımı da bir seçenektir. Esas olarak, gerilimsiz EPA [328] için darlığın çok uzun (+/- 2-4 cm) olduğu durumlarda yapılmıştır. Daha kısa (neredeyse) obliteratif segment içeren daha uzun darlıklar için de yapılabilir [347]. Bu durumda, sadece en obliteratif segment eksize edilir, üretral plate anastomoz edilir ve üretra bir onlay greft ile rekonstrükte edilir [347]. AAR sonrası açıklık oranları on iki ila 28 aylık takipte% 91,1 - 91,9 arasında değişmektedir [322,328] (bkz.ek Tablo S6.9). Spongiozal transeksiyonla

ilgili daha önce bahsedilen rahatsızlıkların üstesinden gelmek için transeksiyon yapılmayan bir alternatif de tanımlanmıştır. Augmente edilmiş transeksiyon yapılmayan anastomotik bulbar üretroplasti [ANTABU]). Bu teknikle Bugeja ve ark.. [348], on üç aylık median takipten sonra on altı hastada %100 açıklık oranı bildirmiştir. Bir hastada (% 6.7) kalıcı ED meydana geldi.

Kanıt Özeti	**Kanıt Derecesi**
EPA'ya uygun olmayan darlıklar için FGU % 88-91 açıklık oranı sağlar.	1b
Augmente anastomotik onarım, neredeyse obliteratif segmente sahip bulbar darlıkları için iyi açıklık oranları sağlar.	3

Öneriler	**Öneri Gücü**
Eksizyon ve primer anastomoz (EPA) ile onarılamayan bulbar darlıklarında serbest greft üretroplastisi kullanın.	Güçlü
EPA'ya uygun olmayan ancak tüm striktür segmenti içinde; kısa, neredeyse obliteratif bir segmenti olan bulbar striktürler için augmente anastomoz onarımını kullanın.	Zayıf

6.3.2.2.3 Bulbar Striktürler İçin Üretroplasti Sırasında Greftin Lokasyonu

Bulbar üretraya greftin yerleştirilmesi için en iyi yer henüz belirlenmemiştir. Onlay veya inlay olarak ventral, lateral, dorsolateral veya dorsal greft ile tarif edilen birçok teknik vardır. Onlay dıştan üretrayı tarif ederken, inlay üretra açıldıktan sonra içeriden üretrayı tarif eder.

Greft yerleştirme yeri ile ilgili olarak, Panel en az 20 hasta ve en az on iki aylık takip içeren çalışmalar dahil olmak üzere 1996'dan itibaren literatürü değerlendiren bir SD(sistematik derleme) yürütmüştür [7]. Bu; bir RKÇ, dört randomize olmayan karşılaştırmalı seri ve 3.683 hastadan oluşan 36 vaka serisi verdi. Vasudeva ve arkadaşlarının RKÇ'si ventral (n=40) ile dorsal (n=40) onlay BMG üretroplastisini karşılaştırmış ve on iki aylık takipte sırasıyla %90 - %92,5 açıklık oranı bildirmiştir (p=0,51) [344]. Randomize olmayan karşılaştırmalı çalışmalar, dorsal onlay ile ventral onlay, dorsal inlay ile ventral onlay veya dorsal onlay ile ventral onlay ile dorsolateral onlay için açıklık oranlarında anlamlı bir farklılık belirleyemedi. Olgu serilerinde dorsal onlay için %62.1-98.3, ventral onley için %74,3-94.4 ve dorsal inlay için %78,4-92 açık kalma oranı bildirilmiştir. Dört teknikten biriyle daha yüksek bir ED riski oluştuğuna dair hiçbir argüman yoktur.Miksiyon sonrası damlama, dorsal onlay ile %0-28.1 ve ventral onlay ile %20-21 olarak rapor edilmiştir. Diğer komplikasyonlar da teknikler arasında benzerdi. Üretrokutanöz fistül ve üretral divertikül sadece ventral onlay tekniği ile rapor edildi, ancak bu sırasıyla sadece iki ve bir vakadan oluşuyordu.

Palminteri ve ark., [144] tarafından yüksek dereceli darlıklar için önerilen çift ventral-dorsal onlay, 22 aylık takipten sonra %91'lik bir açıklık oranı verdi.

Kanıt Özeti	**Kanıt Derecesi**
Greftin yerinin açıklık oranları üzerinde hiçbir etkisi yoktur.	1b

Öneriler	**Öneri Gücü**
Cerrahi uygulama, uzmanlık ve intraoperatif bulgulara göre dorsal, dorsal-lateral veya ventral yaklaşımı kullanın.	Güçlü

6.3.2.3 Bulbar Üretra Darlıkları İçin Aşamalı Üretroplasti

6.3.2.3.1 Endikasyonlar

Aşamalı üretroplasti şu durumlarda düşünülebilir:

- fistül, yanlış pasaj, apse, kanser gibi lokal olarak olumsuz durumlar vardır [285, 349, 350];
- başarısız hipospadias onarımını içeren daha önce başarısız bir kompleks üretroplasti olmuştur [261, 349];
- hasta için en uygun üretroplasti şekli konusunda cerrah kararsızdır[349]
- darlık radyoterapiye bağlıdır [261];
- darlık Liken Skleroza (LS) bağlıdır [261] (bu tartışmalıdır ve bazı gruplar için LS, aşamalı üretroplasti için bir kontrendikasyondur [307]; Kozinn ve ark., LS'li hastalarda greft komplikasyonunun gelişmesine izin vermek için 1. aşama ile 2. aşama re-tübülerizasyon arasında en az on ay bırakılmasını önermektedir) [261];
- şiddetli spongiofibroz varsa [351]

6.3.2.3.2 Sonuçlar

Bulbar üretral striktür hastalığı olan erkekleri içeren serilerde aşamalı üretroplasti için ortalama 11.2-50 aylık takipte %33.3-94,6'lık açıklık oranları tanımlanmıştır [261, 307, 329, 351-353]. Greftler (mesh greft, preputial cilt, oral mukoza) kademeli augmentasyonda olduğu kadar marsupiyalizasyonda da kullanılabilir [329, 351]. LS'den etkilenen hastalarda, aşamalı üretroplasti için %52.2'lik bir açıklık oranı rapor edilirken, bu tek aşamalı bukkal mukoza üretroplastisi için %86 idi ($p < 0.01$) [307]. Farklı striktür ve hasta özelliklerinin bildirilen farklılıklara katkıda bulunması kuvvetle muhtemeldir ve veriler yorumlanırken bu akılda tutulmalıdır. Dikkate değer bir şekilde, aşamalı üretroplasti planlanan hastaların %19-45.5'i 2. aşama re-tübülerizasyona geçmeyi reddetmiştir [261, 352].

Aşamalı prosedürlerden sonraki erken komplikasyonlar arasında yara ayrılması, İYE, epididimit, skrotal apse ve penil uyuşma yer alır. 2. evre Johanson üretroplastisine özgü Üretrokutanöz fistül (UKF) %3-15 oranında oluşur. UKF'nin gerçek insidansı, konservatif tedavi ile birçok küçük fistül kendiliğinden kapandığından ve resmi olarak bildirilmediği için muhtemelen daha yüksektir [307, 329, 351].

1. aşama üretroplastinin geç komplikasyonları arasında, greft(ler)de LS'nin tekrarlaması (%8,8), greft kontraktürü (%6,6) ve stoma stenozu (%3,3) sonucunda %19'a varan oranda revizyon ihtiyacı yer alır [261]. 2. aşama üretroplastinin geç komplikasyonları arasında %14-18'de işeme sonrası damlama, %16'ya kadar SÜİ, %9'a kadar penil kurvatür, %4'e kadar ED, %1'de üretral divertikül oluşumu ve soğuk glans [307] yer alır., 351, 353]. Stres üriner inkontinans, penil kurvatür ve ED'nin özellikle üretroplastinin meş greft aşaması ile ilişkili olduğu görülmektedir [351, 353].

İşlemden sonra, meş greft ve bukkal mukoza greft aşamalı üretroplasti olan erkeklerin sırasıyla %86 ve %96,6'sı memnun kaldı. İncelemeye dahil edilen hasta grupları, anlamlı farklılıkları tespit etmek için çok küçüktü [351]. Bunların hepsi retrospektif serilerdir - heterojen endikasyonlar, darlık yerleri (yalnızca bulbar değil), darlık uzunlukları ve hasta grupları. Sonuç olarak, eldeki küçük verilerden anlamlı sonuçlar çıkarmak zordur.

Daha fazla bilgi için ek Tablo S6.10'a bakın.

Kanıt Özeti	**Kanıt Derecesi**
Bulbar darlıklarda ve bulbar üretrayı tutan darlıklarda kullanılan tüm aşamalı üretroplasti tiplerinde, hasta ve darlık özelliklerine bağlı olarak %33.3-90 açıklık oranları sağlar ve hasta memnuniyeti yüksektir.	3
Liken skleroz; liken skleroz olmayan hastalarda %64,3'lük üretral açıklık oranlarına kıyasla, literatürde aşamalı üretroplasti için göreceli bir kontrendikasyondur ve uzun dönem üretral açıklık oranları %52.2'dir.	3
Erkeklerin %45,5'i başarılı 1. aşamadan sonra 2. aşama re-tübülerizasyona devam etmemeyi seçiyor.	3
Erkeklerin %19 kadarında 1. aşama üretroplastinin revizyonunu gerekti.	3

Öneriler	**Öneri Gücü**
Tek aşamalı üretroplasti için uygun olmayan ve rekonstrüksiyon için uygun olan karmaşık ön üretral darlık hastalığı olan erkeklere aşamalı üretroplasti önerin.	zayıf
Tek aşamalı üretroplasti Liken Skleroz için uygun ise aşamalı bulbar üretroplasti yapmayın.	zayıf
Perineal üretrostomi ile üretral rekonstrüksiyondan emin olmayan hastalarda aşamalı prosedürü göz önünde bulundurun.	zayıf
Aşamalı üretroplastinin ikiden fazla aşamadan oluşabileceği konusunda erkekleri uyarın.	zayıf

6.3.2.4 Olumsuz Sonuçlar İçin Risk Faktörleri

Çok değişkenli analiz kullanılarak; üretroplasti sonrası başarısızlık risk faktörlerine özel olarak ayrılmış dört seride, üretroplasti sonrası başarısızlığı öngörebilecek çeşitli faktörler (etiyoloji, komorbidite, darlık uzunluğu, önceki tedavi) hakkında çelişkili kanıtlar vardır (Tablo 6.6). Viers ve ark., 2017 [354] çok çeşitli üretroplastileri olan 184 hastada nüks riskinin 60 yaşın ötesinde (<50 yıl% 94,> 70 yıl% 74) anlamlı derecede yüksek olduğunu gösteren retrospektif vaka serisi hariç çalışmaların çoğunda ileri yaş, üretroplasti başarısızlığı için bir risk faktörü olarak görünmüyor. Daha önce radyasyon terapisinin hem Viers'in [354] retrospektif vaka serisinde hem de Ahyai'nin 2015 serisinde [355] striktür nüksü için bir risk faktörü olduğu bulundu - bu hastalarda medyan takipte 29 aylık bir takipte sadece %71'lik bir açıklık oranı bulundu. Bu verilere dayanarak, net ve kanıta dayalı bir öneri formüle edilemez.

Tablo 6.6: Çok değişkenli Cox regresyon analizlerine dayalı üretroplasti sonrası başarısızlık için risk faktörleri

Çalışma	N	Popülasyon	Komorbidite HR (95% CI)	Uzunluk HR (95% CI)	Etiyoloji HR (95% CI)	Önceki darlık tedavisi HR (95% CI)
Breyer et al. 2010 [356]	443	Karışık	NS	NS	NS	Önceki DVIU: 1.7 (1.0-3.0) Önceki üret-roplasti: 1.8 (1.1-3.1)
Kinnaird et al. 2014 [357]	604	Karışık	NS	≥ 5 cm: 2.3 (1.2- 4.5)	iyatrojenik:3.4 (1.2-10.0) LS: 5.9 (2.1-16.5) Enfeksiyöz: 7.3 (2.3-23.7)	NS
Chapman et al. 2017 [323]	596	izole bulbar darlıklar	Genel komor-bidite: 2,4 (1.1-5.3) Obezite: 2.9 (1.3-6.5)	1.2 (1.1-1.3)	Enfeksiyöz: 3.7 (1.3-10.6)	NS
Verla et al. 2020 [358]	474	Anterior Darlık	NS	NS	NS	NS

CI: Güven aralığı; HR :tehlike oranı; LS:Liken Skleroz; N:Hasta sayısı; NR :Rapor edilmemiş; NS: Önemsiz. DVIU:Direkt vizyon İnternal Üretrotomi

6.3.2.5 Bulbar Üretroplasti Sonrası Nüks Yönetimi

Kahokehr ve ark., [328] üretroplasti sonrası yaklaşık 400 hastayı izlemiş ve %6'lık bir nüks oranı bulmuşlardır (n=25). Başarısız vakaların yüzde 92'si DVIU ile başarılı bir şekilde tedavi edildi ve sadece %8'i başka bir açık rekonstrüksiyona ihtiyaç duydu. Ancak nüks vakalarının özelliklerinden ve takip süresinden bahsetmediler.

Rosenbaum ve diğerleri, [359] ve Javali ve diğerleri, [360], diğer yanağı verici taraf olarak kullanarak sırasıyla 51 ve 21 hastada ReDo üretroplasti için BMG FGU sonuçlarını geriye dönük olarak analiz ettiler. Açıklık oranları %82-86 olup, birincil vaka aralığındadır.

Vetterlein ve arkadaşları [361], BMG FGU'lu 534 hastadan oluşan retrospektif bir seride primer (önceden açık üretroplasti yapılmamış) ile ReDo (önceki BMG ile açık üretroplasti) ve sekonder (önceki BMG kullanılmadan açık üretroplasti) vakaları karşılaştırdı. Birincil ve ReDo vakalarındaki açıklık oranları karşılaştırılabilir (%87) iken ikincil vakalarda sonuç daha kötüydü (%71).

Küçük bir seri (n=37), ortalama 2.1 (aralık 1-3.5) cm uzunluğundaki darlıklarda başarısız üretroplasti sonrası revizyon cerrahisi için EPA kullanımını bildirmiştir. Başarısız primer EPA (%51) ve diğer herhangi bir üretroplasti tekniğinden sonra (%49) EPA kullanıldıktan sonra açıklık oranları, ortalama 30 aylık takip ile sırasıyla %95 ve %94 idi [321].

Kanıt Özeti	**Kanıt Derecesi**
Başarısız üretroplasti sonrası bukkal mukozasız greft üretroplastisi, primer vakalarla aynı açıklık oranlarını sağlar.	3

Öneriler	**Öneri gücü**
Uzun bir darlık olması durumunda ReDo üretroplasti için oral mukozasız greft üretroplastisi kullanın.	Güçlü

6.3.3 ***Penobulbar veya Panüretral Darlıklar İçin Üretroplasti***

Rekonstrüksiyon olasılıkları çeşitlidir ve sıklıkla oral mukoza greft (OMG) dışındaki farklı tekniklerin veya greftlerin kombinasyonlarını içerir. Açıklık oranları genellikle daha kısa rekonstrüksiyonlara göre daha düşüktür (Tablo 6.7). Hussein ve ark., [362] ortalama 15 cm uzunluğundaki darlıklarda deri greftleri ile deri fleplerini karşılaştıran bir RKÇ gerçekleştirmiş ve açıklık oranlarında (%72'ye karşı %79) veya komplikasyonlarda hiçbir fark bulamamışlardır.

Warner ve ark., [307] 2015 yılında darlık uzunluğu > 8 cm olan 466 hastayı içeren çok merkezli bir inceleme gerçekleştirmiş ve genel açıklık oranını %77.5 bulmuştur.

Daha önce tartışıldığı gibi, Kozinn ve arkadaşları [261], %54.9'unda panüretral darlık bulunan bir kohortta aşamalı üretroplastinin sonucunu raporlamıştır (Tablo 6.7).

Kulkarni ve ark., [363] penisin invajinasyonu ve tek taraflı üretral diseksiyon ile tek aşamalı tamamen perineal bir yaklaşım önerdi. 59 ay sonra, ortalama darlık uzunluğu 14 cm olan 117 erkekte genel açıklık oranı %83.7 idi.

Karmaşık rekonstrüktif cerrahiyi reddeden veya uygun olmayan hastalarda başka bir seçenek de PÜ'dür (bkz. bölüm 6.3.4 Perineal üretrostomi)

Tablo 6.7: Penobulbar darlıklar üzerine serilerin çalışma özellikleri ve açıklık oranları

Yazar	Çalışma	Uzunluk cm cinsinden (min, ortalama, aralık)	Teknik	N	Takip ayları (ortalama, aralık)	Açıklık
Hussein et al. 2011 [362]	RKÇ	NR, 15, 9-21	Deri grefti vs flep	37	36, 12-60	72 vs. 79%
Hussein et al. 2016 [364]	Prospective	NR, 8, NR	BM vs cilt dorsal onlay	69	56, NR	90 vs. 84%
Warner et al. 2015 [307]	Retrospective çalışma	> 8, 12.5, 8-24	BM/aşamalı/ cilt	466	20, 12-344	77.5%
El Dahshoury et al. 2009 [365]	Retrospective	NR, 18, 15-20	Deri flebi	30	24, NR	87%
Mathur et al. 2010 [366]	Retrospective	NR, 12, 8-16.5	Tunika albuginea grefti	86	36, NR	89%
Meeks et al. 2010 [367]	Retrospective	NR, 11, 4-24	Karın derisi grefti	21	28, 11-52	81%
Kulkarni et al. 2012 [363]	Retrospective	NR, 14	BM dorsal onlay	117	59, NR	%83.7
Tabassi et al. 2014 [368]	Retrospective	NR, 14.4, NR	BM dorsal onlay	117(37)	19, NR	%84
Xu et al. 2017 [303]	Retrospective	> 8, 12, 8-20	BM/LM/kombinasyon	81	>12, 41, 15-86	%83
Alsagheer et al. 2018 [369]	Retrospective	> 8, 11.3	BM onlay ve cilt flebi	50	NR, 16, NR	70 vs. 77%
Kozinn et al. 2013 [261]	Retrospective	NR, 9.6, 4-17	aşamalı üretroplasti	91	15, 12-69	90.1%

BM:Bukkal mukoza; LM:lingual Mukoza; N:Hasta sayıları; NR: Rapor edilmemiş; RKÇ:Randomize kontrollü çalışma

Kanıt Özeti	Kanıt Derecesi
Panüretral üretroplastilerle ilgili yayınlar genellikle yüksek hacimli merkezlerden gelmektedir.	4
Rekonstruksiyon için farklı malzeme ve tekniklere ihtiyaç duyulabilir.	3

Öneriler	Öneri gücü
Farklı teknikler ve materyaller gerekebileceğinden, özel merkezlerde panüretral üretroplastiler önerin.	Zayıf
Bir teknik striktürün tamamını tedavi edemiyorsa, panüretral darlıkları tedavi etmek için teknikleri birleştirin.	zayıf

6.3.4 ***Perineal Üretrostomi***

6.3.4.1 Endikasyonlar

Perineal üretrostomi, karmaşık üretral darlığı olan erkeklerde işemenin restorasyonu için kalıcı veya geçici bir çözüm sunar:

- ya önceki başarısız üretroplastiler [307, 349] ya da başarısız endoskopik tedaviden sonra daha geniş bir cerrahi girişimi engelleyen çoklu komorbiditeler nedeniyle üretral açıklığı düzeltmek için başka seçenekler yoktur [370];
- hasta için en uygun üretroplasti şekli konusunda cerrah kararsızdır;
- kanser nedeniyle üretrektomi ve/veya penektomi sonrası [371].

6.3.4.2 Perineal Üretrostomi (PU) Türleri

Johanson, 1953'te ters çevrilmiş bir ön skrotal huni PU tanımladı. Bu daha sonra Gil-Vernet ve Blandy tarafından posterior tabanlı bir skrotal flep kullanmak üzere modifiye edildi. Bu tekniklerin her ikisi de ters U veya lambda insizyonu kullanır. Gil-Vernet-Blandy perineal üretrostomi, radyoterapi [372] veya LS [263] ve/veya perineal üretrostomi stenozu veya proksimal bulbar veya membranöz üretraya uzanan darlık ("Augmente Blandy") olan erkeklerde perineal üretrostomi kullanımına izin vermek için dorsal ve/veya ventral serbest oral mukoza greft (OMG) takviyesi ilavesiyle daha da modifiye edilmiştir. [370].

Daha yakın zamanlarda, tek taraflı posterior tabanlı bir skrotal flep kullanan '7 flep' PU, çok obezlerde veya proksimal bulbar veya membranöz üretraya darlık uzantısı olan tüm BMI'li erkeklerde kullanım için geliştirilmiştir [373]. Başlangıçta bu, distal bulbar üretranın transeksiyonu ile gerçekleştirildi, ancak daha sonra teknik, bulbar üretranın loop mobilizasyonu ("loop PU") ile transeksiyon olmayan bir tekniğe dönüştürüldü [374]. "7-flep",ters U veya lambda insizyonuna göre [375, 376]; yüzeysel yara enfeksiyonu (%1.9 vs %18.6) ve yüzeysel yara ayrılması (%11.9 vs %23.3) açısından önemli ölçüde azaltılmış bir yan etki profiline sahip olduğu gösterilen bir orta hat insizyonu kullanır ve en azından kısa vadede iyileştirilmiş üretroplasti (ve çıkarımla PU) sonuçlarıyla ilişkili olabilir (altı ayda %0 başarısızlık vs %6.2 başarısızlık) [375]. Operasyon süresi tüm PU türleri için benzerdir ve ortalama operasyon süresi 97.2 dakika ile 112 dakika arasında değişmektedir [371, 377].

PU kullanımı artmaktadır [378] - 2008'de üçüncü basamak bir merkezde kompleks üretral darlık hastalığı için 403 prosedürün %4,5'ini ve 2017'de %38,7'sini oluşturmaktadır [379]. Perineal üretrostomi hastaları genellikle üretroplasti olanlardan daha yaşlıdır ve Fuchs ve ark., 2018 serisinde PU'lu erkekler için medyan 62.6 yaşında ve anterior üretroplastili erkeklerde medyan 53,2 yaşında şeklinde bulmuşlardır [379]. Kompleks anterior üretral darlık için aşamalı üretroplasti olan erkeklerin %18.7 ila %73.4'ü, başarılı bir 1. aşamadan sonra 2. aşama re-tübülerizasyona geçmeyi reddeder ve 1. aşama üretroplasti ile miksiyon yapmaya devam eder. [261, 349, 352].

6.3.4.3 Sonuçlar

6.3.4.3.1 Açıklık Oranları

20-63 aylık ortalama/medyan takipte %70-95'lik açıklık oranları tanımlanmıştır [307, 349, 354, 370-372, 374, 377, 379]. Tüm raporlar geriye dönük serilerdir ve bunların tümü endikasyonlar ve hastalar açısından heterojendir. Sonuç olarak, PU için en iyi tekniğin hangisi olduğunu belirlemek için çok az veri mevcuttur.

McKibben ve ark. medyan 53.6 aylık takipte "7-flep" PU için 42 hastada %92,9 açıklık oranı bildirirken, 13 aylık medyan takipte yirmi hastada loop PU ile %100 açıklık oranı bildirmişlerdir.[374].

Lumen ve diğerleri, 2015 yılında, Gil-Vernet-Blandy PU için %87.5 açıklık oranına kıyasla Johanson PU için %74,3 açıklık oranı bildirmiştir (p=0,248), ancak Johanson PU sonrası önemli ölçüde daha uzun bir takip süresi gerekmiştir (medyan 36 karşı 9 ay). Barbagli ve ark., bugüne kadarki en geniş PU hasta serisini yayınladılar – (bunların tümü kompleks anterior üretral darlık hastalıkları için aşamalı üretroplasti yapılması planlanan 173 erkek ve 127'si (%73.4) 2. aşama re-tübülerizasyon ile devam etmeyi reddedenler). Bu serideki medyan takip süresi 62 aydı ve açıklık oranı %70 idi - bu, PU için açıklık oranlarının (ve aslında tüm üretroplastiler için [274, 326]) zamanla azaldığını doğrulamaktadır [349].

Daha fazla bilgi için ek Tablo S6.11'e bakın.

6.3.4.3.2 Komplikasyonlar

Perineal üretrostomi komplikasyonları %2.5-11.4 oranında görülür ve yüzeysel yara ayrılması, skrotal apse, İYE ve ürosepsis, kanama ve geçici skrotal ağrı ve uyuşmayı içerir [307, 371, 380]. Komplikasyonların çoğu Clavien-Din-

do 1. derece (%2.9-18.8) ve 2. derecedir (%0-2.9). Derece 3 komplikasyonlar nadirdir ve sadece %5,7-6,2 oranında görülür. Orta vadede PU'lu erkeklerin %22,2-30,8'i miksiyon sonrası damlama bildirmektedir [371].

6.3.4.3.3 Hasta Tarafından Bildirilen Sonuçlar
Barbagli ve ark., erkeklerin 168/173'ünün (%97.1) Gil-Vernet-Blandy PU'larının sonucundan memnun olduklarını veya çok memnun olduklarını ve medyan 62 aylık takipte prosedürü tekrar edeceklerini bildirdiler. Bunlardan 166/173'ü (%95,9) Gil-Vernet-Blandy PU'larından mükemmel veya iyi sonuçlar aldıklarını, 145/173'ü (%85) kendilerine sorun çıkarmadığını ve 141/173 (%82) partnerlerinde sorun yaratmadığını bildirdiler [349]. Travma ve Ürolojik Rekonstrüktif Cerrahlar Ağı (TURNS), küçük bir hasta grubunda PU sonrası cinsel işlevde anlamlı bir değişiklik ve idrar semptomlarında belirgin bir iyileşme bulamamışken, Lumen ve ark. sırasıyla 32 ay ve dokuz aylık ortanca takipte Johanson veya Gil-Vernet-Blandy pu'lu erkeklerin 26/32'sinde (% 81,25) tatmin edici veya kabul edilebilir Uluslararası Prostat Semptom Skoru (IPSS) sonuçları bulundu.

McKibben ve diğ.. ortanca 31 aylık takipte loop PU veya "7-flep" PU [374] olan on dokuz hastada ortalama hasta global iyileşme izlenimi (PGI-I) 1.3 bulundu.

6.3.4.3.4 Perineal Üretrostominin Açıklık Başarısızlığı İçin Risk Faktörleri
Liken sklerozus, travma ve enfeksiyon üretral darlıkların pu'dan daha kötü sonuçları vardır ve ortanca 62 aylık takipte PU açıklık yetersizliği% 36.7-67'dir [349, 380]. Daha önce başarısız üretroplastisi olan ve birden fazla endoskopik ve açık tedavi uygulanan hastalarda daha kötü sonuçlar da gözlendi [349, 371, 372].

Barbagli ve ark., darlık uzunluğunun, hasta yaşı gibi PU açıklığı ile ters orantılı olduğunu bulmuşlardır [349]. Tersine Vieira ve ark., 60-69 yaşındaki erkeklerde %83'e kıyasla, <50 yaşındaki erkeklerde %100 açıklık oranlarını bildirerek, sonuçların yaşla daha kötü olduğunu bulmuşlardır [354]. Lopez ve ark., Viers ve ark. tarafından not edilen, sonuçların yaşa bağlı kötüleşmesi için mantıklı ve varsayılan bir açıklama olabilecek iskemik kalp hastalığı olan erkeklerde PU yetmezliği riskinin arttığını bulmuşlardır. [380].

PU başarısızlığı en yaygın olarak V-Y plasti, büyütme veya tam ReDo kullanılarak PU'nun cerrahi revizyonu ile tedavi edilir, ancak aynı zamanda periyodik dilatasyon veya üriner diversiyon ile de tedavi edilebilir [349, 370, 371].

Daha fazla bilgi için ek Tablo S6.11'e bakın.

Kanıt Özeti	**Kanıt Derecesi**
Perineal üretrostomi, karmaşık üretral darlık hastalığı olan erkekler için çok iyi, kısa ve uzun vadeli sonuçlar sağlar.	1a
Perineal üretrostomi, eşlik eden hastalıklar nedeniyle komplex rekonstrüksiyon yapılamayan erkekler için çok iyi kısa ve uzun vadeli sonuçlar sağlar.	2b
Tüm PU türleri, eşdeğer çok iyi sonuçlar verir.	4
Arttırılmış Gil-Vernet-Blandy veya "7-flep" PU, üretral darlığı proksimal bulbar veya membranöz üretraya yayılan erkeklerde çok iyi sonuçlar verir.	2
"7-flep" PU, obez erkeklerde çok iyi sonuç verir.	3

Öneriler	**Öneri gücü**
Kompleks anterior üretral darlık hastalığı olan erkeklere bir tedavi seçeneği olarak perineal üretrostomi (PU) önerin.	Güçlü
Uygun olmayan veya biçimsel rekonstrüksiyona girmek istemeyen anterior üretral striktür hastalığı olan erkeklere PU önerin.	zayıf
Kişisel deneyime ve hasta özelliklerine göre PU tipini seçin.	Zayıf
Proksimal bulbar veya membranöz üretral darlık hastalığı olan erkeklerde augmente Gil-Vernet-Blandy perineal üretrostomi veya "7-flep" PU'yu göz önünde bulundurun.	Zayıf
Obez erkeklerde "7-flep" üretroplastiyi göz önünde bulundurun.	Zayıf

*6.3.5 **Posterior Üretra***

6.3.5.1 Travmatik Olmayan Posterior Üretral Stenoz

6.3.5.1.1 Travmatik olmayan posterior üretral stenoz tedavisi
Hastanın hedeflerine ve sağlık durumuna bağlı olarak konservatif tedavi (bkz. bölüm 6.1 Konservatif seçenekler), endoluminal, açık veya minimal invaziv cerrahi prosedürler dahil olmak üzere çeşitli tedavi yöntemleri mevcuttur.

6.3.5.1.2 Travmatik Olmayan Posterior Üretral Stenozun Tedavisi

6.3.5.1.2.1 Travmatik Olmayan Posterior Üretral Stenozun Dilatasyonu

Bu, loko-regional anestezi altında yapılabilir [382-386]. Vezikoüretral anastomoz darlığı (VUAS) [382-387] veya radyasyona bağlı BMS (Bulbomembranöz striktür) [117, 388] için dilatasyon kullanılır ve bildirilen vakaların çoğunda hastalar daha önce darlık için tedavi görmemiştir (bkz. ek Tablo S6.12). Açıklık oranları %0-89 arasında büyük farklılıklar göstermektedir [117, 382-388]. De novo UI riski düşüktü (%0-11) ve başka komplikasyon bildirilmedi. Çoğu serinin VUAS'ta tam obliterasyon olmadan, görsel olarak kontrollü dilatasyon [382-386] bildirdiği dikkate alınmalıdır.

6.3.5.1.2.2 Travmatik Olmayan Posterior Üretral Stenozun Endoskopik İnsizyonu/Rezeksiyonu (Tablo 6.8)

Kesiler, cerrahın tercihine göre birden fazla yerde yapılabilir [389]. Bununla birlikte, sırasıyla rektal yaralanma ve ürosimfizial fistül riski nedeniyle saat altı ve on iki konumlarındaki agresif insizyonlardan kaçınılmalıdır [187, 390-392]. Ürosimfizial fistülizasyon riski, özellikle daha önce radyoterapi alınmış ise bir endişe kaynağıdır [393]. Bir seride VUAS ve BNS'li hastaların bir karışımında uygulanmasına ve iki seride radyasyona bağlı BMS için rapor edilmesine rağmen, direkt görüşlü internal üretrotomi esas olarak primer veya inatçı VUAS'lı hastalarda gerçekleştirilir [394] [117, 388]. Işın almayan BMS için direkt görüşlü internal üretrotomi/dilatasyon, genellikle anterior darlıklar hakkında rapor veren serilere dahil edilir (bkz. bölüm 6.2 Anterior üretral darlıkların erkek endoluminal tedavisi). 1. "soğuk/sıcak bıçak" DVIU'dan sonraki açıklık %25-80 arasında değişir [382, 385, 387, 389, 394-399]. Lazer insizyonu %69-100 açıklık oranı sağlar [385, 387, 400, 401]. Retrospektif ve dengeli olmayan bir seride, LaBossiere ve ark., lazer kesi için dilatasyon, "soğuk bıçak" DVIU ve transüretral rezeksiyona (TUR) kıyasla daha iyi açıklık oranları buldular [385]. Redshaw ve diğerleri, "soğuk bıçak" insizyonuna karşı "sıcak bıçak" insizyonu takiben mesane boynu darlığı için Mitomisin C (%50'ye karşı %63; p=0,03) için daha düşük açıklık oranları bildirmiştir (bkz. ek Tablo S6.13). Üriner inkontinans büyük ölçüde %0 ile %53 arasında değişmektedir, ancak bazı seriler DVIU'dan önce idrar kontinansını değerlendirmemiştir [395, 397]. DVIU öncesi kontinans verilerinin mevcut olduğu serilerde, DVIU sonrası de novo üriner kontinans %0 ile %10 arasında değişmektedir [382, 387, 396, 398, 400]. Önemli olarak, Giannarini ve ark.'nın serisinde DVIU öncesi inkontinan olan 21 hastadan 11'i (%52) kontinent hale geldi ve DVIU sonrası sekiz hastada (%38) iyileşme görüldü [396]. Lagerveld'in serisinde, 1/5 (%20) hasta DVIU'dan sonra ÜİI'nin düzeldiğini fark etti [400]. Çoğu nüks erken ortaya çıkacağından [396, 397], gerekirse inkontinans cerrahisine devam etmek için DVIU'dan [389, 397, 402] sonra üç ila dört ay beklenmesi tavsiye edilir, ancak diğerleri on iki ay bekler [403]. İnkontinans cerrahisi öncesinde sistoskopi ile nüks varlığı ekarte edilmelidir [389, 397, 402, 403].

Başka bir seçenek de darlığı rezeke etmektir. Popken ve ark., tedavi edilmemiş VUAS için TUR ile %47'lik bir açıklık oranı bildirmiştir ve hiçbir hasta de novo SUI geçirmemiştir [398]. Kranz ve ark., RP sonrası VUAS ve TURP sonrası BNS ile sırasıyla 87 ve 60 hastada TUR sonuçlarını karşılaştırmışlardır. 27 aylık (aralık: 1-98) medyan takipten sonra açık kalma oranı VUAS için %40.2 ve BNS için %58.3 idi (p=0.031). De novo inkontinans oranı, VUAS için tedavi edilen hastalarda BNS'ye kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti (13.8'e karşı %1.7; p=0.011) [404]. Kravchick ve ark., "soğuk bıçak" DVIU ve VUAS için dilatasyona kıyasla; TUR sonrası daha yüksek bir inkontinans oranı bildirmiştir (%50'ye karşı sırasıyla %13'e karşı %0; p=0,005) [386]. Bununla birlikte, hasta sayısı azdı ve daha şiddetli vakaların TUR'a yönelik bir seçim yanlılığı mümkün olabilir [386]. Alternatif olarak, TUR sırasında (özellikle monopolar akımla) komşu eksternal sfinktere termal hasar inkontinansın nedeni olabilir [386]. Brodak ve ark., bipolar rezeksiyon (n=22) ile TUR'u; holmium lazer insizyon ve vaporizasyon (n=17) ile karşılaştırmıştır. Ortalama 42 aylık takipten sonra iki (%9.1) ve dört (%23.5) hastada sırasıyla bipolar ve lazer rezeksiyon ile nüks görüldü (p=0.37). Altı ay sonra, bipolar rezeksiyonla tedavi edilen hastalarda lazer tedavisine kıyasla önemli ölçüde daha iyi bir Qmax saptandı (13'e karşı 6.1 ml/s; $p < 0.001$) [401]. Bipolar plazma vaporizasyonu, daha önce endoskopik tedavide başarısız olan VUAS'lı 28 hastada ortalama 24 aylık takipte %82'lik bir açıklık oranı üretti [405].

Tam bir obliteratif darlık için ışıktan kesme tekniği, çok düşük kalıcı açıklık olasılığı ve rektuma yanlış geçiş riski nedeniyle tavsiye edilmez [402, 406, 407].

Tekrarlayan DVIU sıklıkla striktürü stabilize edebildi [117, 382, 385, 388, 394-396, 404], ancak sonuçta %6-10'u üriner diversiyon [397] veya kronik suprapubik sistostomi [388, 394] gerektirdi.

Yüksek enerjili tedaviler (HIFU, kriyoablasyon) sonrası sarkmaya bağlı prostat tıkanıklığı için transüretral rezeksiyon yapılabilir[101]. Radyoterapi sonrası obstrüktif nekrotik debris için transüretral rezeksiyon mümkündür ancak rolü sınırlıdır. Tekrarlama riski %50 ve de novo ÜİI riski %15-25'tir [101].

Tablo 6.8: Posterior travmatik olmayan stenoz için endoluminal insizyon/rezeksiyon sonuçları

Çalışma	modalite	Tür	N	Önceki tedavi (%)	Takip (ay)	Patency° (%)	Üriner İnkontinans (%)	Komplikasyonlar (%)
Merrick et al. [388]	Dilatasyon/"-Soğuk bıçak" DVIU	Radyasyona bağlı BMS	29	0	NR	69	NR	NR
Sullivan et al. [117]	Dilatasyon (n:15)/"Soğuk bıçak" (n:20) DVIU	Radyasyona bağlı BMS	39	0	16 (2-48)	51	11	NR
Brede et al. [397]	"Soğuk bıçak" DVIU	VUAS	63	Dilatasyon 33 İnsizyon 38 Her ikisi de 29	11 (1-144)	73	52*	NR
Yurkanin et al. [395]	"Soğuk bıçak" DVIU	VUAS	61	Dilatasyon 100	31 (1-77)	87	12**	NR
Giannarini et al. [396]	"Soğuk bıçak" DVIU	VUAS	43	0	48 (23-80)	74	0	NR
Ramchandani et al. [382]	"Soğuk bıçak" DVIU	VUAS	10	0	NR	80	10	0
Hayashi et al. [387]	"Soğuk bıçak" DVIU	VUAS	6	Dilatasyon 100	NR	50	NR	NR
Hayashi et al. [387]	Holmiyum lazer DVIU	VUAS	3	Dilatasyon + DGİÜ: 100	11-37	100	0	NR
Lagerveld et al. [400]	Holmiyum lazer DVIU	VUAS	10	Yok: 40 Endoskopik (dilatasyon +/- DVIU +/- ISD): 60	18 (3-29)	100	0	0
Ramirez et al. [394]	"Sıcak bıçak" DVIU	VUAS:%74 BNS:%26	50	Yok: 22	16	72	9	NR
Gousse et al. [399]	"Sıcak bıçak" DVIU	VUAS	15	Yok	15 (6-26)	80	100***	NR
Bang et al. [389]	"Sıcak bıçak" DVIU	VUAS	37	NR	13 (2-33)	65	100***	NR
Popken et al. [398	"Soğuk bıçak" DVIU	VUAS	6	Yok	12-72	50	0	NR
Popken et al. [398	TUR	VUAS	15	Yok	12-72	47	0	NR
Kranz et al. [404	TUR	VUAS	87	NR	27 (1-98)	40.2	13.8	NR
Kranz et al. [404	TUR	VUAS	60	NR	27 (1-98)	58.3	1.7	NR
Brodak et al. [401]	TUR	BNS	22	DVIU 45	42 (14-72)	91	NR	NR
Brodak et al. [401]	Holmiyum lazer DVIU	VUAS	17	DVIU: 12	42 (14-72)	76	NR	NR
Ozturk et al. [402]	TUR (bipolar)	VUAS	28	Dilatasyon: 75 DVIU: 25	24 (6-66)	82	0	0
LaBossiere et al. [385]	Holmiyum lazer DVIU	VUAS	70	NR	10	69	NR	NR
LaBossiere et al. [385]	"Soğuk bıçak" DVIU	VUAS	8	NR	10	25	NR	NR
LaBossiere et al. [385]	TUR	VUAS	36	NR	10	39	NR	NR

BNS: mesane boyun stenozu; DVIU:Direkt görüş İnternal Üretrotomi; ISD: Aralıklı self-dilatasyon; NR:raporlanmamış; TUR:Transüretral Rezeksiyon; VUAS:Vezikoüretral anastomoz darlığı; BMS:Bulbomembranöz striktür

°Çalışmada değerlendirilen 1. endoluminal tedaviden sonra açıklık oranı

* İnkontinans cerrahisi gerektiren (yapay üriner sfinkter veya erkek askısı).

** DVIU sonrası anket ile hafif sorunlu idrar kaçırma (DVIU öncesi kontinans hakkında veri yok).

*** ameliyat öncesi tüm inkontinans.

6.3.5.1.2.3 Travmatik Olmayan Posterior Üretral Stenoz İçin Post-Dilatasyon/Direkt Görüş İnternal Üretrotomi Stratejileri

6.3.5.1.2.3.1 Travmatik Olmayan Posterior Üretral Stenoz İçin Aralıklı Self Dilatasyon

Anterior striktürlerde, stenozu stabilize etmek için dilatasyon/DVIU sonrası tekrarlayan posterior stenoz için hastalara ISD(Aralıklı self dilatasyon) önerilebilir. Bu özellikle ameliyat olmaya uygun olmayan/isteksiz hastalar veya radyasyona bağlı BMS'si olan hastalar için geçerlidir [117, 385, 388, 408]. ISD birçok ürolog ve hasta için kabul edilebilir olsa da, genellikle düşük QoL ve zayıf hasta uyumu ile ilişkilidir [35].

6.3.5.1.2.3.2 Travmatik Olmayan Posterior Üretral Stenoz İçin İntralezyonel Enjeksiyonlar

Luminal fibrozisi stabilize etmek ve sonuç olarak nüks riskini azaltmak için endoluminal tedavi sırasında antifibrotik ajanların enjeksiyonu önerilmiştir. Bu çalışmalardaki hastaların çoğu, inatçı/tekrarlayan obliteratif olmayan VUAS/BNS'li hastalardı. İki seri kortikosteroid [386, 402] kullanırken diğerleri Mitomisin C (MMC) [245, 403, 406-409] kullandı. Kortikosteroid enjeksiyonları ile açıklık oranları %50-100 arasında değişmektedir [386, 402]. MMC ile açıklık oranları %50-79 arasında değişmektedir [245, 403, 406-409]. Adjuvan intralezyonel enjeksiyonlu veya enjeksiyonsuz endolüminal tedaviyi karşılaştıran hiçbir çalışma tanımlanmadı.

Daha fazla bilgi için ek Tablo S6.13'e bakın.

Çoğu çalışmada komplikasyonlar düşük saptandı, ancak tüm çalışmalar doğası gereği geriye dönüktü. Redshaw ve ark. ayrıca çok merkezli bir çalışma ile, 55 hastanın dördünde (%7); osteitis pubis (n=2), mesane boynu nekrozu (n=1) ve rektoüretral fistül (n=1) dahil olmak üzere derece 3 komplikasyon bildirmiştir. Bu hastalardan üçünde üriner diversiyon ve birinde ek fekal diversiyon gerekti[245]. Bu komplikasyonların ciddiyeti göz önüne alındığında, nadir de olsa, MMC bir klinik araştırmanın çerçevesi dışında kullanılmamalıdır [410].

6.3.5.1.2.3.3 Travmatik Olmayan Posterior Üretral Stenoz İçin Üretral Stent

Stentler posterior üretrada anekdot olarak kullanılmıştır [252, 253, 385]. Üriner inkontinans(UI) için yüksek risk (19-82%) [252, 253] olmasına rağmen açıklık oranları nispeten düşüktür (% 47-60)[252, 253, 385].

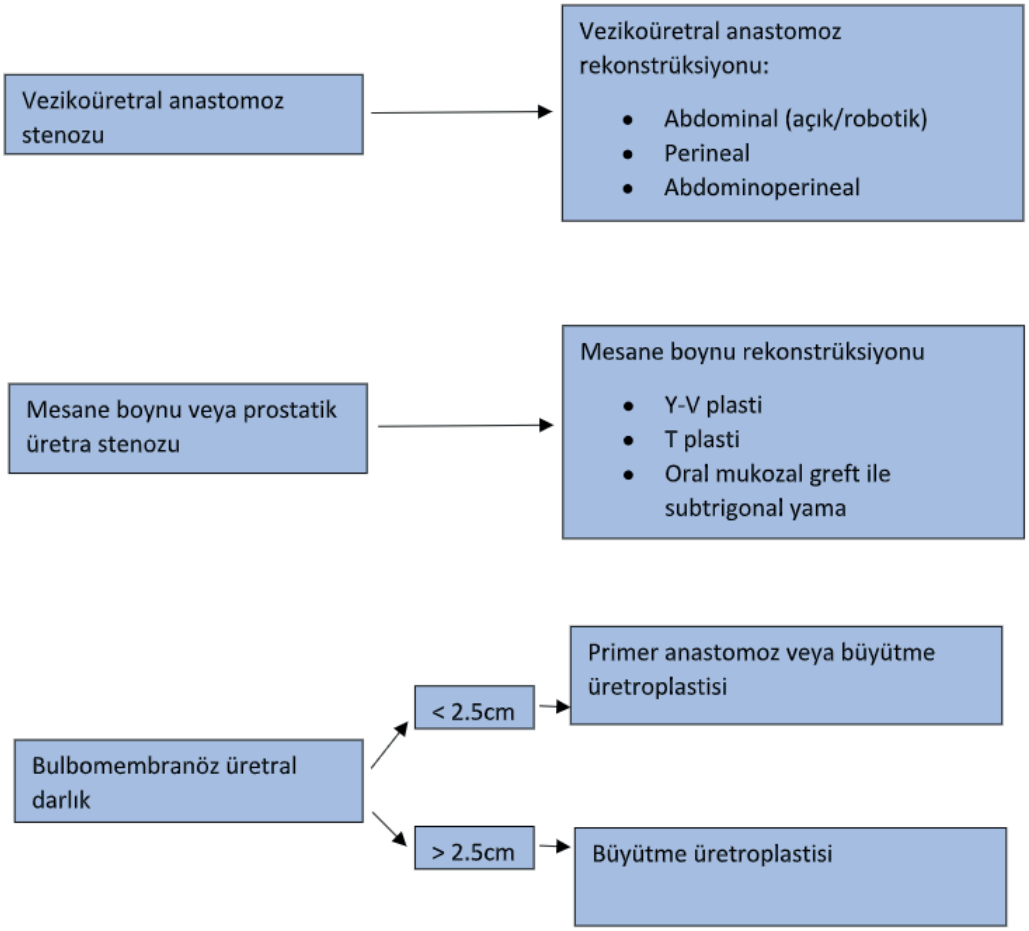
Kanıt Özeti	**Kanıt Derecesi**
Obliteratif olmayan VUAS ve radyasyona bağlı BMS için, görsel olarak kontrol edilen dilatasyon ve DVIU, düşük komplikasyon oranıyla sırasıyla %0-89 ve %25-100 açıklık oranı sağlar. Loko-rejyonel anestezi altında yapılabilir.	3
DVIU sırasında derin insizyon, saat altı konumunda rektumda yaralanmaya ve saat on iki konumunda üro-simfizyel fistülasyona neden olabilir.	3
BNS için, TUR ve "hot-knife" insizyon, düşük komplikasyon oranı ile sırasıyla %58,3 ve %72 açıklık oranı sağlar.	3
Obliteratif olmayan VUAS, radyasyona bağlı BMS veya BNS'de tekrarlayan endoluminal tedaviler posterior stenozu stabilize edebilir ve rekonstrüktif cerrahiye kıyasla uygulanması kolaydır.	3
Herhangi bir endoluminal tedavi şekli, de novo UI (%25'e kadar) veya mevcut UI'nin kötüleşmesi (%15'e kadar) ile ilişkili olabilir.	3
Veziko-üretral anastomoz darlığı, tam obliterasyonlu BMS ve BNS mevcut seriye dahil edilmemiştir ve endoluminal tedavinin başarılı olması olası değildir.	3
Posterior üretradaki üretral stentlerin açıklık oranı (%47-60) ve inkontinans oranı (%19-82) olup açıklık oranı oldukça düşüktür.	3

Öneriler	**Öneri gücü**
Obliteratif olmayan veziko-üretral anastomoz darlığı (VUAS) veya radyasyona bağlı bulbomembranöz striktür (BMS) için 1. basamak tedavi olarak görsel kontrollü dilatasyon veya direkt vizyon internal üretrotomi (DVIU) gerçekleştirin.	Zayıf
VUAS veya radyasyona bağlı BMS için DVIU sırasında saat altı ve on iki konumunda derin insizyonlar yapmayın.	Güçlü
Benign prostat obstrüksiyonu cerrahisinden sonra non-obliteratif mesane boynu stenozu (BNS) olan hastalarda 1. basamak tedavi olarak transüretral rezeksiyon (TUR) veya "sıcak bıçak" DVIU uygulayın.	Güçlü
Darlığı stabilize etmek için obliteratif olmayan VUAS veya BNS'de tekrarlayan endoluminal tedaviler gerçekleştirin.	Zayıf
Hastaları, endoluminal tedaviden sonra de novo üriner inkontinans (UI) veya mevcut UI'nin alevlenmesi riski konusunda uyarın.	Zayıf

Tam obliterasyon olan VUAS, BMS ve BNS durumunda endoluminal tedavi uygulamayın.	Güçlü
Posterior üretradaki darlıklar için stent kullanmayın.	Zayıf

6.3.5.1.3 Travmatik Olmayan Posterior Üretral Stenoz İçin Alt Üriner Sistem Rekonstrüksiyonu
Endolüminal tedavi (tekrar tekrar) başarısız olursa veya tamamen oblitere posterior stenoz durumunda [406, 407, 411, 412], cerrahi geçirmeye motive olan uygun hastalarda alt üriner sistem (LUT) rekonstrüksiyonu düşünülebilir (Şekil 6.1). LUT rekonstrüksiyonunun seçimi stenozun uzunluğuna, konumuna, kalibresine ve etiyolojisine, kontinans durumuna, mesane fonksiyonuna, önceki radyoterapiye, hastanın tercihine ve cerrahın uzmanlığına bağlı olacaktır.

Şekil 6.1: Travmatik olmayan posterior üretral obstrüksiyonunda (stenoz/striktür) alt üriner sistem rekonstrüksiyonu için seçenekler



6.3.5.1.3.1 Radikal prostatektomi sonrası veziko-üretral anastomoz darlığı için yeniden veziko-üretral anastomoz
Darlığın eksizyonu sonrasında ReDo vezikoüretral anastomoz (ReDo VUA) yapılabilir. Bu retropubik, perineal, kombine abdominoperineal veya robot yardımlı yaklaşımla yapılabilir. Nikolavsky ve ark., mesane boynunu içeren VUAS için retropubik bir yaklaşım, mesane boynu sağlam olan kısa VUAS için perineal yaklaşım ve mesane boynu tutulumu olan uzun segment (> 3 cm) VUAS için abdominoperineal yaklaşım önermektedir [411]. ReDo VUA, mesanenin mobilizasyonu (retropubik yaklaşım), gerekirse korporal split ve alt pubektomi ile bulbar üretranın mobilizasyonu (perineal yaklaşım) veya her ikisi (abdominoperineal yaklaşım) ile elde edilebilen gerilimsiz bir şekilde yapılmalıdır. [411, 413]. Dinerman ve ark. 4,5 cm uzunluğunda tam obliterasyonlu bir olguda robot yardımlı abdominoperineal yaklaşım bildirmişlerdir [414]. Kirshenbaum ve ark., saf robot yardımlı abdominal yaklaşım bildirmiştir. Yaklaşım ne olursa olsun, prosedür, simfiz pubisin altındaki yerleşim ve eksternal sfinkterin yakınlığı nedeniyle teknik olarak zordur [413]. Sonuç olarak, cerrahi morbidite göz önünde bulundurulmalıdır. VUAS'lı hastaların çoğu RP'ye girecek kadar sağlıklı olduğundan, çoğu hasta aynı şekilde zinde ve VUAS cerrahi rekonstrüksiyonu için uygun kalacaktır [411, 413].

Tablo 6.9: Redo veziko-üretral anastomoz sonuçları

Çalışma	N	Yaklaşım (%)	Daha önce RT (%)	Takip (ay)	Uzunluk (cm)	Açıklık (%)	İnkontinans (%)	Komplikasyonlar (%)
Nikolavsky et al. [411]	12	Perineal: 25 Abdominal: 67 Abdominoperineal: 17	25	76 (14-120)	2.5 (1-5)	67	58	Anastomoz ayrılmasına bağlı persistan ekstravazason grade 3b: 8.3 (önceki RT)
Mundy et al. [413]	17	Transperineal	0	NR	NR	88	100	NR
	6		100	NR	NR	67	100	NR
Schuettfort et al. [415]	22	Transperineal	0	45 (4-77)	NR	91	100*	Rektal yaralanma: 4 Alt bacak parestezi: 4
	1		100		NR	0	100*	
Pfalzgraf et al. [416]	20	Retropubik	NR	63 (15-109)	NR	60	65**	İYE: 5 Ateş: 5 Renal yetmezlik: 5 (hepsi grade 2)
Giudice et al. [417]	10	Perineal: 5 Abdominal: 4 Kombine: 1	NR	30 (4-106)	NR	80	70	NR
Dinerman et al. [414]	1	Robot yardımlı abdominoperineal	0	12	4.5	100	0***	0
Kirshenbaum et al. [412]	5	Robot yardımlı abdominal (±VY-plasti)	0	14 (5-30-)	NR	60	0	Pubovesikal fistül: 20 grade 3b

NR:Raporlanmamış; RT:Radyoterapi; İYE:idrar yolu enfeksiyonu

** ReDo VUA'dan önce inkontinans.*

*** on bir hastadan dördünde de novo inkontinans.*

****sosyal kontinens (1 ped/gün).*

Işına maruz kalmamış hastalarda ReDo VUA, %60-91 açıklık oranları sağlar (Tablo 6.9) [411-413, 415-417]. Daha önce radyoterapi almış olmak başarısızlık için bir risk faktörüdür [413, 415]. Ek olarak, radyasyona bağlı mesane toksisitesi; azalmış mesane kapasitesini, düşük mesane kompliyansını, mesane spazmlarını ve ağrısını ve üretral nekrozu yeniden yapılandırmayı boşa çıkararak provoke edebilir (aşağıya bakınız) [393, 413, 418]. ReDo VUA sadece yeterli mesane fonksiyonuna sahip hastalarda ve (peri)-üretral patolojisi (üretral nekroz, kalsifikasyon, fistülasyon) yokluğunda yapılmalıdır. Radyasyon alan hastalarda anastomozu desteklemek ve korumak için flepler (gracilis flep, peritoneal flep) faydalı olabilir [411].

Transperineal yaklaşımda eksternal sfinkteri bozduğu için UI kaçınılmazdır [412, 413, 415, 417]. Pfalzgraf ve ark. retropubik yaklaşımla, on bir hastanın sadece dördünde (%36) de novo inkontinans bildirmiştir [416]. Nikolavsky ve ark.'nın retropubik yaklaşımın ağırlıklı olarak kullanıldığı serilerinde inkontinans oranı %58'dir [411]. Kirshenbaum ve ark., robot yardımlı retropubik yaklaşımla tedavi edilen beş hastada inkontinans olmadığını bildirdi [412]. Giudice ve ark., retropubik yaklaşımla tedavi edilen dört hastadan birinde inkontinans bildirmiştir [417]. Bu nedenle, bazı yazarlar [101, 411, 412], ameliyat öncesi üriner kontinansı iyi olan hastalarda retropubik yaklaşımın tercih edilmesini önermiştir, ancak her iki yaklaşım da UI açısından hiçbir zaman Ran karşılaştırılmamıştır. Ek olarak, retropubik bir yaklaşımla perineal diseksiyonun olmaması, perine anatomisini ve vaskülarizasyonu koruyarak daha sonraki artifisyal üriner sfinkteri (AUS) daha kolay hale getirecektir [412]. Yapay üriner sfinkter implantasyonu, VUAS nüksü riski ve AUS manşonu yerindeyken herhangi bir tekrarlayan VUAS'ı tedavi etmenin zorluğu nedeniyle ertelenmelidir [397, 413]. AUS yerleştirmenin kesin zamanlaması için literatürde konsensus yoktur, ancak çoğu kişi VUA açıklığının stabilitesini sağlamak için en az üç ila altı ay beklemeyi tavsiye etmektedir [393, 410, 413, 415, 416].

Bu patolojinin karmaşıklığı nedeniyle, EAU Üretral Darlıklar Paneli, VUAS rekonstrüksiyonunun yalnızca deneyimli yüksek hacimli merkezlerde, özellikle önceki radyoterapi veya diğer enerji ablatif tedavilerinden sonra yapılmasını tavsiye eder.

Kanıt Özeti	Kanıt Derecesi
ReDo VUA, ışın almamış hastalarda %60-91 ve endoluminal tedaviye dirençli obliteratif VUAS veya VUAS'lı ışın almış hastalarda %67 açıklık oranlarına sahiptir.	3
Transperineal ReDo VUA sonrası idrar kaçırma kaçınılmazdır. ReDo VUA'nın açıklığı sağlanırsa, üç ila altı ay sonra artifisyal üriner sfinkter yerleştirme önerilebilir.	3
Retropubik ReDo VUA ile de novo inkontinans %0-58'dir.	3

Öneriler	Öneri gücü
Işın almamış hastalarda ve obliteratif veziko-üretral anastomoz darlığı veya endoluminal tedaviye dirençli veziko-üretral anastomoz darlığı olan yeterli mesane işlevine sahip ışın almış hastalarda ReDo veziko-üretral anastomoz (VUA) gerçekleştirin.	Zayıf
Hastayı, transperineal ReDo VUA'dan sonra üriner inkontinansın (UI) kaçınılmaz olduğu ve en az üç ila altı ay sonra bir sonraki aşamada anti-UI cerrahisinin gerekli olabileceği konusunda uyarın.	Güçlü
Hasta ameliyat öncesi kontinent ise retropubik yaklaşımla ReDo VUA önerin.	Zayıf

6.3.5.1.3.2 Benign Prostat Obstrüksiyonu İçin Cerrahi Sonrası Posterior Stenoz

6.3.5.1.3.2.1 Benign Prostat Obstrüksiyonu Cerrahisi Sonrası Mesane Boynu Stenozu İçin Mesane Boynu Rekonstrüksiyonu

Mesane boynu, skar dokusu rezeksiyonu olsun veya olmasın lokal mesane fleplerinin (Y-V veya T-plasti) ilerletilmesiyle büyütülür. Bunlar endoskopik tedavilere dirençli BNS için kullanılırlar [412, 419-421]. Açıklık oranları 14 ila 45 aylık takipte %83-100 arasında değişmektedir [412, 419-421]. Trend minimal invaziv yaklaşımla (laparoskopik, robot yardımlı) mesane boynu rekonstrüksiyonu yapma yönündedir [412, 420, 421]. De novo inkontinans oranı %0-14 arasında değişmektedir [412, 419-421]. Hastaların %88,5'i ameliyattan memnun olduklarını belirtirken, hastaların %75'inde QoL iyileşmesi ile hasta memnuniyeti yüksektir. [419, 421]. Yakın zamanda, subtrigonal bukkal mukoza dolgulu robot yardımlı bir büyütme tekniği bir vaka raporunda başarıyla bildirilmiştir, ancak bu teknik daha fazla araştırma gerektirmektedir [422].

Daha fazla bilgi için ek Tablo S6.14'e bakın.

6.3.5.1.3.2.2 Benign Prostat Obstrüksiyonu İçin Cerrahi Sonrası Bulbomembranöz Darlıklar

TURP veya simple prostatektomi sonrası bulbomembranöz üretral darlıklar (BMS), bulbar darlıklar olarak yönetilir ve darlığın uzunluğu ve sıkılığı dikkate alınarak EPA veya greft ile büyütme üretroplastisi ile tedavi edilebilir [84, 423]. Rekonstrüksiyon eksternal sfinkterin yakınında olduğundan ve BPH cerrahisi sırasında mesane boynu zaten hasar görmüşse, inkontinans riski (%25'e kadar) mevcuttur [84].

Kanıt Özeti	Kanıt Derecesi
Tedaviye dirençli mesane boyun stenozu (BNS) için Y-V veya T-plasti ile mesane boynu rekonstrüksiyonu %83-100 arasında açıklık oranlarına sahiptir.	3
Mesane boynu rekonstrüksiyonu ile %14'e kadar inkontinans ve önceki BPH ameliyatından sonra BMS rekonstrüksiyonu sonrasında %25'e varan oranda inkontinans oluşur.	3

Öneriler	Öneri gücü
Tedaviye dirençli mesane boyun stenozu (BNS) için Y-V veya T-plasti ile mesane boynu rekonstrüksiyonu gerçekleştirin.	Zayıf
Etiyoloji olarak daha önce benign prostat obstrüksiyonu cerrahisi olan; BNS veya bulbomembranöz üretral darlıklar için rekonstrüksiyondan sonra hastaları de novo üriner inkontinans konusunda uyarın.	Güçlü

6.3.5.1.3.3 Radyasyon/Yüksek Enerji Kaynaklı Posterior Darlıklar

6.3.5.1.3.3.1 Radyasyon/Yüksek Enerji Kaynaklarına Sekonder Bülbomembranöz Darlıklar

Radyasyona bağlı darlıkların tedavisindeki en büyük zorluk, sadece darlığın kendisini değil, aynı zamanda skarın bitişik proksimal ve distal alanlarını da içeren, bozulmuş iyileşme kapasitesine sahip doku hasarıdır [413, 424]. Ek olarak, darlığın eksternal sfinktere yakınlığı cerrahiyi daha da karmaşık hale getirebilir [84]. Bu zorluklar nedeniyle, radyasyona bağlı BMS'li hastalar uzun süredir üretral rekonstrüksiyon için zayıf adaylar olarak kabul edilmekte ve endoskopik tedaviler başarısız olursa veya mümkün değilse üriner diversiyon ile tedavi edilmektedir [413].

Radyasyona bağlı BMS'lerin çoğu kısadır ve bu durumlarda EPA mümkündür [84, 189, 425, 426]. Bildirilen açıklık oranları %67-95 arasında değişmektedir [84, 189, 426, 427]. De novo UI vakaların %33-36'sında bildirilmiştir [84, 189, 426, 427] ve bu, bulbar ve travmatik-arka darlıklar için bildirilen oranlara kıyasla daha yüksek görünmektedir (bkz. bölüm 6.3.2 ve 6.3.5). Chung ve ark., radyasyona bağlı BMS için EPA'lı 36 hastanın on ikisinde (%33) de novo inkontinans rapor ederken, Pelvik kırık üretra yaralanması (PFUI) için EPA'sı olan 33 hastanın dördünde (%12) de novo inkontinans bildirmiştir (p=0.05) [427].

Eksizyon ve primer anastomoz, vasküler sağlığın kötü olduğu bir alanda greft veya lokal flep kullanımından kaçınma avantajına sahiptir. Ancak, uzun bulbar segmentli BMS için EPA mümkün olmayacaktır ve bu durumlarda yukarıda belirtilen endişelere rağmen augmentasyon üretroplastisi gerekli olacaktır [189, 426, 428, 429]. Glass ve diğerleri, büyütme üretroplastisine devam etmek için 2.5 cm'lik bir kesme kullanmışken, Meeks ve diğerleri 2 cmlik bir kesi kullanmışlardır. [426, 429]. Hatta bazı yazarlar radyasyona bağlı BMS için standart teknik olarak büyütme üretroplastisini kullanmışlardır [355]. Radyasyona bağlı BMS'yi tedavi etmek için hem dorsal [423,428] hem de ventral onlay [355,429] tarif edilmiştir. Sağlam bir vasküler greft yatağı yokluğunda, ventral onlay greft üretroplastisi sırasında gracilis flep ile destek önerilmiştir [429,430].Büyütme üretroplastisi ile açıklık oranları %50-83 arasında değişir [189, 355, 426, 428] ve de novo inkontinans %11-50 arasında değişir [189, 355, 428](bakınız ek Tablo S6.15).Rourke ve ark., EPA ve büyütme üretroplastisi için sırasıyla %91'e karşı %75'lik bir açıklık oranı bildirmiştir, ancak bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (p=0,31) [428]. Unutulmamalıdır ki, büyütme üretroplastisi ile tedavi edilen darlıklar, EPA ile tedavi edilenlere kıyasla önemli ölçüde daha uzundu (sırasıyla 6.1 cm'ye karşı 2.1 cm; p < 0.001). De novo UI (%26'ya karşı %25; p=1), yeni başlayan ED'de (%35'e karşı %0; p=0.06) veya diğer advers olaylarda (%30'a karşı %33; p=1) hiçbir anlamlı farklılık bildirmediler.) [428].

6.3.5.1.3.3.2 Radyasyon/Yüksek Enerji Kaynaklarına Bağlı Prostat Darlıkları
Radyoterapi ve yüksek enerjili modaliteler (kriyoablasyon, HIFU) prostatik nekroz, kabuklanma ve obstrüksiyona neden olabilir [101].TUR'a dirençli ve iyi mesane kapasitesine sahip olgular, salvage RP ile ilişkili morbidite (rektal yaralanma, VUAS, inkontinans) dikkate alınarak prostatektomi ile kurtarılabilir [101, 424]. Mundy ve diğ., dokuz hastadan açıklığı olan 6 hastayı (% 67) ve şiddetli inkontinans için aus'a ihtiyaç duyan bir (% 11) hastayı tedavi etti [413].

Bozulmuş mesane fonksiyonu, üretral nekroz ve/veya peri-üretral patolojisi olan vakalar, özellikle mesane ağrısı veya spazmları nedeniyle suprapubik bir kateteri tolere edemiyorsa, supravezikal diversiyon için düşünülmelidir [393, 410, 413, 418].

Son zamanlarda, doku vaskülaritesi ve kalitesinin zayıf olduğu radyasyon sonrası defonksiyone mesane ile ilişkili harap olmuş posterior üretranın rekonstrüksiyonu için kutanöz diversiyona alternatif olarak bir "pull-through" prosedürü bildirilmiştir [431]. Bu yeni total LUT rekonstrüksiyonu tekniği, salvage sistektomisini, ileal yeni mesane oluşumu ve üretral pull-through'u birleştirir. 2. aşamada bir AUS implante edilir. Sekiz hastanın tamamı 58 (aralık 16-84) aylık bir medyan takipten sonra patent posterior üretrayı sürdürdü. Beş hasta 1. aşamadan sonra düşük dereceli komplikasyonlar yaşadı, ancak yüksek dereceli komplikasyon bildirilmedi. Sekiz hastadan dördü (%50) cuff erozyonu yaşadı ve bunların çıkarılması ve ardından yeniden implantasyonu gerekti. Medyan iki revizyon ameliyatından sonra (0 ila 4), tüm hastalarda sosyal kontinansı artıran QoL elde edildi [431]. Bu teknik, kullanımı tavsiye edilmeden önce daha fazla doğrulama gerektirmekte.

Kanıt Özeti	**Kanıt Derecesi**
Radyasyona bağlı BMS durumunda EPA ve büyütme üretroplastisi ile açıklık oranları sırasıyla %67-95 ve %50-83'tür.	3
2-2,5 cm'den uzun radyasyona bağlı BMS'ler EPA için nadiren uygundur.	3
Radyasyona bağlı BMS için üretral cerrahi sonrası de novo inkontinans ve yeni başlangıçlı ED, vakaların sırasıyla %11-50 ve %0-35'inde rapor edilmiştir.	3
Salvage prostatektomisi, ışınlama veya yüksek enerjili tedavilerden sonra prostat striktürleri için hastaların %67'sinde açıklık sağlayabilir, ancak morbidite önemlidir.	4

Öneriler	**Öneri gücü**
Cerrahın deneyimine bağlı olarak endoskopik tedaviye dirençli, kısa (< 2,5 cm), radyasyona bağlı bulbomembranöz darlıklar (BMS) için eksizyon ve primer anastomoz veya augmentasyon üretroplastisi kullanın.	Zayıf
Uzun (> 2.5 cm) radyasyona bağlı BMS için augmentasyon üretroplastisi gerçekleştirin.	Zayıf

Hastaları radyasyona bağlı BMS için üretroplasti sonrası de novo inkontinans ve yeni başlayan erektil disfonksiyon riski konusunda uyarın.	Güçlü
Işınlama veya yüksek enerji tedavisi nedeniyle prostat darlığı olması durumunda, yeterli mesane işlevine sahip motive ve formda hastalarda salvage prostatektomisi önerin.	Zayıf

6.3.5.1.4 Travmatik Olmayan Posterior Üretral Stenoz İçin Ekstirpatif Cerrahi Ve Üriner Diversiyon
Karmaşık ve/veya tekrarlayan vakalarda [411], şiddetli nekroz, kalsifikasyon ve önemli morbidite, özellikle şiddetli ağrı nedeniyle LUT rekonstrüksiyonu mümkün değildir veya endike değildir [410]. İnatçı hematüri veya fistül, üretral çıkışı kullanmamak için başka nedenler olarak sayılabilir. Tipik olarak, hastanın pelvik ışınlama veya yüksek enerjili prostat kanseri tedavisi öyküsü ve iyileşmeye yönelik daha önce birkaç girişimi vardır. Ayrıca ve eşit derecede önemli olarak, harap olmuş bir posterior üretra ile başa çıkmak için kullanılan seçeneklerden herhangi biri, sağlıklı distal üreterlerin yanı sıra iyi mesane kapasitesine, kompliyansa ve mesanenin korunmasına bağlıdır [393, 410]. Son çare tedavi seçeneği, sistektomili veya sistektomisiz üriner diversiyondur (kontinan veya inkontinans).Farklı teknikler tanımlanmıştır ve aralarındaki seçim büyük ölçüde mesane kapasitesine, lokal semptomların varlığına, performans durumuna ve hastanın beklentilerine bağlıdır.Üriner diversiyon sırasında sistektomi, özellikle pelvik radyoterapiden sonra yaygın olan inatçı mesane ağrısı, spazmlar ve hematüri semptomlarını hafifletebilir [432-435]. Memnuniyet oranının% 100 olduğu ve hastaların ezici çoğunluğunun, Sack ve ark.'nın on beş hastadan oluşan bir çalışmasında ortalama on üç ay önce bu ekstirpatif cerrahiye tabi tutulacağı bildirilmiştir [436]. Faris ve ark.'nın bir raporunda, hastaların %27'sinde ayrıca inatçı gastrointestinal morbidite nedeniyle barsak diversiyonu gerekmiş ve bu patolojinin karmaşıklığı vurgulanmıştır [418].

Kanıt Özeti	**Kanıt Derecesi**
RÜriner diversiyon, yüksek bir memnuniyet oranı ile harap olmuş bir LUT'u olan hastalarda QoL'yi iyileştirebilir.	3
Sistektomi, inatçı mesane ağrısı, spazmlar ve hematüri semptomlarını hafifletebilir.	3

Öneriler	**Öneri gücü**
Mesane kapasitesi kaybı ve/veya lokal semptomların yetersiz olduğu tekrarlayan veya karmaşık vakalarda üriner diversiyon yapın.	Zayıf
İnatçı mesane ağrısı, spazmlar ve/veya hematüri durumunda üriner diversiyon sırasında sistektomi yapın.	Zayıf

6.3.5.2 Travma Sonrası Posterior Stenoz
Pelvik kırık üretra yaralanması'nın (PFUI) akut ve erken yönetimi, EAU Ürolojik Travma Kılavuzunda tartışılmaktadır.Obliteratif olmayan bir stenoz, membranöz üretradaki kısmi bir yaralanmanın sonucudur veya kısmi veya tam bir yaralanmanın başarısız erken yeniden düzenlenmesinden sonra ortaya çıkar.Bir obliteratif stenoz, rüptüre üretral uçlar arasında bir distraksiyon kusuru olan tam bir yaralanmanın sonucudur.Bu uçlar arasındaki boşluk yoğun fibrotik doku ile dolar [11].

PFUI'nin ertelenmiş yönetimi, travmadan en erken üç ay sonradır.Bu dönemden sonra, pelvik hematom neredeyse her zaman düzelmiştir, prostat daha normal bir pozisyona inmiştir, skar dokusu stabilize olmuştur [437] ve hasta klinik olarak stabildir ve litotomi pozisyonunda yatabilir [437,438].

6.3.5.2.1 Travma Sonrası Posterior Stenoz İçin Endoskopik Tedavi
6.3.5.2.1.1 Travma Sonrası Posterior Stenoz İçin Birincil Tedavi Olarak Endoskopik Tedavi
Obliteratif stenozun cut-to-the-light ilkesi kullanılarak endoluminal tedavisi (dilatasyon, DVIU) başarılı olmayacaktır [48] ve mesane tabanına veya rektuma doğru yanlış bir geçiş oluşturma riski vardır [439].Obliteratif olmayan, kısa (< 1,5 cm) bir stenoz için, bir endoluminal tedavi girişimi (endoskopik insizyon veya dilatasyon) yapılabilir.Kulkarni ve ark., "soğuk bıçak" ve holmium lazer üretrotomi ile sırasıyla %92.3 ve %96.5 striktür-free oran bildirmiştir (sırasıyla medyan takip 61 ve 57 ay) [440]. Bu sonuçlara, holmium lazer üretrotomi ile %51 striktürsüz oran bildiren ancak takip süresi hakkında veri bulunmayan Barbagli ve ark. itiraz etmektedir [441]. Cai ve ark., posterior travmatik (%80) ve iyatrojenik (%20) üretral darlıkları olan 53 hastada bipolar plazma vaporizasyonu ve "soğuk bıçak" DVIU arasındaki hasta sonuçlarını karşılaştırdı ve ortalama 13.9 aylık takipte önemli ölçüde farklı striktür free oranları (sırasıyla) %81.5'e karşı %53.8 saptandı.[442]. Her iki grupta da ciddi bir komplikasyon bildirilmemiştir.Bipolar grupta istatistiksel olarak anlamlı daha kısa ameliyat süresi bulundu [442]. Barratt ve ark. tüm endoskopik tedavilerden sonra (ancak obliteratif ve obliteratif olmayan stenozların bir karışımıyla) %20'lik bir kompozit striktür free oranı hesaplamıştır [48].De novo UI, vakaların %4'ünde bildi-

rilmiştir [48].Tekrarlayan endoluminal tedavilerin iyileştirici olması pek olası değildir ve kesin tedavi süresini geciktirdiği ve daha fazla komplikasyona yol açabileceği için önerilmemelidir [443, 444].

6.3.5.2.1.2 Travma Sonrası Posterior Stenoz İçin Başarısız Üretroplasti Sonrası Endoluminal Tedavi
Başarısız üretroplasti sonrası obliteratif olmayan ve kısa (< 1 cm) nüks olması durumunda endoluminal tedavi uygulanabilir [445, 446]. 1. ve 2. DVIU, sırasıyla %22,9-77.3 ve %0-60 striktür-free bir oranda başarılı olabilse de, üç veya daha fazla insizyon hiçbir zaman başarılı olmaz (bkz. Ek Tablo S6.16) [445-449]. Bu nedenle tekrarlayan endoluminal tedaviler (dilatasyonlar ve/veya endoskopik insizyonlar) sadece palyatif bir seçenek olarak düşünülebilir [446,450].

Kanıt Özeti	**Kanıt Derecesi**
Obliteratif stenozların endoluminal tedavisi başarılı değildir ve mesane veya rektuma doğru yanlış pasajlar oluşturabilir.	3
Kısa, obliteratif olmayan stenozların endoluminal tedavisi %20-96,5 darlıksız orana sahiptir.	3
1. DVIU, eksizyon ve primer anastomozdan sonra; kısa ve obliteratif olmayan nüks için %22.9-77.3 striktür-free oranlara sahiptir.	3

Öneriler	**Öneri gücü**
Obliteratif stenoz için endoskopik tedavi uygulamayın.	Güçlü
Kısa, obliteratif olmayan bir stenoz için bir endoluminal tedavi denemesi yapın.	Zayıf
Amaç uzun süreli üretral açıklık elde etmek ise, travmatik posterior stenoz için eksizyon ve primer anastomoz sonrası kısa ve obliteratif olmayan nüks için ikiden fazla direkt vizyon internal üretrotomi ve/veya dilatasyon uygulamayın.	Zayıf

6.3.5.2.2 Travma sonrası posterior stenoz için üretroplasti
Üretroplastinin karmaşıklığı ve zorluğu ve en iyi sonuçların ilk denemede alındığı göz önüne alındığında, bu ameliyat yüksek hacimli merkezlerde yapılmalıdır [451-453].Pelvik kırık üretra yaralanması (PFUI) rekonstrüksiyonunda yeterli deneyimi elde etmek ve sürdürmek için on iki milyon nüfusa sahip merkezin yeterli olduğu hesaplanmıştır (iyi kaynaklara sahip ülkeler için) [452].

6.3.5.2.2.1 Travma Sonrası Posterior Stenoz İçin İlk Üretroplasti
6.3.5.2.2.1.1 Travma Sonrası Posterior Stenoz İçin Üretroplasti Endikasyonu Ve Tekniği
Progresif perineal EPA, obliteratif stenoz ve obliteratif olmayan stenoz için ilk denemede veya primer endoluminal tedavinin başarısızlığından sonra standart tedavidir [48, 454].

Posterior üretraya erişim sağlamak için hem orta hat hem de ters U-insizyonu mümkün olsa da, orta hat insizyonu; cerrahi alan enfeksiyonları oranında (3.1% vs. 16.4%), hastanede kalış süresinde, yüzeyel perineal ve posterior skrotal sinirlere ve damarlara travmada önemli bir azalma ile ilişkilidir [376].

Kombine transpubik abdomino-perineal yaklaşım, yalnızca ilişkili paraüretral mesane tabanı fistülü, travma ile ilişkili rekto-üretral fistül ve mesane boynu yaralanması gibi komplike vakalarda gereklidir [439]. Transpubik abdomino-perineal rekonstrüksiyon sırasında total pubektomi, parsiyel (süperior veya inferior) pubektomiye kıyasla daha yüksek komplikasyon oranına (kanama, pelvik instabilite, ölü boşluk) sahiptir [455].Ayrıca karmaşık durumlar olarak kabul edilse de, iyatrojenik rekto-üretral fistül (yanlış yönlendirilmiş endoskopik tedaviden sonra), anüsten < 5 cm olan travmatik rekto-üretral fistül, UCF ve ürinoma kavitesi genellikle sadece progresif perineal yaklaşımla düzeltilebilir [439, 456].

6.3.5.2.2.1.2 Travma Sonrası Posterior Stenoz İçin Üretroplasti Sonrası Açıklık Oranı
Ertelenmiş EPA'dan sonraki genel açıklık oranı %85.7'dir [48].Skar dokusunun tam eksizyonu, darlık olmaması için güçlü bir prediktör iken, sütür sayısı (3-5'e karşı 6-7) ve boyutu (3,0'e 4,0 cm) değildir [457]. Bir retrospektif kohort çalışması, ventral anterior üretral spatülasyon kıyasla dorsal anterior üretral spatülasyon uygulandığında açıklık oranının önemli ölçüde arttığını göstermiştir [458].Başka bir retrospektif çalışma, anastomozdan ("valgus üretral mukoza anastomozu") önce her iki üretral ucun üretral mukozasının eversiyonundan sonra daha iyi bir açıklık oranı göstermiştir [459]. Her iki çalışmanın bulguları henüz ileriye dönük olarak doğrulanmamıştır.

Bulbar üretranın antegrad arteriyel akışını korumak ve "klasik" ertelenmiş EPA'nın cerrahi travmasını azaltmak için bulbar arter koruyucu EPA tarif edilmiştir [460].İlk açıklık oranları 20-45 aylık takipte %88.5-100 arasında değişmektedir (bakınız ek Tablo S6.17) [460-462]. Xie ve ark., bu tekniği sadece 2.5 cm'den küçük distraksiyon defektleri için kullanmışlardır [462].Bulbar arter koruyucu EPA'nın açıklık oranı ve potens ve kontinans oranları açısından "klasik" EPA'dan üstün olup olmadığına dair bugüne kadar hiçbir kanıt bulunmamaktadır.

Anastomotik sütür atmayı imkansız kılan proksimal üretral ucun çok derin yerleşimi durumunda Badenoch, 43-126 aylık takipten sonra %33.3-96.5 açıklık oranına sahip bir pull-through tekniği tanımlamıştır (bkz. ek Tablo S6.18). daha fazla bilgi için) [440, 463, 464]. Wong ve ark., striktür nüksünü azaltmak amacıyla, pull-through tekniği sırasında prostatik üretra içinde bulbar güdüğün 1.5 cm'lik segment örtüşmesini tavsiye etmektedir [463]. Üretranın pubik kemiğinin derinliklerinde yer alan proksimal kısmında dikiş atmayı kolaylaştırmak için robotik yaklaşım araştırılmaktadır, ancak şimdiye kadar bu yaklaşımla daha iyi bir sonuç elde edildiğine dair bir kanıt yoktur [465].

Çocuklarda açıklık oranı %75-89,8 arasında değişmektedir (Tablo 6.10). Çocuklarda EPA'nın daha kötü sonuçlarla ilişkili olduğu [466] ifadesi bu nedenle genel olarak kabul edilemez [467].

Tablo 6.10: Çocuklarda EPA'nın Sonuçları

Çalışma	N	Takip (aylar)	Açıklık Oranı	Erektildisfonksiyon	İnkontinans	Abdomino-perineal
Podesta et al. [468]	49	78 (60-264)	44 (89.8%)	3 (6.1%)	9 (18.4%)	21 (43%)
Waterloos et al. [469]	7	57 (8-198)	6 (85.7%)	2 (28.6%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)
Singh et al. [466]	5	26 (12-42)	4 (80%)	NA	0 (0%)	0 (0%)
Singla et al. [470]	28	36 (3-58)	21 (75%)	-	1 (3.6%)	1 (3.6%)
Voelzke et al. [471]	18	13 (1-71)	16 (88.9%)	-	-	1 (5.6%)

N: Hasta sayısı; NA: geçerli değil

6.3.5.2.2.1.3 Travma Sonrası Posterior Stenoz İçin Üretroplasti Sonrası Cinsel İşlev, Üriner Kontinans ve Rektal Yaralanma

Erektil fonksiyonla ilgili olarak, Hosseini ve ark. tarafından yapılan ileriye dönük bir çalışma, posterior travmatik stenoz için EPA'dan önce ile üç veya altı ay sonra önemli bir fark bulmadı [472]. Tang ve ark. tarafından yapılan bir başka prospektif çalışma da üretroplastiden sonra ED'de önemli bir genel değişiklik göstermedi. Bununla birlikte, ameliyat öncesi vasküler olmayan ED'li hasta alt grubunda, ameliyat sonrası ED'de önemli bir artış gözlendi [473]. Retrospektif çalışmaların bir metaanalizi, ED oranında, posterior üretroplasti öncesi %43.27'den posterior üretroplasti sonrası %24.01'e önemli bir düşüş gösterdi ($p < 0.001$) [474]. Erektil fonksiyonun değerlendirilmesi ve bunun kesin tedavisi (örneğin penil protez), bu süre içinde normal erektil fonksiyonun potansiyel olarak geri dönmesi nedeniyle travmadan iki yıl sonra yapılmalıdır [475, 476].

Ertelenmiş EPA'dan sonra, vakaların %98,3-100'ünde antegrad ejakülasyon mevcuttur [477,478]. Vakaların %17.2-18.7'sinde azalan boşalma hacmi ve/veya azalan boşalma kuvveti bildirilmiştir, ancak bunun travmaya mı yoksa cerrahiye mi bağlı olduğu değerlendirilemez [477, 478].

Pelvik kırık üretra yaralanması (PFUI) ve üretroplasti sonrası kontinans genellikle yeterli mesane boynuna atfedilir [48]. Öte yandan, yırtıkların çoğu eksternal sfinkterik mekanizmanın hemen altındaki bulbomembranöz bileşkede meydana geldiğinden, üretroplasti sırasında eksternal sfinkter mekanizmasının en azından bir kısmı korunabilir [479]. Bu nedenle, ertelenmiş EPA ile (%6.8) inkontinans nadirdir ve genellikle mesane boynunun yetersizliğinden kaynaklanır, ancak yetersiz bir mesane boynu üretroplastiden sonra inkontinansla sonuçlanır denilemez [48, 479].

Rektal yaralanma nispeten nadirdir (%0-10.2) ancak ertelenmiş EPA'dan sonra ciddi bir komplikasyondur (bakınız ek Tablo S6.19) [437, 449, 455, 458, 480-484]. Komplike vakalarda veya daha önce üretral manipülasyon yapılmış vakalarda rektal yaralanma riski daha yüksek olma eğilimindedir [437, 480, 485].

6.3.5.2.2.2 Travma Sonrası Posterior Stenoz İçin ReDo-Üretroplasti

Tekrarlayan bir stenoz durumunda, tekrar ("ReDo") üretroplasti mümkündür. Vakaların çoğunda, özellikle 1. EPA sırasında ardışık uzunluk artırma manevralarının tümü kullanılmadıysa, başka bir EPA gerçekleştirilebilir [468, 480, 481, 486, 487]. Badenoch pull-through tekniği, yeterli mukoza-mukoza dikişi mümkün değilse yine bir seçenektir (Bkz. Ek Tablo S6.18) [463, 464]. Fibrozisin rezeksiyonu sonrası aşırı ölü boşluk olması durumunda, gracilis kası [485] veya omental flepler (sadece perineal yaklaşım kullanılarak üretroplasti yapıldıysa laparoskopik olarak alınır) [439,483] bu boşluğu doldurmaları ve anastomozu desteklemeleri için tavsiye

edilmiştir. Bu flepler veya alternatif olarak bulbo-spongiöz kas veya lokal subkutan dartos flepleri, eşlik eden rekto-üretral fistül durumunda sütür hatlarını ayırmak için de yararlıdır [439, 451, 456, 485]. Üretra yukarıda belirtilen manevralara rağmen gerilimsiz bir şekilde anastomoz edilemiyorsa veya bulbar üretranın iskemik daralması/nekrozu durumlarında tüplü prepisyum ada flebi, aşamalı BMG flepli üretroplasti, aşamalı bukkal mukoza dartos flebi, radyal önkol serbest flep üretroplastisi veya entero-üretroplasti kullanılabilecek seçeneklerdir. [451, 481, 486, 488]. Entero-üretroplasti durumunda, vasküler pedikülün perineye yakınlığı nedeniyle sigmoid kolon ileum yerine (ki bu da mideden daha iyidir) tercih edilir. Entero-üretroplasti, yalnızca yeterli mesane boynu varlığında yapılmalıdır, çünkü daha sonra AUS implantasyonu neredeyse imkansızdır [488].

Farklı ReDo-üretroplasti türlerinin açıklık oranı %37,5-100 arasında değişmektedir (Tablo 6.11) [446, 451, 453, 480, 481, 483, 486-488]. Bir alternatif, normal idrar çıkışından vazgeçip Mitrofanoff-vezikostomi, PU (yerel perineoskrotal cilt uygunsa) veya kalıcı suprapubik diversiyonu tercih etmektir [481, 488].

Tablo 6.11: Farklı ReDo-üretroplasti türlerinin sonuçları

Çalışma	Tür	N	Takip(ay)	Açıklık oranı
Bhagat et al. [486]	Progresif perineal EPA	28	29 (12-108)	36 (83,72%)
	Transpubik EPA	12		
	Tüplü prepisyal flep	1		
	Aşamalı BMG + lokal flep	2		
Fu et al. [480]	Progresif perineal EPA	55	36 (18-47)	33 (60%)
Garg et al. [481]	Progresif perineal EPA	40	31 ± 11	30 (75%)
	Transpubik EPA	2	25	2 (100%)
	Tüplü prepisyal flep	1	25	1 (100%)
	Aşamalı BMG + lokal flep	2	17	1 (50%)
	Radyal önkol serbest flep	1	15	1 (100%)
Gupta et al. [487]	Progresif perineal EPA	52	54 (10-144)	42 (80.8%)
Koraitim M. [446]	Progresif perineal EPA	4	168 (12-300)	4 (100%)
	Transpubik EPA	5		5 (100%)
Kulkarni et al. [483]	Progresif perineal EPA	15	18 (6-24)	14 (93.3%)
Kulkarni et al. [451]	Progresif perineal EPA	541	68 (12-240)	412 (79.1%)
	Tüplü prepisyal flep	37		30 (81%)
	Aşamalı BMG flap	10		6 (60%)
	Aşamalı BMG + lokal flep	15		13 (86.6%)
	Entero-üretroplasti	2		2 (100%)
	Radyal önkol serbest flep	3		3 (100%)
	Pediküllü anterolateral uyluk flebi	1		1 (100%)
Mundy et al. [488]	Entero-üretroplasti	11	NA	7 (63.6%)
Podesta et al. [468]	Transpubik EPA	4	120 (72-204)	4 (100%)
Singh et al. [453]	Progresif perineal EPA	8	31 (13-90)	3 (37.5%)
Singh et al. [466]	Progresif perineal EPA	37	26 (12-42)	32 (86.5%)
Singla et al. [470]	Progresif perineal EPA	1	NA	1 (100%)
	Tüplü prepisyal flep	2	NA	2 (100%)

BMG:bukkal mukoza greft; EPA:eksizyon ve primer anastomoz; N:Hasta sayısı; NA: Geçersiz

Kanıt Özeti	Kanıt Derecesi
En iyi sonuçlar 1. üretroplastiden sonra alınır.	4
EPA sonrası genel striktürsüz oran %85,7'dir. Progresif perineal yaklaşımı kullanarak, kombine bir transpubik abdomino-perineal yaklaşıma genellikle ihtiyaç duyulmaz.	3
Başarısız endoluminal tedaviden sonra, EPA, obliteratif olmayan bir stenoz için standart tedavidir.	3
Hem orta hat hem de ters U perineal insizyonu posterior üretraya eşit erişim sağlar, ancak orta hat insizyonu lokal damarlara ve sinirlere daha az anatomik hasar verir, cerrahi alan enfeksiyonu ve hastanede kalış riskini azaltır.	2b

Transpubik abdomino-perineal rekonstrüksiyon sırasında total pubektomi, parsiyel (üstün veya aşağı) pubektomiye kıyasla daha yüksek komplikasyon oranına (kanama, pelvik instabilite, ölü boşluk) sahiptir.	4
Progresif perineal yaklaşımı kullanarak, çok uzun distraksiyon defektleri dışında ve ilişkili para-üretral mesane tabanı fistülü, travmaya bağlı rekto-üretral fistül ve mesane boynu yaralanmasını içeren karmaşık durumlar dışında kombine transpubik abdomino-perineal yaklaşım genellikle gerekli değildir.	3
Üretra gerilimsiz bir şekilde anastomoz edilemiyorsa veya bulbar üretranın iskemik daralması/nekrozu durumunda, seçenekler tüplü preputial ada flebi, aşamalı bukkal mukoza greft üretroplastisi flep, aşamalı bukkal mukoza dartos flebi, radyal önkol serbest flep üretroplastisi veya entero-üretroplasti.	3
Fibrozisin rezeksiyonu sonrası aşırı ölü boşluk olması durumunda, lokal fleplerin bu boşluğu doldurması ve anastomozu desteklemesi önerilmiştir. Bu flepler aynı zamanda eşlik eden rekto-üretral fistül durumunda dikiş hatlarını ayırmak için de yararlıdır.	3

Öneriler	**Öneri gücü**
Sadece yüksek hacimli merkezlerde travma sonrası posterior stenoz için açık rekonstrüksiyon gerçekleştirin.	Zayıf
Obliteratif stenoz için progresif perineal eksizyon ve primer anastomoz (EPA) gerçekleştirin.	Güçlü
Başarısız endoluminal tedaviden sonra obliteratif olmayan stenoz için progresif perineal EPA uygulayın.	Güçlü
Posterior üretraya erişmek için orta hat perineal kesi yapın.	Güçlü
Abdomino-perineal rekonstrüksiyon sırasında total pubektomi yapmayın.	Güçlü
Çok uzun distraksiyon kusuru, paraüretral mesane tabanı fistülü, travmaya bağlı rekto-üretral fistül ve mesane boynu yaralanması gibi karmaşık durumlar için abdomino-perineal rekonstrüksiyonu rezerve edin.	Zayıf
Palyatif endoluminal tedavileri veya üriner diversiyonu kabul etmeye istekli olmayan motive olmuş hastalarda 1. başarısız üretroplastiden sonra başka bir üretroplasti yapın.	Zayıf
Aşırı ölü boşluğu doldurmak için veya eşlik eden bir rekto-üretral fistülün düzeltilmesinden sonra lokal bir doku flebi kullanın.	Zayıf

7. KADINLARDA HASTALIK YÖNETİMİ

7.1 Kadın Üretra Darlıklarının Belirti Ve Semptomları

Kadın üretra darlıklarının semptomları spesifik değildir ve bu nedenle genellikle tanısal değildir. Kadın üretra darlığı, sıklık %60,2, urgency %51, yetersiz akış %42, yetersiz boşaltma %42, %36 Üİ (stres, urge veya mikst), noktüri %26,İYE %20 ve ıkınarak idrar yapma %16 gibi karışık dolum ve işeme semptomları ile kendini gösterir. Çok nadiren üretral ağrı (%3), miksiyon sonrası damlama(%1), hematüri (%1) veya böbrek yetmezliği (%1) ile kendini gösterir (bkz. Ek Tablo S7.1) [15, 23, 124, 126, 127, 132, 134, 136, 138, 489-492]. FUS(kadın üretral striktür) tanısında, semptomların ortaya çıktığı zamandan itibaren, tanımlanan ortalama 4.3-12 yıllık gecikmelerle (1-30 yıl arası) sıklıkla önemli bir gecikme olur [129, 136].

7.2 Kadın Üretra Darlıklarının Teşhisi

Yirmi dört çalışma, FUS(kadın üretral striktür) teşhisine yol açan araştırmaları detaylandırmaktadır (bkz. Ek Tablo S7.2) [13, 15, 124-127, 130-136, 138, 491-500]. Tüm vakalarda tam bir öykü alındı ve prolapsus, kitleler, skarlar ve LS, liken planus veya vulvo-vajinal atrofi gibi vulval dermatolojik bozuklukları değerlendirmek için ayrıntılı bir pelvik muayene yapıldı. Akış hızı ve US PMR(post miksiyonel rezidü) değerlendirmesi sırasıyla on sekiz (%75) ve on yedi (%71) çalışmada değerlendirildi. Lateral VCUG, on beş çalışmada (%63) rutin olarak ve bir çalışmada (%4) gerektiği gibi uygulandı. Sistoüretroskopi on üç çalışmada (%54) rutin olarak ve iki çalışmada (%8) gerektiği gibi uygulandı. Ürodinami (UDS) rutin olarak dört çalışmada (%17) ve gerektiği şekilde yedi çalışmada (%30) yapılırken, video-ürodinami (VUDS) üç çalışmada (%13) ve üretral kalibrasyon (<14 Fr'ye kadar) ayrıca üç çalışmada rutin olarak uygulandı (%13). Dört seride (%17) gerektiği gibi pelvik MRG, rutin olarak iki seride (%8) transrektal US (TRUS) ve renal US, on seride (%4) intravenöz ürografi (IVU) yapıldı.

Akış hızı ve PMR değerlendirmesi, başlangıçtaki invaziv olmayan tarama araçları olarak doğal olarak anlamlıdır ve tedavinin etkisinin basit bir şekilde izlenmesine olanak tanır. Voiding sistoüretrografi ve/veya VUDS, mesane çıkış darlığı (BOO) tanısına [23, 499], FUS'un proksimal ucunun üzerinde balonlaşmanın vizüalize edilmesine, detrusor aşırı aktivitesi (DO) ve SUI [127] gibi alternatif veya birlikte var olan tanıların tanımlanmasına izin verecektir, ancak VCUG, VUDS ve UDS için 6 Fr kateter geçişi olması gerektiğinden, tüm FUS vakalarında ön üretral dilatasyon olmadan bu mümkün olmayabilir [492]. Benzer şekilde, bir pediatrik üretero-renoskop kullanıldığında bile, vakaların çoğunda bir sistoüretroskopinin geçişi için bir ön dilatasyon gerekecektir [125]. Sistoüretroskopi, FUS'un distal ucunun resmi olarak tanımlanmasına ve ayrıca mesane çıkım darlığının (BOO) fonksiyonel nedeninin dışlanmasına da izin verecektir [134]. Manyetik rezonans görüntüleme esas olarak üretral divertikül ve üretral karsinom gibi alternatif patolojileri dışlamak için yapılır ve ayrıca FUS ile ilişkili üretral fibrozisin derecesinin değerlendirilmesini sağlar [492, 501]. TRUS savunucuları bunu MRI yerine ve FUS'un proksimal ucunun üzerinde dilate üretranın görüntülenmesi için kullanırlar [502].

7.3 Kadın Üretra Darlıklarının Tedavisi

7.3.1 ***Kadın Üretra Darlıklarının Tedavisi İçin Minimal İnvaziv Teknikler***

Birkaç minimal invaziv tedavi bildirilmiştir; bunlar üretrotomi, dilatasyon, meatotomi ve meatoplastiyi içerir. Meatotomi ve meatoplasti kadın üretrasında esasen aynı prosedürdür ve bu yazı boyunca "meatoplasti" terimi kullanılacaktır.

7.3.1.1 Kadın Üretra Darlıklarının Tedavisi İçin Üretrotomi

Spesifik olarak FUS tedavisi için üretrotominin kullanımını ve sonuçlarını detaylandıran hiçbir makale bulunamadı. İnternal üretrotomi veya dilatasyon, Massey ve Abrams tarafından, FUS dahil, obstrüktif miksiyon semptomlarına neden olan çeşitli patolojileri tedavi etmek için kullanılmış ve hastaların %80'inde semptomatik iyileşme ile sonuçlanmıştır. Bu çalışma çeşitli şikayetleri olan kadınları içerdiğinden ve ürodinamik parametreleri değerlendirmediğinden, gerçek üretra darlığı olan hasta alt grubundaki sonuçlar belirsizdir. Kullanılırsa, kadın üretrasında üretrotomi, saat üç, dokuz ve bazen on ikide kesiler içerir [503].

7.3.1.2 Kadın Üretra Darlıklarının Tedavisi İçin Üretral Dilatasyon

Bu tedavi ile üretra 30 Fr ile 41 Fr arasında genişletilir ve bazı hastalarda ISD ile devam edilir. Romman ve ark., 2012 [491] ve Popat & Zimmern [492] ayrıca üretral dilatasyon sonrası gerekirse meatusun kanama alanlarının sütür pilikasyonunu da tanımladılar.

Dört çalışma, yalnızca dilatasyon olan toplam 183 hastanın 12 ila 59 aylık takibinden sonra sonuçları tanımladı. Açıklık oranları %7,5-51 arasında değişmektedir (bkz. Tablo 7.1) [127, 128, 491, 492]. Toplamda ISD yapmaya devam eden 31 hastayı içeren başka bir dört çalışmada, on iki ila 21 aylık takipte vakaların %37.3-100'ünde darlığın stabilizasyonu ile "açıklık" elde edildi (bkz. Tablo 7.1) [13, 132, 135, 497].

Yeni başlangıçlı SÜİ (%0,8) ve diğer komplikasyonlar, dilatasyondan sonra çok nadirdir (bkz. ek Tablo S7.3). Düşük komplikasyon oranı, tekniğin minimal invaziv doğası ve makul başarı oranı nedeniyle, komplike olmayan bir FUS için birinci basamak tedavi olarak üretral dilatasyon ile başlamak kabul edilebilir.

7.3.1.3 Kadın Üretra Darlıklarının Tedavisi İçin Meatoplasti

Mea stenozu son derece nadirdir, işeme disfonksiyonu için değerlendirilen kadınların sadece 2/58'inde (%3) gerçek mea darlığı olduğu bulunmuştur [504]. 60 hastayı içeren sadece üç adet meatoplasti makalesi tespit edildi (bkz. Ek Tablo S7.4): 58 kızdan oluşan bir dizide; ilki detaylı meatoplasti sonucu, ikincisi ise bir adet meatoplasti vakasını içeren çeşitli FUS tedavisi biçimlerinin sonuçlarını analiz eden bir çalışma ve üçüncüsü bir olgu sunumuydu. Hesing'in serisindeki 58 kızın %97'sinin on iki ayda hiçbir yan etki bildirilmeden başarılı bir sonuca sahip olmasıyla, kızlarda meatoplastinin açıklık oranı mükemmeldir. 50 hastanın kırk sekizinde, tekrarlayan İYE'lerin düzeldiği ve meatoaplastiden bir yıl sonra işeme semptomlarının düzeldiği saptandı [505]. Bu çalışmaların hiçbirinde inkontinans veya diğer akut komplikasyonlar bildirilmedi. Kısa mea darlıkları için meatoplasti birinci basamak tedavi seçeneğidir.

7.3.2 ***Kadın Üretra Darlıklarının Tedavisi İçin Üretroplasti***

Yirmi beş makale, Panelin kapsam araştırması sonrasında toplam 231 hastada FUS hastalığı için üretroplasti sonuçlarını bildirmektedir. Panel, bu üretroplastinin sonuçlarını flep veya greft tipine göre şu şekilde analiz etmiştir: vajinal greft, vajinal flep, labial/vestibüler greft, labial/vestibüler flep ve bukkal veya lingual greft.

Kadın üretroplastisinde, dorsal yaklaşım saat on ikiden striktürotomi ile, ventral yaklaşım saat altıdan striktürotomi ile yapılır ve çevresel yaklaşım tam çevre rekonstrüksiyonudur.

7.3.2.1 Kadın Üretra Darlıklarının Tedavisi İçin Vajinal Greft Büyütme Üretroplastisi

37 hastayı içeren vajinal greft üretroplastisini bildiren dört çalışma var [15, 495, 500, 507]. 37 vajinal greft

üretroplastisinin tümü, ortalama/ortanca yaşı 47.5-60,6 yıl (aralık 35-70) olan kadınlarda dorsal yaklaşımla yapıldı. Bu çalışmalarda 22-27 aylık takip sonunda %73-100 arasında açık kalma oranları bildirilmiştir (Tablo 7.1). Herhangi bir komplikasyon veya yeni başlangıçlı üriner inkontinans bildirilmedi.

Daha fazla bilgi için ek Tablo S7.5'e bakın.

7.3.2.2 Kadın Üretra Darlıklarının Tedavisi İçin Vajinal Flep Büyütme Üretroplastisi

70 kadında rapor edilen ve her seferinde ventral yaklaşımla yapılan vajinal flep üretroplastisi; 5 çalışmada (n=52) ters U vajinal flap inlay, 3 çalışmada (n=17) lateral vajinal flep ve bir hastada vajinal ada flep üretroplastisi kullanılarak yapıldı. Ortalama/medyan 30-80.7 aylık takip süresinde, açıklık oranları %67-100 olarak bildirildi (Tablo 7.1). Sekiz (%11.4) hastada eş zamanlı pubo-vajinal sling (PVS), dördünde (%5.7) eş zamanlı Martius yağ pad flep interpozisyonu ve birinde (%1.4) eş zamanlı üretral divertikül eksizyonu yapıldı. Beş (%7.1) hastada yeni başlangıçlı Üİ gelişti, iki hastada (%2.9) İYE gelişti ve iki hasta(%2.9) idrar akışının geçici olarak intravajinal yönlü olduğunu açıkladı.

Daha fazla bilgi için ek Tablo S7.6'ya bakın.

7.3.2.3 Kadın Üretra Darlıklarının Tedavisi İçin Labial/Vestibüler Greft Büyütme Üretroplastisi

Labial veya vestibüler greft üretroplastisi olan 31 hastanın sonuçlarını detaylandıran dört makale vardı (bkz. Ek Tablo S7.7); 19'unun ventral labial minör grefti [131, 138, 494] ve 12'sinin dorsal labial grefti vardı [135]. On beş ila 24 aylık ortalama takipte, ventral greftleme ile %75-100 açıklık oranları rapor edilirken, dorsal greftleme ile 6 ila 15 aylık takipte bu oran %100'dü (Tablo 7.1). Bir (%5.2) ventral greft hastasında ameliyat sonrası İYE gelişti. Başka bir komplikasyon (UI dahil) yoktu.

7.3.2.4 Kadın Üretra Darlıklarının Tedavisi İçin Labial/Vestibüler Flep Üretroplastisi

Labial/vestibüler flep üretroplastisi olan on dokuz hastanın sonuçlarını detaylandıran iki makale vardı: ikisinde ventral labia minör flebi [508] ve on yedisinde dorsal vestibüler flep [16] vardı. 24 aylık bir takipte, iki ventral flep hastası (%100) striktürsüz kaldı, on beş (%88) dorsal flep hastası ise ortalama 12 aylık takipte striktürsüz kaldı (Tablo 7.1 ve ek Tablo S7.8). Her iki grupta da kısa veya uzun vadeli olumsuz etkiler bildirilmemiştir.

7.3.2.5 Kadın Üretra Darlıklarının Tedavisi İçin Bukkal Ve Lingual Mukozal Greft Augmentasyon Üretroplastisi

Dorsal üretrada on beş hastada lingual mukoza grefti (LMG) kullanan Sharma ve arkadaşlarının serisi dışında tümü BMG ile tedavi edilen 73 hastanın sonuçlarını detaylandıran on iki makale vardı; dorsal onlay oral (bukkal veya lingual) mukoza grefti (DOOMG) olan 44 hasta [125-127, 130, 133, 493, 499, 507, 509]; 27 ventral onlay BMG (VOBMG) [126, 134, 510, 511] ve ikisi çevresel BMG üretroplasti ile [126]. Altı ila 28 aylık bir ortalama/medyan takipte, DOOMG üretroplasti hastalarının %62.5-100'ü darlık içermezken, VOBMG hastalarının %50-100'ü ortalama on ila 24 aylık takipte striktür free idi. Her iki çevresel BMG hastası da ortalama 21 aylık takipte striktür free idi (Tablo 7.1). Yedi (%15.9) DOOMG hastası, düşük dereceli kısa vadeli bir yan etki yaşadı ve hiçbir alt gruptaki hiçbir hastada devamlı, yeni başlangıçlı UI gelişmedi.

Daha fazla bilgi için ek Tablolar S7.9, S7.10 ve S7.11'e bakınız.

7.3.2.6 Anastomotik Üretroplasti

Anastomotik üretroplasti literatürde sadece iki vakada tanımlanmıştır – hem orta üretra darlığı çok kısa olan hem de her ikisi de sırasıyla dört ve 24 aylık takipte darlıksız olan kadınlarda. Hiçbiri ameliyat sonrası Üİ şikayeti olmadı [126, 496] (bkz. ek Tablo S7.12).

Tablo 7.1: Kadın üretra darlıklarının tedavisine ilişkin mevcut kanıtların özeti

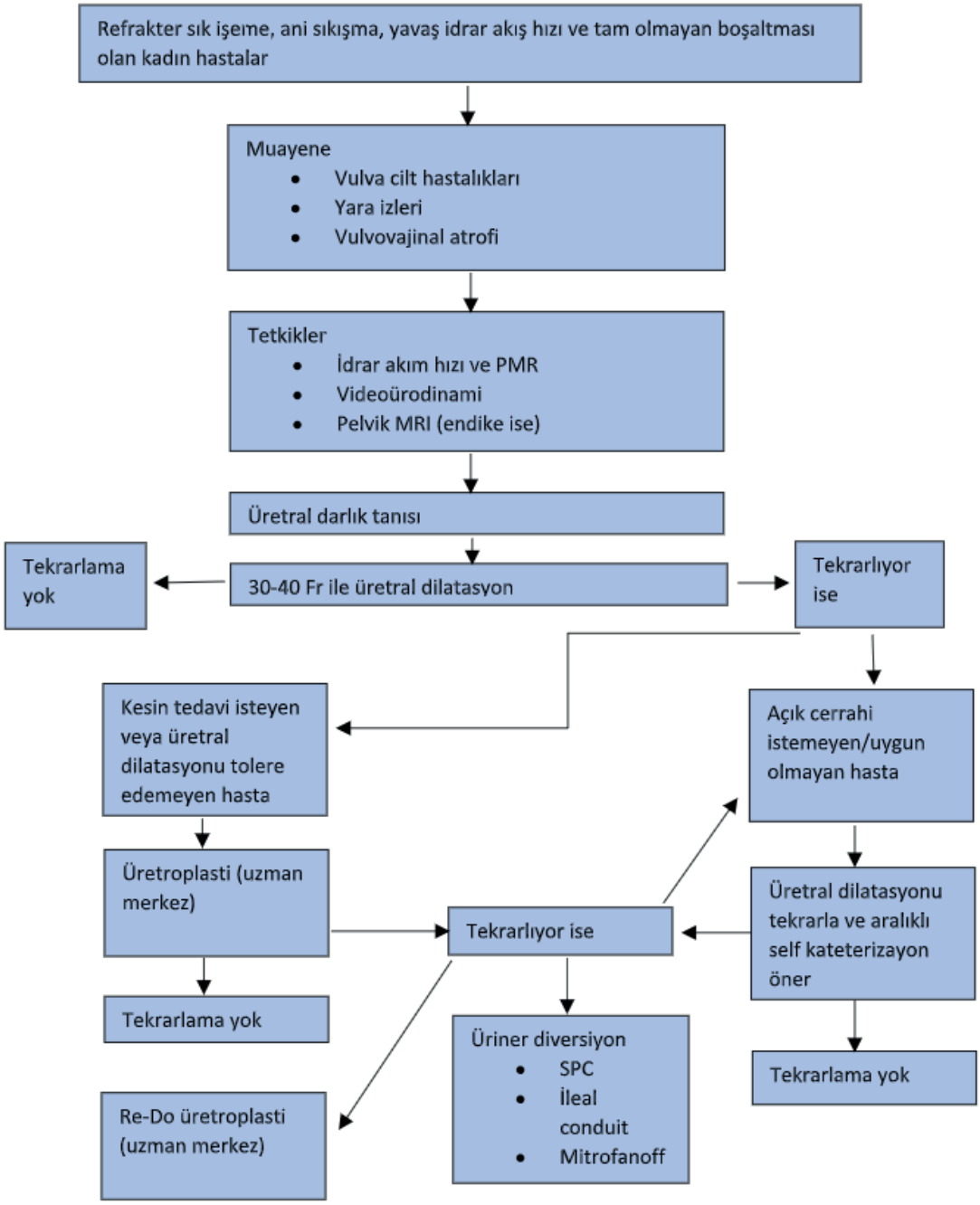
Tedavi	Çalışma sayıları	N	Açıklık oranları(%)	Üriner inkontinans(%)	Ortalama/ Medyan Takip Ay	Referanslar
Üretral dilatasyon	4	183	7.5-51	0	12-59	[127,128,491,492]
Üretral Dilatasyon + ISD/ planlı tekrarlı dilatasyon	4	31	37.3-100	1.9	12-21	[13,132,135,497]
Dorsal Vajinal greft üretroplastisi	4	37	73-100	0	22.4-27	[15,495,500,507]
Ventral Vajinal flep üretroplastisi	8	70	67-100	7	30-80.7	[124,126,127,130, 132,136,489,490]
Ventral Labial/Vestibüler greft üretroplastisi	3	19	75-100	0	15-24	[131,138,494]
Dorsal Labial/Vestibüler greft üretroplastisi	1	12	100	0	6-15	[135]
Ventral Labial/Vestibüler flep üretroplastisi	1	2	100	0	24	[508]
Dorsal Labial/ Vestibüler flep üretroplastisi	1	15	88	0	12	[16]
Dorsal BMG üretroplastisi	9	44	62.5-100	0	6-28	[125-127,130,133,493, 499,507,509]
Ventral BMG üretroplastisi	4	27	50-100	0	10-24	[126,134,510,511]

ISD = aralıklı self-dilatasyon; N = hasta sayısı; UI= üriner inkontinans

Kanıt Özeti	Kanıt Derecesi
Kadın üretra darlığı semptomları uzun sürelidir ve spesifik değildir, en sık bildirilenler sıklık, urgency, zayıf akış, tam boşaltamama ve UI'dir. AÜSS'li kadın hastalarda FUS'u dışlamak önemlidir.	3
Tek başına 30-41 Fr'ye kadar üretral dilatasyon, ortalama 36.3 aylık takipte ortalama %35'lik düşük bir striktür-free oranı sağlar.	3
Üretral dilatasyon ve ISC veya planlı tekrarlı dilatasyon, %75'lik striktür-free oranı sağlar.	3
Üretroplasti %81-92 oranında striktür-free oranı sağlar. Belirli bir üretroplasti türü diğerinden üstün değildir.	3
Kısa meatal darlıklar için meatotomi/meatoplasti on iki aylık takipte %95 başarı oranına sahiptir.	3

Öneriler	Öneri gücü
Dirençli alt üriner sistem semptomları olan tüm kadınlarda akış hızı, işeme sonrası rezidü ve işeme sistoüretrogramı veya video-ürodinami yapın.	Güçlü
Kadın üretra darlığının (FUS) ilk tedavisi olarak 30-41 Fr'ye kadar üretral dilatasyon gerçekleştirin.	Zayıf
Tekrarlı üretral dilatasyon gerçekleştirin ve 1. FUS nüksü için 16-18 Fr kateter ile planlı haftalık aralıklı kendi kendine dilatasyona (ISD) başlayın.	Zayıf
2. FUS nüksü olan ve ISD yapamayan veya kesin tedavi isteyen kadınlarda üretroplasti yapın. Üretroplasti tekniği, cerrahın deneyimi, greft/flep materyalinin mevcudiyeti ve kalitesi ve ventral ve dorsal üretranın kalitesi ile belirlenmelidir.	Güçlü
Meatotomi/meatoplasti ile mea darlıklarını tedavi edin.	Zayıf

Şekil 7.1: Refrakter sık sık idrara gitme, urgency, zayıf akış ve eksik boşalması olan kadınlar



8. TRANSSEKSÜEL HASTALARDA HASTALIK YÖNETİMİ

8.1. TRANS ERKEKLERDE DARLIK TEDAVİSİ

Trans erkeklerde darlık tedavisi neofallik rekonstrüksiyondan sonraki süreye, darlık yerleşimine, darlık uzunluğuna ve yerel dokuların kalitesine bağlıdır [512].

8.1.1. Neofallik Rekonstrüksiyondan Hemen Sonra Darlıkların Yönetimi

İnflamasyonun ve yara iyileşmesinin erken fazındaki dokularda üretral cerrahi endike değildir ve neofallusun herhangi bir iyileşme sorunu çözülene ve üretradaki skar dokusu oluşumu stabilize olana kadar ertelenmelidir. Bu genellikle altı ay sürer [32,145]. Kısa (< 3 cm) üretral darlıklar için endoskopik insizyon, esas olarak

anastomoz bölgesinde, neofallik rekonstrüksiyondan sonraki altı ay içinde yapıldığında sadece %16,7'lik maksimum striktür-free oran ile yapılmıştır [513]. Hastanın yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyen obstrüktif semptomlarda, tekrarlayan İYE veya retansiyon durumlarında suprapubik kateter yerleştirilmesi ilk basamak tedavidir. Alternatif olarak, özel bir prosedür olan ve transseksüel üretral anatomiye aşina bir ürolog tarafından gerçekleştirilmesi gereken perineostomi yapılabilir. Perineostomi, formal üretral rekonstrüksiyon sırasında kapatılabilir [145].

8.1.2. ***Trans Erkeklerde Mea Darlığı Tedavisi***

Aralıklı üretral dilatasyon, darlık nüks aralığına bağlı olarak dilatasyon aralığına sahip düşük dereceli meatal stenoz için palyatif tedavi olarak bir seçenektir. Yüksek dereceli mea darlığı olan hastalara, ISD'yi reddedenlere veya kalıcı bir çözüm isteyenlere basit meatotomi önerilmelidir. Açıklık %75'tir (ortalama takip 39 ay) ancak dezavantajı meatusun hipospadiak pozisyonda olmasıdır [145]. Alternatif olarak, aşamalı üretroplasti önerilebilir [145].

8.1.3. ***Neofallik Üretradaki Darlıkların Tedavisi***

Neofallik üretrada kısa bir darlığın endoskopik insizyonu bildirilmiştir, ancak kanıt çok azdır ve uzun vadeli sonuçlar hayal kırıklığı yaratmaktadır (51 aylık medyan takipten sonra açıklık oranı %34) [513].

Tek aşamalı greft üretroplastisi ancak greft, neophallus'un sağlıklı çevreleyen yağ dokusu tarafından desteklenip kaplanabiliyorsa mümkündür. Deneyim çok sınırlıdır ve ortalama 102 aylık takipten sonra bildirilen açıklık oranı %50'dir [145].

Bu darlıkların standart tedavisi, augmentasyon greftli olan veya olmayan aşamalı üretroplastidir [145,512] (BMG veya tam kalınlıkta SG) [32,145]. Bu tekniklerle %69.7'lik bir açıklık oranı tanımlanmıştır (ortalama takip: 25 ay) [145].

Neofallik üretradaki kompleks (örneğin tamamen oblitere) veya tekrarlayan darlıklar için, tam bir üretral değişim yapılmalıdır. Farklı uygun flepler tanımlanmıştır (radyal önkol serbest flep, yüzeyel sirkumfleks iliak arter serbest flep, pediküllü kasık flep). Neoskrotumun bir kısmı döndürülerek veya bir gracilis flep ile desteklenen ventral greft ile çift yüzlü greftler, çok sınırlı sayıda hastada başarıyla bildirilmiştir [512].

8.1.4. ***Üretranın Neofallik Üretra Anastomozu İle Sabitlenmiş Kısmındaki Darlıkların Tedavisi***

Kısa, obliteratif olmayan darlıklar endoskopik kesi ile tedavi edilebilir. İlk endoskopik insizyonun açıklık oranı %45.5'tir, ancak bu, üç veya daha fazla deneme durumunda (medyan takip süresi 51 aydır) %0'a düşmüştür [513]. Bu nedenle, palyatif amaçlı olmadıkça tekrarlayan endoskopik insizyonlardan kaçınılmalıdır.

Çok kısa (< 1 cm) düşük dereceli darlıklar için, Heineke-Mikulicz üretroplastisi, ortalama 44 aylık bir takipten sonra %57.9 açıklık oranı bildiren bir seçenektir [145].

Endoskopik insizyon başarısız olursa veya darlık neredeyse veya tamamen obliteratif ise seçenekler EPA veya augmentasyon greft üretroplastidir. Kısa (< 2-3 cm) darlıklar durumunda, EPA %57.1'lik bir açıklık oranı verir (ortalama 35 aylık takip süresi) [32,145]. EPA mümkün değilse, genellikle 2 cm'den uzun darlıklar için, bir ventral onlay BMG üretroplastisi %50 açıklık oranı göstermiştir (medyan takip süresi 9,5 aydır) [514]. Greft üretroplastisi sırasında yetersiz ventral doku olması durumunda, bu greftin lokal fasyokutan flep ile desteklenmesi önerilir [515]. Bir alternatif (özellikle önceki tekniklerin başarısızlığından sonra) aşamalı bir yaklaşım olabilir, ancak şu anda hiçbir veri mevcut değildir [514].

8.1.5. ***Üretranın Sabit Kısmındaki Darlıkların Tedavisi***

Üretranın bu kısmı daha güvenilir bir kan beslemesine sahiptir ve üretranın dorsal kısmı klitorisin corporal bodyleri tarafından desteklenir. Bu nedenle, bu bölgedeki darlıklar için tek aşamalı dorsal inley greft üretroplastisi mümkündür. Ancak deneyim çok sınırlıdır [145,512]. Dorsal greftli veya greftsiz aşamalı onarım, bu nadir darlıklar için güvenilir bir tedavidir [145].

8.1.6. ***Trans Erkeklerde Kesin Perineostomi***

Trans erkeklerin büyük çoğunluğu ayakta dururken idrar yapmak için güçlü bir arzuya sahiptir [512]. Bu nedenle, kesin perineostomi yalnızca dirençli darlıkları olan veya darlıkları olan ve karmaşık rekonstrüktif cerrahi geçirmek istemeyen hastalara önerilmelidir [32,145].

8.2. Trans Erkeklerde Darlık Tedavisi Sonrası Perioperatif Bakım

Anekdot olarak, endoskopik insizyon ve üretroplastiden sonra üretral kateter iki ila üç hafta boyunca korunur [513,514]. İdrar ekstravazasyonu durumunda üretral kateteri yeniden yerleştirmek zor olabileceğinden kateter çıkarılmadan önce peri-kateter üretrografi önerilir [514].

8.3. Trans Kadınlarda Darlıklar

Etkinliği hakkında uzun vadeli veriler olmamasına rağmen, trans kadınlarda kısa ve obliteratif olmayan bir darlığın dilatasyonu ile başlamak kabul edilebilir [33,516]. Bu mümkün değilse veya başarısız olursa, kısa (< 1 cm) bir mea darlığı Y-V meatoplasti ile %85 oranında striktür free olarak tedavi edilebilir [517]. Biraz daha uzun (1-2 cm) mea darlıkları, 37 aylık medyan takipten sonra nüks gözlenmeden bir neovajinal ilerletme flebi (ters U veya "7-flep") ile tedavi edilebilir [518].

Kanıt Özeti	Kanıt Derecesi
Neofalik rekonstrüksiyondan sonra, lokal dokular yara iyileşmesinin farklı aşamalarından geçer ve stabil yara iyileşmesi genellikle altı ay sonra elde edilir.	3
İki denemeden sonra trans erkeklerde endoskopik kesi artık başarılı olmamaktadır.	3
Neofallik üretradaki darlıklar için iki aşamalı üretroplasti, %69.7'lik darlıksız bir orana sahiptir.	3
Trans kadınlarda kısa (< 1 cm) mea darlığı için Y-V meatoplasti %85 oranında darlıksız bir orana sahiptir.	3

Öneriler	Öneri gücü
Neofalloplastiden sonraki altı ay içinde endoskopik insizyon veya üretroplasti yapmayın.	Güçlü
Palyatif amaçlı olmadıkça trans erkeklerde darlık için ikiden fazla endoskopik insizyon yapmayın.	Güçlü
Açık rekonstrüksiyon belirtilirse, neofallik üretradaki darlıklar için aşamalı üretroplasti gerçekleştirin.	Zayıf
Açık rekonstrüksiyon endike ise trans kadınlarda kısa (< 1 cm) meatal stenoz için Y-V meatoplasti yapın.	Zayıf

9. DOKU TRANSFERİ

9.1. Fleplerle Greftlerin Karşılaştırılması

Oral mukoza greft (OMG) ile penil deri flep'i (PSF) karşılaştıran küçük bir RKÇ (LS hariç), üretral açıklık oranında anlamlı bir fark bulmadı [519]. Penil deri fleplerinin ürogenital morbiditesi (yüzeyel penil deri nekrozu, penil torsiyon, penil hipoestezi ve işeme sonrası damlama) OMG'ye göre daha yüksek ve operasyon süresi daha uzundu. Ayrıca, penil fleplerle hasta memnuniyetsizliği anlamlı olarak daha yüksekti [519]. Penil deri greftlerini penil deri flepi (PSF) ile karşılaştıran başka bir küçük RKÇ (LS hariç), bu bulguları flep grubunda daha uzun operasyon süresi ve daha fazla yüzeyel penil deri nekrozu ile doğrularken, üretral açıklık oranı her iki grup arasında benzerdi [362]. Birkaç retrospektif seride penil deri flepi ve greftler arasında karşılaştırılabilir bir üretral açıklık oranı buldu [273,275,280,520] (Tablo 9.1).

Tablo 9.1: Anterior üretral darlıklar için üretroplastide kullanılan flepler ile greftlerin karşılaştırmalı çalışmaları

				Flep		Graft		
Çalışma	Çalışma türü	LS	Takip(ay)	Tür	Urethral patency	Tür	Üretral açıklık	p-value*
Barbagli et al. [273]	Retrospektif	Excl.	55	LIF	12/18 (67%)	OMG/PSG	36/45 (80%)	0.32
Dubey et al. [519]	RCT	Excl.	22-24	LIF	22/26 (84.6%)	BMG	24/27 (88.9%)	0.70
Fu et al. [275]	Retrospektif	Excl.	>12	Bütün türler	166/199 (83.4%)	LMG	80/94 (85.1%)	0.71
Hussein et al. [362]	RCT	Excl.	36	TIF	15/19 (78.9%)	PSG	13/18 (72.2%)	0.25
Lumen et al. [280]	Retrospektif	NR	42-43	Bütün türler	23/29 (79.3%)	OMG/PSG	63/75 (84%)	0.57

Sa et al. [520]	Retrospektif	Excl.	28 (18-60)	TIF	28/34 (82.3%)	BMG	67/82 (81.7%)	0.851

BMG =bukkal mucoza greft; Excl. =hariç tutulan ; LIF = longitudinal ada flepi; LMG = lingual mucoza greft;
LS = Liken skleroz; ; NR = rapor edilmemiş; OMG = oral mucoza greft; PSG = penil deri graft;
TIF = transvers ada flepi; RCT = randomize kontrollü çalışma
** bildirilmediyse: EAU Üretral Darlıklar Paneli tarafından chi² istatistikleriyle yeniden hesaplanmıştır.*

Sağlam vasküler pedikülleri nedeniyle flepler, tek aşamalı bir yaklaşımda hem tüp hem de yama olarak kullanılabilir [451]. Castagnetti ve ark., tüp olarak kullanılan greftlerin onlay greftlere kıyasla önemli ölçüde daha yüksek komplikasyon oranlarına sahip olduğunu göstermiştir (OR: 5.86; %95 GA: 1.5-23.4) [521]. Patterson ve ark. tarafından yapılan bir incelemede tübülerize greftler için yüksek (yaklaşık %50) komplikasyon ve nüks oranları bildirmiştir [522]. Iqbal ve ark., tek aşamalı çevresel deri flebi üretroplastisi önerilen 23 hastada %87'lik cesaret verici bir darlık gelişmeme oranı göstermiştir [284]. Bu nedenle, tek aşamalı bir operasyonda doku transfer tüpü ile tam bir üretral segmentin yeniden yapılandırılması gerekiyorsa, flepler genellikle tercih edilen seçenektir. Flepler rekonstrüksiyon sahasına kendi vasküler kaynaklarını taşıdıklarından, alıcı bölgenin lokal vaskülarizasyonuna ihtiyacı yoktur. Bu nedenle, zayıf üretral vaskülarizasyon durumunda (örn., ışınlama sonrası veya önceki üretroplastiden sonra yoğun skar oluşumu) düşünülmelidir [280,523]. Ek olarak, flepler aktif üriner enfeksiyon varlığında iyi bir şekilde hayatta kalır [524].

Greftler ve flepler üretral cerrahide rakip olarak görülmemelidir. Karmaşık, çok odaklı veya penobulbar darlıklar için bir flep ile bir greft kombinasyonu mümkündür [280,525,526].

Kanıt Özeti	**Kanıt Derecesi**
Fleplerin ürogenital morbiditesi daha yüksektir, ancak greftlere kıyasla karşılaştırılabilir bir açıklık oranı vardır.	1b
Tek aşamalı bir yaklaşımda tam tübülerizasyon gerektiğinde, greftler fleplere kıyasla önemli ölçüde daha yüksek bir komplikasyon oranına sahiptir.	1b
Flepler, alıcı bölgenin lokal vaskülarizasyonuna bağlı değildir.	3

Öneriler	**Öneri gücü**
Her iki seçenek de eşit olarak belirlendiğinde bir flep üzerinde bir greft kullanın.	Güçlü
Greftleri tek aşamalı bir yaklaşımla boru şeklinde kullanmayın.	Güçlü
Üretral yatağın zayıf vaskülarizasyonu durumunda flep kullanın.	Zayıf

9.2. Farklı Flep Tiplerinin Karşılaştırılması

Farklı lokal flepler tanımlanmıştır. Penis derisi flepleri genellikle tüysüzdür, ancak bazı etnik gruplarda/fenotiplerde ventral penis derisi rafe çevresinde tüylü olabilir. Transver preputial deri flebi [527], transvers distal penil deri flepi (PSF) [365,524,528,529] veya longitudinal ada flebi [530] olarak alınabilirler. Üretral açıklık oranları %74,2-100 [275,365,524,527-530] arasında değişmektedir. Komplikasyonlar arasında cilt nekrozu (%0-3.8), fistül (%0-7), penil deformite (%0-7), işeme sonrası damlama (%0-79) ve sakkülasyon (%0-16.5) bulunur (bakınız ek Tablo S9.1). Bu fleplerle ilgili doğrudan karşılaştırmalı seriler bulunmadığından hangisinin daha iyi performans gösterdiğini belirlemek mümkün değildir.

Kıl taşıyan perineal ve skrotal flepler de tanımlanmıştır. Fu ve ark., penil deri flepi'nin (PSF) skrotal ve perineal deri fleplerine kıyasla anlamlı derecede daha iyi üretral açıklık oranına sahip olduğunu göstermiştir (sırasıyla %87.7, %69 ve %66.7) [275]. Kıl taşıyan perineal ve skrotal cilt flepleri, hairball formasyonu oluşumu ve onarımın başarısız olmasına neden olabilecek kronik enfeksiyon ile ilişkilidir. Blandy'nin uzun süreli takibi olan bir çalışması, taş için %3 revizyon ve divertikül için %3 revizyon bildirmektedir [531].

Bir alternatif, doku transferi öncesinde gerekli skrotal cildi epilasyon yapmak [532,533] veya skrotal derinin insizyonundan sonra skrotumun altındaki dartos dokusuna bir OMG yama yapmak ve bu yamayı ikinci bir denemede flep olarak kullanmaktır [451].

Kanıt Özeti	**Kanıt Derecesi**
Kıl taşıyan flepler, kılsız fleplere kıyasla daha düşük üretral açıklık oranına sahiptir.	3

Öneriler	**Öneri gücü**
Başka bir seçenek mümkün olduğu sürece kıl taşıyan perineal veya skrotal flepleri kullanmayın.	Güçlü

9.3. Farklı Greft Türlerinin Karşılaştırılması

Bukkal mukoza şu anda en sık kullanılan grefttir. Bukkal mukozanın üretral açıklık oranları, 16-75 aylık takip süresinde %75.6 ile %91.7 arasında değişmektedir (bkz. Ek Tablo S9.2) [534-540].

Penis derisi, özellikle sünnet derisinin bol miktarda greft kaynağı olduğu sünnetsiz erkeklerde bir başka popüler grefttir.

LS durumunda, Trivedi ve ark., genital deri greftlerine (%4) kıyasla rekonstrüksiyon için genital olmayan mukozal greftler kullanıldığında (%82.6) önemli ölçüde daha yüksek üretral açıklık oranı gösterdi [541]; bu nedenle, LS vakalarında genital deri kullanımı endike değildir.

Bukkal mukozayı penil deri ile karşılaştıran bir RKÇ yoktur. Dorsal ve ventral onlay greft üretroplastisini karşılaştıran bir meta-analizin ikincil bir analizi, penil cilde kıyasla bukkal mukoza için daha üstün bir üretral açıklık oranı buldu (%88.1'e karşı %79; $p < 0.001$). Bu ikincil analizde, her iki grup arasında darlık etiyolojisi, darlık uzunluğu, takip süresi veya diğer olası faktörler hakkında hiçbir veri mevcut değildi [542]. Bukkal mukozayı (n=483) penil deriyle (n=428) karşılaştıran RKÇ olmayan bir toplu analiz, bukkal mukoza için daha iyi bir üretral açıklık oranı buldu (sırasıyla %85.9'a karşı %81.8). Bununla birlikte, penil deri grubunda daha uzun takip süresi ve daha uzun darlık uzunluğu nedeniyle sonuçlar yanlı olabilir [543]. Sünnet derisinden uzun deri greftleri (20 cm'ye kadar) OMG ile açıkça daha zor olan spiroid bir şekilde alınabilir.

BMG alınmasının ana dezavantajı oral morbiditedir ve bu morbidite nedeniyle alternatif olarak lingual mukoza önerilmiştir. LMG ile BMG'yi karşılaştıran karşılaştırmalı çalışmaların bir SR ve meta-analizi (dört prospektif, iki retrospektif çalışma), üretral açıklık oranı ve genel uzun vadeli komplikasyon oranında anlamlı bir farklılık göstermedi [544-546]. Bu çalışmalar, LMG'nin yeme/içme, konuşma, dil protrüzyonu ve disguzi gibi daha fazla güçlükle ilişkili olduğunu ortaya koymuştur [544,545]. %13,8-20'sinde konuşma sorunları altı ay sonra devam etti [544,545]. Xu ve ark.'nın retrospektif bir çalışması, on iki ay sonra hastaların sırasıyla %6,2'sinde, %4,9'unda ve %2,5'inde dil hareketlerinde güçlükler, donör bölgede uyuşukluk ve konuşma güçlükleri bildirmiştir [303]. Öte yandan, BMG alımı, altı ay sonra hastaların %24'üne varan oranda mevcut olan daha fazla oral doku gerilimine neden oldu [544,545]. Chauhan ve ark., kanamanın LMG grubunda daha yaygın olması dışında, acil ve erken donör saha komplikasyonlarının BMG grubunda daha yaygın olduğunu göstermiştir. Uyuşma (%61), çiğnemede güçlük (%54), şişlik (%48) ve artikülasyon (%40) ilk hafta içinde en sık görülen sorunlardı. Geç donör sahası komplikasyonları nadirdi [547]. Pal ve ark., BMG grubuna kıyasla LMG grubunda daha kısa süreli komplikasyonları (dil hareketinde zorluk ve konuşmada geveleme) tanımlamaktadır. Verici bölgede uzun süreli komplikasyonlar (üç aydan sonra) (sürekli ağrı, perioral uyuşma, ağızda sıkışma, tükürük rahatsızlığı, yanaklarda yara izi) sadece BMG grubunda görülmüştür [548]. Uzun darlıklar için, bukkal mukoza lingual mukoza ile birleştirilebilir [303].

Özellikle daha küçük greftlere ihtiyaç duyulduğunda alt dudak mukozasının kullanımı tarif edilmiştir ve lingual mukozayla benzer niteliklere sahiptir. Bununla birlikte, retrospektif serilerden elde edilen deneyimlere dayanan bir inceleme, bu greftlerin ameliyat sonrası donör saha morbiditesinin daha yüksek olduğunu ve donör sahada kalıcı sekellere (kalıcı rahatsızlık, nörosensör eksiklikleri, tükürük akışı değişiklikleri ve önemli estetik değişiklikler) yol açabileceğini göstermiştir ki bu morbiditeler lingual mukoza ile tanımlanmamıştır [549].

Oral mukoza ve penil deri greftinin ötesinde, çok sayıda başka otolog greft tarif edilmiştir. Bunlara şunlar dahildir: postauriküler cilt [526.550], karın derisi [367], uyluktan [351] ayrık kalınlıkta ağ grefti, kasık derisi [302] ve kolon mukozası [551] (Tablo 9.2). Manoj ve ark., postauriküler cildi yalnızca hem genital cilt hem de oral mukoza kullanılamaz olduğunda kullanmıştır [550]. Marchal ve arkadaşları, uzun striktürleri yeniden yapılandırmak için oral mukozaya ek olarak postauriküler deri kullanmışlardır [526]. Meeks ve ark., OMG alınmasının yetersiz olacağı uzun striktürleri olan hastalarda, önceden OMG üretroplastisi olması durumunda veya hasta tarafından OMG'nin reddedilmesi durumunda abdominal deri grefti kullanımını bildirmiştir [367]. Pfalzgraf ve ark., bölünmüş kalınlıkta meş grefti ve BMG için karşılaştırılabilir bir üretral açıklık oranı (sırasıyla %84 ve %83), ancak daha fazla penil sapma (%9'a karşı %0) ve daha düşük memnuniyet (%83,3'e karşı %96,7) bildirmiştir. [351]. Xu ve diğerleri, uzun (> 10 cm) darlıklar için kolon mukozasını kullanmışlardır. Üretral açıklık oranı %85.7 idi ancak greft alınması abdominal bir işlem gerektiriyor ve 1/35 (%2.9) hastada kolon-abdominal fistül gelişti [551]. Ağız mukozası ve penis derisi dışındaki greftlerle ilgili sınırlı deneyim nedeniyle, bunlar yalnızca oral mukoza ve penis derisinin mevcut olmadığı, endike olmadığı veya istenmediği durumlarda düşünülmelidir.

Tablo 9.2: Diğer otolog greftlerin vaka serilerinin sonuçları

Çalışma	Greft türü	N	Takip (ay)	Striktür uzunluğu (cm)	Üretral açıklık(%)
Bastian et al. 2012 [302]	İnguinal deri	34	70 (3-86)	8 (1.5-14)	91
Manoj et al. 2009 [550]	Postauriküler cilt	35	22 (3-48)	8.9 (3-15)	89
Meeks et al. 2010 [367]	Abdominal deri	21	28 (11-52)	11 (4-24)	81
Pfalzgraf et al. 2010 [351]	Bölünmüş kalınlıkta deri grefti	57/68	32	NR	84
Xu et al. 2009 [551]	kolon mukozası	35	53.6 (26-94)	15.1 (10-20)	85.7

N:hasta sayıları; NR: raporlanmamış

Kanıt Özeti	Kanıt Derecesi
Bukkal mukoza ve lingual mukozanın açıklık oranları karşılaştırılabilir.	1a
Farklı oral greft türlerinin farklı oral morbidite türleri vardır ve oral komplikasyonların bazıları uzun vadede sürebilir.	1a
Penil deri greftlerinde açıklık oranları bukkal mukozaya göre %85.9-88.1'e karşı %79-81.8'dir.	3
LS ile ilgili darlıklarda, genital deri grefti kullanımı düşük açıklık oranları (%4) ile ilişkilidir.	3

Öneriler	Öneri gücü
Greft gerekiyorsa ve bu greftler mevcutsa bukkal veya lingual mukoza kullanın.	Zayıf
Bir oral greft önerildiğinde, farklı oral greftleme türlerinin (bukkal ve lingual veya alt dudak) olası komplikasyonları hakkında hastayı bilgilendirin.	Güçlü
Bukkal/lingual mukoza mevcut değilse, uygun değilse veya rekonstrüksiyon için hasta tarafından kabul edilmişse penis derisi kullanın.	Zayıf
Liken skleroz durumunda genital deri grefti kullanmayın.	Güçlü

9.4. Doku Mühendisliği Greftleri

9.4.1. Hücre İçermeyen Doku Mühendisliği Greftleri

Bu greftler kadavra veya hayvan kaynaklarından (örneğin, domuz ince bağırsak submukozası [SIS], hücresiz mesane matrisi, hücresiz dermal matris) türetilir, tamamen hücresizdir ve konakçı hücre büyümesi için bir iskele görevi görür [552]. Kullanımları için önerilen ana avantaj, kullanıma hazır olmalarıdır [552].

Hücresiz mesane matrisini BMG ile karşılaştıran küçük bir RKÇ (n=30), sırasıyla %66.6 ve %100'lük bir üretral açıklık oranı bildirmiştir.Aselüler mesane matriksinin daha kötü sonuçları, sağlıksız üretral yatak vakalarında en belirgin olanıydı [553]. Palminteri ve ark., 19/25 (%76) vakada SIS grefti ile global üretral açıklık oranı bildirmiştir [554]. Bu seride SIS greft üretroplastisi darlık uzunluğu > 4 cm olan tüm olgularda başarısız olmuştur [554]. Öte yandan, Xu ve ark., medyan 25 aylık takipten sonra 26/28 hastada (%92.8) yeterli üretral açıklık bildirmiştir. Dikkate değer bir şekilde, bu serideki sadece bir hasta, daha önce minör spongiofibrozis düşündüren üretroplasti geçirmiştir [555]. Diğer seriler kısa takip süresi olan sınırlı sayıda hastayı içermektedir. Bu serilerde üretral açıklık oranları %20-100 arasında değişmektedir [552].

Kanıt Özeti	Kanıt Derecesi
Hücresiz doku mühendisliği greftlerinin açıklık oranı, darlık uzunluğu ve sağlıksız üretral yatak ile azalır.	1b

Öneriler	Öneri gücü
Başarısız önceki üretroplasti veya darlık uzunluğu > 4 cm olanlarda, yaygın spongiofibrozis durumunda hücresiz doku mühendisliği greftlerini kullanmayın.	Zayıf

9.4.2. Otolog Doku Mühendisliği Yapılmış Oral Mukoza Greftleri

Bu greftler, otolog oral mukoza hücreleri ile tohumlanmış bir matris içerir. Üretim, küçük bir oral mukoza biyopsisi (@ 0,5 cm^2) gerektirir ve greft laboratuvarda üretilir. Önerilen ana avantaj, oral donör bölgesi morbiditesinin azaltılması iken, ana dezavantajlar maliyetler ve greftin üretimi ile implantasyonu arasındaki katı zaman çerçevesidir [552].

Otolog doku mühendisliği yapılmış OMG'nin klinik kullanımı, 99 hastayı içeren prospektif, çok merkezli bir çalışmada değerlendirildi [556]. Tahmini on iki ve 24 aylık üretral açıklık oranı sırasıyla %67.3 ve %58.2 idi. Oral advers olaylar minimaldi. Hücresiz greftler veya doğal OMG'ler ile karşılaştırmalı çalışmalar mevcut değildir ve maliyet etkinliği hakkında herhangi bir veri yoktur [552].

Kanıt Özeti	Kanıt Derecesi
Otolog doku mühendisliği greftlerinin güvenliği, açıklık oranı ve maliyet etkinliği şu anda araştırılmaktadır.	3

Öneriler	Öneri gücü
Otolog doku mühendisliği yapılmış oral mukoza greftlerini klinik araştırma çerçevesi dışında kullanmayın.	Güçlü

9.5. Bukkal Mukoza Alınmasından Sonra Ağız Boşluğunun Yönetimi

Bukkal mukoza toplama bölgesinin kapanmasına karşı kapanmamasının ameliyat sonrası morbiditesi, bir dizi ileriye dönük RKÇ tarafından değerlendirilmiştir.

Sonuçlar Tablo 9.3'te özetlenmiştir. Bu bulgulara dayanarak alınma yerinin kapatılıp kapatılmayacağı konusunda net bir öneride bulunulamaz ve karar tedaviyi yapan hekime bırakılabilir.

Papatya [557] veya klorheksidin [545,558] solüsyonu ile ağız çalkalama, ağrıyı veya diğer oral komplikasyonları azalttığına dair herhangi bir kanıt olmaksızın ameliyat sonrası ilk günlerde önerilmiştir.

Tablo 9.3: Bukkal mukozanın alınmasından sonra lezyonu kapatmanın kapatmamaya kıyasla oral morbidite üzerindeki etkisi

Çalışma	Erken oral ağrı	Yeme/ içme sorunları	Değişen tat	Değişen salivasyon	Oral sıkılık	Perioral uyuşma	Ağız kanaması	Konuşma bozukluğu
Soave et al. [557]	=	=	=	=	=	=	=	=
Rourke et al. [559]	=	↓	NR	NR	↓	↓	=	NR
Muruganandam et al. [560]	↓	=	NR	=	=	=	=	NR
Wong et al. [558]	=	↑	NR	NR	=	=	=	NR
Lumen et al. [545]	↑	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR

↓ = kapatmama ile daha az morbidite; ↑ = kapatmama ile daha fazla morbidite; = =önemli bir fark yok; NR = raporlanmamış

10. ÜRETRA CERRAHİSİNİN PERİ-OPERATİF BAKIMI

10.1. Üretral Dinlenme

Herhangi bir üretral manipülasyondan sonra (üretral kateter, ISD, dilatasyon, DVIU), üretroplastiyi düşünmeden önce doku iyileşmesini ve striktür "olgunlaşmasına" izin vermek için bir üretral dinlenme süresi gereklidir. Bu, sonraki ameliyat sırasında fibrotik segmentlerin gerçek boyutunu belirlenmesini sağlar. Hastada engelleyici obstrüktif semptomlar veya idrar retansiyonu gelişirse, suprapubik kateter takılmalıdır. Terlecki ve ark., iki ay sonra tanısal değerlendirme ve üç aylık üretral dinlenmeden sonra üretroplasti önermektedir. Bu zamanlamalar, yara iyileşmesinin genel ilkelerine dayanmaktadır [561]. Çalışmalarında, bu sürelerin üretrografi sırasında güvenilir darlık değerlendirmesine izin verdiği ve bu da en uygun üretroplasti tekniğinin seçimini sağlamak için önemli olduğu gösterilmiştir [561]. Bu strateji kullanılarak, önceden manipüle edilmemiş stabil darlıkları olan hastalarla karşılaştırıldığında benzer sonuçlar elde edildi [561]. Bununla birlikte, tüm hastalar için optimal üretral dinlenme süresi bilinmemektedir ve ilişkili enfeksiyon ve inflamasyonun derecesi de dikkate alınmalı ve daha yüksek derecede enfeksiyon ve inflamasyonu olanlarda daha uzun dinlenme süreleri uygulanmalıdır.

Kanıt Özeti	Kanıt Derecesi
Herhangi bir üretral manipülasyondan sonra, üretroplasti yapmadan önce doku iyileşmesine izin vermek için minimum üç aylık üretral dinlenme süresi gereklidir.	3

Öneriler	Öneri gücü
Herhangi bir üretral manipülasyondan sonraki üç ay içinde üretroplasti yapmayın.	Zayıf

10.2. Antibiyotikler

Ameliyat sonrası yara enfeksiyonu ve İYE, ameliyat sonrası sık görülen komplikasyonlardır ve rekonstrüksiyon bölgesindeki enfeksiyon, üretroplastinin başarısız olmasına katkıda bulunabilir. Rekonstrüktif ürologların büyük çoğunluğu ameliyattan bir ila iki hafta önce idrar kültürü yapar [562]. İdrar kültürü, ameliyat öncesi değerlendirmede atlanabilen idrar analizinden üstündür [562]. Enfeksiyon veya kolonizasyon varsa, ameliyat öncesi antibiyotiklerle terapötik bir tedavi önerilir. Kalıcı bir kateter durumunda, genel ilkeler en azından ameliyat öncesi antibiyotiklerle kolonizasyonu baskılama girişimini önerecektir [562]. Bu uygulamalar, EAU Ürolojik Enfeksiyonlar Rehberinin güçlü tavsiyelerine uygundur:

- "Mukozayı ihlal eden ürolojik prosedürlerden önce asemptomatik bakteriüriyi tarayın ve tedavi edin."
- "Travmatik idrar yolu müdahalelerinden önce kateterle ilişkili asemptomatik bakteriüriyi tedavi edin."

Antibiyotikli bir intraoperatif profilaktik rejim (lokal antibiyotik direnç profillerine göre), post-operatif cerrahi alan ve İYE oranını azaltmada etkilidir [562]. Çoğu ürolog, kateterin çıkarılmasından sonra ve hatta sonrasında ameliyat sonrası antibiyotiklerle devam etse de, bu kadar uzun süreli bir uygulamanın enfektif komplikasyon oranını azalttığına dair bir kanıt yoktur [562]. EAU Ürolojik Enfeksiyonlar Rehberi, üretral kateterin çıkarılmasından sonra klinik İYE'yi önlemek için rutin olarak antibiyotik profilaksisi kullanılmasını önermemektedir. Bu tavsiyenin üretral cerrahi sonrası kateterin çıkarılması için geçerli olmayacağına dair bir kanıt yoktur.

Kanıt Özeti	Kanıt Derecesi
Antibiyotikli intraoperatif profilaktik rejim, postoperatif cerrahi alan ve idrar yolu enfeksiyonlarının oranını azaltmada etkilidir.	4

Öneriler	Öneri gücü
Üretral cerrahi sırasında antibiyotiklerle intraoperatif profilaktik rejim uygulayın.	Güçlü

10.3. Kateter Yönetimi

Komplike olmayan DVIU sonrası kateterin uzun süre tutulmasının bir avantajı yoktur ve 72 saat içinde çıkarılmalıdır [563].

Tek aşamalı üretroplasti ve aşamalı üretroplasti sonrası üretral plağın kapatılmasından sonra, rekonstrüksiyon bölgesinde üriner ekstravazasyondan kaçınılmalıdır [564]. Bu amaçla transüretral kateter veya üretral stentli suprapubik kateter ile üriner diversiyon kullanılabilir. Kateter malzemesinin türü ile ilgili olarak, silikon ile hidrojel kaplı lateks transüretral kateterleri karşılaştıran prospektif randomize (ancak yetersiz) bir çalışma, ne darlık nüksüne kadar geçen süre içinde ne de genel nüks oranında anlamlı bir fark göstermedi [564]. Kullanılan üretral kateterin boyutu genellikle 14 Fr ile 20 Fr arasında değişmektedir [565,566]. Antikolinerjik ilaçların sistematik kullanımı, kateterize iken istemsiz perikateter işeme oranında önemli bir azalma göstermemiştir [567].

Üretroplastiden sonra kalıcı bir kateter genellikle iki ila üç hafta boyunca yerinde bırakılır [566,568]. Üç haftalık üretral kateterizasyondan sonra, farklı üretroplasti tiplerinden sonra üretrografide %2.2-11.5'lik bir ekstravazasyon oranı bildirilmiştir [568-571]. Bununla birlikte, üç haftadan kısa sürede kateterin erken çıkarılmasıyla başarı da bildirilmiştir. EPA'dan sonra komplike olmayan ön darlıklar için yapılan bir çalışmada, sırasıyla bir veya iki haftada kateterin çıkarılması arasında ekstravazasyon (%6,8'e karşı %4,5) ve nüks oranlarında (%4,9'a karşı %5,2) anlamlı bir fark göstermedi [572]. Poelaert ve diğ., tüm üretroplasti tiplerinden (n = 219) sonra sırasıyla <10 gün veya> 10 gün sonra kateter çıkarıldığında% 3.5'e karşılık% 8.3'lük bir ekstravazasyon oranı bildirdi (p = 0.158) [565]. Daha da önemlisi, kateterizasyon süresi > 10 gün olan hastalarda daha uzun ve daha karmaşık darlıklar vardı [565].

Üretroplasti sonrası kateterin çıkarılmasından önce, periüretral inflamasyon, apse oluşumu ve fistülasyon gibi komplikasyonlardan kaçınmak için idrar ekstravazasyonunu değerlendirmek önemlidir [568.570]. Önemli olarak, bazı yazarlar üriner ekstravazasyonu striktür rekürrensi için öngörücü bir faktör olarak tanımlamışlardır [565.573]. Herhangi bir ekstravazasyonu (minör sızıntılar dahil)içermesine rağmen diğer seriler üriner ekstravazasyonun prognostik önemini doğrulayamadı. [570.571]. Grossgold ve ark., yüksek dereceli kaçakların (uzunluk > 1,03 cm ve genişlik > 0,32 cm olarak tanımlanan) daha yüksek kısıtlama oranları ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışma ayrıca, tek başına > 1,03 cm'den fazla ekstravazasyon uzunluğunun, kısıtlamanın bağımsız bir öngördürücüsü olduğunu bulmuştur [573]. Kalıcı ve belirgin idrar ekstravazasyonu vakalarında, kateter muhafaza edilmeli veya yeniden yerleştirilmeli ve bir hafta sonra muayene tekrarlanmalıdır [568]. Bununla birlikte, düşük dereceli ("wisp benzeri") ekstravazasyonun uzun süreli kısıtlama oranını etkilemiyor gibi görünmektedir ve bu durumlarda kateter, daha sonra üretrogram yapılmadan çıkarılabilir [570.573]. Ekstravazasyonun önemi hakkında herhangi bir şüphe olması durumunda, kateteri bir hafta daha içeride tutmak ve değerlendirmeyi yeniden yapmak güvenlidir.

İdrar ekstravazasyonunun değerlendirilmesi ya perikateter retrograd üretrografi (pcRUG), klasik RUG veya VCUG [568] ile yapılır. Voiding sistoüretrografi (kateter çıkarıldıktan sonra) üretrayı normal intraüretral basınçlar altında gösterdiği için en fizyolojik muayenedir ve üretral daralma en doğru şekilde, bu test kullanılarak belirlenir. Bulbar FGU'yu değerlendiren bir seride bunun başarısızlık için güçlü bir prognostik faktör olduğu bulunmuştur [571]. Bunun aksine, pcRUG suprafizyolojik üretral basınçlar ve potansiyel olarak daha yüksek yanlış pozitif sonuç olasılığı ile ilişkilidir [568.573]. Bir görüntüleme yönteminin diğerine üstün olduğuna dair bir kanıt olmamasına rağmen, pozitif bir muayene durumunda yakın zamanda yeniden yapılandırılmış bir üretra yoluyla kateterin yeniden yerleştirilmesi ihtiyacını ortadan kaldırdığı için yüksek bir sızıntı riski varsa pcRUG yapılmalıdır. Yüksek sızıntı riski üretroplastinin karmaşıklığına bağlıdır (örn. darlık uzunluğu > 10 cm, panüretral onarım) [570.573]. Bozulmuş yara iyileşmesinin dış klinik belirtileri (örn., apse oluşumu, yara ayrılması) ayrıca yüksek bir sızıntı riski (%71,4) ile ilişkilidir [565]. Hastanın kateter çıkarıldıktan sonra floroskopi sırasında işeyemediği VCUG girişiminde RUG yapılmalıdır [573].

Trans erkeklerde üretroplasti bakımı için sınırlı kanıt olmasına rağmen, bir çalışma kateter çıkarıldıktan sonra pcRUG ile üç haftalık bir transüretral kateterizasyon periyodu önermiştir [514].

Perineostomi veya aşamalı üretroplastinin 1. evresinden sonra, kateter üretrografiye gerek kalmadan üç ila beş gün sonra çıkarılabilir [349,570].

Kanıt Özeti	**Kanıt Derecesi**
Üretroplasti sonrası kateterin çıkarılmasından önce, periüretral inflamasyon, apse oluşumu ve fistülasyon gibi komplikasyonları önlemek için üretrografi ile idrar ekstravazasyonunu değerlendirmek önemlidir.	2b
Komplike olmayan DVIU'dan sonra kateterin uzun süre tutulmasının hiçbir avantajı yoktur.	3
Kısa, komplike olmayan darlıkları olan bir grup hasta için kateterin erken çıkarılması uygun olabilir.	3

Öneriler	**Öneri gücü**
Kateterin çıkarılmasından önce idrar ekstravazasyonunu değerlendirmek için üretroplastiden sonra bir onaylanmış üretrografi formu gerçekleştirin. Kateter çıkarılmadan önce idrar ekstravazasyonunu değerlendirmek için üretroplastiden sonra bir onaylanmış üretrografi formu gerçekleştirin.	Güçlü
Komplike olmayan direkt görüşlü internal üretrotomi veya üretral dilatasyondan sonra 72 saat içinde kateteri çıkarın.	Zayıf
Özellikle üretral kateterden rahatsız olan hastalarda kateterin çıkarılmasının mümkün olup olmadığını değerlendirmek için komplike olmayan üretroplastiden yedi ila on gün sonra 1. üretrografiyi düşünün.	Zayıf

11. TAKİP

11.1. Üretral Cerrahi Sonrası Takip Mantığı

Üretra darlığı cerrahisi sonrası hastaları takip etmenin mantığı, herhangi bir komplikasyon veya nüksü tespit etmek ve yönetmektir. Herhangi bir cerrahi prosedürde olduğu gibi, üretroplastiyi takiben bazı hastalar kısa ila orta takipte komplikasyonlarla karşılaşacaktır: bulbar üretroplastilerde yaklaşık %38 [322] ve tüm anterior

üretroplastilerde %54. [574]. Bu komplikasyonların çoğu (%92) Clavien derece 1 veya 2 olarak sınıflandırılır [322]. Üretroplasti teknikleri, üretra darlıklarının başarılı tedavisi için en yüksek şansı sağlasa da, bazı hastalarda nüks meydana gelebilir[326]. Her üretral segmentteki belirli sonuçlar hakkında daha fazla ayrıntı için lütfen bu Kılavuzun ayrı bölümlerini inceleyin.

Kanıt Özeti	Kanıt Derecesi
Üretroplasti ameliyatından sonra, darlık özelliklerine ve üretroplasti tekniklerine bağlı olarak farklı sıklıkta tekrarlayan darlıklar ortaya çıkar.	3

Öneriler	Öneri gücü
Üretroplasti ameliyatından sonra tüm hastalara takip önerin.	Güçlü

11.2. Üretroplasti Ameliyatı Sonrası Başarının Tanımı

Üretroplastiden sonra ameliyat sonrası başarının "geleneksel akademik" tanımı "Restriktür için ameliyat sonrası herhangi bir müdahalenin olmaması" olarak kabul edilmiştir [575]. Bu tanım, yaygın olarak kullanılmasına rağmen [307.322] sorunludur, çünkü daha fazla cerrahi geçirmeyi istemeyen hastalarda asemptomatik ve hatta semptomatik nüksleri göz ardı eder [575]. Endoskopik tedavileri başarı olarak kabul ederken, başarısızlığı yalnızca bir ReDo üretroplasti için gereklilik olarak kabul eden bazı gruplarda neyin müdahale olarak kabul edildiği konusunda bazı farklılıklar vardır [308].

Başarının daha objektif bir tanımı, "Hasta semptomlarından bağımsız olarak RUG veya sistoskopi sırasında normal üretral lümen" olarak tanımlanan "anatomik başarı"dır. Bu tanımı kullanarak, bazı gruplar tarafından striktür nüksü veya anatomik başarısızlık, üretral daralmanın 16 Fr esnek endoskopla endoskopik olarak – kuvvet uygulanmadan – geçilemez olduğu şeklinde değerlendirilir [143,576]. Bulbar üretroplasti sonrası sistoskopik nükslerin %35'e kadarı asemptomatik kaldığından bu tanım kesinlikle daha katıdır ve bu nedenle "daha fazla müdahale eksikliği" tanımı kullanılsaydı başarılı olarak kabul edilebilirdi [143]. Diğer gruplar, sistoskopik nüksü, "büyük çaplı yeniden darlıklar" (> 17 Fr) olarak adlandırılanlar dahil olmak üzere, ameliyat sonrası sistoskopide görülebilen herhangi bir darlık olarak kabul eder [141].Tüm anatomik tekrarlayan darlıklar daha ileri tedavi gerektirmez [575]. Anatomik nüks semptomların tekrarlaması, darlık ile ilişkili miksiyon sonrası yüksek rezidüler veya <14 Fr darlık kalibresi ile ilişkili olduğunda – bunlara asemptomatik olsalar bile – müdahale edilmesi önerildi [575].

Son on yılda üretral cerrahi sonuçlarının değerlendirilmesi "hasta tarafından bildirilen başarı tanımına" doğru kaymıştır. Herhangi bir üretral müdahalenin amacı, hastaların QoL'yi korurken normal bir miksiyon yapma durumuna dönmelerine izin vermek [577] veya semptomları en aza indirmek, sakatlığı azaltmak ve normal üriner fonksiyonu geri yükleyerek HRQoL'yi iyileştirmektir [578]. Cerrah geniş ve patentli bir üretrayı yeniden yapılandırsa bile, hastalar ağrı, cinsel işlev bozukluğu yaşarsa veya üriner fonksiyonlarının düzelmediğini algılarsa, sonuçlarını başarılı olarak değerlendirmezler [575]. Hem hasta tarafından bildirilen hem de klinik parametreleri içeren çok değişkenli bir analizde, idrar akış ölçer parametreleri memnuniyete önemli katkı sağlayamadı [579]. Kessler ve ark. klinik başarısı olan hastaların sadece %78.3'ünün kendilerini (çok) memnun olarak tanımladığını bildirmiştir. Penis eğriliği, penis kısalması, erektil fonksiyonun kötüleşmesi ve cinsel yaşamda bozulma ile belirgin olarak daha fazla memnuniyetsizlik ortaya çıktı [580]. Tersine, klinik başarısızlık olarak tanımlanan hastaların %80'i, kendilerinin sonuçlarından (çok) memnun olduklarını düşündüler [580]. Üretroplasti sonrası anatomik başarıdan bağımsız olarak, ameliyat sonrası ağrı, cinsel işlev bozukluğu ve kalıcı AÜSS, hasta memnuniyetsizliğinin bağımsız öngörücüleriydi [579]. İdrar yapma fonksiyonundaki iyileşme (yani IPSS'deki istatistiksel iyileşme) tek başına üretroplasti sonrası hasta memnuniyetini öngörmez [581]. Hem hasta tarafından bildirilen hem de klinik parametreleri içeren çok değişkenli bir analizde, hastalık nüksü ve yaş için düzeltme yapıldıktan sonra, idrar yapma semptomlarında ısrar (zayıf akım), genitoüriner ağrı ve ameliyat sonrası cinsel işlev değişiklikleri, ameliyat sonrası memnuniyetsizliğin en büyük bağımsız itici güçleriydi. [579]. Ek olarak, penis kısalması (OR: 2.26; %95 GA: 1.39-3.69) ve kordi (OR: 2.26; %95 GA: 1.44-4.19), üretroplasti sonrası hasta memnuniyetsizliğinin bağımsız öngörücüleriydi [581] (Tablo 11.1).

Tablo 11.1: Üretral cerrahi sonrası hasta memnuniyetsizliğinin prediktörleri

Tahmin/Belirtiler	Etki ölçüsü	Yazarlar
Zayıf/çok zayıf idrar akımı	< 0.001	Kessler TM et al. J Urol 2002 [580]
Penil kurvatür	0.001	
Penil kısalması	0.001	
Erektil fonksiyonun kötüleşmesi	0.001	
Cinsel yaşamda bozulma	< 0.001	
Cinsel aktivite değişikliği	OR: 4.36 (1.54 – 12.37)*	Bertrand LA et al. J Urol 2016 [579]
Ereksiyon güveni (SHIM)	OR: 1.53 (1.12 – 2.07)*	
Boşalma yetersizliği (MSHQ)	OR: 1.52 (1.15 – 2.01)*	
Üretral ağrı	OR: 1.71 (1.05 - 2.77)*	
Mesane ağrısı	OR: 2.74 (1.12 – 6.69)*	
İdrar yaparken zorlanma (CLSS)	OR: 3.23 (1.74 – 6.01)*	
Duraksama(hesitancy) (IPSS)	OR: 2.01 (1.29 – 3.13)*	
İşeme yaşam kalitesi (IPSS)	OR: 1.96 (1.42 – 2.72)*	
Penis kısalması	OR: 2.26 (1.39-3.69)**	Maciejewski CC et al. Urology 2017 [581]
Kordi	OR: 2.26 (1.44 – 4.19)**	

** p < 0.05; ** p < 0.001.*
SHIM = Erkekler İçin Cinsel Sağlık Envanteri ; MSHQ = Erkek Cinsel Sağlık Anketi;
CLSS = Alt İdrar Yolu Semptom Skoru; IPSS = Uluslararası Prostat Semptomları Skoru.

Cerrahın değerlendirmesi ile hasta değerlendirmesi arasındaki bu bariz farklılık nedeniyle, üretroplasti sonrası takip için PROM'lar geliştirilmiştir [158.578].

Üretral cerrahi sonuçları için eksiksiz bir yaklaşım hem anatomik, hem endoskopik hem de hasta tarafından bildirilen başarıyı birleştirecektir [324,575]. Panel, klinik uygulamada başarının işlevsel bir tanımının kullanılmasını önermektedir, yani "semptomların olmaması ve/veya daha fazla müdahaleye ihtiyaç duyulması".

Rekonstrüktif ürolojik cerrahlar ve merkezler arasında cerrahi sonuçların karşılaştırılmasına olanak sağlamak için hastanın semptomlarının öznel değerlendirmesinin ve objektif anatomik sonuçlarının standartlaştırılmış belgelerinin toplanması akademik amaçlarla sınırlı olacaktır. Bu nedenle, üretroplasti sonuçları değerlendirilirken bu nesnel ve öznel sonuç ölçütleri değerlendirilmeli ve rapor edilmelidir (aynı anda ancak ayrı ayrı).

11.3. Üretral Cerrahi Sonrası Takip Araçları

11.3.1. Üretral Cerrahi Sonrası Takip İçin Tanı Araçları

11.3.1.1. Üretral Cerrahi Sonrası Takip Sırasında Kalibrasyon

Kalibrasyon ve üretral dilatasyon arasındaki fark, yumuşak striktürler kalibrasyon sırasında dilate olabileceğinden genellikle subjektiftir [582]; bu nedenle üretroplasti sonrası takip için üretral kalibrasyon dikkatli kullanılmalıdır. Dilatatörler değil, özel kalibrasyon bujileri kullanılmalıdır.

11.3.1.2. Üretral Cerrahi Sonrası Takip Sırasında Üretrosistoskopi

Üretrosistoskopi, tekrarlayan bir darlığın varlığını veya yokluğunu doğrulamak için en yararlı araç olarak kabul edilmiştir [141.583], çünkü yeniden darlıkları olan hastaların %35'i asemptomatik olarak kalmaktadır [143]. Ayrıca sistoskop, en sık kullanılan endoskopları akılda tutarak striktürlü lümeni kalibre etmek için bir ölçü olabilir: 15.7 Fr (5 mm çap) veya 17,3 Fr (5,5 mm çap) [583].Üretrosistoskopi, tekrarlayan müdahaleler veya ReDo ameliyatları gerektiren - basit müdahaleye veya önemli üretral kısıtlamalara yanıt olarak - diyafram/çapraz köprüleme olarak nükslerin ayırt edilmesini sağlar [584]. Anterior üretroplastiden üç ay sonra yapılan endoskopik değerlendirme, bir yıl sonra tekrar müdahale riskini öngörebilir. Normal endoskopi ile karşılaştırıldığında, büyük çaplı (> 17 Fr) restriktürlerin tekrar müdahale için HR değeri 3,1 (1,35-7,29) iken küçük çaplı (< 17 Fr) restriktülerin yaşa, darlık uzunluğuna,darlığın yeri ve etiyolojisine göre ayarlanmış 23,7 HR değeri (12,44-45,15) vardır. [141]. Rutin takip için üretrosistoskopi kullanmanın temel sorunu,bir çalışma protokolünün parçası olsalar bile, hastaların sadece %54'üne üretroplastiden bir yıl sonra endoskopi yapıldığından hastaların uyumu düşüktür [143].

11.3.1.3. Üretral Cerrahi Sonrası Takip Sırasında Retrograd Üretrogram ve Voiding Sistoüretrogram

VCUG ile birleştirilmiş retrograd üretrogram, yaygın olarak şüpheli nüksü doğrulamak için [585,586] veya ameliyat sonrası üretral açıklığı değerlendirmek için rutin bir protokolün parçası olarak [587,588] kullanılır.

11.3.1.4. Üretral Ultrason – Üretral Cerrahi Sonrası Takip Sırasında Sonoüretrografi
SUG'nin bir takip aracı olarak kullanımı çok yaygın değildir. Tekrarlayan darlıkların teşhisi için güvenilir bir araç olacaktır [585].

11.3.2. Üretral Cerrahi Sonrası Takip İçin Tarama Araçları
Bu araçlar, striktür nüksü şüphesi olup olmadığını ve müteakip tanısal değerlendirmeye ihtiyaç olup olmadığını değerlendirmek için kullanılır (bkz. bölüm 5. Tanısal değerlendirme).

11.3.2.1. Üretral Cerrahi Sonrası Takip Sırasında Akış Hızı Analizi
Qmax'ı değerlendirmek en yaygın takip aracıdır. Qmax 15 ml/sn veya 12 ml/sn'den farklı cutoff noktaları, müdahalenin, başarısızlık olarak değerlendirilmesi veya nüks için doğrulayıcı bir test bulunması için önerildi [587]. Net bir eşik yoktur ve Qmax < 14 ml/s olan hastaların %19'unda hala 15 Fr sistoskop geçişine izin veren patentli bir üretra olacaktır [144].

Akış hızları, operatör hatası, BPH/LUTS, mesane disfonksiyonu ve mesane kapasitesindeki değişikliklerden etkilenebilir. Üroflovmetrinin diğer sınırlamaları arasında, bir anormalliği güvenilir bir şekilde öngören bir işeme akış hızına ulaşmak için minimum 125-150 ml'lik bir işeme hacmine duyulan ihtiyaç yer alır [582]. Kontrollü ortamlarda bile, ameliyat öncesi ve sonrası yeterli üroflowmetri analizine sahip hastaların yüzdesi sadece %31'dir [588]. Hem ameliyat öncesi hem de ameliyat sonrası Qmax seviyelerinin karşılaştırılması önerildi ve Qmax'ta 10 ml/sn veya daha az bir farkın nüks için güvenilir bir tarama aracı olduğu bulundu (duyarlılık %92, özgüllük %78). Bu ölçü aynı zamanda güçlü bir tekrarlanabilirliğe sahiptir (R=0,52) [588]. Ne yazık ki, üretroplasti sonrası bu iyileşme yaş grupları arasında önemli ölçüde farklıdır, 65 yaşın üzerindekilerde ortalama 10 ml/s'den daha az değişiklikle, muhtemelen BPH ve/veya mesane disfonksiyonundan etkilenmekte [589]. Göz önünde bulundurulması gereken diğer bir parametre, düz (engelli) veya çan şeklinde [590] görünen işeme eğrisinin şeklidir. Bir obstrüktif işeme eğrisi, tekrarlayan darlıkları öngörmede %93 duyarlılık gösterirken, üriner semptomlar ve obstrüktif işeme eğrisinin bir kombinasyonu %99 duyarlılık ve %99 Negatif prediktif değer elde etti [590].

11.3.2.2. Üretral Cerrahi Sonrası Takip Sırasında Ultrason İle Miksiyon Sonrası Rezidüel Volüm Ölçümü
Miksiyon sonrası rezidüel US ölçümü, rekürrens darlığı olan hastalarda, rekürrens olmayanlara göre anlamlı olarak artmıştır [585]. Ne yazık ki, PMR ölçümü abdominal asit, mesane divertikülü ve/veya zayıf mesane fonksiyonundan etkilenir [582], bazı çalışmalarda BPH varlığında obstrüksiyon ile tutarsız korelasyon bildirilmektedir. Ayrıca, ABD'deki PMR ölçümleri kullanıcıya bağlıdır ve gözlemciler arası yüksek değişkenlik gösterir. Diğer testlerle birlikte – üroflowmetri, IPSS ve SUG – PMR yeterli prediktif değerlere ulaşır [585], ancak şu anda üretral darlık nüksünü değerlendirmek için tek başına kullanımını destekleyen bir literatür yoktur [591].

11.3.2.3. Üretral Cerrahi Sonrası Takip Sırasında Semptom Anketleri
IPSS anketi, BPH için tasarlanmış olmasına rağmen, başarılı üretroplastiden sonra önemli bir gelişme ve Qmax ile ters anlamlı korelasyon gösterdi [581.582]. IPSS'nin ortalama iyileşmesi -11 puan civarındadır (-19 ila -5 arası) [589].

Tablo 11.2: IPSS değerlerinde üretroplasti sonrası değişiklikler

Yazar	N	Ortalama ameliyat öncesi değer	Ortalama ameliyat sonrası değer	Değişim	Anlamlılık
Morey AF et al. 1998 [592]	50	26.9	4.4	NR	p < 0.0001
DeLong J et al. 2013 [589]	110	NR	NR	-11 (IQR -19 - -5)	p < 0.001
Maciejewski CC et al. 2017 [581]	94	18.7 (+/- 9)	5.8 (+/- 5)	NR	p < 0.0001

N = Hasta sayısı; NR = Raporlanmamış ; IPSS = Uluslararası Prostat Semptom Skoru
IQR =çeyrekler arası aralık

Nüksleri teşhis etmek için IPSS ve Qmax analizinin kombinasyonu önerildi.Qmax > 15 ml/s ile ilişkili 10 puanlık bir IPSS cut-off kullanılması; hastaların %34'ünde, daha fazla invaziv çalışmayı önlerken, <14 Fr olan darlıkların yalnızca %4.3'ü kaçırılmış oldu. Qmax > 15 ml/s ile ilişkili 15 puanlık bir IPSS cut-off kullanmak, vakaların %37'sinde daha fazla invaziv çalışmaları önlerken, <14 Fr olan darlıkların %6'sı kaçırılmış oldu [593].

Görsel Prostat Semptom Skoru (VPSS) aynı zamanda tekrarlayan üretra darlıklarını teşhis etmek için kullanıldı ve özellikle okuma yazma bilmeyen veya sınırlı eğitim durumlarında IPSS'ye kıyasla önemli ölçüde daha kısa bir tamamlanma süresi sunuyor. Görsel Prostat Semptom Skoru IPSS, Qmax ve üretral çap ile iyi bir korelasyon gösterdi. VPSS > 8 ile Qmax < 15 ml/sn bir kombinasyonu, tekrarlayan üretral darlıklar için %89 Negatif prediktif değer ve %87 Pozitif prediktif saptandı [594].

USS-PROM anketinin özel sorusuyla değerlendirilen miksiyon sonrası damlama, hastaların %73'ünde ameliyat öncesi ve %40'ında anterior üretroplastiden sonra mevcutken, sadece %6,3'ü yeniydi. İnsidans darlık yeri veya üretroplasti tipi ile öngörülmemiştir [148].

11.3.3. Üretral Cerrahi Sonrası Takip Sırasında Hastalığa Özel Anketler Dahil Yaşam Kalitesi Değerlendirmesi

Üretral darlık, EQ-5D-3L anketi ile değerlendirilen QoL'yi etkiler. Hastaların %29'unda ameliyat öncesi anksiyete ve depresyon saptandı. Üretroplasti sonrası de novo Anksiyete ve Depresyon nadirdir (%10) ve iki öngördürücüsü vardır: cinsel işlevde azalma ve genel sağlıkla ilgili kötü rapor edilmiş görüntü [595]. Daha çok önerilen bir yaklaşım, durumla ilgili QoL'nin değerlendirilmesidir [596]. USS-PROM'un anterior üretroplasti hastalarında sonuçları değerlendirmek için faydalı olduğu kanıtlanmıştır [578]. Bireysel jenerik QoL sorularından bazıları, duruma özel olmadıkları için başarılı üretroplastiden sonra gelişmediği için kullanımı da eleştiri aldı [597]. Şu anda, üretral darlık hastalığının cinsel sonuçlarıyla ilgili sorular da dahil olmak üzere, Kuzey Amerika'daki bir ortak grup tarafından geliştirilen ve onaylanan başka bir PROM versiyonu vardır [159]. Zaman içinde gelişme gösterebildikleri için, fonksiyonel başarıyı kontrol etmek için her ziyarette PROM anketleri uygulanmalıdır.

Mesane, penis/üretra ve perine/skrotumdaki üretroplasti öncesi ve sonrası ağrıyı değerlendirmek için Çekirdek Alt Üriner Sistem Belirti Skoru (CLSS) anketi kullanıldı. Parametrelerin çoğu üretroplastiden sonra düzeldi, ancak hastaların %29'a kadarı ameliyattan sonra perineal ağrının kötüleştiğini bildirdi [598].

Bir PROM'da değerlendirilmiyorsa, cinsel işlev doğrulanmış araçlarla değerlendirilmelidir. Erektil fonksiyon üzerine uluslararası indeks (IIEF), SHIM, O´Leary Kısa Erkek Cinsel Fonksiyon Envanteri (BMFSI), SLQQ (Cinsel Yaşam Kalitesi Anketi), Erkek Cinsel Sağlık Anketi (MSHQ) üretroplastilerden sonra ereksiyon ve ejekülasyonun değerlendirilmesi için kullanılmıştır. Üretroplasti Sonrası Cinsel Anket (PUSQ) [599] veya genital görünüm (uzunluk, eğrilik) veya hassasiyet için spesifik anketler [600] gibi diğer doğrulanmamış araçlar önerildi.

Kanıt Özeti	**Kanıt Derecesi**
Retrograd üretrografi ve üretrosistoskopi, üretroplasti sonrası anatomik başarıyı belirleyebilir.	2a
Üretroplastilerden sonra objektif ve subjektif sonuçlar arasında önemli bir boşluk olduğu gösterilmiştir.PROM anketleri, üretroplasti ameliyatlarından sonra subjektif sonuçları ve hasta memnuniyetini değerlendirmek için kullanılan özel araçlardır.	2a
Doğrulanmış anketlerin, üretral cerrahinin cinsel işlev üzerindeki sonuçlarını değerlendirmek için yararlı olduğu kanıtlanmıştır.	2a

Öneriler	**Öneri gücü**
Üretroplasti ameliyatından sonra anatomik başarıyı değerlendirmek için sistoskopi veya retrograd üretrografi kullanın.	Zayıf
Subjektif sonuçları ve hasta memnuniyetini değerlendirmek için hasta tarafından bildirilen sonuç ölçüm anketlerini kullanın.	Güçlü
Üretra darlığı ameliyatlarından sonra cinsel işlevi değerlendirmek için onaylanmış anketler kullanın.	Güçlü

11.4. Üretral Cerrahi Sonrası İdeal Takip Aralığı

Optimal takip stratejisi, gereksiz maliyet, rahatsızlık, endişe ve riske yol açan aşırı invaziv testlerden kaçınırken cerrahi başarıyı değerlendirmek için anatomik ve fonksiyonel sonuçların objektif bir şekilde belirlenmesine izin vermelidir [575].

Anterior üretroplastiden sonra, nükslerin %21'i klinik olarak belirgindir ve üç ay sonra [601] ve bir yıl sonra %96'sı [584] sistoskopik olarak doğrulanmıştır. Erken nüksler LS'li ve daha ileri yaştaki hastalarda, daha uzun darlıklarda ve deri grefti kullanıldığında daha sık olarak görülür [601].

11.5. Üretral Cerrahi Sonrası Takip Süresi

Bulbar üretroplasti sonrası ortanca nüks süresi yaklaşık on aydır [328]. Vaka serilerinde, tüm nüksler %55,4'ü [601] ile %96'sı [584,587] arasında üretral cerrahi sonrası izlemin ilk yılında tespit edilmiştir. Bulbar darlık nükslerinin yüzde yirmi üçü izlemin ikinci yılında saptanır ve ikinci yıldan sonra nüks yüzdesi azalır [326].

Öte yandan, uzun vadeli takip çalışmaları, bulbar üretroplasti sonrası striktür rekürrensinin bir göstergesi olarak takip süresinin rolünü vurgulamıştır [326.603]. Geç nüksler - üretroplastiden beş yıl sonra - vakaların %15'ine kadar görülebilir [144,326]. Bu, özellikle deri greftlerinin kullanıldığı durumlarda, esas olarak augmentasyon üretroplastilerinden sonra düşünülmelidir [586]. Hastalar geç tekrarlayan semptomlar yaşarlarsa ürolojik değerlendirmeye başvurmaları konusunda bilgilendirilmelidir [603].

11.6. Üretral Cerrahi Sonrası Takip Sırasında Risk Tabakalı Öneriler

Üretroplasti sonrası takip maliyeti, işlemden sonraki ilk yılda daha yüksektir [602]. Bir literatür incelemesinde, posterior üretral onarımlarla ilişkili daha yüksek maliyetlerle birlikte, 205 ile 1.784 ABD Doları arasında değişmektedir [602]. Nüks riski ve yan etkiler striktür ve üretroplastinin tipi ile ilgili olduğundan, farklı bir takip programı önerildi ve ABD'de maliyet etkin olduğu gösterildi, potansiyel olarak beş yıl sonra maliyetlerde %85'e kadar tasarruf sağladı [576]]:

- Düşük nüks riski olan üretroplastiler (radyoterapi öyküsü olmayan EPA üretroplasti, hipospadias veya LS özellikleri), semptomların izlenmesine dayalı olarak, kendi kendine uygulanan IPSS anketi kullanılarak, bir yıl boyunca her üç ayda bir ve daha sonra yıllık olarak güvenli bir şekilde izlenebilir.
- Standart nüks riski olan üretroplastiler (greftler, flepler ve/veya RT sonrası, hipospadias ve/veya LS hastaları kullanılarak üretroplasti), bir yıl boyunca her üç ayda bir ve daha sonra yıllık olarak IPSS anketi + akış ölçeri birleştirebilir. Ek olarak, üç ve on iki ayda RUG yapılmalıdır.

Bu protokolde üretrosistoskopi sadece gerekli ise yapılır [576]. Önerilen diğer bir takip protokolü, özellikle greft kullanımı durumunda erken başarısızlıkları ekarte etmek için ameliyat sonrası üç ayda üretrosistoskopi veya RUG/VCUG'u içerir. Bu testlerde iyi bir anatomik sonucun kanıtı varsa, üç aylık üroflow ölçümü ve anket sonuçları yeni temel olarak düşünülmelidir. Bundan sonra, non-invaziv testlerle (üroflowmetri – Qmax ve eğri şeklinin değerlendirilmesi – ve anketler) güvenli ve rutin olarak takip yapılabilir. Herhangi bir bozulma bir üretrosistoskopi ile daha fazla araştırılmalıdır [591].

Yakın zamanda önerilen bir protokol, ayrıca AÜSS, cinsel fonksiyon (erektil ve ejakülasyon) ve AÜS ağrısının değerlendirilmesini de içermektedir ve bunlar içinde PROM anketi de içeren ameliyat öncesi bulgularla karşılaştırılmalıdır [575]. Ameliyat sonrası üç ila altı ay arasında sistoskopi ve üroflowmetri yapılmalı ve üroflowmetri bulguları longitudinal takip için yeni baseline olarak düşünülmelidir. Qmax veya Qmax'ta (ortalama akış hızı) gelecekteki önemli düşüş (%25-30), semptomsuz hastalarda bile anatomik nüksü dışlamak için yeni sistoskopiyi düşündürmelidir [575]. On iki ila on beş ayda bir rutin sistoskopi, cerrahın takdirine bağlı olarak, üç yönün risk değerlendirmesine dayalı olarak yapılmalıdır: daha yüksek riskli hastalar, üç aylık değerlendirmede kısmi üretral daralma kanıtı, düşük hacimli cerrahiler [575].

Kanıt Özeti	Kanıt Derecesi
Üretroplasti ameliyatından sonraki ilk on iki ayda daha yüksek nüks yüzdesi ortaya çıkar.	2a
Riske göre ayarlanmış takip protokolleri, hastalar için uygun maliyetli ve güvenlidir.	3

Öneriler	Öneri gücü
Üretroplastiden sonra en az bir yıllık rutin takip önerin.	Güçlü
Riske göre ayarlanmış bir takip protokolü benimseyin.	Zayıf

11.7. Üretroplasti Sonrası Takip Protokolü Önerisi

11.7.1. Tekrarlama Riski Düşük Olan Ameliyatlar

- Radyoterapi, hipospadias veya balanitis xerotica obliterans (BXO)/LS özellikleri olmayan bulbar/(bulbo) membranöz segmentte anastomotik üretroplastiler.

Tablo 11.3: Düşük rekürrens riski olan üretroplasti için takip protokolü

Ameliyat	3 Ay	12 ay	24 ay*
Üroflowmetri	+	+	+
PROM (cinsel işlevi içeren)	+	+	+
Anatomik değerlendirme: (Üretrosistoskopi/ RUG-VCUG)	+**	Endikasyon var ise	Endikasyon var ise

**Hastaya semptomlar kötüleşirse ürolojik değerlendirmeye başvurması tavsiye edilerek iki yıl sonra takip sonlandırılabilir. Akademik merkezler araştırma amaçlı takip süresini artırabilir.*
***Panel, üç ayda bir anatomik değerlendirme yapılmasını önerir.*

11.7.2. ***Standart Nüks Riski Olan Üretroplastilerde Cerrahi Tedavi Seçenekleri***

- Önceden radyoterapi öyküsü, hipospadias veya BXO/LS özellikleri olan, bulbar segmentde anastomotik üretroplastiler;
- Penil üretroplastiler;
- Travmatik olmayan posterior üretroplastiler;
- Greft ve/veya flep – yerine koyma – üretroplastiler.

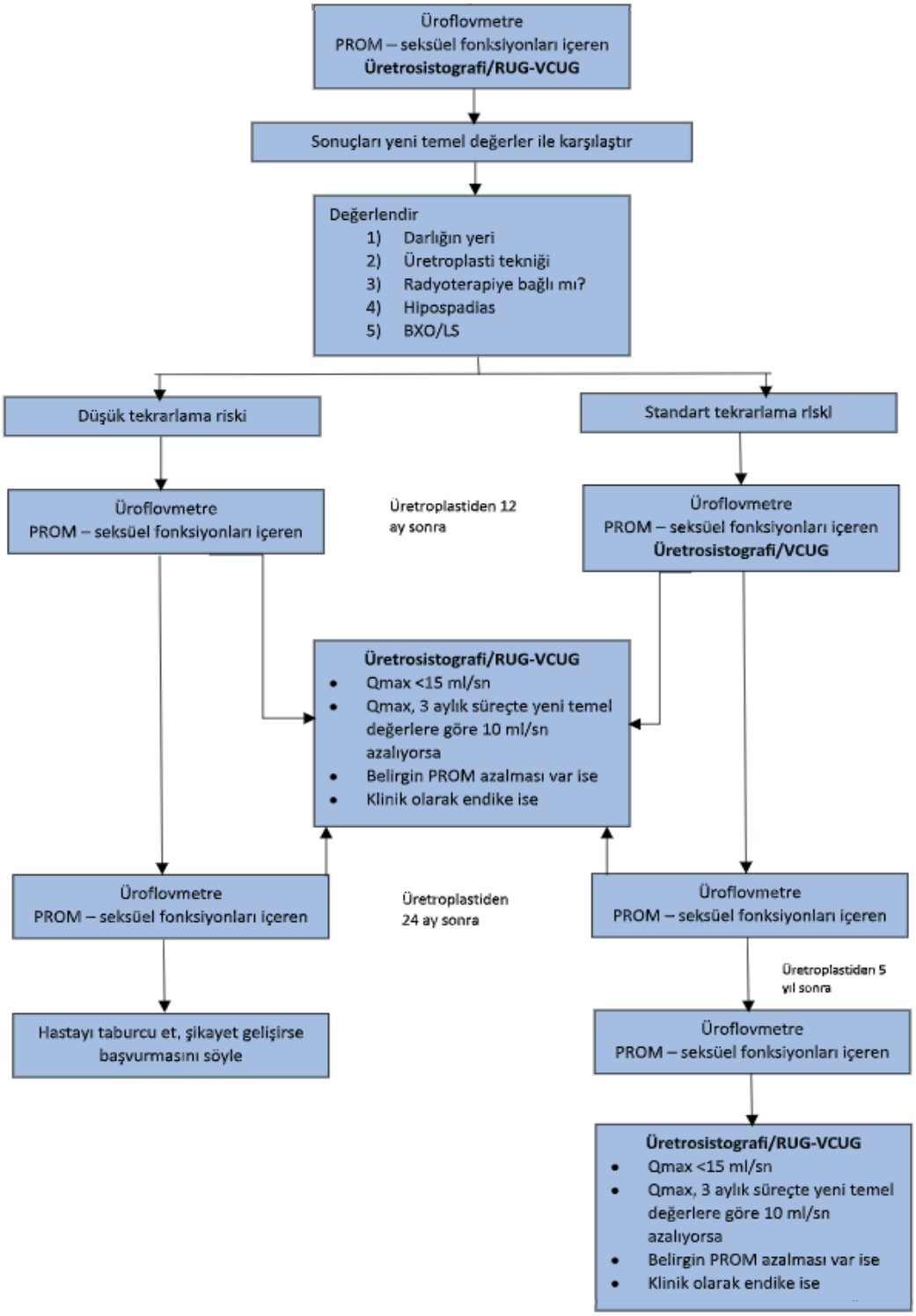
Tablo 11.4: Standart nüks riski olan üretroplasti için takip protokolü

Ameliyat	3 ay	12 ay	24 ay	5 yıl*
Üroflowmetri	+	+	+	+
PROM (cinsel işlevi içeren)	+	+	+	+
Anatomik değerlendirme: (Üretrosis-toskopi/ RUG-VCUG)	+	+	+	Endikasyon var ise

** * Semptomlar kötüleşirse hastaya ürolojik değerlendirmeye başvurması tavsiye edilerek, takip beş yıl sonra kesilebilir. Penil ve substitusyon üretroplastilerinden sonra daha uzun bir takip süresi düşünülmelidir.*
Akademik merkezler araştırma amaçlı takip süresini artırabilir.

Daha fazla rehberlik için lütfen Şekil 11.1'e bakın.

Şekil 11.1: Üretroplasti sonrası takip



12. REFERANSLAR

1. Guyatt, G.H., *et al*. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? BMJ, 2008. 336: 995.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18456631/
2. Guyatt, G.H., *et al*. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ, 2008. 336: 924.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18436948/
3. Philips, C.B. Modified from Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (March 2009). 2014:Updated Jeremy Howick March 2009.
https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009
4. Guyatt, G.H., *et al*. Going from evidence to recommendations. BMJ, 2008. 336: 1049.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18467413/
5. Hoebeke, P., *et al*. [Principles of wound healing as applied to urethra surgery]. Ann Urol (Paris), 1993. 27: 209.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8239546/
6. Esperto, F., *et al*. What is the role of single-stage oral mucosa graft urethroplasty in the surgical management of lichen sclerosus-related stricture disease in men? A systematic review. World J Urol, 2021.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34448008/
7. Barratt, R., *et al*. Free Graft Augmentation Urethroplasty for Bulbar Urethral Strictures: Which Technique Is Best? A Systematic Review. Eur Urol, 2021. 80: 57.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33875306/
8. Lumen, N., *et al*. European Association of Urology Guidelines on Urethral Stricture Disease (Part 1): Management of Male Urethral Stricture Disease. Eur Urol, 2021. 80: 190.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34059397/
9. Campos-Juanatey, F., *et al*. European Association of Urology Guidelines on Urethral Stricture Disease (Part 2): Diagnosis, Perioperative Management, and Follow-up in Males. Eur Urol, 2021. 80: 201.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34103180/
10. Riechardt, S., *et al*. European Association of Urology Guidelines on Urethral Stricture Disease Part 3: Management of Strictures in Females and Transgender Patients. Eur Urol Focus, 2021.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34393082/
11. Mundy, A.R., *et al*. Urethral trauma. Part I: introduction, history, anatomy, pathology, assessment and emergency management. BJU Int, 2011. 108: 310.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21771241/
12. Latini, J.M., *et al*. SIU/ICUD Consultation On Urethral Strictures: Epidemiology, etiology, anatomy, and nomenclature of urethral stenoses, strictures, and pelvic fracture urethral disruption injuries. Urology, 2014. 83: S1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24210733/
13. Smith, A.L., *et al*. Female urethral strictures: successful management with long-term clean intermittent catheterization after urethral dilatation. BJU Int, 2006. 98: 96.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16831151/
14. Osman, N.I., *et al*. A systematic review of surgical techniques used in the treatment of female urethral stricture. Eur Urol, 2013. 64: 965.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23937829/
15. Singh, M., *et al*. Dorsal onlay vaginal graft urethroplasty for female urethral stricture. Indian J Urol, 2013. 29: 124.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23956514/
16. Montorsi, F., *et al*. Vestibular flap urethroplasty for strictures of the female urethra. Impact on symptoms and flow patterns. Urol Int, 2002. 69: 12.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12119432/
17. Alwaal, A., *et al*. Epidemiology of urethral strictures. Transl Androl Urol, 2014. 3: 209.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26813256/
18. Palminteri, E., *et al*. Contemporary urethral stricture characteristics in the developed world. Urology, 2013. 81: 191.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23153951/
19. Groutz, A., *et al*. Bladder outlet obstruction in women: definition and characteristics. Neurourol Urodyn, 2000. 19: 213.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10797578/

20. Chuang, F.C., *et al*. Lower Urinary Tract Symptoms and Video-Urodynamic Characteristics of Women with Clinically Unsuspected Bladder Outlet Obstruction. Low Urin Tract Symptoms, 2013. 5: 23.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26663244/
21. Malde, S., *et al*. Female bladder outlet obstruction: Common symptoms masking an uncommon cause. Low Urin Tract Symptoms, 2019. 11: 72.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28990728/
22. Nitti, V.W., *et al*. Diagnosing bladder outlet obstruction in women. J Urol, 1999. 161: 1535.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10210391/
23. Kuo, H.C. Videourodynamic characteristics and lower urinary tract symptoms of female bladder outlet obstruction. Urology, 2005. 66: 1005.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16286113/
24. Santucci, R.A., *et al*. Office dilation of the female urethra: a quality of care problem in the field of urology. J Urol, 2008. 180: 2068.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18804232/
25. Vetterlein, M.W., *et al*. Anterior Urethral Strictures in Children: Disease Etiology and Comparative Effectiveness of Endoscopic Treatment vs. Open Surgical Reconstruction. Front Pediatr, 2019. 7.
https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2019.00005/full
26. Snodgrass, W.T., *et al*. Management of Urethral Strictures After Hypospadias Repair. Urol Clin North Am, 2017. 44: 105.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27908364/
27. Stein, D.M., *et al*. A geographic analysis of male urethral stricture aetiology and location. BJU Int, 2013. 112: 830.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23253867/
28. Dielubanza, E.J., *et al*. Distal urethroplasty for fossa navicularis and meatal strictures. Transl Androl Urol, 2014. 3: 163.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26816765/
29. Mangera, A., *et al*. Urethral stricture disease. Surgery (Oxford), 2011. 29: 272.
https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0263931911000603
30. Daneshvar, M., *et al*. Surgical Management of Fossa Navicularis and Distal Urethral Strictures. Curr Urol Rep, 2018. 19: 43.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29667080/
31. Tonkin, J.B., *et al*. Management of distal anterior urethral strictures. Nat Rev Urol, 2009. 6: 533.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19736550/
32. Santucci, R.A. Urethral Complications After Transgender Phalloplasty: Strategies to Treat Them and Minimize Their Occurrence. Clin Anat, 2018. 31: 187.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29178533/
33. Dreher, P.C., *et al*. Complications of the neovagina in male-to-female transgender surgery: A systematic review and meta-analysis with discussion of management. Clin Anat, 2018. 31: 191.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29057562/
34. Bertrand, L.A., *et al*. Lower urinary tract pain and anterior urethral stricture disease: prevalence and effects of urethral reconstruction. J Urol, 2015. 193: 184.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25046621/
35. Lubahn, J.D., *et al*. Poor quality of life in patients with urethral stricture treated with intermittent self-dilation. J Urol, 2014. 191: 143.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23820057/
36. Greenwell, T.J., *et al*. Repeat urethrotomy and dilation for the treatment of urethral stricture are neither clinically effective nor cost-effective. J Urol, 2004. 172: 275.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15201793/
37. Santucci, R.A., *et al*. Male urethral stricture disease. J Urol, 2007. 177: 1667.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17437780/
38. Lumen, N., *et al*. Etiology of urethral stricture disease in the 21st century. J Urol, 2009. 182: 983.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19616805/
39. Lazzeri, M.S., *et al*. Incidence, Causes, and Complications of Urethral Stricture Disease. Eur Urol Suppl, 2016. 15: 2.
https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1569905615000652
40. Heyns, C., *et al*. A. Etiology of male urethral strictures-Evaluation of temporal changes at a single center, and review of the literature. African J Urol, 2012. 18: 4.
https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1110570412000100
41. Depasquale, I., *et al*. The treatment of balanitis xerotica obliterans. BJU Int, 2000. 86: 459.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10971272/

42. Regauer, S. Immune dysregulation in lichen sclerosus. Eur J Cell Biol, 2005. 84: 273.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15819407/
43. Mallon, E., *et al*. Circumcision and genital dermatoses. Arch Dermatol, 2000. 136: 350.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10724196/
44. Hofer, M.D., *et al*. Lichen sclerosus in men is associated with elevated body mass index, diabetes mellitus, coronary artery disease and smoking. World J Urol, 2014. 32: 105.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23633127/
45. Erickson, B.A., *et al*. Understanding the Relationship between Chronic Systemic Disease and Lichen Sclerosus Urethral Strictures. J Urol, 2016. 195: 363.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26343349/
46. Bjekic, M., *et al*. Risk factors for genital lichen sclerosus in men. Br J Dermatol, 2011. 164: 325.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20973765/
47. Falcone, M., *et al*. Current Management of Penile Fracture: An Up-to-Date Systematic Review. Sex Med Rev, 2018. 6: 253.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28874325/
48. Barratt, R.C., *et al*. Pelvic fracture urethral injury in males-mechanisms of injury, management options and outcomes. Transl Androl Urol, 2018. 7: S29.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29644168/
49. Tausch, T.J., *et al*. Gunshot wound injuries of the prostate and posterior urethra: reconstructive armamentarium. J Urol, 2007. 178: 1346.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17706720/
50. Fenton, A.S., *et al*. Anterior urethral strictures: etiology and characteristics. Urology, 2005. 65: 1055.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15913734/
51. Sunay, M., *et al*. Single-institution outcomes of open reconstruction techniques for management of pediatric and adolescent post-traumatic urethral strictures. Urology, 2011. 77: 706.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20970838/
52. Hollingsworth, J.M., *et al*. Determining the noninfectious complications of indwelling urethral catheters: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med, 2013. 159: 401.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24042368/
53. Davis, N.F., *et al*. Long-term outcomes of urethral catheterisation injuries: a prospective multi-institutional study. World J Urol, 2020. 38: 473.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31020421/
54. Kashefi, C., *et al*. Incidence and prevention of iatrogenic urethral injuries. J Urol, 2008. 179: 2254.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18423712/
55. Davis, N.F., *et al*. Incidence, Cost, Complications and Clinical Outcomes of Iatrogenic Urethral Catheterization Injuries: A Prospective Multi-Institutional Study. J Urol, 2016. 196: 1473.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27317985/
56. Daneshgari, F., *et al*. Evidence-based multidisciplinary practice: improving the safety and standards of male bladder catheterization. Medsurg Nurs, 2002. 11: 236.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12830746/
57. Ghaffary, C., *et al*. A practical approach to difficult urinary catheterizations. Curr Urol Rep, 2013. 14: 565.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23959835/
58. Davoodian, P., *et al*. Inappropriate use of urinary catheters and its common complications in different hospital wards. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2012. 23: 63.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22237221/
59. Fernandez-Ruiz, M., *et al*. Inappropriate use of urinary catheters in patients admitted to medical wards in a university hospital. Enferm Infecc Microbiol Clin, 2013. 31: 523.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23601704/
60. Fakih, M.G., *et al*. Effect of establishing guidelines on appropriate urinary catheter placement. Acad Emerg Med, 2010. 17: 337.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20370769/
61. Fakih, M.G., *et al*. Avoiding potential harm by improving appropriateness of urinary catheter use in 18 emergency departments. Ann Emerg Med, 2014. 63: 761.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24656760/
62. Shimoni, Z., *et al*. Will more restrictive indications decrease rates of urinary catheterisation? An historical comparative study. BMJ Open, 2012. 2: e000473.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22403341/

63. Thomas, A.Z., *et al*. Avoidable iatrogenic complications of urethral catheterization and inadequate intern training in a tertiary-care teaching hospital. BJU Int, 2009. 104: 1109.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19338562/
64. Manalo, M., Jr., *et al*. Medical interns' knowledge and training regarding urethral catheter insertion and insertion-related urethral injury in male patients. BMC Med Educ, 2011. 11: 73.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21951692/
65. Davis, N.F., *et al*. Preventing Urethral Trauma from Inadvertent Inflation of Catheter Balloon in the Urethra during Catheterization: Evaluation of a Novel Safety Syringe after Correlating Trauma with Urethral Distension and Catheter Balloon Pressure. J Urol, 2015. 194: 1138.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25711195/
66. Davis, N.F., *et al*. Clinical Evaluation of a Safety-device to Prevent Urinary Catheter Inflation Related Injuries. Urology, 2018. 115: 179.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29501711/
67. Bugeja, S., *et al*. A new urethral catheterisation device (UCD) to manage difficult urethral catheterisation. World J Urol, 2019. 37: 595.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30251050/
68. Yuminaga, Y., *et al*. Multi-centre, prospective evaluation of the Seldinger technique for difficult male urethral catheter insertions by non-urology trained doctors. BJU Int, 2017. 120 Suppl 3: 21.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28872750/
69. Yuruk, E., *et al*. Catheter dwell time and diameter affect the recurrence rates after internal urethrotomy. Turk J Urol, 2016. 42: 184.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27635294/
70. Liss, M.A., *et al*. Preventing perioperative complications of robotic-assisted radical prostatectomy. Urology, 2013. 81: 319.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23374792/
71. Ferrie, B.G., *et al*. Comparison of silicone and latex catheters in the development of urethral stricture after cardiac surgery. Br J Urol, 1986. 58: 549.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3490896/
72. Nacey, J.N., *et al*. Catheter-induced urethritis: a comparison between latex and silicone catheters in a prospective clinical trial. Br J Urol, 1985. 57: 325.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3891005/
73. Lam, T.B., *et al*. Types of indwelling urethral catheters for short-term catheterisation in hospitalised adults. Cochrane Database Syst Rev, 2014: CD004013.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25248140/
74. Robertson, G.S., *et al*. Effect of catheter material on the incidence of urethral strictures. Br J Urol, 1991. 68: 612.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1773292/
75. Goodwin, M.I., *et al*. Meatal strictures after transurethral prostatectomy using latex or polyvinyl chloride three-way catheters. Ann R Coll Surg Engl, 1990. 72: 125.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2185681/
76. Hart, A.J., *et al*. Incidence of urethral stricture after transurethral resection of prostate. Effects of urinary infection, urethral flora, and catheter material and size. Urology, 1981. 18: 588.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7314361/
77. Lawrence, E.L., *et al*. Materials for urinary catheters: a review of their history and development in the UK. Med Eng Phys, 2005. 27: 443.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15990061/
78. Cornu, J.N., *et al*. A Systematic Review and Meta-analysis of Functional Outcomes and Complications Following Transurethral Procedures for Lower Urinary Tract Symptoms Resulting from Benign Prostatic Obstruction: An Update. Eur Urol, 2015. 67: 1066.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24972732/
79. Chen, M.L., *et al*. Urethral Strictures and Stenoses Caused by Prostate Therapy. Rev Urol, 2016. 18: 90.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27601967/
80. Michielsen, D.P., *et al*. Urethral strictures and bipolar transurethral resection in saline of the prostate: fact or fiction? J Endourol, 2010. 24: 1333.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20583960/
81. Balbay, M.D., *et al*. Development of urethral stricture after transurethral prostatectomy: a retrospective study. Int Urol Nephrol, 1992. 24: 49.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1378047/

82. Rassweiler, J., *et al*. Complications of transurethral resection of the prostate (TURP)--incidence, management, and prevention. Eur Urol, 2006. 50: 969.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16469429/
83. Robinson, H.P., *et al*. Postoperative contracture of the vesical neck. II. Experimental production of contractures in dogs: transurethral series. J Urol, 1962. 87: 610.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14492908/
84. Lumen, N., *et al*. Challenging non-traumatic posterior urethral strictures treated with urethroplasty: a preliminary report. Int Braz J Urol, 2009. 35: 442.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19719860/
85. Doluoglu, O.G., *et al*. Impact of asymptomatic prostatitis on re-operations due to urethral stricture or bladder neck contracture developed after TUR-P. Int Urol Nephrol, 2012. 44: 1085.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22252218/
86. Tao, H., *et al*. Analysis of risk factors leading to postoperative urethral stricture and bladder neck contracture following transurethral resection of prostate. Int Braz J Urol, 2016. 42: 302.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27256185/
87. Tan, G.H., *et al*. Urethral strictures after bipolar transurethral resection of prostate may be linked to slow resection rate. Investig Clin Urol, 2017. 58: 186.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28480344/
88. Gunes, M., *et al*. Does resectoscope size play a role in formation of urethral stricture following transurethral prostate resection? Int Braz J Urol, 2015. 41: 744.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26401868/
89. Park, J.K., *et al*. Is warm temperature necessary to prevent urethral stricture in combined transurethral resection and vaporization of prostate? Urology, 2009. 74: 125.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19395006/
90. Varkarakis, J., *et al*. Long-term morbidity and mortality of transurethral prostatectomy: a 10-year follow-up. Prostate, 2004. 58: 248.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14743463/
91. Lee, Y.H., *et al*. Comprehensive study of bladder neck contracture after transurethral resection of prostate. Urology, 2005. 65: 498.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15780363/
92. Lan, Y., *et al*. Thulium (Tm:YAG) laser vaporesection of prostate and bipolar transurethral resection of prostate in patients with benign prostate hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. Lasers Med Sci, 2018. 33: 1411.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29947009/
93. Sciarra, A., *et al*. Use of cyclooxygenase-2 inhibitor for prevention of urethral strictures secondary to transurethral resection of the prostate. Urology, 2005. 66: 1218.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16360446/
94. Bailey, M.J., *et al*. The role of internal urethrotomy in the prevention of urethral stricture following transurethral resection of prostate. Br J Urol, 1979. 51: 28.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/465957/
95. Steenfos, H.H., *et al*. The importance of internal urethrotomy a.m. Otis for the incidence of urethral stricture following transurethral prostatectomy. Int Urol Nephrol, 1988. 20: 55.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3360588/
96. Schultz, A., *et al*. Prevention of urethral stricture formation after transurethral resection of the prostate: a controlled randomized study of Otis urethrotomy versus urethral dilation and the use of the polytetrafluoroethylene coated versus the uninsulated metal sheath. J Urol, 1989. 141: 73.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2642313/
97. Nielsen, K.K., *et al*. Does internal urethrotomy prevent urethral stricture after transurethral prostatectomy. Early and late results. Eur Urol, 1989. 16: 258.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2670580/
98. Nielsen, K.K., *et al*. Urethral stricture following transurethral prostatectomy. Urology, 1990. 35: 18.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2404365/
99. Faul, P. Video TUR: raising the gold standard. New aspects, techniques and tendencies to minimize invasiveness. Eur Urol, 1993. 24: 256.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8375449/
100. Rocco, N.R., *et al*. An update on best practice in the diagnosis and management of post-prostatectomy anastomotic strictures. Ther Adv Urol, 2017. 9: 99.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28588647/

101. Browne, B.M., *et al*. Management of Urethral Stricture and Bladder Neck Contracture Following Primary and Salvage Treatment of Prostate Cancer. Curr Urol Rep, 2017. 18: 76.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28776126/
102. Herschorn, S., *et al*. SIU/ICUD Consultation on Urethral Strictures: Posterior urethral stenosis after treatment of prostate cancer. Urology, 2014. 83: S59.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24361008/
103. Tewari, A., *et al*. Positive surgical margin and perioperative complication rates of primary surgical treatments for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis comparing retropubic, laparoscopic, and robotic prostatectomy. Eur Urol, 2012. 62: 1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22405509/
104. Sujenthiran, A., *et al*. National cohort study comparing severe medium-term urinary complications after robot-assisted vs laparoscopic vs retropubic open radical prostatectomy. BJU Int, 2018. 121: 445.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29032582/
105. Hu, J.C., *et al*. Comparative effectiveness of minimally invasive vs open radical prostatectomy. JAMA, 2009. 302: 1557.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19826025/
106. Almatar, A., *et al*. Effect of radical prostatectomy surgeon volume on complication rates from a large population-based cohort. Can Urol Assoc J, 2016. 10: 45.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26977206/
107. Patel, V.R., *et al*. Robotic radical prostatectomy in the community setting--the learning curve and beyond: initial 200 cases. J Urol, 2005. 174: 269.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15947662/
108. Spector, B.L., *et al*. Bladder Neck Contracture Following Radical Retropubic versus Robotic-Assisted Laparoscopic Prostatectomy. Curr Urol, 2017. 10: 145.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28878598/
109. Gillitzer, R., *et al*. Single center comparison of anastomotic strictures after radical perineal and radical retropubic prostatectomy. Urology, 2010. 76: 417.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19969328/
110. Hu, J.C., *et al*. Role of surgeon volume in radical prostatectomy outcomes. J Clin Oncol, 2003. 21: 401.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12560426/
111. Srougi, M., *et al*. The influence of bladder neck mucosal eversion and early urinary extravasation on patient outcome after radical retropubic prostatectomy: a prospective controlled trial. BJU Int, 2005. 95: 757.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15794777/
112. Kowalewski, K.F., *et al*. Interrupted versus Continuous Suturing for Vesicourethral Anastomosis During Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol Focus, 2019. 5: 980.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29907547/
113. Bai, Y., *et al*. Assessing the Impact of Barbed Suture on Vesicourethral Anastomosis During Minimally Invasive Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. Urology, 2015. 85: 1368.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25868736/
114. Awad, M.A., *et al*. Prostate cancer radiation and urethral strictures: a systematic review and meta-analysis. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2018. 21: 168.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29296018/
115. Moltzahn, F., *et al*. Urethral strictures after radiation therapy for prostate cancer. Investig Clin Urol, 2016. 57: 309.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27617311/
116. Hofer, M.D., *et al*. Treatment of Radiation-Induced Urethral Strictures. Urol Clin North Am, 2017. 44: 87.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27908375/
117. Sullivan, L., *et al*. Urethral stricture following high dose rate brachytherapy for prostate cancer. Radiother Oncol, 2009. 91: 232.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19097660/
118. Hindson, B.R., *et al*. Urethral strictures following high-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: analysis of risk factors. Brachytherapy, 2013. 12: 50.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22561217/
119. Kowalczyk, K.J., *et al*. Optimal timing of early versus delayed adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer. Urol Oncol, 2014. 32: 303.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24321259/

120. Seppenwoolde, Y., *et al*. HDR prostate monotherapy: dosimetric effects of implant deformation due to posture change between TRUS- and CT-imaging. Radiother Oncol, 2008. 86: 114.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18054101/
121. Mohammed, N., *et al*. Comparison of acute and late toxicities for three modern high-dose radiation treatment techniques for localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. 82: 204.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21167653/
122. Lumen, N., *et al*. Urethroplasty for failed hypospadias repair: a matched cohort analysis. J Pediatr Urol, 2011. 7: 170.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20965140/
123. Cotter, K.J., *et al*. Trends in Urethral Stricture Disease Etiology and Urethroplasty Technique From a Multi-institutional Surgical Outcomes Research Group. Urology, 2019. 130: 167.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30880075/
124. Simonato, A., *et al*. Vaginal flap urethroplasty for wide female stricture disease. J Urol, 2010. 184: 1381.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20727538/
125. Sharma, G.K., *et al*. Dorsal onlay lingual mucosal graft urethroplasty for urethral strictures in women. BJU Int, 2010. 105: 1309.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19874307/
126. Onol, F.F., *et al*. Techniques and results of urethroplasty for female urethral strictures: our experience with 17 patients. Urology, 2011. 77: 1318.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21459417/
127. Blaivas, J.G., *et al*. Management of urethral stricture in women. J Urol, 2012. 188: 1778.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22998912/
128. Rijal, A., *et al*. Bladder outflow problems in females. Nepal Med Coll J, 2013. 15: 46.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24592794/
129. Xu, Y.M., *et al*. A rationale for procedure selection to repair female urethral stricture associated with urethrovaginal fistulas. J Urol, 2013. 189: 176.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23174242/
130. Kowalik, C., *et al*. Intermediate outcomes after female urethral reconstruction: graft vs flap. Urology, 2014. 83: 1181.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24674113/
131. Onol, F.F., *et al*. Ventral inlay labia minora graft urethroplasty for the management of female urethral strictures. Urology, 2014. 83: 460.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24210559/
132. Spilotros, M., *et al*. Female urethral stricture: a contemporary series. World J Urol, 2017. 35: 991.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27704202/
133. Powell, C.R., *et al*. Dorsal Onlay Buccal Urethroplasty in the Female is Associated with High Quality of Life Using Validated Lower Urinary Tract Symptom Instruments. Urol Pract, 2017. 4: 48.
https://www.auajournals.org/doi/abs/10.1016/j.urpr.2016.02.002
134. Mukhtar, B.M.B., *et al*. Ventral-onlay buccal mucosa graft substitution urethroplasty for urethral stricture in women. BJU Int, 2017. 120: 710.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28749039/
135. Tao, T.T., *et al*. Novel surgical technique for female distal urethral stricture disease: an evaluation of efficacy and safety compared with urethral dilatation. Int J Clin Exp Med, 2018. 11: 12002.
http://www.ijcem.com/files/ijcem0080490.pdf
136. Romero-Maroto, J., *et al*. Lateral-based Anterior Vaginal Wall Flap in the Treatment of Female Urethral Stricture: Efficacy and Safety. Eur Urol, 2018. 73: 123.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27692474/
137. West, C., *et al*. Female urethroplasty: contemporary thinking. World J Urol, 2019. 37: 619.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30456711/
138. Rehder, P., *et al*. Dorsal urethroplasty with labia minora skin graft for female urethral strictures. BJU Int, 2010. 106: 1211.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20230383/
139. Wood, D.N., *et al*. Peritoneal and perineal anatomy and surgical approaches. BJU Int, 2004. 94: 719.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15329090/
140. Terlecki, R.P., *et al*. Grafts are unnecessary for proximal bulbar reconstruction. J Urol, 2010. 184: 2395.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20952000/
141. Baradaran, N., *et al*. Clinical significance of cystoscopic urethral stricture recurrence after anterior urethroplasty: a multi-institution analysis from Trauma and Urologic Reconstructive Network of Surgeons (TURNS). World J Urol, 2019.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30712091/

142. Purohit, R.S., *et al*. Natural History of Low-stage Urethral Strictures. Urology, 2017. 108: 180.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28552818/
143. Erickson, B.A., *et al*. Multi-institutional 1-year bulbar urethroplasty outcomes using a standardized prospective cystoscopic follow-up protocol. Urology, 2014. 84: 213.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24837453/
144. Palminteri, E., *et al*. Two-sided dorsal plus ventral oral graft bulbar urethroplasty: long-term results and predictive factors. Urology, 2015. 85: 942.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25817122/
145. Lumen, N., *et al*. Urethroplasty for strictures after phallic reconstruction: a single-institution experience. Eur Urol, 2011. 60: 150.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21145648/
146. Rourke, K., *et al*. The clinical spectrum of the presenting signs and symptoms of anterior urethral stricture: detailed analysis of a single institutional cohort. Urology, 2012. 79: 1163.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22446349/
147. Nuss, G.R., *et al*. Presenting symptoms of anterior urethral stricture disease: a disease specific, patient reported questionnaire to measure outcomes. J Urol, 2012. 187: 559.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22177165/
148. Cotter, K.J., *et al*. Prevalence of Post-Micturition Incontinence before and after Anterior Urethroplasty. J Urol, 2018. 200: 843.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29654804/
149. Anwar M.S., *et al*. To find out the Incidence of Erectile Dysfunction among patients of Stricture Urethra. Pak J Med Hlth Sci 2018. 12: 746.
https://pjmhsonline.com/2018/april_june/pdf/746.pdf
150. Mondal, S., *et al*. Erectile dysfunction in anterior urethral strictures after urethroplasty with reference to vascular parameters. Med J Armed Forces India, 2016. 72: 344.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27843181/
151. Blaschko, S.D., *et al*. De novo erectile dysfunction after anterior urethroplasty: a systematic review and meta-analysis. BJU Int, 2013. 112: 655.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23924424/
152. Kaluzny, A., *et al*. Ejaculatory Disorders in Men With Urethral Stricture and Impact of Urethroplasty on the Ejaculatory Function: A Systematic Review. J Sex Med, 2018. 15: 974.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29960631/
153. Browne, B.M., *et al*. Use of Alternative Techniques and Grafts in Urethroplasty. Urol Clin North Am, 2017. 44: 127.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27908367/
154. Gelman, J., *et al*. Posterior Urethral Strictures. Adv Urol, 2015. 2015: 628107.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26691883/
155. Potts, B.A., *et al*. Intraurethral Steroids are a Safe and Effective Treatment for Stricture Disease in Patients with Biopsy Proven Lichen Sclerosus. J Urol, 2016. 195: 1790.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26707511/
156. Anderson, K.M., *et al*. Management of the devastated posterior urethra and bladder neck: refractory incontinence and stenosis. Transl Androl Urol, 2015. 4: 60.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26816811/
157. Simms, M.S., *et al*. Well leg compartment syndrome after pelvic and perineal surgery in the lithotomy position. Postgrad Med J, 2005. 81: 534.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16085748/
158. Jackson, M.J., *et al*. Defining a patient-reported outcome measure for urethral stricture surgery. Eur Urol, 2011. 60: 60.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21419566/
159. Breyer, B.N., *et al*. Comprehensive Qualitative Assessment of Urethral Stricture Disease: Toward the Development of a Patient Centered Outcome Measure. J Urol, 2017. 198: 1113.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28559007/
160. Bonkat G, *et al*. Urological Infections, in EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022., The European Association of Urology: Arnhem, The Netherlands.
https://uroweb.org/guideline/urological-infections/
161. Lambert, E., *et al*. Validated uroflowmetry-based predictive model for the primary diagnosis of urethral stricture disease in men. Int J Urol, 2018. 25: 792.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30021245/

162. Bishara S., *et al*. Can urodynamics distinguish betweenurethral strictures and Benign Prostatic Hyperplasia (BPH)?. J Clin Urol, 2015. 8: 274.
https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/2051415814565371
163. Rosenbaum, C.M., *et al*. Management of Anterior Urethral Strictures in Adults: A Survey of Contemporary Practice in Germany. Urol Int, 2017. 99: 43.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28601862/
164. Mahmud, S.M., *et al*. Is ascending urethrogram mandatory for all urethral strictures? J Pak Med Assoc, 2008. 58: 429.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18822639/
165. Krukowski, J., *et al*. Comparison between cystourethrography and sonourethrography in preoperative diagnostic management of patients with anterior urethral strictures. Med Ultrason, 2018. 20: 436.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30534649/
166. Kalabhavi S., *et al*. Role of Sonourethrogram in Evaluation of Anterior Urethral Stricture and its Correlation with Retrograde Urethrogram and Intraoperative Findings-A Prospective Study. J Clin Diag Res, 2018. 12: PC01.
https://www.researchgate.net/publication/326945990
167. Bach, P., *et al*. Independently interpreted retrograde urethrography does not accurately diagnose and stage anterior urethral stricture: the importance of urologist-performed urethrography. Urology, 2014. 83: 1190.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24767528/
168. Goel, A., *et al*. Antegrade urethrogram: A technique to visualize the proximal bulbous urethral segment in anterior urethral stricture. Indian J Urol, 2009. 25: 415.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19881146/
169. Sung, D.J., *et al*. Obliterative urethral stricture: MR urethrography versus conventional retrograde urethrography with voiding cystourethrography. Radiology, 2006. 240: 842.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16857977/
170. Kathpalia, R., *et al*. Effect of phallic stretch on length of bulbous urethral stricture during retrograde urethrography. Urol Int, 2014. 93: 63.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24080710/
171. Buckley, J.C., *et al*. Impact of urethral ultrasonography on decision-making in anterior urethroplasty. BJU Int, 2012. 109: 438.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21615851/
172. Bansal, A., *et al*. Urethro-venous intravasation: a rare complication of retrograde urethrogram. BMJ Case Rep, 2016. 2016.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27045054/
173. Berna-Mestre, J.D., *et al*. Optimisation of sonourethrography: the clamp method. Eur Radiol, 2018. 28: 1961.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29247355/
174. Shahrour, W., *et al*. The Benefits of Using a Small Caliber Ureteroscope in Evaluation and Management of Urethral Stricture. Adv Urol, 2018. 2018: 9137892.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30584423/
175. Bircan, M.K., *et al*. Diagnosis of urethral strictures: is retrograde urethrography still necessary? Int Urol Nephrol, 1996. 28: 801.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9089050/
176. Li, X., *et al*. Flexible cystoscope for evaluating pelvic fracture urethral distraction defects. Urol Int, 2012. 89: 402.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23221433/
177. Bryk, D.J., *et al*. Outpatient Ultrasound Urethrogram for Assessment of Anterior Urethral Stricture: Early Experience. Urology, 2016. 93: 203.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26993351/
178. Ravikumar, B.R., *et al*. A comparative study of ascending urethrogram and sono-urethrogram in the evaluation of stricture urethra. Int Braz J Urol, 2015. 41: 388.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26005985/
179. Talreja, S.M., *et al*. Comparison of sonoelastography with sonourethrography and retrograde urethrography in the evaluation of male anterior urethral strictures. Turk J Urol, 2016. 42: 84.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27274893/
180. Talreja, S.M., *et al*. 'Real-time sonoelastography' in anterior urethral strictures: A novel technique for assessment of spongiofibrosis. Cent Eur J Urol, 2016. 69: 417.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28127461/

181. Chen, L., *et al*. Three-Dimensional Computerized Model Based on the Sonourethrogram: A Novel Technique to Evaluate Anterior Urethral Stricture. J Urol, 2018. 199: 568.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28866465/
182. Murugesan V.K., *et al*. Role of Magnetic Resonance Urethrography in Evaluation of Male Urethral Stricture Against Conventional Retrograde Urethrography. J Clin Diagn Res, 2018. 12: 7.
https://www.researchgate.net/publication/325867037
183. Fath El-Bab, T.K., *et al*. Magnetic resonance urethrography versus conventional retrograde urethrography in the evaluation of urethral stricture Comparison with surgical findings. Egypt J Radiol Nucl Med, 2015. 46: 199.
https://www.researchgate.net/publication/276316898
184. El-Ghar, M.A., *et al*. MR urethrogram versus combined retrograde urethrogram and sonourethrography in diagnosis of urethral stricture. Eur J Radiol, 2010. 74: e193.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19608363/
185. Oh, M.M., *et al*. Magnetic resonance urethrography to assess obliterative posterior urethral stricture: comparison to conventional retrograde urethrography with voiding cystourethrography. J Urol, 2010. 183: 603.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20018323/
186. Horiguchi, A., *et al*. Pubourethral Stump Angle Measured on Preoperative Magnetic Resonance Imaging Predicts Urethroplasty Type for Pelvic Fracture Urethral Injury Repair. Urology, 2018. 112: 198.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29158171/
187. Bugeja, S., *et al*. Fistulation into the Pubic Symphysis after Treatment of Prostate Cancer: An Important and Surgically Correctable Complication. J Urol, 2016. 195: 391.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26301787/
188. Whybrow, P., *et al*. How Men Manage Bulbar Urethral Stricture by Concealing Urinary Symptoms. Qual Health Res, 2015. 25: 1435.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25711843/
189. Hofer, M.D., *et al*. Outcomes after urethroplasty for radiotherapy induced bulbomembranous urethral stricture disease. J Urol, 2014. 191: 1307.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24333513/
190. Fuchs, J.S., *et al*. Role of Chronic Suprapubic Tube in the Management of Radiation Induced Urethral Strictures. Urol Pract, 2017. 4: 479.
https://www.auajournals.org/doi/10.1016/j.urpr.2016.10.004
191. Harrison, S.C., *et al*. British Association of Urological Surgeons' suprapubic catheter practice guidelines. BJU Int, 2011. 107: 77.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21054755/
192. Ferguson G.G., *et al*. Minimally invasive methods for bulbar urethral strictures: a survey of members of the American Urological Association. Urology, 2011. 78: 701.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21762965/
193. Ather M.H., *et al*. The Safety and Efficacy of Optical Urethrotomy Using a Spongiosum Block With Sedation: A Comparative Nonrandomized Study. J Urol, 2009. 181: 2134.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19296978/
194. Munks D.G., *et al*. Optical urethrotomy under local anaesthesia is a feasible option in urethral stricture disease. Trop Doct, 2010. 40: 31.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19850602/
195. Uzun H., *et al*. Internal Urethrotomy Under Local Urethral Anaesthesia Is Feasible With Sedation and Analgesia. Nephro-Urol Mon, 2012. 4: 636.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23573506/
196. Steenkamp J.W., *et al*. Internal Urethrotomy versus dilatation as treatment for male urethral strictures: a prospective, randomised comparison. J Urol 1997. 157: 98.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8976225/
197. Wong, S.S., *et al*. Simple urethral dilatation, endoscopic urethrotomy, and urethroplasty for urethral stricture disease in adult men. The Cochrane database of systematic reviews, 2012. 12: CD006934.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23235635/
198. Stephenson, R., *et al*. Open urethroplasty versus endoscopic urethrotomy--clarifying the management of men with recurrent urethral stricture (the OPEN trial): study protocol for a randomised controlled trial. Trials, 2015. 16: 600.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26718754/
199. Diamond, D.A., *et al*. What is the optimal surgical strategy for bulbous urethral stricture in boys? J Urol, 2009. 182: 1755.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19692008/

200. Santucci R., *et al*. Urethrotomy Has a Much Lower Success Rate Than Previously Reported. J Urol, 2010. 183: 1859.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20303110/
201. Pansadoro V., *et al*. Internal urethrotomy in the management of anterior urethral strictures: long term follow-up. J Urol, 1996. 156: 73.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8648841/
202. Kluth L.A., *et al*. Direct Vision Internal Urethrotomy for Short Anterior Urethral Strictures and Beyond: Success Rates, Predictors of Treatment Failure, and Recurrence Management. Urology, 2017. 106: 210.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28479479/
203. Barbagli G., *et al*. Focus on Internal Urethrotomy as Primary Treatment for Untreated Bulbar Urethral Strictures: Results from a Multivariable Analysis. Eur Urol Focus, 2020. 6: 164.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30409684/
204. Al Taweel W., *et al*. Visual Internal Urethrotomy for Adult Male Urethral Stricture Has Poor Long-Term Results. Adv Urol, 2015: 1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26494995/
205. Pal D.K., *et al*. Direct visual internal urethrotomy: Is it a durable treatment option? Urol Ann, 2017. 9: 18.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28216923/
206. Launonen, E., *et al*. Role of visual internal urethrotomy in pediatric urethral strictures. J Pediatr Urol, 2014. 10: 545.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24388665/
207. Redon-Galvez, L., *et al*. Predictors of urethral stricture recurrence after endoscopic urethrotomy. Actas Urol Esp, 2016. 40: 529.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27207599/
208. Harraz A.M., *et al*. Is there a way to predict failure after direct vision internal urethrotomy for single and short bulbar urethral strictures? Arab J Urol, 2015. 13: 277.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26609447/
209. Goulao, B., *et al*. Surgical Treatment for Recurrent Bulbar Urethral Stricture: A Randomised Open-label Superiority Trial of Open Urethroplasty Versus Endoscopic Urethrotomy (the OPEN Trial). Eur Urol, 2020.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32636099/
210. Brown, E.T., *et al*. Direct visual internal urethrotomy for isolated, post-urethroplasty strictures: a retrospective analysis. Ther Adv Urol, 2017. 9: 39.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28203286/
211. Rosenbaum, C.M., *et al*. Internal urethrotomy in patients with recurrent urethral stricture after buccal mucosa graft urethroplasty. World J Urol, 2015. 33: 1337.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25428791/
212. Farrell, M.R., *et al*. Internal Urethrotomy With Intralesional Mitomycin C: An Effective Option for Endoscopic Management of Recurrent Bulbar and Bulbomembranous Urethral Strictures. Urology, 2017. 110: 223.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28735714/
213. Jin, T., *et al*. Safety and efficacy of laser and cold knife urethrotomy for urethral stricture. Chin Med J (Engl), 2010. 123: 1589.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20819517/
214. Heyns, C.F., *et al*. Treatment of male urethral strictures: is repeated dilation or internal urethrotomy useful? J Urol, 1998. 160: 356.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9679876/
215. Cotta, B.H., *et al*. Endoscopic Treatment of Urethral Stenosis. The Urologic clinics of North America, 2017. 44: 19.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27908368/
216. Buckley, J.C., *et al*. SIU/ICUD Consultation on Urethral Strictures: Dilation, internal urethrotomy, and stenting of male anterior urethral strictures. Urology, 2014. 83: S18.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24286602/
217. Shaw, N.M., *et al*. Endoscopic Management of Urethral Stricture: Review and Practice Algorithm for Management of Male Urethral Stricture Disease. Curr Urol Rep , 2018. 19: 19.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29479640/
218. Torres Castellanos, L., *et al*. Evaluation of the Efficacy and Safety of Laser versus Cold Knife Urethrotomy in the Management of Patients with Urethral Strictures: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. Urol Int, 2017. 99: 453.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28697506/

219. Chen, J., *et al*. Comparison of holmium laser combined ureteroscopy and cold knife urethrotomy in treatment of simple urethral stricture: a 5 year follow-up study. Int J Clin Exp Med 2018. 11: 13792.
http://www.ijcem.com/files/ijcem0079991.pdf
220. Yenice, M.G., *et al*. Comparison of cold-knife optical internal urethrotomy and holmium:YAG laser internal urethrotomy in bulbar urethral strictures. Cent Eur J Urol, 2018. 71: 114.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29732217/
221. Holzhauer, C., *et al*. Is the laser mightier than the sword? A comparative study for the urethrotomy. World J Urol, 2018. 36: 663.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29332261/
222. Cecen, K., *et al*. PlasmaKinetic versus cold knife internal urethrotomy in terms of recurrence rates: a prospective randomized study. Urol Int, 2014. 93: 460.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25138990/
223. Ozcan, L., *et al*. Internal urethrotomy versus plasmakinetic energy for surgical treatment of urethral stricture. Arch Ital Urol Androl, 2015. 87: 161.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26150037/
224. Basok, E.K., *et al*. Can bipolar vaporization be considered an alternative energy source in the endoscopic treatment of urethral strictures and bladder neck contracture? Int Braz J Urol, 2008. 34: 577.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18986561/
225. Graversen, P.H., *et al*. Erectile dysfunction following direct vision internal urethrotomy. Scand J Urol Nephrol, 1991. 25: 175.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1947846/
226. Yu, S.C., *et al*. High-pressure balloon dilation for male anterior urethral stricture: single-center experience. J Zhejiang Univ Sci B, 2016. 17: 722.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27604864/
227. Horiguchi, A., *et al*. Do Transurethral Treatments Increase the Complexity of Urethral Strictures? J Urol, 2018. 199: 508.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28866464/
228. Hudak, S.J., *et al*. Repeat transurethral manipulation of bulbar urethral strictures is associated with increased stricture complexity and prolonged disease duration. J Urol, 2012. 187: 1691.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22425115/
229. Akkoc, A., *et al*. Use and outcomes of amplatz renal dilator for treatment of urethral strictures. Int Braz J Urol, 2016. 42: 356.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27256192/
230. Nomikos, M., *et al*. The use of Amplatz renal dilators in the minimally invasive management of complex urethral strictures. Cent Eur J Urol, 2017. 70: 301.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29104795/
231. Chhabra, J.S., *et al*. Urethral Balloon Dilatation: Factors Affecting Outcomes. Urol Int, 2016. 96: 427.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26845345/
232. Kallidonis, P., *et al*. The use of S-curved coaxial dilator for urethral dilatation: Experience of a tertiary department. Urol Ann, 2018. 10: 375.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30386089/
233. Jackson, M.J., *et al*. Intermittent self-dilatation for urethral stricture disease in males. The Cochrane database of systematic reviews, 2014: CD010258.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25523166/
234. Greenwell, T.J., *et al*. Clean intermittent self-catheterization does not appear to be effective in the prevention of urethral stricture recurrence. Scand J Urol, 2016. 50: 71.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26428415/
235. Bodker A., *et al*. Treatment of recurrent urethral stricture by internal urethrotomy and intermittent self-catheterisation: A controlled study of a new therapy. J Urol., 1992. 148: 308.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1635124/
236. Kjaeergard B., *et al*. Prevention of urethral strictur 1635124e recurrence using clean intermittent self cathterisation. Jr J Urol., 1994. 73: 692.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8032838/
237. Khan S,, *et al*. Role of clean intermittent self catheterisation (CISC) in the prevention of recurrent urethral srtictures after internal optical urethrotomy. J Ayub Med Coll, JAMC, 2011. 23: 22.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24800335/
238. Rijal, A., *et al*. Intermittent self dilatation--still a viable option for treatment of urethral stricture disease. Nepal Med Coll J, NMCJ, 2008. 10: 155.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19253858/

239. Zhang, K., *et al*. Efficacy and safety of local steroids for urethra strictures: a systematic review and meta-analysis. J Endourol, 2014. 28: 962.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24745607/
240. Ergun, O., *et al*. A prospective, randomized trial to evaluate the efficacy of clean intermittent catheterization versus triamcinolone ointment and contractubex ointment of catheter following internal urethrotomy: long-term results. Int Urol Nephrol, 2015. 47: 909.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25913052/
241. Regmi, S., *et al*. Efficacy of Use of Triamcinolone Ointment for Clean Intermittent Self Catheterization following Internal Urethrotomy. JNMA, 2018. 56: 745.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30387461/
242. Moradi, M., *et al*. Safety and efficacy of Intraurethral Mitomycin C Hydrogel for prevention of post-traumatic anterior urethral stricture recurrence after internal urethrotomy. J Inj Violence Res, 2016. 8: 75.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27093204/
243. Ali, L., *et al*. Efficacy of mitomycin C in reducing recurrence of anterior urethral stricture after internal optical urethrotomy. Korean J Urol, 2015. 56: 650.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26366278/
244. Kumar, S., *et al*. Efficacy of Optical Internal Urethrotomy and Intralesional Injection of Vatsala-Santosh PGI Tri-Inject (Triamcinolone, Mitomycin C, and Hyaluronidase) in the Treatment of Anterior Urethral Stricture. Adv Urol, 2014. 2014: 192710.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25349604/
245. Redshaw, J.D., *et al*. Intralesional injection of mitomycin C at transurethral incision of bladder neck contracture may offer limited benefit: TURNS Study Group. J Urol, 2015. 193: 587.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25200807/
246. Rezaei, M., *et al*. The effect of platelet-rich plasma injection on post-internal urethrotomy stricture recurrence. World J Urol, 2019. 37: 1959.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30535714/
247. Abdallah, M.M., *et al*. Thermo-expandable metallic urethral stents for managing recurrent bulbar urethral strictures: To use or not? Arab J Urol, 2013. 11: 85.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26579252/
248. Wong, E., *et al*. Durability of Memokath urethral stent for stabilisation of recurrent bulbar urethral strictures -- medium-term results. BJU Int, 2014. 113 Suppl 2: 35.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24053476/
249. Atesci, Y.Z., *et al*. Long-term results of permanent memotherm urethral stent in the treatment of recurrent bulbar urethral strictures. Int Braz J Urol, 2014. 40: 80.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24642153/
250. Temeltas, G., *et al*. The long-term results of temporary urethral stent placement for the treatment of recurrent bulbar urethral stricture disease? Int Braz J Urol, 2016. 42: 351.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27256191/
251. Jordan, G.H., *et al*. Effect of a temporary thermo-expandable stent on urethral patency after dilation or internal urethrotomy for recurrent bulbar urethral stricture: results from a 1-year randomized trial. J Urol, 2013. 190: 130.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23313208/
252. Erickson, B.A., *et al*. Management for prostate cancer treatment related posterior urethral and bladder neck stenosis with stents. J Urol, 2011. 185: 198.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21074796/
253. Sertcelik, M.N., *et al*. Long-term results of permanent urethral stent Memotherm implantation in the management of recurrent bulbar urethral stenosis. BJU Int, 2011. 108: 1839.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21756278/
254. Jung, H.S., *et al*. Early experience with a thermo-expandable stent (memokath) for the management of recurrent urethral stricture. Korean J Urol, 2013. 54: 851.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24363867/
255. Buckley, J.C., *et al*. Removal of endoprosthesis with urethral preservation and simultaneous urethral reconstruction. J Urol, 2012. 188: 856.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22819407/
256. Angulo, J.C., *et al*. Urethroplasty After Urethral Urolume Stent: An International Multicenter Experience. Urology, 2018. 118: 213.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29751026/
257. Chapple, C.R., *et al*. Management of the failure of a permanently implanted urethral stent-a therapeutic challenge. Eur Urol, 2008. 54: 665.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18054424/

258. Angulo, J.C., *et al*. Urethral reconstruction in patients previously treated with Memokath urethral endoprosthesis. Acta Urol Esp, 2019. 43: 26.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30100140/
259. Ekerhult, T.O., *et al*. Limited experience, high body mass index and previous urethral surgery are risk factors for failure in open urethroplasty due to penile strictures. Scand J Urol, 2015. 49: 415.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25854925/
260. Joshi, P.M., *et al*. A novel composite two-stage urethroplasty for complex penile strictures: A multicenter experience. Indian J Urol, 2017. 33: 155.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28469305/
261. Kozinn, S.I., *et al*. Management of complex anterior urethral strictures with multistage buccal mucosa graft reconstruction. Urology, 2013. 82: 718.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23876581/
262. Pfalzgraf, D., *et al*. Redo-urethroplasty: comparison of early functional results and quality of life in penile and bulbar strictures. World J Urol, 2014. 32: 1191.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24154812/
263. Kulkarni, S., *et al*. Lichen sclerosus of the male genitalia and urethra: surgical options and results in a multicenter international experience with 215 patients. Eur Urol, 2009. 55: 945.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18691809/
264. Shukla, A.R., *et al*. The 2-stage hypospadias repair. Is it a misnomer? J Urol, 2004. 172: 1714.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15371797/
265. Mori, R.L., *et al*. Staged urethroplasty in the management of complex anterior urethral stricture disease. Transl Androl Urol, 2015. 4: 29.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26816806/
266. Horiguchi, A. Substitution urethroplasty using oral mucosa graft for male anterior urethral stricture disease: Current topics and reviews. Int J Urol, 2017. 24: 493.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28600871/
267. Mangera, A., *et al*. Management of anterior urethral stricture: an evidence-based approach. Curr Opin Urol, 2010. 20: 453.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20827208/
268. Mangera, A., *et al*. A systematic review of graft augmentation urethroplasty techniques for the treatment of anterior urethral strictures. Eur Urol, 2011. 59: 797.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21353379/
269. Barbagli, G., *et al*. Current controversies in reconstructive surgery of the anterior urethra: a clinical overview. Int Braz J Urol, 2012. 38: 307.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22765862/
270. Hudak, S.J. Use of overlapping buccal mucosa graft urethroplasty for complex anterior urethral strictures. Transl Androl Urol, 2015. 4: 16.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26813234/
271. Martins, F.E., *et al*. Management of Long-Segment and Panurethral Stricture Disease. Adv Urol, 2015. 2015: 853914.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26779259/
272. Aldaqadossi, H., *et al*. Dorsal onlay (Barbagli technique) versus dorsal inlay (Asopa technique) buccal mucosal graft urethroplasty for anterior urethral stricture: A prospective randomized study. Int J Urol, 2014. 21: 185.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23931150/
273. Barbagli, G., *et al*. Retrospective outcome analysis of one-stage penile urethroplasty using a flap or graft in a homogeneous series of patients. BJU Int, 2008. 102: 853.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18485036/
274. Barbagli, G., *et al*. Long-term followup and deterioration rate of anterior substitution urethroplasty. J Urol, 2014. 192: 808.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24533999/
275. Fu, Q., *et al*. Substitution urethroplasty for anterior urethral stricture repair: comparison between lingual mucosa graft and pedicled skin flap. Scand J Urol, 2017. 51: 479.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28738760/
276. Goel, A., *et al*. Buccal mucosal graft urethroplasty for penile stricture: only dorsal or combined dorsal and ventral graft placement? Urology, 2011. 77: 1482.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21354596/
277. Xu, Y.M., *et al*. Outcome of 1-stage urethroplasty using oral mucosal grafts for the treatment of urethral strictures associated with genital lichen sclerosus. Urology, 2014. 83: 232.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24200196/

278. Jinga, V., *et al*. Ventral buccal mucosa graft urethroplasty for penile urethral strictures: a predictable failure? Chirurgia (Bucur), 2013. 108: 245.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23618576/
279. Mellon, M.J., *et al*. Ventral onlay buccal mucosa urethroplasty: a 10-year experience. Int J Urol, 2014. 21: 190.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23980634/
280. Lumen, N., *et al*. Urethroplasty for urethral strictures: quality assessment of an in-home algorithm. Int J Urol, 2010. 17: 167.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20070412/
281. Salako, A.A., *et al*. Pendulous urethral stricture: peculiarities and relevance of longitudinal penile fascio-cutaneous flap reconstruction in poor resource community. Urol J, 2014. 10: 1088.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24469655/
282. Jiang, J., *et al*. Combined Dorsal Plus Ventral Double-Graft Urethroplasty in Anterior Urethral Reconstruction. Indian J Surg, 2015. 77: 996.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27011497/
283. Dogra, P.N., *et al*. Erectile dysfunction after anterior urethroplasty: a prospective analysis of incidence and probability of recovery--single-center experience. Urology, 2011. 78: 78.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21550645/
284. Iqbal, Z., *et al*. Comparison of onlay and circumferential tubular fasciocutaneous penile skin flap for penile urethral strictures. J. Med. Sci, 2015. 23: 134.
https://www.researchgate.net/publication/321342370
285. Peterson, A.C., *et al*. Heroic measures may not always be justified in extensive urethral stricture due to lichen sclerosus (balanitis xerotica obliterans). Urology, 2004. 64: 565.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15351594/
286. Palminteri, E., *et al*. Urethral reconstruction in lichen sclerosus. Curr Opin Urol, 2012. 22: 478.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22965317/
287. Chapple, C., *et al*. SIU/ICUD Consultation on Urethral Strictures: The management of anterior urethral stricture disease using substitution urethroplasty. Urology, 2014. 83: S31.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24411214/
288. Shakir, N.A., *et al*. Excision and Primary Anastomosis Reconstruction for Traumatic Strictures of the Pendulous Urethra. Urology, 2019. 125: 234.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30125648/
289. Hampson, L.A., *et al*. Male urethral strictures and their management. Nat Rev Urol, 2014. 11: 43.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24346008/
290. Kulkarni, S.B., *et al*. Redo hypospadias surgery: current and novel techniques. Res Rep Urol, 2018. 10: 117.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30320039/
291. Craig, J.R., *et al*. Management of adults with prior failed hypospadias surgery. Transl Androl Urol, 2014. 3: 196.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26816767/
292. Rourke, K., *et al*. Transitioning patients with hypospadias and other penile abnormalities to adulthood: What to expect? Can Urol Assoc J, 2018. 12: S27.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29681271/
293. Lee, O.T., *et al*. Predictors of secondary surgery after hypospadias repair: a population based analysis of 5,000 patients. J Urol, 2013. 190: 251.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23376710/
294. Spilotros, M., *et al*. Penile urethral stricture disease. J Clin Urol, 2018. 12: 145.
https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2051415818774227
295. Wu, M., *et al*. Management of failed hypospadias: choosing the right method and achieving optimal results. Int Urol Nephrol, 2018. 50: 1795.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30121720/
296. Kiss, A., *et al*. Long-term psychological and sexual outcomes of severe penile hypospadias repair. J Sex Med, 2011. 8: 1529.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21091883/
297. Morrison, C.D., *et al*. Surgical Approaches and Long-Term Outcomes in Adults with Complex Reoperative Hypospadias Repair. J Urol, 2018. 199: 1296.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29198998/
298. Myers, J.B., *et al*. Treatment of adults with complications from previous hypospadias surgery. J Urol, 2012. 188: 459.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22698621/

299. Aldamanhori, R.B., *et al*. Contemporary outcomes of hypospadias retrieval surgery in adults. BJU Int, 2018. 122: 673.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29671932/
300. Pandey, A., *et al*. The Staged Urethroplasty with Vascularised Scrotal Flap and Buccal Mucosa Graft after Failed Hypospadias Surgery: A Reliable Technique with a Novel Tool. Urol Int, 2017. 99: 36.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28285314/
301. Li, H.B., *et al*. One-stage dorsal lingual mucosal graft urethroplasty for the treatment of failed hypospadias repair. Asian J Androl, 2016. 18: 467.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26228042/
302. Bastian, P.J., *et al*. Single-stage dorsal inlay for reconstruction of recurrent peno-glandular stenosis. World J Urol, 2012. 30: 715.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21989815/
303. Xu, Y.M., *et al*. Intermediate-Term Outcomes and Complications of Long Segment Urethroplasty with Lingual Mucosa Grafts. J Urol, 2017. 198: 401.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28286073/
304. Xu, Y.M., *et al*. Treatment of urethral strictures using lingual mucosas urethroplasty: experience of 92 cases. Chin Med J (Engl), 2010. 123: 458.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20193487/
305. Barbagli, G., *et al*. Correlation Between Primary Hypospadias Repair and Subsequent Urethral Strictures in a Series of 408 Adult Patients. Eur Urol Focus, 2017. 3: 287.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28753858/
306. Liu, Y., *et al*. One-stage dorsal inlay oral mucosa graft urethroplasty for anterior urethral stricture. BMC Urol, 2014. 14: 35.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24885070/
307. Warner, J.N., *et al*. A Multi-institutional Evaluation of the Management and Outcomes of Long-segment Urethral Strictures. Urology, 2015. 85: 1483.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25868738/
308. Blaschko, S.D., *et al*. Repeat urethroplasty after failed urethral reconstruction: outcome analysis of 130 patients. J Urol, 2012. 188: 2260.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23083654/
309. Belsante, M.J., *et al*. The contemporary management of urethral strictures in men resulting from lichen sclerosus. Transl Androl Urol, 2015. 4: 22.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26816805/
310. Treiyer, A., *et al*. [Treatment of urethral meatus stenosis due to Balanitis xerotic obliterans. Long term results using the meatoplasty of Malone]. Actas Urol Esp, 2011. 35: 494.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21514696/
311. Babu, P., *et al*. Evaluation of Jordan's meatoplasty for the treatment of fossa navicularis strictures. A retrospective study. Cent Eur J Urol, 2017. 70: 103.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28461997/
312. Meeks, J.J., *et al*. Distal urethroplasty for isolated fossa navicularis and meatal strictures. BJU Int, 2012. 109: 616.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21615852/
313. Tijani, K.H., *et al*. Dorsal Island Penile Fasciocutaneous Flap for Fossa Navicularis and Meatal Strictures: Short and Intermediate Term Outcome in West African Men. Urol J, 2015. 12: 2267.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26341770/
314. Onol, S.Y., *et al*. Reconstruction of distal urethral strictures confined to the glans with circular buccal mucosa graft. Urology, 2012. 79: 1158.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22449449/
315. Campos-Juanatey, F., *et al*. Single-stage tubular urethral reconstruction using oral grafts is an alternative to classical staged approach for selected penile urethral strictures. Asian J Androl, 2020. 22: 134.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31441450/
316. Morey, A.F., *et al*. Proximal bulbar urethroplasty via extended anastomotic approach--what are the limits? J Urol, 2006. 175: 2145.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16697823/
317. Morey, A.F., *et al*. SIU/ICUD Consultation on Urethral Strictures: Anterior urethra--primary anastomosis. Urology, 2014. 83: S23.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24373726/

318. Ekerhult, T.O., *et al*. Low risk of sexual dysfunction after transection and nontransection urethroplasty for bulbar urethral stricture. J Urol, 2013. 190: 635.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23485502/
319. Chen, M.L., *et al*. Substitution urethroplasty is as successful as anastomotic urethroplasty for short bulbar strictures. Can J Urol, 2014. 21: 7565.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25483766/
320. Suh, J.G., *et al*. Surgical Outcome of Excision and End-to-End Anastomosis for Bulbar Urethral Stricture. Korean J Urol, 2013. 54: 442.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23878686/
321. Siegel, J.A., *et al*. Repeat Excision and Primary Anastomotic Urethroplasty for Salvage of Recurrent Bulbar Urethral Stricture. J Urol, 2015. 194: 1316.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26003205/
322. Granieri, M.A., *et al*. Critical Analysis of Patient-reported Complaints and Complications After Urethroplasty for Bulbar Urethral Stricture Disease. Urology, 2015. 85: 1489.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25868735/
323. Chapman, D., *et al*. Independent Predictors of Stricture Recurrence Following Urethroplasty for Isolated Bulbar Urethral Strictures. J Urol, 2017. 198: 1107.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28483575/
324. Levy, M., *et al*. The Impact of Age on Urethroplasty Success. Urology, 2017. 107: 232.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28579068/
325. Akyuz, M., *et al*. Characteristics of the urethroplasty and our approach-Experience in patients with urethral stricture. Turk J Urol, 2019. 45: 307.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30468425/
326. Barbagli, G., *et al*. Treatments of 1242 bulbar urethral strictures: multivariable statistical analysis of results. World J Urol, 2019. 37: 1165.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30220045/
327. Ekerhult, T.O., *et al*. Sclerosis as a predictive factor for failure after bulbar urethroplasty: a prospective single-centre study. Scand J Urol, 2018. 52: 302.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30382795/
328. Kahokehr, A.A., *et al*. A Critical Analysis of Bulbar Urethroplasty Stricture Recurrence: Characteristics and Management. J Urol, 2018. 200: 1302.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30012364/
329. Sawant, A.S., *et al*. An Audit of Urethroplasty Techniques used for Managing Anterior Urethral Strictures at a Tertiary Care Teaching Institute-What We Learned. J Clin Diagn Res, 2018. 12: PC17.
https://www.researchgate.net/publication/323677279
330. Waterloos, M., *et al*. Excision and Primary Anastomosis for Short Bulbar Strictures: Is It Safe to Change from the Transecting towards the Nontransecting Technique? Biomed Res Int, 2018. 2018: 3050537.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30515389/
331. Chapman, D.W., *et al*. Non-Transecting Techniques Reduce Sexual Dysfunction After Anastomotic Bulbar Urethroplasty: Results of a Multi-Institutional Comparative Analysis. J Urol, 2018.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30266331/
332. Ivaz, S., *et al*. The Nontransecting Approach to Bulbar Urethroplasty. Urol Clin North Am, 2017. 44: 57.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27908372/
333. Horiguchi, A., *et al*. Surgical and patient-reported outcomes of urethroplasty for bulbar stricture due to a straddle injury. World J Urol, 2020. 38: 1805.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31559477/
334. Beysens, M., *et al*. Anastomotic Repair versus Free Graft Urethroplasty for Bulbar Strictures: A Focus on the Impact on Sexual Function. Adv Urol, 2015. 2015: 912438.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26494997/
335. Barbagli, G., *et al*. Long-term followup of bulbar end-to-end anastomosis: a retrospective analysis of 153 patients in a single center experience. J Urol, 2007. 178: 2470.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17937939/
336. Jordan, G.H., *et al*. The technique of vessel sparing excision and primary anastomosis for proximal bulbous urethral reconstruction. J Urol, 2007. 177: 1799.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17437823/
337. Andrich, D.E., *et al*. Non-transecting anastomotic bulbar urethroplasty: a preliminary report. BJU Int, 2012. 109: 1090.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21933325/

338. Virasoro, R., *et al*. International multi-institutional experience with the vessel-sparing technique to reconstruct the proximal bulbar urethra: mid-term results. World J Urol, 2015. 33: 2153.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25690318/
339. Elkady, E., *et al*. Bulbospongiosus Muscle Sparing Urethroplasty Versus Standard Urethroplasty: A Comparative Study. Urology, 2019. 126: 217.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30605695/
340. Yuri, P., *et al*. Comparison Between End-to-end Anastomosis and Buccal Mucosa Graft in Short Segment Bulbar Urethral Stricture: a Meta-analysis Study. Acta Med Indones, 2016. 48: 17.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27241540/
341. Choudhary, A.K., *et al*. Is anastomotic urethroplasty is really superior than BMG augmented dorsal onlay urethroplasty in terms of outcomes and patient satisfaction: Our 4-year experience. Can Urol Assoc J, 2015. 9: E22.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25624962/
342. Haines, T., *et al*. The effect of urethral transection on erectile function after anterior urethroplasty. World J Urol, 2017. 35: 839.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27562579/
343. Erickson, B.A., *et al*. Prospective analysis of ejaculatory function after anterior urethral reconstruction. J Urol, 2010. 184: 238.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20483147/
344. Vasudeva, P., *et al*. Dorsal versus ventral onlay buccal mucosal graft urethroplasty for long-segment bulbar urethral stricture: A prospective randomized study. Int J Urol, 2015. 22: 967.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26138109/
345. Barbagli, G., *et al*. Muscle- and nerve-sparing bulbar urethroplasty: a new technique. Eur Urol, 2008. 54: 335.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18384930/
346. Fredrick, A., *et al*. Functional Effects of Bulbospongiosus Muscle Sparing on Ejaculatory Function and Post-Void Dribbling after Bulbar Urethroplasty. J Urol, 2017. 197: 738.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27686691/
347. Abouassaly, R., *et al*. Augmented anastomotic urethroplasty. J Urol, 2007. 177: 2211.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17509322/
348. Bugeja, S., *et al*. Non-transecting bulbar urethroplasty. Transl Androl Urol, 2015. 4: 41.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26816808/
349. Barbagli, G., *et al*. Clinical outcome and quality of life assessment in patients treated with perineal urethrostomy for anterior urethral stricture disease. J Urol, 2009. 182: 548.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19524945/
350. Secrest, C.L. Staged urethroplasty: indications and techniques. Urol Clin North Am, 2002. 29: 467.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12371236/
351. Pfalzgraf, D., *et al*. Two-staged urethroplasty: buccal mucosa and mesh graft techniques. Aktuelle Urol, 2010. 41 Suppl 1: S5.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20094954/
352. Levine, M.A., *et al*. Revision urethroplasty success is comparable to primary urethroplasty: a comparative analysis. Urology, 2014. 84: 928.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25129537/
353. Pfalzgraf, D., *et al*. Staged urethroplasty: comparison of early functional results and quality of life in mesh graft and buccal mucosa technique. Can J Urol, 2015. 22: 7720.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25891336/
354. Viers, B.R., *et al*. Urethral Reconstruction in Aging Male Patients. Urology, 2018. 113: 209.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29031840/
355. Ahyai, S.A., *et al*. Outcomes of Ventral Onlay Buccal Mucosa Graft Urethroplasty in Patients after Radiotherapy. J Urol, 2015. 194: 441.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25846417/
356. Breyer, B.N., *et al*. Multivariate analysis of risk factors for long-term urethroplasty outcome. J Urol, 2010. 183: 613.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20018318/
357. Kinnaird, A.S., *et al*. Stricture length and etiology as preoperative independent predictors of recurrence after urethroplasty: A multivariate analysis of 604 urethroplasties. Can Urol Assoc J, 2014. 8: E296.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24940453/

358. Verla, W., *et al*. Independent risk factors for failure after anterior urethroplasty: a multivariate analysis on prospective data. World J Urol, 2020.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32076822/
359. Rosenbaum, C.M., *et al*. Redo buccal mucosa graft urethroplasty: success rate, oral morbidity and functional outcomes. BJU Int, 2016. 118: 797.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27170089/
360. Javali, T.D., *et al*. Management of recurrent anterior urethral strictures following buccal mucosal graft-urethroplasty: A single center experience. Urol Ann, 2016. 8: 31.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26834398/
361. Vetterlein, M.W., *et al*. The Impact of Surgical Sequence on Stricture Recurrence after Anterior 1-Stage Buccal Mucosal Graft Urethroplasty: Comparative Effectiveness of Initial, Repeat and Secondary Procedures. J Urol, 2018. 200: 1308.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30126826/
362. Hussein, M.M., *et al*. The use of penile skin graft versus penile skin flap in the repair of long bulbo-penile urethral stricture: a prospective randomized study. Urology, 2011. 77: 1232.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21208648/
363. Kulkarni, S.B., *et al*. Management of Panurethral Stricture Disease in India. J Urol, 2012. 188: 824.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27908373/
364. Hussein, M.M., *et al*. Urethroplasty for treatment of long anterior urethral stricture: buccal mucosa graft versus penile skin graft-does the stricture length matter? Int Urol Nephrol, 2016. 48: 1831.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27401984/
365. El Dahshoury, Z.M. Modified annular penile skin flap for repair of pan-anterior urethral stricture. Int Urol Nephrol, 2009. 41: 889.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19189226/
366. Mathur, R.K., *et al*. Tunica albuginea urethroplasty for panurethral strictures. Urol J, 2010. 7: 120.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20535700/
367. Meeks, J.J., *et al*. Urethroplasty with abdominal skin grafts for long segment urethral strictures. J Urol, 2010. 183: 1880.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20303098/
368. Tavakkoli Tabassi, K., *et al*. Dorsally Placed Buccal Mucosal Graft Urethroplasty in Treatment of Long Urethral Strictures Using One-Stage Transperineal Approach. International scholarly research notices, 2014. 2014: 792982.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27437449/
369. Alsagheer, G.A., *et al*. Management of long segment anterior urethral stricture (≥ 8cm) using buccal mucosal (BM) graft and penile skin (PS) flap: outcome and predictors of failure. Int Braz J Urol, 2018. 44: 163.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29211404/
370. DeLong, J., *et al*. Augmented perineal urethrostomy using a dorsal buccal mucosal graft, bi-institutional study. World J Urol, 2017. 35: 1285.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28108798/
371. Lumen, N., *et al*. Perineal Urethrostomy: Surgical and Functional Evaluation of Two Techniques. BioMed Res Int, 2015. 2015: 365715.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25789316/
372. Myers, J.B., *et al*. The outcomes of perineal urethrostomy with preservation of the dorsal urethral plate and urethral blood supply. Urology, 2011. 77: 1223.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21215434/
373. French, D., *et al*. The “7-flap” perineal urethrostomy. Urology, 2011. 77: 1487.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21256550/
374. McKibben, M.J., *et al*. Versatile algorithmic midline approach to perineal urethrostomy for complex urethral strictures. World J Urol, 2019. 37: 1403.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30334075/
375. Bascom, A., *et al*. Assessment of Wound Complications After Bulbar Urethroplasty: The Impact of a Lambda Perineal Incision. Urology, 2016. 90: 184.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26777749/
376. Lin, Y., *et al*. Perineal midline vertical incision verses inverted-U incision in the urethroplasty: which is better? World J Urol, 2018. 36: 1267.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29541891/
377. Starke, N.R., *et al*. ‘7-flap’ perineal urethrostomy: an effective option for obese men with devastated urethras. Can J Urol, 2015. 22: 7902.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26267029/

378. Granieri, M.A., *et al*. The evolution of urethroplasty for bulbar urethral stricture disease: lessons learned from a single center experience. J Urol, 2014. 192: 1468.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24859444/
379. Fuchs, J.S., *et al*. Changing Trends in Reconstruction of Complex Anterior Urethral Strictures: From Skin Flap to Perineal Urethrostomy. Urology, 2018. 122: 169.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30138682/
380. Lopez, J.C., *et al*. Perineostomy: the last oportunity. Int Braz J Urol, 2015. 41: 91.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25928514/
381. Murphy, G.P., *et al*. Urinary and Sexual Function after Perineal Urethrostomy for Urethral Stricture Disease: An Analysis from the TURNS. J Urol, 2019. 201: 956.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30676476/
382. Ramchandani, P., *et al*. Vesicourethral anastomotic strictures after radical prostatectomy: efficacy of transurethral balloon dilation. Radiology, 1994. 193: 345.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7972741/
383. Ishii, G., *et al*. High pressure balloon dilation for vesicourethral anastomotic strictures after radical prostatectomy. BMC Urol, 2015. 15: 62.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26134267/
384. Kumar, P., *et al*. Management of post-radical prostatectomy anastomotic stricture by endoscopic transurethral balloon dilatation. Scand J Urol Nephrol, 2007. 41: 314.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17763223/
385. LaBossiere, J.R., *et al*. Endoscopic Treatment of Vesicourethral Stenosis after Radical Prostatectomy: Outcomes and Predictors of Success. J Urol, 2016. 195: 1495.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26719028/
386. Kravchick, S., *et al*. Transrectal ultrasonography-guided injection of long-acting steroids in the treatment of recurrent/resistant anastomotic stenosis after radical prostatectomy. J Endourol, 2013. 27: 875.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23461798/
387. Hayashi, T., *et al*. Successful treatment of recurrent vesicourethral stricture after radical prostatectomy with holmium laser: report of three cases. Int J Urol, 2005. 12: 414.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15948734/
388. Merrick, G.S., *et al*. Risk factors for the development of prostate brachytherapy related urethral strictures. J Urol, 2006. 175: 1376.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16516001/
389. Bang, S.L., *et al*. Post Prostatectomy Vesicourethral Stenosis or Bladder Neck Contracture with Concomitant Urinary Incontinence: Our Experience and Recommendations. Curr Urol, 2017. 10: 32.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28559775/
390. Matsushita, K., *et al*. Pubovesical fistula: a rare complication after treatment of prostate cancer. Urology, 2012. 80: 446.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22698471/
391. Gupta, S., *et al*. Pubic symphysis osteomyelitis in the prostate cancer survivor: clinical presentation, evaluation, and management. Urology, 2015. 85: 684.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25733290/
392. Shapiro, D.D., *et al*. Urosymphyseal Fistulas Resulting From Endoscopic Treatment of Radiation-induced Posterior Urethral Strictures. Urology, 2018. 114: 207.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29305945/
393. Sukumar, S., *et al*. The Devastated Bladder Outlet in Cancer Survivors After Local Therapy for Prostate Cancer. Curr Bladder Dysf Rep, 2016. 11: 79.
https://www.researchgate.net/publication/299530474
394. Ramirez, D., *et al*. Deep lateral transurethral incisions for recurrent bladder neck contracture: promising 5-year experience using a standardized approach. Urology, 2013. 82: 1430.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24054130/
395. Yurkanin, J.P., *et al*. Evaluation of cold knife urethrotomy for the treatment of anastomotic stricture after radical retropubic prostatectomy. J Urol, 2001. 165: 1545.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11342914/
396. Giannarini, G., *et al*. Cold-knife incision of anastomotic strictures after radical retropubic prostatectomy with bladder neck preservation: efficacy and impact on urinary continence status. Eur Urol, 2008. 54: 647.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18155824/

397. Brede, C., *et al*. Continence outcomes after treatment of recalcitrant postprostatectomy bladder neck contracture and review of the literature. Urology, 2014. 83: 648.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24365088/
398. Popken, G., *et al*. Anastomotic stricture after radical prostatectomy. Incidence, findings and treatment. Eur Urol, 1998. 33: 382.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9612681/
399. Gousse, A.E., *et al*. Two-stage management of severe postprostatectomy bladder neck contracture associated with stress incontinence. Urology, 2005. 65: 316.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15708045/
400. Lagerveld, B.W., *et al*. Holmium:YAG laser for treatment of strictures of vesicourethral anastomosis after radical prostatectomy. J Endourol, 2005. 19: 497.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15910265/
401. Brodak, M., *et al*. Bipolar transurethral resection of anastomotic strictures after radical prostatectomy. J Endourol, 2010. 24: 1477.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20653423/
402. Eltahawy, E., *et al*. Management of recurrent anastomotic stenosis following radical prostatectomy using holmium laser and steroid injection. BJU Int, 2008. 102: 796.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18671784/
403. Sourial, M.W., *et al*. Mitomycin-C and urethral dilatation: A safe, effective, and minimally invasive procedure for recurrent vesicourethral anastomotic stenoses. Urol Oncol, 2017. 35: 672 e15.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28844555/
404. Kranz, J., *et al*. Differences in Recurrence Rate and De Novo Incontinence after Endoscopic Treatment of Vesicourethral Stenosis and Bladder Neck Stenosis. Front Surg, 2017. 4: 44.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28848735/
405. Ozturk, H. Treatment of recurrent vesicourethral anastomotic stricture after radical prostatectomy using plasma-button vaporization. Scand J Urol, 2015. 49: 371.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25697282/
406. Vanni, A.J., *et al*. Radial urethrotomy and intralesional mitomycin C for the management of recurrent bladder neck contractures. J Urol, 2011. 186: 156.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21575962/
407. Nagpal, K., *et al*. Durable Results of Mitomycin C Injection with Internal Urethrotomy for Refractory Bladder Neck Contractures: Multi-institutional Experience. Urol Pract, 2015. 2: 250.
https://www.auajournals.org/doi/abs/10.1016/j.urpr.2014.12.007
408. Farrell, M.R., *et al*. Visual Internal Urethrotomy With Intralesional Mitomycin C and Short-term Clean Intermittent Catheterization for the Management of Recurrent Urethral Strictures and Bladder Neck Contractures. Urology, 2015. 85: 1494.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26099892/
409. Lyon, T.D., *et al*. Bipolar Transurethral Incision of Bladder Neck Stenoses with Mitomycin C Injection. Adv Urol, 2015. 2015: 758536.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26635876/
410. Kahokehr, A.A., *et al*. Posterior urethral stenosis after prostate cancer treatment: contemporary options for definitive management. Transl Androl Urol, 2018. 7: 580.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30211048/
411. Nikolavsky, D., *et al*. Open reconstruction of recurrent vesicourethral anastomotic stricture after radical prostatectomy. Int Urol Nephrol, 2014. 46: 2147.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25134944/
412. Kirshenbaum, E.J., *et al*. Patency and Incontinence Rates After Robotic Bladder Neck Reconstruction for Vesicourethral Anastomotic Stenosis and Recalcitrant Bladder Neck Contractures: The Trauma and Urologic Reconstructive Network of Surgeons Experience. Urology, 2018. 118: 227.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29777787/
413. Mundy, A.R., *et al*. Posterior urethral complications of the treatment of prostate cancer. BJU Int, 2012. 110: 304.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22340079/
414. Dinerman, B.F., *et al*. Robotic-Assisted Abdomino-perineal Vesicourethral Anastomotic Reconstruction for 4.5 Centimeter Post-prostatectomy Stricture. Urol Case Rep, 2017. 14: 1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28607874/
415. Schuettfort, V.M., *et al*. Transperineal reanastomosis for treatment of highly recurrent anastomotic strictures after radical retropubic prostatectomy: extended follow-up. World J Urol, 2017. 35: 1885.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28674908/

416. Pfalzgraf, D., *et al*. Open retropubic reanastomosis for highly recurrent and complex bladder neck stenosis. J Urol, 2011. 186: 1944.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21944115/
417. Giudice, C.R., *et al*. Surgical approach to vesicourethral anastomotic stricture following radical prostatectomy. Actas Urol Esp, 2016. 40: 124.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26515118/
418. Faris, S.F., *et al*. Urinary diversions after radiation for prostate cancer: indications and treatment. Urology, 2014. 84: 702.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25168555/
419. Rosenbaum, C.M., *et al*. The T-plasty as therapy for recurrent bladder neck stenosis: success rate, functional outcome, and patient satisfaction. World J Urol, 2017. 35: 1907.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28929299/
420. Shu, H.Q., *et al*. Laparoscopic T-Plasty for the Treatment of Refractory Bladder Neck Stenosis. Am J Mens Health, 2019. 13: 1557988319873517.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31470756/
421. Musch, M., *et al*. Robot-assisted laparoscopic Y-V plasty in 12 patients with refractory bladder neck contracture. J Robot Surg, 2018. 12: 139.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28451939/
422. Avallone, M.A., *et al*. Robotic-assisted Laparoscopic Subtrigonal Inlay of Buccal Mucosal Graft for Treatment of Refractory Bladder Neck Contracture. Urology, 2019. 130: 209.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31063762/
423. Blakely, S., *et al*. Dorsal Onlay Urethroplasty for Membranous Urethral Strictures: Urinary and Erectile Functional Outcomes. J Urol, 2016. 195: 1501.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26602890/
424. Chi, A.C., *et al*. Urethral strictures and the cancer survivor. Curr Opin Urol, 2014. 24: 415.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24809412/
425. Fuchs, J.S., *et al*. Improving Outcomes of Bulbomembranous Urethroplasty for Radiation-induced Urethral Strictures in Post-Urolume Era. Urology, 2017. 99: 240.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27496299/
426. Glass, A.S., *et al*. Urethroplasty after radiation therapy for prostate cancer. Urology, 2012. 79: 1402.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22521189/
427. Chung, P.H., *et al*. Incidence of Stress Urinary Incontinence After Posterior Urethroplasty for Radiation-induced Urethral Strictures. Urology, 2018. 114: 188.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29191643/
428. Rourke, K., *et al*. Observations and outcomes of urethroplasty for bulbomembranous stenosis after radiation therapy for prostate cancer. World J Urol, 2016. 34: 377.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26047655/
429. Meeks Joshua, J., *et al*. Urethroplasty for Radiotherapy Induced Bulbomembranous Strictures: A Multi-Institutional Experience. J Urol, 2011. 185: 1761.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21420123/
430. Palmer, D.A., *et al*. Urethroplasty for high risk, long segment urethral strictures with ventral buccal mucosa graft and gracilis muscle flap. J Urol, 2015. 193: 902.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25261802/
431. Patil, M.B., *et al*. Total bladder and posterior urethral reconstruction: salvage technique for defunctionalized bladder with recalcitrant posterior urethral stenosis. J Urol, 2015. 193: 1649.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25534328/
432. Pisters, L.L., *et al*. Salvage prostatectomy with continent catheterizable urinary reconstruction: a novel approach to recurrent prostate cancer after radiation therapy. J Urol, 2000. 163: 1771.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10799179/
433. Ullrich, N.F., *et al*. A technique of bladder neck closure combining prostatectomy and intestinal interposition for unsalvageable urethral disease. J Urol, 2002. 167: 634.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11792934/
434. De, E., *et al*. Salvage prostatectomy with bladder neck closure, continent catheterizable stoma and bladder augmentation: feasibility and patient reported continence outcomes at 32 months. J Urol, 2007. 177: 2200.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17509319/
435. Spahn, M., *et al*. Last resort in devastated bladder outlet: bladder neck closure and continent vesicostomy--long-term results and comparison of different techniques. Urology, 2010. 75: 1185.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20206979/

436. Sack, B.S., *et al*. Cystectomy and Urinary Diversion for the Management of a Devastated Lower Urinary Tract Following Prostatic Cryotherapy and/or Radiotherapy. WMJ, 2016. 115: 70.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27197339/
437. Lumen, N., *et al*. Perineal anastomotic urethroplasty for posttraumatic urethral stricture with or without previous urethral manipulations: a review of 61 cases with long-term followup. J Urol, 2009. 181: 1196.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19152939/
438. Brandes, S. Initial management of anterior and posterior urethral injuries. Urol Clin North Am, 2006. 33: 87.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16488283/
439. Koraitim, M.M. Complex pelvic fracture urethral distraction defects revisited. Scand J Urol, 2014. 48: 84.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23883274/
440. Kulkarni, S.B., *et al*. Posterior urethral stricture after pelvic fracture urethral distraction defects in developing and developed countries, and choice of surgical technique. J Urol, 2010. 183: 1049.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20092843/
441. Barbagli, G., *et al*. The spectrum of pelvic fracture urethral injuries and posterior urethroplasty in an Italian high-volume centre, from 1980 to 2013. Arab J Urol, 2015. 13: 32.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26019976/
442. Cai, W., *et al*. Bipolar plasma vaporization using plasma-cutting and plasma-loop electrodes versus cold-knife transurethral incision for the treatment of posterior urethral stricture: a prospective, randomized study. Clinics (Sao Paulo), 2016. 71: 1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26872076/
443. Tausch, T.J., *et al*. Unintended negative consequences of primary endoscopic realignment for men with pelvic fracture urethral injuries. J Urol, 2014. 192: 1720.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24972309/
444. Horiguchi, A., *et al*. Primary Realignment for Pelvic Fracture Urethral Injury Is Associated With Prolonged Time to Urethroplasty and Increased Stenosis Complexity. Urology, 2017. 108: 184.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28606774/
445. Hong, Y.K., *et al*. Predictors for success of internal urethrotomy in patients with urethral contracture following perineal repair of pelvic fracture urethral injuries. Injury, 2017. 48: 1035.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28259378/
446. Koraitim, M.M. Unsuccessful outcomes after posterior urethroplasty: definition, diagnosis, and treatment. Urology, 2012. 79: 1168.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22449452/
447. Ali, S., *et al*. Delayed Single Stage Perineal Posterior Urethroplasty. J Coll Phys Surg—Pakistan, JCPSP, 2015. 25: 438.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26100998/
448. Helmy, T.E., *et al*. Internal urethrotomy for recurrence after perineal anastomotic urethroplasty for posttraumatic pediatric posterior urethral stricture: could it be sufficient? J Endourol, 2013. 27: 693.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23441683/
449. Hussain, A., *et al*. Outcome of end-to-end urethroplasty in post-traumatic stricture of posterior urethra. J Coll Phys Surg—Pakistan, JCPSP, 2013. 23: 272.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23552538/
450. Fu, Q., *et al*. Use of anastomotic urethroplasty with partial pubectomy for posterior urethral obliteration injuries: 10 years experience. World J Urol, 2009. 27: 695.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19238398/
451. Kulkarni, S.B., *et al*. Management of complex and redo cases of pelvic fracture urethral injuries. Asian J Urol, 2018. 5: 107.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29736373/
452. Mundy, A.R., *et al*. Urethral trauma. Part II: Types of injury and their management. BJU Int, 2011. 108: 630.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21854524/
453. Singh, B.P., *et al*. Impact of prior urethral manipulation on outcome of anastomotic urethroplasty for post-traumatic urethral stricture. Urology, 2010. 75: 179.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19854488/
454. Gomez, R.G., *et al*. SIU/ICUD Consultation on Urethral Strictures: Pelvic fracture urethral injuries. Urology, 2014. 83: S48.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24210734/

455. Koraitim, M.M. Transpubic urethroplasty revisited: total, superior, or inferior pubectomy? Urology, 2010. 75: 691.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19962726/
456. Xu, Y.M., *et al*. Surgical treatment of 31 complex traumatic posterior urethral strictures associated with urethrorectal fistulas. Eur Urol, 2010. 57: 514.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19282100/
457. Koraitim, M.M., *et al*. Perineal repair of pelvic fracture urethral injury: in pursuit of a successful outcome. BJU Int, 2015. 116: 265.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24552421/
458. Hosseini, J., *et al*. Dorsal versus ventral anterior urethral spatulation in posterior urethroplasty. Urol J, 2010. 7: 258.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21170856/
459. Zhang, L., *et al*. The application of valgus urethral mucosa anastomosis in the operation of posterior urethral stricture. Int Urol Nephrol, 2015. 47: 491.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25613432/
460. Gomez, R.G., *et al*. Reconstruction of Pelvic Fracture Urethral Injuries With Sparing of the Bulbar Arteries. Urology, 2016. 88: 207.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26616094/
461. Verla, W., *et al*. Vessel-sparing Excision and Primary Anastomosis. J Visual Exp, JoVE, 2019.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30663665/
462. Xie, H., *et al*. Preliminary Experience of Nontransecting Urethroplasty for Pelvic Fracture-related Urethral Injury. Urology, 2017. 109: 178.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28735015/
463. Wang, P., *et al*. Modified urethral pull-through operation for posterior urethral stricture and long-term outcome. J Urol, 2008. 180: 2479.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18930502/
464. Yin, L., *et al*. Urethral pull-through operation for the management of pelvic fracture urethral distraction defects. Urology, 2011. 78: 946.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21777964/
465. Unterberg, S.H., *et al*. Robotic-assisted Proximal Perineal Urethroplasty: Improving Visualization and Ergonomics. Urology, 2019. 125: 230.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30452962/
466. Singh, S.K., *et al*. Transperineal bulboprostatic anastomotic repair of pelvic fracture urethral distraction defect and role of ancillary maneuver: A retrospective study in 172 patients. Urol Ann, 2010. 2: 53.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20882154/
467. Ranjan, P., *et al*. Post-traumatic urethral strictures in children: what have we learned over the years? J Pediatr Urol, 2012. 8: 234.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21764640/
468. Podesta, M., *et al*. Delayed surgical repair of posttraumatic posterior urethral distraction defects in children and adolescents: long-term results. J Pediatr Urol, 2015. 11: 67 e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25869826/
469. Waterloos, M., *et al*. Urethroplasty for urethral injuries and trauma-related strictures in children and adolescents: a single-institution experience. J Pediatr Urol, 2019. 15: 176 e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30581060/
470. Singla, M., *et al*. Posttraumatic posterior urethral strictures in children--management and intermediate-term follow-up in tertiary care center. Urology, 2008. 72: 540.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18619659/
471. Voelzke, B.B., *et al*. Blunt pediatric anterior and posterior urethral trauma: 32-year experience and outcomes. J Pediatr Urol, 2012. 8: 258.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21664873/
472. Hosseini, J., *et al*. Effects of Anastomotic Posterior Urethroplasty (Simple or Complex) on Erectile Function: a Prospective Study. Urol J, 2018. 15: 33.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29299889/
473. Tang, C.Y., *et al*. Erectile dysfunction in patients with traumatic urethral strictures treated with anastomotic urethroplasty: a single-factor analysis. Can J Urol, 2012. 19: 6548.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23228290/
474. Feng, C., *et al*. The relationship between erectile dysfunction and open urethroplasty: a systematic review and meta-analysis. J Sex Med, 2013. 10: 2060.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23656595/

475. El-Assmy, A., *et al*. Erectile dysfunction post-perineal anastomotic urethroplasty for traumatic urethral injuries: analysis of incidence and possibility of recovery. Int Urol Nephrol, 2015. 47: 797.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25778817/
476. Koraitim, M.M. Predictors of erectile dysfunction post pelvic fracture urethral injuries: a multivariate analysis. Urology, 2013. 81: 1081.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23465164/
477. Anger, J.T., *et al*. Ejaculatory profiles and fertility in men after posterior urethroplasty for pelvic fracture-urethral distraction defect injuries. BJU Int, 2008. 102: 351.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18702781/
478. El-Assmy, A., *et al*. Ejaculatory function after anastomotic urethroplasty for pelvic fracture urethral injuries. Int Urol Nephrol, 2015. 47: 497.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25655257/
479. Bagga, H.S., *et al*. The mechanism of continence after posterior urethroplasty. Arab J Urol, 2015. 13: 60.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26019981/
480. Fu, Q., *et al*. Recurrence and complications after transperineal bulboprostatic anastomosis for posterior urethral strictures resulting from pelvic fracture: a retrospective study from a urethral referral centre. BJU Int, 2013. 112: E358.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23773274/
481. Garg, G., *et al*. Outcome of patients with failed pelvic fracture-associated urethral repair: a single center 10-year experience. Turkish J Urol, 2019. 45: 139.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30475700/
482. Ibrahim, A.G., *et al*. Results of delayed repair of posterior urethral disruption injuries in Maiduguri. Surg Pract, 2013. 17: 92.
https://www.researchgate.net/publication/263719232
483. Kulkarni, S.B., *et al*. Laparoscopic omentoplasty to support anastomotic urethroplasty in complex and redo pelvic fracture urethral defects. Urology, 2015. 85: 1200.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25818909/
484. Mehmood, S., *et al*. Outcome of anastomotic posterior urethroplasty with various ancillary maneuvers for post-traumatic urethral injury. Does prior urethral manipulation affect the outcome of urethroplasty? Urol Ann, 2018. 10: 175.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29719330/
485. Hwang, J.H., *et al*. Clinical factors that predict successful posterior urethral anastomosis with a gracilis muscle flap. Korean J Urol, 2013. 54: 710.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24175047/
486. Bhagat, S.K., *et al*. Redo-urethroplasty in pelvic fracture urethral distraction defect: an audit. World J Urol, 2011. 29: 97.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20204376/
487. Gupta, N.P., *et al*. Does a previous end-to-end urethroplasty alter the results of redo end-to-end urethroplasty in patients with traumatic posterior urethral strictures? Int J Urol, 2008. 15: 885.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18721207/
488. Mundy, A.R., *et al*. Entero-urethroplasty for the salvage of bulbo-membranous stricture disease or trauma. BJU Int, 2010. 105: 1716.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19930173/
489. Schwender, C.E., *et al*. Technique and results of urethroplasty for female stricture disease. J Urol, 2006. 175: 976.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16469596/
490. Gormley, E.A. Vaginal flap urethroplasty for female urethral stricture disease. Neurourol Urodyn, 2010. 29 Suppl 1: S42.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20419801/
491. Romman, A.N., *et al*. Distal intramural urethral pathology in women. J Urol, 2012. 188: 1218.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22902013/
492. Popat, S., *et al*. Long-term management of luminal urethral stricture in women. Int Urogynecol J, 2016. 27: 1735.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27026141/
493. Migliari, R., *et al*. Dorsal buccal mucosa graft urethroplasty for female urethral strictures. J Urol, 2006. 176: 1473.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16952664/
494. Gozzi, C., *et al*. Volar onlay urethroplasty for reconstruction of female urethra in recurrent stricture disease. BJU Int, 2011. 107: 1964.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21083639/

495. Petrou, S.P., *et al*. Dorsal vaginal graft urethroplasty for female urethral stricture disease. BJU Int, 2012. 110: E1090.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22594612/
496. Patil, S., *et al*. Anastomotic urethroplasty in female urethral stricture guided by cystoscopy - a point of technique. J Surg Tech nd Case Rep, 2013. 5: 113.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24741435/
497. Akman, R.Y., *et al*. Geriatrik yaş grubu kadinlarda üretra darliklari tani ve tedavi. Turkish J Geriatr, 2013. 16.
http://geriatri.dergisi.org/abstract.php?lang=tr&id=735
498. Heidari, F., *et al*. On demand urethral dilatation versus intermittent urethral dilatation: results and complications in women with urethral stricture. Nephro-Urol Monthly, 2014. 6: e15212.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24783171/
499. Goel, A., *et al*. Dorsal onlay buccal mucosal graft urethroplasty in female urethral stricture disease: a single-center experience. Int Urogynecol J, 2014. 25: 525.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24154743/
500. Kaushal, D., *et al*. Dorsal onlay vaginal mucosal graft urethroplasty for refractory female urethral stricture. Int J Med Health Res, 2018. 4: 51.
http://www.medicalsciencejournal.com/archives/2018/vol4/issue5/4-5-23
501. Blander, D.S., *et al*. Endoluminal magnetic resonance imaging in the evaluation of urethral diverticula in women. Urology, 2001. 57: 660.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11306374/
502. Ying, T., *et al*. Value of transrectal ultrasonography in female traumatic urethral injuries. Urology, 2010. 76: 319.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20156650/
503. Massey, J.A., *et al*. Obstructed Voiding in the Female. Brit J Urol, 1988. 61: 36.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3342298/
504. Averous, M., *et al*. [Urethral stenosis in the young girl, myth or reality? Comparison of clinical, radiological, instrumental and urodynamic data (author's transl)]. J Urol (Paris), 1981. 87: 67.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7276599/
505. Heising, J., *et al*. [Meatus stenosis of girls--clinical demonstration and therapy (author's transl)]. Urologe A, 1978. 17: 292.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/706007/
506. Dalela, D., *et al*. W-V flap: a new technique for reconstruction of female distal urethral stricture using vestibular mucosa. BMJ Case Rep, 2016. 2016.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27170612/
507. Tsivian, A., *et al*. Dorsal graft urethroplasty for female urethral stricture. J Urol, 2006. 176: 611.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16813901/
508. Tanello, M., *et al*. Use of Pedicle Flap from the Labia minora for the Repair of Female Urethral Strictures. Urol Int, 2002. 69: 95.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12187036/
509. Castillo, O.A., *et al*. [Urethroplasty with dorsal oral mucosa graft in female urethral stenosis]. Actas Urol Esp, 2011. 35: 246.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21397358/
510. Berglund, R.K., *et al*. Buccal mucosa graft urethroplasty for recurrent stricture of female urethra. Urology, 2006. 67: 1069.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16635524/
511. Hoag, N., *et al*. Vaginal-sparing ventral buccal mucosal graft urethroplasty for female urethral stricture: A novel modification of surgical technique. Investig Clin Urol, 2016. 57: 298.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27437540/
512. Nikolavsky, D., *et al*. Urologic Complications After Phalloplasty or Metoidioplasty. Clin Plastic Surg, 2018. 45: 425.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29908632/
513. Lumen, N., *et al*. Endoscopic incision of short (<3 cm) urethral strictures after phallic reconstruction. J Endourol, 2009. 23: 1329.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19566413/
514. Pariser, J.J., *et al*. Buccal mucosal graft urethroplasty for the treatment of urethral stricture in the neophallus. Urology, 2015. 85: 927.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25681247/

515. Wilson, S.C., *et al*. Fasciocutaneous flap reinforcement of ventral onlay buccal mucosa grafts enables neophallus revision urethroplasty. Ther Adv Urol, 2016. 8: 331.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27904649/
516. Raigosa, M., *et al*. Male-to-Female Genital Reassignment Surgery: A Retrospective Review of Surgical Technique and Complications in 60 Patients. J Sex Med, 2015. 12: 1837.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26139337/
517. Rossi Neto, R., *et al*. Gender reassignment surgery--a 13 year review of surgical outcomes. Int Braz J Urol, 2012. 38: 97.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22397771/
518. Waterloos, M., *et al*. Neo-vaginal advancement flaps in the treatment of urethral strictures in transwomen. Urology, 2019.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30779891/
519. Dubey, D., *et al*. Dorsal onlay buccal mucosa versus penile skin flap urethroplasty for anterior urethral strictures: results from a randomized prospective trial. J Urol, 2007. 178: 2466.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17937943/
520. Sa, Y.L., *et al*. A comparative study of buccal mucosa graft and penile pedical flap for reconstruction of anterior urethral strictures. Chinese Med J, 2010. 123: 365.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20193261/
521. Castagnetti, M., *et al*. Aptness and complications of labial mucosa grafts for the repair of anterior urethral defects in children and adults: single centre experience with 115 cases. World J Urol, 2009. 27: 799.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19301012/
522. Patterson, J.M., *et al*. Surgical techniques in substitution urethroplasty using buccal mucosa for the treatment of anterior urethral strictures. Eur Urol, 2008. 53: 1162.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18609764/
523. Levy, A.C., *et al*. Refractory Urethral Stricture Management: Indications for Alternative Grafts and Flaps. Curr Urol Rep , 2018. 19: 20.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29479650/
524. Olajide, A.O., *et al*. Complications of transverse distal penile island flap: urethroplasty of complex anterior urethral stricture. Urol J, 2010. 7: 178.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20845294/
525. Langston, J.P., *et al*. Synchronous urethral stricture reconstruction via 1-stage ascending approach: rationale and results. J Urol, 2009. 181: 2161.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19296985/
526. Marchal, C., *et al*. Barbagli's dorsal urethroplasty. Analysis of results and factors for success. Arch Esp Urol, 2010. 63: 537.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20876950/
527. Schwentner, C., *et al*. Anterior urethral reconstruction using the circular fasciocutaneous flap technique: long-term follow-up. World J Urol, 2011. 29: 115.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20379722/
528. Onol, S.Y., *et al*. Reconstruction of strictures of the fossa navicularis and meatus with transverse island fasciocutaneous penile flap. J Urol, 2008. 179: 1437.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18295281/
529. Whitson, J.M., *et al*. Long-term efficacy of distal penile circular fasciocutaneous flaps for single stage reconstruction of complex anterior urethral stricture disease. J Urol, 2008. 179: 2259.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18423682/
530. Mostafa, D., *et al*. Twin penile skin flap, is it the answer for repair of long anterior urethral strictures? Arab J Urol, 2018. 16: 224.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29892487/
531. Rogers, H.S., *et al*. Long-term results of one-stage scrotal patch urethroplasty. Br J Urol, 1992. 69: 621.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1638346/
532. Gil-Vernet, A., *et al*. Scrotal flap epilation in urethroplasty: concepts and technique. J Urol, 1995. 154: 1723.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7563332/
533. Gil-Vernet, J., *et al*. A new biaxial epilated scrotal flap for reconstructive urethral surgery. J Urol, 1997. 158: 412.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9224314/
534. Ahmad, H., *et al*. Bulbar uretheral stricture repair with buccal mucosa graft urethroplasty. J Pakistan Med Ass, JPMA, 2011. 61: 440.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22204174/

535. Barbagli, G., *et al*. Prediction of early and late complications after oral mucosal graft harvesting: multivariable analysis from a cohort of 553 consecutive patients. J Urol, 2014. 191: 688.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24035880/
536. Hosseini, J., *et al*. Dorsal versus ventral oral mucosal graft urethroplasty. Urol J, 2011. 8: 48.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21404203/
537. Kulkarni, S., *et al*. One-sided anterior urethroplasty: a new dorsal onlay graft technique. BJU Int, 2009. 104: 1150.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19388990/
538. Moran, E., *et al*. Oral quality of life after buccal mucosal graft harvest for substitution urethroplasty. More than a bite? World J Urol, 2019. 37: 385.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29931527/
539. O'Riordan, A., *et al*. Outcome of dorsal buccal graft urethroplasty for recurrent bulbar urethral strictures. BJU Int, 2008. 102: 1148.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18510658/
540. Spilotros, M., *et al*. Buccal mucosal graft urethroplasty in men—risk factors for recurrence and complications: a third referral centre experience in anterior urethroplasty using buccal mucosal graft. Transl Androl Urol, 2017. 6: 510.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28725593/
541. Trivedi, S., *et al*. Urethral reconstruction in balanitis xerotica obliterans. Urol Int, 2008. 81: 285.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18931544/
542. Wang, K., *et al*. Dorsal onlay versus ventral onlay urethroplasty for anterior urethral stricture: a meta-analysis. Urol Int, 2009. 83: 342.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19829038/
543. Lumen, N., *et al*. Urethral reconstruction using buccal mucosa or penile skin grafts: systematic review and meta-analysis. Urol Int, 2012. 89: 387.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22889835/
544. Sharma, A.K., *et al*. Lingual versus buccal mucosa graft urethroplasty for anterior urethral stricture: a prospective comparative analysis. Int J Urol, 2013. 20: 1199.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23601029/
545. Lumen, N., *et al*. Buccal Versus Lingual Mucosa Graft in Anterior Urethroplasty: A Prospective Comparison of Surgical Outcome and Donor Site Morbidity. J Urol, 2016. 195: 112.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26241906/
546. Abrate, A., *et al*. Lingual mucosal graft urethroplasty 12 years later: Systematic review and meta-analysis. Asian J Urol, 2019. 6: 230.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31297314/
547. Chauhan, S., *et al*. Outcome of buccal mucosa and lingual mucosa graft urethroplasty in the management of urethral strictures: A comparative study. Urol Ann, 2016. 8: 36.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26834399/
548. Pal, D.K., *et al*. A comparative study of lingual mucosal graft urethroplasty with buccal mucosal graft urethroplasty in urethral stricture disease: An institutional experience. Urol Ann, 2016. 8: 157.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27141184/
549. Song, L.J., *et al*. Lingual mucosal grafts for anterior urethroplasty: a review. BJU Int, 2009. 104: 1052.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19583725/
550. Manoj, B., *et al*. Postauricular skin as an alternative to oral mucosa for anterior onlay graft urethroplasty: a preliminary experience in patients with oral mucosa changes. Urology, 2009. 74: 345.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19428075/
551. Xu, Y.M., *et al*. Urethral reconstruction using colonic mucosa graft for complex strictures. J Urol, 2009. 182: 1040.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19616803/
552. Mangera, A., *et al*. Tissue engineering in urethral reconstruction--an update. Asian J Androl, 2013. 15: 89.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23042444/
553. el-Kassaby, A., *et al*. Randomized comparative study between buccal mucosal and acellular bladder matrix grafts in complex anterior urethral strictures. J Urol, 2008. 179: 1432.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18295282/
554. Palminteri, E., *et al*. Long-term results of small intestinal submucosa graft in bulbar urethral reconstruction. Urology, 2012. 79: 695.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22245298/

555. Xu, Y.M., *et al*. Outcome of small intestinal submucosa graft for repair of anterior urethral strictures. Int J Urol, 2013. 20: 622.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23131085/
556. Ram-Liebig, G., *et al*. Results of Use of Tissue-Engineered Autologous Oral Mucosa Graft for Urethral Reconstruction: A Multicenter, Prospective, Observational Trial. EBioMed, 2017. 23: 185.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28827035/
557. Soave, A., *et al*. Substitution Urethroplasty with Closure Versus Nonclosure of the Buccal Mucosa Graft Harvest Site: A Randomized Controlled Trial with a Detailed Analysis of Oral Pain and Morbidity. Eur Urol, 2018. 73: 910.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29198583/
558. Wong, E., *et al*. Does closure of the buccal mucosal graft bed matter? Results from a randomized controlled trial. Urology, 2014. 84: 1223.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25194996/
559. Rourke, K., *et al*. Effect of wound closure on buccal mucosal graft harvest site morbidity: results of a randomized prospective trial. Urology, 2012. 79: 443.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22119261/
560. Muruganandam, K., *et al*. Closure versus nonclosure of buccal mucosal graft harvest site: A prospective randomized study on post operative morbidity. Indian J Urol, 2009. 25: 72.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19468433/
561. Terlecki, R.P., *et al*. Urethral rest: role and rationale in preparation for anterior urethroplasty. Urology, 2011. 77: 1477.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21513968/
562. McDonald, M.L., *et al*. Antimicrobial Practice Patterns for Urethroplasty: Opportunity for Improved Stewardship. Urology, 2016. 94: 237.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27138266/
563. Beckley, I., *et al*. Post-operative care following primary optical urethrotomy: Towards an evidence based approach. Brit J Med Surg Urol, 2012.
https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1016/j.bjmsu.2012.04.006
564. Erickson, B.A., *et al*. A prospective, randomized trial evaluating the use of hydrogel coated latex versus all silicone urethral catheters after urethral reconstructive surgery. J Urol, 2008. 179: 203.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18001794/
565. Poelaert, F., *et al*. Duration of urethral catheterization after urethroplasty: how long is enough? Minerva Urol Nefrol, 2017. 69: 372.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27097155/
566. Yeung, L.L., *et al*. Urethroplasty practice and surveillance patterns: a survey of reconstructive urologists. Urology, 2013. 82: 471.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23896103/
567. Peng, X.F., *et al*. Effectiveness of Solifenacin for Managing of Bladder Spasms in Patients With Urethroplasty. Am J Mens Health, 2017. 11: 1580.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28669278/
568. Granieri, M.A., *et al*. A Critical Evaluation of the Utility of Imaging After Urethroplasty for Bulbar Urethral Stricture Disease. Urology, 2016. 91: 203.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26923442/
569. Solanki, S., *et al*. Evaluation of healing at urethral anastomotic site by pericatheter retrograde urethrogram in patients with urethral stricture. Urol Ann, 2014. 6: 325.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25371610/
570. Sussman, R.D., *et al*. Novel pericatheter retrograde urethrogram technique is a viable method for postoperative urethroplasty imaging. Int Urol Nephrol, 2017. 49: 2157.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28913706/
571. Vetterlein, M.W., *et al*. Characterization of a Standardized Postoperative Radiographic and Functional Voiding Trial after 1-Stage Bulbar Ventral Onlay Buccal Mucosal Graft Urethroplasty and the Impact on Stricture Recurrence-Free Survival. J Urol, 2019. 201: 563.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30240692/
572. Bansal, A., *et al*. Early removal of urinary catheter after excision and primary anastomosis in anterior urethral stricture. Turkish J Urol, 2016. 42: 80.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27274892/
573. Grossgold, E.T., *et al*. Routine Urethrography After Buccal Graft Bulbar Urethroplasty: The Impact of Initial Urethral Leak on Surgical Success. Urology, 2017. 104: 215.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28214570/

574. Al-Qudah, H.S., *et al*. Extended complications of urethroplasty. Int Braz J Urol, 2005. 31: 315.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16137399/
575. Erickson, B.A., *et al*. Definition of Successful Treatment and Optimal Follow-up after Urethral Reconstruction for Urethral Stricture Disease. Urol Clin North Am, 2017. 44: 1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27908363/
576. Belsante, M.J., *et al*. Cost-effectiveness of risk stratified followup after urethral reconstruction: a decision analysis. J Urol, 2013. 190: 1292.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23583856/
577. Voelzke, B.B. Critical review of existing patient reported outcome measures after male anterior urethroplasty. J Urol, 2013. 189: 182.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23174257/
578. Jackson, M.J., *et al*. A prospective patient-centred evaluation of urethroplasty for anterior urethral stricture using a validated patient-reported outcome measure. Eur Urol, 2013. 64: 777.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23664422/
579. Bertrand, L.A., *et al*. Measuring and Predicting Patient Dissatisfaction after Anterior Urethroplasty Using Patient Reported Outcomes Measures. J Urol, 2016.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26907509/
580. Kessler, T.M., *et al*. Patient satisfaction with the outcome of surgery for urethral stricture. J Urol, 2002. 167: 2507.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11992068/
581. Maciejewski, C.C., *et al*. Chordee and Penile Shortening Rather Than Voiding Function Are Associated With Patient Dissatisfaction After Urethroplasty. Urology, 2017. 103: 234.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28065809/
582. Meeks, J.J., *et al*. Stricture recurrence after urethroplasty: a systematic review. J Urol, 2009. 182: 1266.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19683309/
583. Angermeier, K.W., *et al*. SIU/ICUD Consultation on Urethral Strictures: Evaluation and follow-up. Urology, 2014. 83: S8.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24275285/
584. Goonesinghe, S.K., *et al*. Flexible cystourethroscopy in the follow-up of posturethroplasty patients and characterisation of recurrences. Eur Urol, 2015. 68: 523.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25913391/
585. Seibold, J., *et al*. Urethral ultrasound as a screening tool for stricture recurrence after oral mucosa graft urethroplasty. Urology, 2011. 78: 696.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21741691/
586. Lozano, J.L., *et al*. [Substitution urethroplasty. Long term follow up results in a group of 50 patients]. Arch Esp Urol, 2015. 68: 424.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26033762/
587. Abdelhameed, H., *et al*. The long-term results of lingual mucosal grafts for repairing long anterior urethral strictures. Arab J Urol, 2015. 13: 128.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26413334/
588. Erickson, B.A., *et al*. Changes in uroflowmetry maximum flow rates after urethral reconstructive surgery as a means to predict for stricture recurrence. J Urol, 2011. 186: 1934.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21944128/
589. DeLong, J., *et al*. Patient-reported outcomes combined with objective data to evaluate outcomes after urethral reconstruction. Urology, 2013. 81: 432.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23374824/
590. Erickson, B.A., *et al*. The use of uroflowmetry to diagnose recurrent stricture after urethral reconstructive surgery. J Urol, 2010. 184: 1386.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20727546/
591. Warren, G.J., *et al*. The role of noninvasive testing and questionnaires in urethroplasty follow-up. Transl Androl Urol, 2014. 3: 221.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26816769/
592. Morey, A.F., *et al*. American Urological Association symptom index in the assessment of urethroplasty outcomes. J Urol, 1998. 159: 1192.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9507830/
593. Heyns, C.F., *et al*. Prospective evaluation of the American Urological Association symptom index and peak urinary flow rate for the followup of men with known urethral stricture disease. J Urol, 2002. 168: 2051.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12394706/

594. Wessels, S.G., *et al*. Prospective evaluation of a new visual prostate symptom score, the international prostate symptom score, and uroflowmetry in men with urethral stricture disease. Urology, 2014. 83: 220.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24231222/
595. Schober, J.P., *et al*. Effect of Urethroplasty on Anxiety and Depression. J Urol, 2018. 199: 1552.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29408454/
596. Liu, J.S., *et al*. Practice Patterns in the Treatment of Urethral Stricture Among American Urologists: A Paradigm Change? Urology, 2015. 86: 830.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26216643/
597. Chung, P.H., *et al*. Evaluation of Generic Versus Condition-Specific Quality of Life Indicators for Successful Urethral Stricture Surgery. Urology, 2019. 126: 222.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30580004/
598. Evans, P., *et al*. A Prospective Study of Patient-reported Pain After Bulbar Urethroplasty. Urology, 2018. 117: 156.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29656064/
599. Palminteri, E., *et al*. The impact of ventral oral graft bulbar urethroplasty on sexual life. Urology, 2013. 81: 891.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23434096/
600. Patel, D.P., *et al*. Patient-Reported Sexual Function After Staged Penile Urethroplasty. Urology, 2015. 86: 395.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26199158/
601. Liu, J.S., *et al*. Risk Factors and Timing of Early Stricture Recurrence After Urethroplasty. Urology, 2016. 95: 202.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27155311/
602. Zaid, U.B., *et al*. The cost of surveillance after urethroplasty. Urology, 2015. 85: 1195.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25819624/
603. Han, J.S., et al. Risk of urethral stricture recurrence increases over time after urethroplasty. Int J Urol, 2015. 22: 695.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25903524

13. ÇIKAR ÇATIŞMASI

Üretral Darlıklar Kılavuz İlkeleri Panelinin tüm üyeleri, potansiyel bir çıkar çatışması kaynağı olarak algılanabilecek tüm ilişkileri hakkında açıklama beyanları sunmuştur. Bu bilgilere Avrupa Üroloji Derneği web sitesi aracılığıyla herkese açık olarak erişilebilir: http://www.uroweb.org/guidelines/.

Bu kılavuz belge, Avrupa Üroloji Derneği'nin mali desteğiyle geliştirilmiştir. Hiçbir dış finansman ve destek kaynağı dahil edilmemiştir. EAU, kar amacı gütmeyen bir kuruluştur ve finansman, idari yardım ve seyahat ve toplantı masrafları ile sınırlıdır. Herhangi bir ücret veya başka bir geri ödeme yapılmamıştır.

14. ATIF BİLGİLERİ

EAU Yönergelerine atıf yapılacak format, atıfın göründüğü derginin stil rehberine bağlı olarak değişecektir. Buna göre, yazar sayısı veya örneğin yayıncının, yerin veya bir ISBN numarasının dahil edilip edilmeyeceği değişebilir.

Tüm Kılavuz İlkelerin derlenmesine şu şekilde atıfta bulunulmalıdır:
EAU Yönergeleri. Ed. EAU Yıllık Kongresi Amsterdam 2022'de sunulmuştur. ISBN 978-94-92671-16-5.

Bir yayıncı ve/veya konum gerekliyse şunları ekleyin:
EAU Kılavuz Ofisi, Arnhem, Hollanda. http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/

Bireysel kılavuzlara yapılan referanslar aşağıdaki şekilde yapılandırılmalıdır:
Katkıda bulunanların adları. Kaynağın başlığı. Yayın türü. ISBN'si. Yayıncı ve yayıncı konumu, yıl.

Avrupa Üroloji Derneği (EAU)
Ürolitiyazis Kılavuzu

A. Skolarikos (Chair), A. Neisius,
A. Petřík, B. Somani, K. Thomas,
G. Gambaro (Consultant nephrologist)
Guidelines Associates: N.F. Davis, R. Geraghty,
R. Lombardo, L. Tzelves
Guidelines Office: R. Shepherd

Çeviri: Op. Dr. Emin GÜRTAN
Dr. Görkem ÖZENÇ

© European Association of Urology 2022

European
Association
of Urology

İÇİNDEKİLER SAYFA

1. GİRİŞ 6
1.1 Amaç ve kapsam 6
1.2 Kurul oluşumu 6
1.3 Mevcut yayınlar 6
1.4 Yayın geçmişi ve değişikliklerin özeti 6
1.4.1. Yayın geçmişi 6
1.4.2. Değişikliklerin özeti 6

2. METOT 6
2.1 Verileri tanımlama 6
2.2 Değerlendirme 7
2.3 Gelecek hedefler 7

3. KILAVUZLAR 8
3.1 Prevalans, etiyoloji, tekrarlama riski 8
3.1.1. Giriş 8
3.1.2. Taş bileşimi 8
3.1.3. Taş oluşumu için risk grupları 9
3.2 Taşların sınıflandırılması 10
3.2.1. Taş boyutu 11
3.2.2 Taş lokalizasyonu 11
3.2.3 X-ray özellikleri 11
3.3 Tanısal değerlendirme 11
3.3.1 Tanısal görüntüleme 11
3.3.1.1. Akut yan ağrısı/şüpheli üreter taşı olan hastaların değerlendirilmesi 11
3.3.2 Tanısal ve metabolizma ile ilişkili değerlendirme 12
3.3.2.1 Temel laboratuvar analizleri - acil olmayan ürolitiyazis hastaları 12
3.3.2.2 Taş bileşiminin analizi 12
3.3.2.3. Laboratuvar incelemeleri ve taş analizi için öneriler 12
3.3.3. Özel gruplar ve koşullarda tanısal değerlendirme 13
3.3.3.1 Hamilelik sırasında tanısal amaçlı görüntüleme 13
3.3.3.2. Çocuklarda tanısal görüntüleme 13
3.3.3.2.1 Çocuklarda tanısal görüntüleme için kanıt ve önerilerin özeti 14
3.4 Hastalık Yönetimi 14
3.4.1 Renal kolik 14
3.4.1.1 Renal kolik tedavisi için kanıt ve önerilerin özeti 15
3.4.2 Sepsis ve/veya anürik obstrükte böbrekte yönetim 15
3.4.2.1 Sepsis ve anüri yönetimi için kanıt ve önerilerin özeti 16
3.4.3 Medikal ekspulsif tedavi 16
3.4.3.1 Medikal ekspulsif tedavi için kanıt ve önerilerin özeti 16
3.4.4 Kemoliz 16
3.4.4.1 Kemoliz için kanıt ve önerilerin özeti 17
3.4.5 Ekstrakorporeal şok dalga litotripsi (ESWL) 17
3.4.5.1 SWL için kanıt ve önerilerin özeti 19
3.4.6 Üreteroskopi (retrograd ve antegrad) 19
3.4.6.1 Retrograd URS, RIRS ve antegrad üreteroskopi için kanıt ve önerilerin özeti 21
3.4.7 Perkütan nefrolitotomi 21
3.4.7.1 Endoürolojik tekniklerle böbrek taşının çıkarılmasında kanıt ve önerilerin özeti 23
3.4.8 Taş çıkarılmasında genel öneri ve önlemler 23
3.4.8.1 Antibiyotik tedavisi 23
3.4.8.2 Antitrombotik tedavi ve taş tedavisi 23
3.4.8.2.1 Antitrombotik tedavi ve taş tedavisi için kanıt ve önerilerin özeti 25

3.4.8.3 Obezite 25
3.4.8.4 Taş bileşimi 25
3.4.8.5 Prosedürlerin kontrendikasyonları 25
3.4.9 Üreter taşlarında spesifik taş yönetimi 26
3.4.9.1 Konservatif tedavi/gözlem 26
3.4.9.2 Farmakolojik tedavi, medikal ekspulsif tedavi 26
3.4.9.3 Üreter taşlarının aktif olarak çıkarılması için gerekli endikasyonlar 26
3.4.9.4 Üreter taşlarının aktif olarak çıkarılması için gerekli prosedür seçimi 26
3.4.9.4.1 Üreter taşlarının aktif olarak çıkarılmasında gerekli prosedürlerin seçimi için kanıt ve önerilerin özeti 27
3.4.10 Böbrek taşlarında spesifik taş yönetimi 28
3.4.10.1 Konservatif tedavi (gözlem) 28
3.4.10.2 Böbrek taşlarının farmakolojik tedavisi 28
3.4.10.3 Böbrek taşlarının aktif olarak çıkarılması için gerekli endikasyonlar 28
3.4.10.4 Böbrek taşlarının aktif olarak çıkarılması için gerekli prosedür seçimi 28
3.4.10.4.1 Renal pelvis veya üst/orta kalikslerdeki taşlar 28
3.4.10.4.2 Böbrek alt polündeki taşlar 29
3.4.10.5 Böbrek taşlarının tedavisinde kanıt ve önerilerin özeti 29
3.4.11 Laparoskopi ve açık cerrahi 30
3.4.11.1 Laparoskopi ve açık cerrahi için kanıt ve önerilerin özeti 31
3.4.12 Taş yolu 31
3.4.12.1 Taş yolu için kanıt ve önerilerin özeti 31
3.4.13 Rezidüel taşları olan hastaların yönetimi 31
3.4.13.1 Rezidüel taşları olan hastalar için kanıt ve önerilerin özeti 32
3.4.14 Spesifik hasta gruplarının yönetimi 32
3.4.14.1 Hamilelik sırasında üriner taşlar ve ilgili problemlerin yönetimi 32
3.4.14.1.1 Hamilelik sırasında üriner taşlar ve ilgili problemler için kanıt ve önerilerin özeti 32
3.4.14.2 Üriner diversiyonlu hastalarda taş tedavisi 32
3.4.14.2.1 Üriner diversiyonlu hastalarda taş tedavisi için kanıt ve önerilerin özeti 33
3.4.14.3 Nörojenik mesaneli hastalarda taş tedavisi 33
3.4.14.3.1 Nörojenik mesaneli hastalarda taş tedavisi için kanıt ve önerilerin özeti 33
3.4.14.4 Böbrek transplantasyonlu hastalarda taş tedavisi 34
3.4.14.4.1 Böbrek transplantasyonlu hastalarda taş tedavisi için kanıt ve önerilerin özeti 34
3.4.14.5 Taş çıkarma tedavisinde spesifik problemler 34
3.4.15 Çocuklarda taş tedavisi 35
3.4.15.1 Klinik prezentasyon 35
3.4.15.2 Konservatif yönetim 35
3.4.15.3 Çocuklarda medikal ekspulsif tedavi 35
3.4.15.4 Ekstrakorporeal şok dalga litotripsi 35
3.4.15.5 Endoürolojik prosedürler 36
3.4.15.6 Açık ve laparoskopik/robot yardımlı taş cerrahisi 36
3.4.15.7 Rekürrenslerin önlenmesinde spesifik konular 37
3.4.15.8 Çocuklarda taş tedavisi için kanıt ve önerilerin özeti 37
3.5 Endoüroloji esnasında radyasyon maruziyeti ve korunma 37

4. METABOLİK DEĞERLENDİRME VE REKÜRRENSİ ÖNLEME 38
4.1 Hasta çalışmaları için genel metabolik konular 38
4.1.1 Hasta riskinin değerlendirilmesi 38
4.1.2 İdrar örneklemesi 39
4.1.3 Spesifik metabolik çalışmanın zamanlaması 39
4.1.4 Laboratuar değerlerinin referans aralıkları 44

4.1.5. Risk indeksleri ve ek tanısal gereçler 40
4.2 Rekürrenslerin önlenmesinde genel hususlar 41
4.2.1 Sıvı alımı 41
4.2.2 Diyet 42
4.2.3 Yaşam tarzı 42
4.2.4 Rekürrenslerin önlenmesinde kanıt ve önerilerin özeti 42
4.3 Taşa spesifik metabolik değerlendirme ve farmakolojik olarak rekürrensleri önlenmesi 43
4.3.1 Giriş 43
4.4 Kalsiyum oksalat taşları 44
4.4.1 Tanı 44
4.4.2 Etiyoloji ve sonuçların yorumlanması 44
4.4.3 Spesifik tedavi 47
4.4.4 İdrar örneklerinde spesifik anormallikleri olan hastalar için farmakolojik tedavide kanıt ve önerilerin özeti (24 saatlik idrar örnekleri baz alınmıştır) 47
4.5 Kalsiyum fosfat taşları 47
4.5.1 Tanı 47
4.5.2 Etiyoloji ve sonuçların yorumlanması 47
4.5.3 Farmakolojik tedavi 48
4.5.4 Kalsiyum fosfat taşlarının tedavisi için kanıt ve önerilerin özeti 48
4.6 Kalsiyum taşları ile ilgili bozukluklar ve hastalıklar 48
4.6.1 Hiperparatiroidizm 48
4.6.2 Granülomatöz hastalıklar 49
4.6.3 Primer hiperoksalüri 49
4.6.3.1 Primer hiperoksalüri için kanıt ve önerilerin özeti 49
4.6.4 Enterik hiperoksalüri 49
4.6.5 Renal tübüler asidoz 50
4.6.5.1 Renal tübüler asidoz için kanıt ve önerilerin özeti 51
4.6.6 Nefrokalsinoz 51
4.6.6.1 Tanı 52
4.7 Ürik asit ve amonyum ürat taşları 52
4.7.1 Tanı 52
4.7.2 Sonuçların yorumlanması 52
4.7.3 Spesifik tedavi 52
4.7.4 Ürik asit ve amonyum ürat taşlarının tedavisi için kanıt ve önerilerin özeti 54
4.8 Strüvit ve enfeksiyon taşları 55
4.8.1 Tanı 55
4.8.2 Sonuçların yorumlanması 55
4.8.3 Spesifik tedavi 55
4.9 Sistin taşları 57
4.9.1 Tanı 57
4.9.2 Spesifik tedavi 57
4.9.2.1 Sistin taşlarının farmakolojik tedavisi 57
4.9.3 Sistin taşlarının tedavisi için kanıt ve önerilerin özeti 58
4.10 2,8-Dihidroksiadenin ve ksantin taşları 59
4.10.1 2,8-Dihidroksiadenin taşları 59
4.10.2 Ksantin taşları 59
4.10.3 Sıvı alımı ve diyet 59
4.11 İlaç kaynaklı taşlar 59
4.12 Matriks taşları 59
4.13 Bilinmeyen taş bileşimi 59
4.13.1 Taş bileşimi bilinmeyen hastaların değerlendirilmesine yönelik araştırmalar için öneriler 60

5. ÜRİNER SİSTEM TAŞLARININ TAKİBİ 60

6. MESANE TAŞLARI 64
6.1 Mesane taşlarının prevalansı, etiyolojisi ve risk faktörleri 64
6.2 Semptomlar 65
6.3 Tanısal değerlendirme 65
6.3.1 Mesane taşları için tanısal değerlendirme 65
6.3.2 Mesane taşı nedenlerinin değerlendirilmesi 65
6.4 Hastalık yönetimi 66
6.4.1 Konseratif tedavi ve aktif taş çıkarma endikasyonları 66
6.4.2 Mesane taşlarının medikal yönetimi 66
6.4.3 Mesane taşı için müdahale yöntemleri 66
6.4.3.1 Suprapubik sistolitotomi 66
6.4.3.2 Transüretral sistolitotripsi 66
6.4.3.2.1 Yetişkinlerde transüretral sistolitotripsi 66
6.4.3.2.1.1 Erişkinlerde transüretral sistolitotripsi esnasında kullanılan litotripsi modaliteleri 66
6.4.3.2.1.2 Çocuklarda transüretral sistolitotripsi 67
6.4.3.3 Perkütan sistolitotripsi 67
6.4.3.3.1 Yetişkinlerde perkütan sistolitotripsi 67
6.4.3.3.2 Çocuklarda perkütan sistolitotripsi 67
6.4.3.4 Ekstrakorporeal şok dalga litotripsi 67
6.4.3.4.1 Yetişkinlerde şok dalga litotripsi 67
6.4.3.4.2 Çocuklarda şok dalga litotripsi 67
6.4.3.5 Laparoskopik sistolitotomi 68
6.4.4 Yetişkin erkeklerde mesane çıkım obstrüksiyonuna bağlı gelişen mesane taşlarının tedavisi 68
6.4.5 Özellikli durumlar 68
6.4.5.1 Nörojenik mesane ve taş oluşumu 68
6.4.5.2 Mesane augmentasyonu 68
6.4.5.3 Üriner diversiyon 69
6.4.5.4 Mesane augmentasyonlu ve üriner diversiyonlu hastalarda taş tedavisi 69
6.5 Mesane taşlarının takibi 70

7. REFERANSLAR 73

8. ÇIKAR ÇATIŞMASI 113

9. KAYNAKLAR 113

1. GİRİŞ

1.1 Amaç ve kapsam

Avrupa Üroloji Derneği (EAU) Ürolitiyazis Paneli bu kılavuzu, üriner sistemdeki kalkül/taşların kanıta dayalı olarak değerlendirilmesinde ve önerilerin klinik uygulamalara dahil edilmesinde ürologlara yardımcı olmak için hazırlamıştır. Bu kılavuz teknolojik ve bilimsel gelişmelere rağmen hala önemli bir morbidite nedeni olan üriner sistem taş hastalığının birçok yönünü kapsamaktadır. Kılavuzun oluşturulmasında, sağlık hizmetlerinin sunumundaki bölgesel farklılıklar göz önüne alınmıştır. Öncesinde ayrı bir klavuz olarak mevcut olan mesane taşlarının yönetimine ilişkin bilgiler artık bu kılavuza dahil edilmiştir.

Kılavuzların uzmanlar için mevcut en iyi kanıtları sunduğu ancak kılavuz tavsiyelerinin mutlaka en iyi sonucu vermeyeceği vurgulanmalıdır. Hastalar için bireysel tedavi kararları verilirken kılavuzlar asla klinik tecrübenin yerini tutamaz, daha çok hastaların bireysel tercihlerini, değerlerini ve koşullarını da dikkate alarak karar verilmesine yardımcı olurlar. Kılavuzlar zorunlu değildirler ve yasal standart tedavi olmayı hedeflemezler.

1.2 Panel yapısı

EAU Ürolitiyazis Kılavuzları Paneli, bu alanda özel uzmanlığa sahip uluslararası bir klinisyen grubundan oluşmaktadır. Bu belgenin hazırlanmasında görev alan tüm uzmanlar, EAU'nun Uroweb websitesinde görüntülenebilecek potansiyel çıkar çatışması beyanlarını sunmuştur: http://uroweb.org/guideline/urolithiasis/.

1.3 Mevcut yayınlar

Hem basılı olarak hem de iOS ve Android cihazlar için uygulama şeklinde pratik başvuru dökümanları (Cep Kılavuzları) mevcuttur. Cep Kılavuzları, kısaltılmış metinlerdir ve tam metin versiyonlarına başvurmak gerekebilir. Çeşitli bilimsel yayınlar da mevcuttur. [1-3] Tüm belgelere EAU web sitesinden erişilebilir: http://uroweb.org/guideline/urolithiasis/.

1.4 Yayın geçmişi ve değişikliklerin özeti

1.4.1 Yayın geçmişi

EAU ürolitiyazis klavuzu ilk olarak 2000 yılında yayınlanmıştır. 2022 klavuzu, 2021 sürümünün sınırlı olarak güncellenmiş halini sunmaktadır.

1.4.2 Değişikliklerin özeti

Kılavuzun tamamı için literatür kontrol edildi ve ilgili yerlerde güncellendi. (Bkz. Yöntemler bölüm 2.1) Referanslar ve destekleyici metin de yenilendi.

2022 için bu kılavuza birkaç yeni bölüm eklenmiştir. Bunlar bölüm 3.5. Endoüroloji esnasında radyasyon maruziyeti ve korunma ve bölüm 5. Üriner sistem taşlarının takibini içerir. Kılavuz boyunca farklı müdahalelerin kullanımına yönelik en iyi klinik uygulamalar ilgili bölümlere eklenmiştir. Ek olarak, bölüm 3.4.3 Medikal ekspulsif tedavi tamamen revize edilmiş ve daha önce ayrı bir bölüm olan Mesane Taşları kılavuzu bu kılavuza entegre edilmiştir. Dört yeni algoritma da eklenmiştir:

- Şekil 4.2: Kalsiyum oksalat taşları için tanı algoritması
- Şekil 4.6: Ürik asit taşları için tanı algoritması
- Şekil 5.1: Tedavi sonrası üriner taş hastalarının takip süreleri
- Şekil 5.2: Tedaviden sonra kullanılacak takip sıklığı ve görüntüleme yöntemi konusunda fikir birliği

2. METOD

2.1 Verileri tanımlama

2022 Ürolitiyazis Kılavuzu için, literatürün yapılandırılmış olarak incelenmesi vasıtasıyla yeni ve ilgili kanıtlar tanımlanmış, derlenmiş ve değerlendirilmiştir.

Kılavuzun tüm alanlarını kapsayan geniş bir kapsam belirleme çalışması gerçekleştirilmiştir. Araştırma, yalnızca İngilizce olarak yayınlanan ve yüksek düzeyde kanıtlar sunan çalışmalarla (meta-analizli (MA) sistematik incelemeler, randomize kontrollü araştırmalar (RCT'), prospektif randomize olmayan karşılaştırmalı çalışmalar) sınırlıydı. Araştırmalar, 1 Mayıs 2020 ile 12 Mayıs 2021 arasında yayınlanan makalelerle sınırlandırılmıştır. Toplamda 737 özgün kayıt tespit edilmiş ve uygunluk açısından taranmıştır.

2022 Mesane Taşları bölümü için, literatürün yapılandırılmış olarak incelenmesi vasıtasıyla yeni ve ilgili kanıtlar tanımlanmış, derlenmiş ve değerlendirilmiştir. Araştırma, yalnızca İngilizce olarak yayınlanan

yüksek düzeyde kanıtlar sunan çalışmalarla sınırlıydı. Araştırma, Nisan 2020 ile Nisan 2021 arasında yayınlanan makalelerle sınırlandırılmıştır. Toplam 235 özgün kayıt tespit edilimiş ve uygunluk açısından taranmıştır.

Buna ek olarak, yeni bölüm "3.5. Endoüroloji esnasında radyasyon maruziyeti ve korunmayı" desteklemek ve en iyi klinik uygulamaları formüle etmek için yalnızca yüksek düzeyde kanıtlar sunan ve İngilizce yayınlanan çalışmalarla sınırlı çeşitli ek araştırmalar da yapılmıştır. Radyasyona maruz kalma ve ürolitiyazis üzerine 2016'dan Mayıs 2021'e kadar gerçekleştirilen beş yıllık araştırma, belirlenmiş ve uygunluk açısından taranmış toplam 117 özgün kayıt sağladı. En iyi klinik uygulamaları formüle etmek için kullanılabilecek spesifik müdahaleler üzerine yapılan araştırmaların kalanı, belirlenen ve uygunluk açısından taranan toplam 1.080 kayıt sağladı. Bu incelemeler şunları içerir; URS thulium fiber lazer üzerine dört yıllık araştırmalar (2018-2021), URS internal ısısı, URS fragmentasyon ile emilim, URS intrarenal basınç, floroskopisiz URS, PNL'de emilim ve floroskopisiz PNL'ye ilişkin beş yıllık araştırmalar (2017-2021), disposable ve reusable URS üzerine altı yıllık araştırmalar (2016-2021) ve SWL, fiberoptik ve dijital URS, optimal lazer, URS operasyon zamanı, PNL anestezisi, PNL renal ponksiyon ve ısı üzerine on yıllık araştırmalar (2011-2021).

Araştırmalar Medline, EMBASE, Ovid ve Cochrane veri tabanlarını kapsamaktadır. Araştırma stratejileri çevrimiçi olarak yayınlanmaktadır: http://uroweb.org/guideline/urolithiasis/?type=appendices-publications.

2022 Ürolitiyazis kılavuzuna toplam 59 yeni referans eklendi.

Yetişkinlerde ve çocuklarda mesane taşlarının tedavisi ile ilgili bölümler sistematik bir incelemeye dayanmaktadır. [4]

Kılavuzlardaki her bir öneri için, temelleri modifiye GRADE metodolojisinde dayanan güç derecelendirme formu bulunmaktadır. Her bir güç derecelendirme formu bir dizi kilit unsuru ele alır, yani:

1. Öneriler için mevcut olan kanıtların genel kalitesi, bu metinde kullanılan referanslar Oxford Kanıta Dayalı Tıp Kanıt Düzeyleri Merkezi'nden elde edilen bir sınıflama sistemine göre derecelendirilir [7];
2. Etkinin büyüklüğü (tek veya kombine etkiler);
3. Sonuçların kesinliği (kesinlik, tutarlılık, heterojenlik ve diğer istatistiksel çalışmayla ilgili faktörler);
4. İstenen ve istenmeyen sonuçlar arasındaki denge;
5. Hasta değerleri ve tercihlerinin müdahaleler üzerindeki etkisi;
6. Hasta değerleri ve tercihlerinin kesinliği.

Bu kilit unsurlar, panellerin her bir tavsiyenin güç derecesini tanımlamak için kullandığı temeli oluştururlar.]. Her bir önerinin kanıt gücü alternatif yaklaşım stratejilerinin, kanıtların kalitesinin (tahminlerin kesinliği dâhil), hasta değer ve tercihlerinin ayrıca değişkenliğinin arzu edilen ve istenmeyen sonuçları arasındaki denge tarafından belirlenmiştir.

Ek bilgiler bu kılavuzun genel metodoloji bölümünde ve EAU web sitesinde çevrimiçi olarak bulunabilir: http://www.uroweb.org/guideline/.

EAU Kılavuzlarını destekleyen derneklerin listesi de yukarıdaki adresten çevrimiçi olarak görüntülenebilir.

2.2 Değerlendirme

2015 Ürolitiyazis Kılavuzu yayınlanmadan önce hakem değerlendirmesine tabi tutulmuştur. Mesane taşlarının tedavisini ve takibini içeren Bölüm 6., 2019'da hakem değerlendirmesine tabi tutulmuştur.

2.3 Gelecek hedefler

2023 güncellemesi için Ürolitiyazis Kılavuzu aşağıdaki konularda daha fazla rehberlik sağlamayı amaçlamaktadır:

- Endoürolojide en iyi klinik uygulamalar için en yüksek kanıtları daha fazla değerlendirmeye almak.
- Endoüroloji sırasında hasta ve personelin radyasyondan korunması hakkında sistematik bir inceleme yapmak.
- Üriner taşların tedavisine karar vermek için indeks olarak taş boyutunun doğruluğunun sorgulanması.

3. KILAVUZLAR

3.1 Prevalans, etiyoloji, tekrarlama riski

3.1.1 Giriş

Taş insidansı coğrafi bölge, iklimsel özellikler, etnik köken, diyet ve genetik faktörlere bağlıdır. Tekrarlama riski temel olarak taş oluşumuna neden olan bozukluklar ve hastalıklar tarafından belirlenir. Buna göre üriner sistem taş prevelans oranı %1 ile %20 arasında değişmektedir. İsveç, Kanada veya ABD gibi yüksek yaşam standardına sahip ülkelerde böbrek taşı prevalansı özellikle yüksektir (> %10). Bazı bölgeler için son 20 yılda %37'den fazla artış rapor edilmiştir. [10-12] Nefrolitiyazis ile kronik böbrek hastalığı (KBH) riski arasında bağlantı kuran yeni kanıtlar vardır. [13]

Taşlar, etiyolojisine göre de sınıflandırılabilir: Enfeksiyon nedenli, enfeksiyon nedenli olmayan, genetik defektlere bağlı [14] ve ilaç yan etkilerine bağlı oluşanlar (ilaç taşları) (Tablo 3.1). Ayrıca bölüm 3.2'ye bakın.

Tablo 3.1: Etiyolojiye göre taşların sınıflandırılması

Enfeksiyon nedenli olmayan taşlar		
• Kalsiyum oksalat	• Kalsiyum fosfat	• Ürik asit
Enfeksiyon taşları		
• Magnezyum amonyum fosfat	• Karbonat apatit	• Amonyum ürat
Genetik nedenler		
• Sistin	• Ksantin	• 2,8-Dihidroksiadenin
İlaç taşları		

3.1.2 Taş bileşimi

Taş bileşiminin bilinmesi, daha ileri teşhis ve yönetim kararlarının temelidir. Taşlar genellikle temel maddelerin karışımından oluşur. Tablo 3.2 klinik olarak en alakalı temel maddeleri ve bunların mineral bileşenlerini listeler

Tablo 3.2: Taş bileşimi

Kimyasal adı	Mineral adı [15]	Kimyasal formülü
Kalsiyum oksalat monohidrat	Whewellit	$CaC_2O_4.H_2O$
Kalsiyum oksalat dihidrat	Weddelit	$CaC_2O_4.2H_2O$
Basit kalsiyum fosfat	Apatit	$Ca_{10}(PO_4)_6.(OH)_2$
Kalsiyum hidroksil fosfat	Karbonat apatit	$Ca_5(PO_4)_3(OH)$
b-trikalsiyum fosfat	Whitlockit	$Ca_3(PO_4)_2$
Karbonat apatit fosfat	Dahllit	$Ca_5(PO_4)_3OH$
Kalsiyum hidrojen fosfat dihidrat	Bruşit	$CaHPO_4.2H_2O$
Kalsiyum karbonat	Aragonit	$CaCO_3$
Oktakalsiyum fosfat	-	$Ca_8H_2(PO_4)_6.5H_2O$
Ürik asit	Ürisit	C5H4N4O3
Ürik asit dihidrat	Ürisit	$C_5H_4O_3.2H_20$
Amonyum ürat	-	$NH_4C_5H_3N_4O_3$
Sodyum asit ürat monohidrat	-	$NaC_5H_3N_4O_3.H_2O$
Magnezyum amonyum fosfat heksahidrat	Strüvit	$MgNH_4PO_4.6H_2O$
Magnezyum asit fosfat trihidrat	Newberyit	-
Magnezyum amonyum fosfat monohidrat	Dittmarit	-
Sistin	-	-
Ksantin	-	-
2,8-Dihidroksiadenin	-	-
Protein	-	-
Kolesterol	-	-
Kalsit	-	-
Potasyum ürat	-	-
Trimagnezyum fosfat	-	-
elamin	-	-
Matriks	-	-
İlaç taşları	İdrarda kristalleşen aktif bileşikler	-
Yabancı cisim taşı	-	-

3.1.3 Taş oluşumu için risk grupları

Taş hastalarının risk durumu özellikle ilgi çekicidir çünkü nüks veya yeniden büyüme olasılığını, KBH ve mineral ve kemik bozukluğu riskini tanımlar ve farmakolojik tedavi için zorunludur. Rekürren taş oluşumu olan hastaların %50'sinde yaşam boyu nüks görülür. [11, 16] İlk kez taş oluşturan hastalar hakkında yakın zamanda yapılan bir incelemede, beş yıl içinde %26'lık rekürrens oranı hesaplanmıştır. [17] Hastaların yaklaşık %10'unda yüksek rekürren taş hastalığı gözlenir. Taş tipi ve eşlik eden hastalıkların şiddeti taş oluşumu açısından düşük veya yüksek riskli hastaları belirler. (Tablo 3.3). [18, 19]

Tablo 3.3: Yüksek riskli hastalar [18-34]

Genel faktörler
Erken başlangıçlı Ürolitiyazis (özellikle çocuklar ve gençler)
Ailede taş hastalığı öyküsü
Tekrarlayan taş oluşumu
Son taş epizodundan sonra kısa sürede taş oluşumu
Bruşit içeren taşlar ($CaHPO_4.2H_2O$)
Ürik asit ve ürat içeren taşlar
Enfeksiyon taşları
Soliter böbrek (soliter böbrek taş oluşumu riskini artırmaz, ancak taş tekrarının önlenmesi daha önemlidir)
Taş oluşumu ile ilişkili hastalıklar
Hiperparatiroidizm
Metabolik sendrom
Nefrokalsinozis
Polikistik böbrek hastalığı
Gastrointestinal hastalıklar (jejuno-ileal baypas, bağırsak rezeksiyonu, Crohn hastalığı, malabsorptif durumlar, üriner diversiyon sonrası enterik hiperoksalüri, ekzokrin pankreas yetmezliği) ve bariatrik cerrahi
Artmış vitamin D seviyeleri
Sarkoidoz
Spinal kord yaralanması, nörojenik mesane
Genetik nedenli taş oluşumu
Sistinüri (tip A, B ve AB)
Primer hiperoksalüri
Renal tübüler asidoz (RTA) tip I
2,8-Dihidroksiadeninüri
Ksantinüri
Lesch-Nyhan sendromu
Kistik fibroz
İlaca bağlı taş oluşumu (bkz. Tablo 4.11)
Taş oluşumu ile ilişkili anatomik bozukluklar
Medüller sünger böbrek (tübüler ektazi)
Üreteropelvik bileşke (UPJ) darlığı
Kaliks divertikülü, kaliks kisti
Üreter darlığı
Veziko-üretero-renal reflü
At nalı böbrek
Üreterosel
Çevresel faktörler
Yüksek ortam sıcaklıkları
Kronik kurşun ve kadmiyum maruziyeti

Hastalarda taş riskinin kapsamlı değerlendirmesi metabolik taş hastalığı, KBH, son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) geliştirme riskini içermelidir. (Tablo 3.4, 3.5 ve 3.6) Ürolitiyazis, taş oluşumuna neden olan primer sebebe bağlı böbrek dokusu hasarı (bazı genetik hastalıklar, nefrokalsinoz, enterik hiperoksalüri, vb.), böbrek taşı (obstrüksiyon, enfeksiyon)) veya duruma yönelik ürolojik tedaviler nedeniyle böbrek fonksiyonunda bozulmaya yol açabilir. [35] Aşağıda gösterildiği gibi, belirli risk faktörlerinin taş hastalarında bu şekilde bir riskle ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Tablo 3.4 Taş hastalarında KBH ve son dönem böbrek yetmezliği gelişiminde risk faktörleri

Taş hastalarında KBH/SDBY için risk faktörleri
Kadın cinsiyet
Fazla kilo
Sık idrar yolu enfeksiyonu
Strüvit taşları
Edinsel soliter böbrek
Nörojenik mesane
Geçirilmiş obstrüktif nefropati
İleal konduit

Ayrıca, bazı spesifik ürolitiazis türleri aşağıda gösterildiği gibi belirli bir KBH/SDBY geliştirme riski taşır.

Tablo 3.5 KBH ve böbrek taşları için risk faktörleri

Kronik böbrek hastalığı riski ve böbrek taşları
• Muhtemel KBH riski
▪ Ksantin taşları
▪ İndinavir taşları
▪ Distal renal tübüler asidoz (inkomplet)
▪ Primer hiperparatiroidizm
▪ Yeme bozuklukları ve laksatif kötüye kullanımı
▪ Medüller sünger böbrek
• Orta derecede KBH riski
▪ Bruşit taşları
▪ 2,8-Dihidroksiadenin taşları
▪ Sarkoidoz
▪ Pyeloüreteral veya üreteral darlıklar
• Yüksek KBH riski
▪ Sistin taşları
▪ Strüvit taşları
▪ Soliter böbrekte taşlar
▪ Distal renal tübüler asidoz (komplet)
▪ Sekonder hiperoksalüri (bariatrik cerrahi, inflamatuar barsak hastalığı, barsak rezeksiyonu ve malabsorptif sendromlar)
▪ Nefrokalsinozisin diğer formları (sıklıkla hiperkalsiüri genetik durumlarla ilişkilidir)
▪ Böbrek ve üriner traktın anatomik anormallikleri (örneğin at nalı böbrek, üreterosel ve vezikoüreteral reflü)
▪ Nörolojik mesane
• Çok yüksek KBH riski
▪ Primer hiperoksalüri
▪ Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı

Tablo 3.6 Metabolik kemik hastalığı ve kalsiyum içeren böbrek taşları için risk faktörleri

Metabolik kemik hastalığı riski ve kalsiyum içeren böbrek taşları
• Distal renal tübüler asidoz (kopmlet veya inkomplet)
• Medüller sünger böbrek
• Primer hiperparatiroidizm
• Malabsorptif sendromlar
• Açlık hiperkalsiürisi
• Genetik bozukluklar

3.2 Taşların sınıflandırılması

Üriner taşlar boyutlarına, yerlerine, X-ray özelliklerine, oluşum etiyolojisine, bileşimine ve tekrarlama riskine göre sınıflandırılabilir. [11, 36, 37]

3.2.1 Taş boyutu

Taş boyutu genellikle bir veya iki boyutta verilir ve en büyük çapta 5, 5-10, 10-20 ve > 20 mm'ye kadar sınıflandırılır.

3.2.2 Taş lokalizasyonu

Taşlar anatomik pozisyona göre sınıflandırılabilir: üst, orta veya alt kaliks; böbrek pelvisi; üst, orta veya distal üreter; ve mesane.

3.2.3 X-ray özellikler

Taşlar, mineral bileşimine göre değişen düz röntgen görünümüne [direkt üriner sistem grafisi] (Tablo 3.6) göre sınıflandırılabilir [37]. Kontrastsız bilgisayarlı tomografi (NCCT), tedavi kararlarını etkileyebilecek dansite, yapı ve bileşime göre taşları sınıflandırmak için kullanılabilir (Bölüm 3.3) [36, 37].

Tablo 3.7: X-ray özellikleri

Radyopak	Semi opak	Radyolüsent
Kalsiyum oksalat dihidrat	Magnezyum amonyum fosfat	Ürik asit
Kalsiyum oksalat monohidrat	Apatit	Amonyum ürat
Kalsiyum fosfatlar	Sistin	Ksantin
		2,8-Dihidroksiadenin
		İlaç taşları (Bölüm 4.11)

3.3 Tanısal değerlendirme

3.3.1 Tanısal görüntüleme

En uygun görüntüleme yöntemi üreter taşı veya böbrek taşı şüphesine bağlı olarak farklılık gösterecek olan klinik duruma göre belirlenmelidir.

Standart değerlendirme, ayrıntılı bir tıbbi öykü ve fizik muayeneyi içerir. Üreter taşı olan hastalar genellikle bel ağrısı, kusma ve bazen ateş ile başvururlar ancak asemptomatik de olabilirler [38]. Tek böbrekli, ateşi olan veya renal kolik tanısıyla ilgili şüphe olan hastalarda acil değerlendirme endikedir. Ultrason (US) birincil tanısal görüntüleme aracı olarak kullanılmalıdır, ancak ağrı kesici veya diğer acil durum önlemleri görüntüleme değerlendirmeleriyle geciktirilmemelidir. Ultrason güvenli (radyasyon riski yoktur), tekrarlanabilir ve ucuzdur. Üst üriner sistem dilatasyonu olan hastaların yanı sıra kalikslerde, pelviste ve piyeloüreter ve vezikoüreteral bileşkelerde (dolu mesane ile bakılan USG'de) bulunan taşları tanımlayabilir. Ultrasonun üreter taşları için %45 duyarlılığı ve %94 özgüllüğü ve böbrek taşları için %45 duyarlılığı ve %88 özgüllüğü vardır [39, 40].

DÜSG'ün duyarlılığı ve özgünlüğü 44-77%'dir [41]. Kontrastsız bilgisayarlı tomografi düşünülüyorsa direkt üriner sistem grafisi çekilmemelidir [42]; ancak radyolüsent ve radyoopak taşları ayırt etmede yardımcıdır ve takip sırasında karşılaştırma için kullanılabilir.

3.3.1.1 Akut yan ağrısı/şüpheli üreter taşı olan hastanın değerlendirilmesi

Kontrastsız bilgisayarlı tomografi akut yan ağrısı teşhisinde standart haline gelmiştir ve intravenöz ürografinin (IVU) yerini almıştır. Kontrastsız BT ile taş çapı ve dansitesi belirlenebilir. Taş saptanmadığında karın ağrısının nedeni belirlenebilir. Akut ürolitiazis şüphesi olan hastalar değerlendirilirken, kontrastsız BT, IVU veya USG'den anlamlı derecede üstündür [43].

Kontrastsız BT, direkt üriner sistem grafilerinde radyolüsent olan ürik asit ve ksantin taşlarını saptayabilir, ancak indinavir taşlarını tespit edemez [44]. Kontrastsız BT, taşın dansitesini, taşın yapısını, cilt-taş mesafesini ve çevresel anatomiyi belirleyebilir; bunların hepsi tedavi modalitesinin seçimini etkiler [37, 45-47]. Kontrastsız görüntülemenin böbrek fonksiyonu ve üriner toplayıcı sistem anatomisi üzerindeki avantajı, daha yüksek radyasyon dozuna karşı dengelenmelidir [48-51].

Radyasyon riski, düşük doz BT ile azaltılabilir, ancak standart klinik uygulamaya sokmak zor olabilir [52-56]. Vücut kitle indeksi (VKİ) < 30 olan hastalarda, düşük doz BT'nin < 3 mm üreter taşlarını saptamada %86 ve > 3 mm taşlarda %100 duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiştir [57]. Prospektif çalışmaların bir meta-analizi (MA) [54], düşük doz BT'nin %93 duyarlılık (95% CI: 91.5-94.4), ve %96.6 özgüllük (95% CI: 95.1-97.7%) ile ürolitiazis tanısı koyduğunu göstermiştir. Dual enerjili BT, ürik asit içeren taşları kalsiyum içeren taşlardan ayırt edebilir [58, 59].

Kanıtların özeti	KD
Akut yan ağrısı olan hastalarda taş tanısını doğrulamak için kontrastsız BT kullanılır ve IVU'den üstündür.	1a
BT ile toplayıcı sistemin 3D rekonstrüksiyonu, taş yoğunluğu ve cilt taş mesafesinin ölçümünü sağlar.	2a

Öneriler	ÖG
Ateş veya soliter böbrek varlığında ve tanıda şüphe varsa acil görüntüleme endikedir.	Güçlü
Başlangıçta yapılan USG ile değerlendirmeyi takiben, akut yan ağrısı olan hastalarda taş tanısını doğrulamak için kontrastsız BT kullanılmalıdır.	Güçlü
Eğer taş için girişim planlanıyorsa ve toplayıcı sistem anatomisinin değerlendirilmesi gerekiyorsa kontrastlı bir çalışma yapılmalıdır.	Güçlü

*3.3.2 **Tanısal ve metabolizma ile ilişkili değerlendirme***

Görüntülemenin yanı sıra, üriner taşı olan her acil hastada, idrar ve kan testlerinin kısa bir biyokimyasal analizine ihtiyaç duyulur. Bu noktada taş oluşumu açısından yüksek ve düşük riskli hastalar arasında ayrım yapılmamaktadır.

3.3.2.1 Temel labaratuar analizi- acil olmayan ürolitiyazis hastaları

Biyokimyasal çalışmalar tüm taş hastaları için benzerdir. Ancak herhangi bir müdahale planlanmamışsa sodyum, potasyum, c-reaktif protein (CRP) ve koagülasyon faktörleri tetkikleri yapılmayabilir. Sadece taş nüksü açısından yüksek risk taşıyan hastalar daha spesifik bir analitik programa tabi tutulmalıdır [19]. Taşa özgü metabolik değerlendirme 4. bölümde anlatılmıştır.

Taşları teşhis etmenin en kolay yöntemi, bölüm 3.3.2.3.'te listelendiği gibi onaylanmış bir yöntem kullanılarak taşın analizidir. Mineral bileşeni bilindiğinde, potansiyel bir metabolik bozukluk tanımlanabilir.

3.3.2.2 Taş bileşeninin analizi

İlk kez taş gelişen tüm hastalarda taş analizi yapılmalıdır

Klinik uygulamada, aşağıdaki durumlarda taş analizinin tekrarlanması gereklidir:

- Farmakolojik önleyici tedavi altında nüks;
- Girişimsel tedavi ile taşların tam olarak temizlenmesinden sonra erken nüks;
- Uzun bir taşsızlık döneminden sonra geç nüks [60, 61].

Hastalara taş analizi için idrarını filtrelemeleri söylenmelidir. Taş geçişi ve normal böbrek fonksiyonunun varlığı doğrulanmalıdır.

Tercih edilen analitik prosedür, infrared spektroskopisi (IRS) veya X-şını difraksiyonudur (XRD) [62-64]. Polarizasyon mikroskopisi ile de eşdeğer sonuçlar elde edilebilir. Kimyasal analizlerin eskimiş tetkikler olduğu kabul edilir [62, 65].

3.3.2.3 Laboratuvar incelemeri ve taş analizi için öneriler [19, 25, 66, 67]

Öneriler	ÖG
İdrar	
Spot idrar örneğinde dipstick testi: • Eritrositler; • Lökositler; • Nitritler; • Yaklaşık idrar ph'ı; • İdrar mikroskopisi ve/veya kültürü.	Zayıf
Kan	
Serum örneği: • Kreatin; • Ürik Asit; • (Iyonize) Kalsiyum; • Sodyum; • Potasyum; • Kan Hücre Sayımı; • C-Reaktif Protein.	Güçlü

Girişimsel müdahale olasılığı varsa veya planlanıyorsa koagülasyon testi (PT ve INR) yapın.	Güçlü
İlk kez taş gelişen hastalarda valide edilmiş bir yöntemle (X-Ray difraksiyon veya İnfrared spektroskopi) taş analizi yapın.	Güçlü
Aşağıdaki durumlarla başvuran hastalarda taş analizini tekrarlayın:	Güçlü

*3.3.3 **Özel gruplar ve koşullarda tanısal değerlendirme***

3.3.3.1 Hamilelik sırasında tanısal amaçlı görüntüleme

Hamilelik sırasında radyasyona maruziyeti, stokastik olmayan (teratogenez) veya stokastik (karsinogenez, mutagenez) etkilere neden olabilir. Teratojenik etkiler artan dozla birlikte kümülatif olarak artar ve bir eşik doz gerektirir. (< 50 mGy güvenli kabul edilir) ve gebelik yaşına bağlıdır (8. haftadan önce ve 23. Haftadan sonra minimum risk). Karsinojenez (< 10 mGy dozlar bile risk oluşturur) ve mutajenez (500-1000 mGy dozlar gereklidir, yaygın radyografik araştırmalardaki dozların çok üzerindedir) artan dozla kötüleşir ancak doz eşiği gerektirmez ve gebelik yaşından bağımsızdır [68].

Gebelerde rutin olarak tekrarlanması gereken bir görüntüleme yöntemi yoktur. Bilimsel topluluklar ve kuruluşlar, USG [69], X-ray görüntüleme [70, 71] ve MRI'ın [72, 73] belirtildiği şekilde ve gerektiğinde [74-80] kullanıldığında tanısal değerlendirmenin güvenli olduğundan hemfikirdir.

Eğer prosedür açıkça belirtilmişse ve bunu yapmak tıbbi bakımını etkileyecekse hamile bir kadından radyografik görüntülemelerden kaçınılmamalıdır. Fetus tarafından absorbe edilen doz 0,5 mGY'den fazla olacaksa araştırmanın genellikle gerekçelendirilmesi tavsiye edilir.

Ultrason (gerektiğinde, dolu mesane ile renal rezistif indeks ve transvajinal /transabdominal US'deki değişiklikleri kullanarak), renal kolikten şüphenilen gebe hastaların değerlendirilmesinde birincil radyolojik tanı aracı haline gelmiştir. Bununla birlikte gebelikteki normal fizyolojik değişiklikler üreteral obstriksiyonu taklit edebilir [76-78].

Manyetik rezonans görüntüleme, üriner sistem obstrüksiyonu seviyesini belirlemek ve taşları bir dolum defekti olarak gözlemleyebilmek için ikinci basamak bir seçenek olarak kullanılabilir [74, 72]. Gebelikte 3 tesla (T) MRG değerlendirilemediği için şu anda 1.5T kullanımı önerilmektedir [75, 80]. Embriyo üzerinde toksik etkilerden kaçınmak için gebelikte gadolinium kullanımı rutin olarak önerilmemektedir [76].

Hamilelik sırasında ürolitiyazisin tespiti için, düşük doz BT, MRG (%80) ve US(%77) ile karşılaştırıldığında daha yüksek pozitif prediktif değer (95.8%) ile ilişkilidir. White ve arkadaşlarına göre, düşük doz BT, üreteroskopi gibi olumsuz müdahaleri önleyebilen gelişmiş tanısal doğruluk sunar [81]. Düşük doz BT protokolleri radyosyana maruziyetini azaltsa da, günümüzde kullanımında hamile kadınlarda son seçenek olarak önerilmektedir [76].

Kanıtların özeti	**KD**
Gebe kadınlarda görüntüleme için US ve MRG'ı destekleyen yalnızca düşük seviyeli veriler mevcuttur.	3

Öneriler	**ÖG**
Gebe kadınlarda tercih edilen görüntüleme yöntemi olarak ultrason kullanın.	Güçlü
Gebe kadınlarda ikinci basamak görüntüleme yöntemi olarak MRG kullanın.	Güçlü
Gebe kadınlarda son seçenek olarak düşük doz BT kullanın.	Güçlü

3.3.3.2 Çocuklarda tanısal görüntüleme

Üriner taşları olan çocuklarda taşların tekrarlama riski yüksektir; bu nedenle, geçerli bir taş analizide dahil olmak üzere yüksek riskli hastalar için uygulanan standart tanı prosedürleri uygulanır (bölüm 3.1.3 ve bölüm 4). Taş oluşumunu kolaylaştıran en yaygın metabolik olmayan bozukluklar vezikoüreteral reflü (VUR), UPJ obstrüksiyonu, nörojenik mesane ve diğer işeme güçlükleridir.

Çocuklarda ürolitiyazis teşhisi için tanı prosedürleri seçilirken, bu hastaların koopere olamayabilecekleri, anestezi ihtiyacı olabileceği ve iyonize radyasyona duyarlı olabilecekleri unutulmamalıdır. Yine, ALARA (As Low As Reasonably Achievable) ilkesine uyulmalıdır [83-85].

Ultrason

Ulltrason çocuklarda birincil görüntüleme tekniğidir [86]. Avantajları radyasyon olmaması ve anestezi gerektirmemesidir. Görüntüleme hem üreterlerin distal kısmı ve dolu mesaneyi hem de üst üreteri içermelidir

[87-91]. Renkli Doppler USG, obstrüksiyonun derecesini [89] gösteren; üreter jetindeki farklılıkları [88] ve her iki böbreğin arterlerinde rezistif indeksinde farklılıkları gösterir. Bununla birlikte, USG, çocukların > 40%'ında [90-93] taşları tanımlayamamakta ve böbrek fonksiyonu hakkında sınırlı bilgi sağlamaktadır.

Direkt üriner grafisi
Direkt üriner sistem grafisi, taşları ve radyopasitelerini tanımlamaya yardımcı olabilir ve takibi kolaylaştırır.

İntravenöz ürografi
IVU için radyasyon dozu, voiding sistoüretrografi (0.33 mSV) ile karşılaştırılabilir düzeydedir. [94]. Bununla birlikte, kontrast madde enjeksiyonuna duyulan ihtiyaç önemli bir dezavantajdır.

Kontrastsız bilgisayarlı tomografi
Son zamanlardaki düşük dozlu BT protokellerinin radyasyon maruziyetini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir [51, 95, 96]. Çocuklarda, taşların sadece %5'i kontrastsız BT tarafından tespit edilemez [88, 96, 97]. Modern yüksek hızlı BT ekipmanlarla nadiren sedasyon ve anestezi gerekir.

Manyetik rezonans ürografisi
Manyetik rezonans ürografi (MRU) idrar taşlarını tespit etmek için kullanılmaz. Ancak üriner toplayıcı sistem, üreterdeki obstrüksiyon veya darlığın yeri ve renal parankim morfolojisi hakkında ayrıntılı anatomik bilgi sağlar [98].

3.3.3.2.1 Çocuklarda tanısal görüntüleme için kanıt ve önerilerin özeti

Kanıtların özeti	**KD**
Çocuklarda taştan şüphelenildiği zaman ilk basamak görüntüleme yöntemi olarak ultrason kullanılmalıdır. USG böbrekleri, dolu mesaneyi ve böbreğe komşu üreterleri de kapsamalıdır.	2b
Ultrason gerekli bilgiyi sağlamazsa, DÜSG (veya düşük doz kontrastsız BT) alternatif bir tekniktir.	2b

Öneriler	**ÖG**
Tüm çocuk hastalarda taş analizine dayanan tam bir metabolik değerlendirme yapın.	Güçlü
Taş tipinin belirlenmesi için analiz amacıyla taş materyali toplayın.	Güçlü
Çocuklarda taştan şüphelenildiği zaman ilk basamak görüntüleme yöntemi olarak ultrason kullanın; ultrason, böbrekleri, dolu mesaneyi ve üreterleri kapsamalıdır.	Güçlü
Ultrason gerekli bilgiyi sağlamazsa, DÜSG (veya düşük doz kontrastsız BT) çekin.	Güçlü

3.4 Hastalık yönetimi

3.4.1 Renal kolik

Ağrının giderilmesi
Non steroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ) ve parasetemol, akut renal kolikli hastalarda etkilidir [99] ve opioidlerden daha iyi analjezik etkinliğe sahiptir. İbuprofen, ketorolak ile karşılaştırıldığında, benzer bir yan etki profili ile renal koliğin neden olduğu ağrının kontrolünde daha hızlı etki eden bir ilaçtır [101].

Ağrı kesici özelliği açısından intramüsküler (i.m) diklofenak, intravenöz (i.v) ibuprofen ve i.v ketorolak ile karşılaştırıldığında daha iyidir; bununla birlikte sonuçların bildirilme şekli nedeniyle herhangi bir tavsiye verilmemektedir [102]. NSAİİ'lara antispazmodik eklenmesi daha iyi ağrı kontrolü sağlamaz. NSAİİ alan hastaların kısa zamanda daha fazla analjezi gereksinimi olma olasılığı düşüktür. Diklofenak ve İbuprofen kullanımının major korener olayları artırdığı göz önünde bulundurulmalıdır [99,100]. Diklofenak konjestif kalp yetmezliği (New York Heart Associatioon II-IV), iskemik kalp hastalığı ve periferik arteriyel ve serebrovasküler hastalığı olan hastalarda kontrendikedir. Kardiyovasküler olaylar için önemli risk faktörü olan hastalar, ancak dikkatli bir değerlendirmeden sonra diklofenak ile tedavi edilmelidir. Doz ve süre ile riskler arttığından, etkili olan en düşük doz, en kısa tedavi süreci için kullanılmalıdır [103, 104].

Opioidler, özellikle petidin, NSAİİ'lara kıyasla yüksek oranda kusma ile ilişkilidir ve ek analjezi gereksinimi olasılığı daha yüksektir [99, 105]. Bir opioid kullanılacaksa petidin olmaması önerilir. Opioid olmayan ve NSAİİ olmayan diğer ilaç türlerine ilişkin veriler artmaktadır. Ketamin ve morfin kombinasyonu, tek başına morfine

kıyasla, morfin tüketiminin azalmasına, daha az ağrı, bulantı ve kusmaya neden olur [106-108]. Ketamin ve NSAİİ alan hastalarda, petidin uygulananlara göre daha az yan etki, daha iyi fonksiyonel durum ve ayrıca daha az analjezi gereksinimi ile ağrı skorlarında daha fazla azalma yaşanmıştır [109].Bununla birlikte, ketamin ile tek başına NSAİİ (ketorolak) karşılaştırıldığında, ketamin ile eşit etkinlik izlense de daha yüksek baş dönmesi, ajitasyon ve hipertansiyon oranları gözlenmiştir. [110]. İ.v lidokainin kullanımına ilişikin çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Akupunktur tek başına veya kombinasyon halinde renal kolikte etkili gibi görünmektedir, ancak sınırlı veri vardır [111, 112].

Tekrarlayan renal koliğin önlenmesi
Üreter taşlarının geçişinin kolaylaştırılması bölüm 3.4.9.'da tartışılmıştır. Spontan düşmesi beklenen üreter taşı olan hastalarda, NSAİİ tabletler ve suppozituarlar (örneğin dikofenak sodyum, 100-150 mg/gün, 3-10 gün) inflamasyonu ve tekrarlayan ağrı riskini azaltamaya yardımcı olabilir [113, 114]. Diklofenak, zaten azalmış böbrek fonksiyonu olan hastalarda böbrek fonksiyonunu etkileyebilse de, normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda fonksiyonel bir etkisi yoktur [115].

Hollingsworth ve ark. tarafından yapılan sistematik inceleme ve metaanalizde [116], ağrının azalması ikincil bir sonuç olarak ele alınmış ve medikal ekspulsif tedavinin üreter taşı olan hastalarda ağrı ataklarını azaltmada etkili göründüğü sonucuna varılmıştır.

Medikal olarak analjezi sağlanamıyorsa, drenaj, stent kullanımı, perkütan nefrostomi veya taş çıkarma endikedir [117].

3.4.1.1 Renal kolik tedavisi için kanıt ve önerilerin özeti

Kanıtların özeti	**KD**
Non-steroid antiinflamatuar ilaçlar renal kolik tedavisinde çok etkilidir ve opioidlerden üstündür.	1b
Şeçilmiş hastalarda semptomatik üreter taşları için birinci basamak tedavi olarak taşın çıkarılması uygun bir seçenektir.	1b

Öneriler	**ÖG**
İlk seçenek olarak NSAİİ ile başlayın; örneğin metimazol* (dipiron), alternatif olarak parasetamol veya kardiyovasküler risk faktörlerine bağlı olarak diklofenak**, indometazin veya ibuprofen*** kullanın.	Güçlü
Opioidleri (hidromorfin, pentazosin veya tramadol) ikinci bir seçenek olarak önerin.	Zayıf
Analjezik tedaviye dirençli kolik ağrı durumunda renal dekompresyon veya üreteroskopik taş çıkarılmasını önerin.	Güçlü

**Maksimum oral tek doz 1000 mg, toplam günlük doz 5000 mg'a kadar önerilmektedir, gebeliğin son üç ayında önerilmez [118].*
*** Renal fonksiyonu azalmış hastalarda glomerüler filtrasyon hızını (GFR) etkiler.*
**** Renal kolik sonrası tekrarlayan ağrıya karşı önerilir*

3.4.2 ***Sepsis ve/veya anürik obstrükte böbrekte yönetim***
İdrar yolu enfeksiyonu (İYE) ve/veya anüri belirtileri olan obstrükte böbrek ürolojik bir acil durumdur. Taşa bağlı, tek taraflı veya iki taraflı renal obstüksiyona sekonder enfekte hidronefrozda daha fazla komplikasyonu önlemek için acil dekompresyon sıklıkla gereklidir.

Dekompresyon
Şu anda, obstrükte toplayıcı sistemlerin acil dekompresyonu için iki seçenek vardır:
- Kalıcı üreter stentinin yerleştirilmesi;
- Perkütan nefrostomi tüpü yerleştirilmesi.

Enfekte hidronefrozun primer tedavisi için perkütan nefrostominin retrograd stentleme üzerindeki üstünlüğünü destekleyen çok az kanıt vardır. Üreteral stentlemenin perkütan nefrostomiden daha fazla komplikasyona neden olduğunu gösteren kaliteli kanıt yoktur [119, 120].

Sadece bir randomize kontrollü çalışma [121] akut enfekte hidronefrozun dekompresyonunun farklı modalitelerini karşılaştırmıştır. Perkütan nefrostomi yerleştirmenin komplikasyonları tutarlı bir şekilde bildirilmiştir, ancak üreteral stent yerleştirilmesinin komplikasyonları daha az tanımlanmıştır [119]. Tam bir antimikrobiyal tedavi sürecinin ardından enfeksiyon temizlenene kadar definitif taş çıkarılması ertelenmelidir. Daha küçük bir RKÇ, uygun bir antibiyotik rejimi le birlikte üreteroskopik taş çıkarmanın uygulanabilirliğini göstermiştir; ancak daha uzun hastanede kalış ve daha yüksek analjezik gereksinimine neden olmuştur [122].

Diğer önlemler
Obstrükte ve enfekte üriner toplayıcı sistemin acil dekompresyonunu takiben, kültür-antibiyogram duyarlılık testi için hem idrar hem de kan örnekleri alınmalı ve hemen sonra antibiyotikler başlanmalı veya testten önce başlatılmışsa devam ettirilmelidir. Antibiyotik rejimi kültür-antibiyogram sonuçlarının ışığında yeniden değerlendirilmelidir. Klinik olarak kabul görmesine rağmen, ikinci bir antibiyogram testinin tedavi sonucu üzerine etkisi henüz değerlendirilmemiştir. Yoğun bakım gereksinimi olabilir [123].

3.4.2.1 Sepsis ve anüri yönetimi için kanıtların ve önerilerin özeti

Kanıtların özeti	**KD**
Renal toplayıcı sistemin dekompresyonu için üreteral stentler ve perkütan nefrostomi katateri eşit derecede etkilidir.	1b

Öneriler	**ÖG**
Obstrükte eden taşa bağlı oluşan sepsiste, perkütan drenaj veya üreteral stent takılarak toplayıcı sistemin basıncını acilen azaltılmalıdır. (dekomprasyon)	Güçlü
Taşın kesin tedavisi sepsis durumu iyileşene kadar erteleyin.	Güçlü
Dekompresyon sonrası antibiyogram için (tekrar) idrar örneği toplayın.	Güçlü
Acilen antibiyotiklere başlayın (+ gerekirse yoğun bakım).	Güçlü
Antibiyotik tedavisini antibiyogram bulgularına göre tekrar değerlendirin.	Güçlü

3.4.3 ***Medikal ekspulsif tedavi***
MET için alfa blokerler, kalsiyum kanal inhibitörleri ve fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri (PDE5i) dahil olmak üzere çeşitli ilaç sınıfları kullanılmaktadır [124-127]. Endikasyon dışı olmasına rağmen, MA'lerde MET'de alfa blokerlerin birtakım etkileri gösterilmiştir [128-130]. Bununla birlikte, bu çalışmalar ile birkaç iyi tasarlanmış, çok merkezli, plasebo kontrollü, çift kör randomize çalışma arasında alfa bloker kullanımının sınırlı ve hiç fayda sağlamadığını gösteren, bunun yanı sıra, > 5 mm distal üreter taşları için bazı avantajlar sağladığını gösteren çelişkili kanıtlar vardır [131-135]. Sınırlı sayıda hasta ile yapılan çalışmalara dayanarak [127,128,136,137], MET'de PDE5i veya kortikosteroidlerin alfa blokerlerle kombinasyon halinde kullanımına ilişkin herhangi bir öneri yapılamaz. Kurul, alfa blokerlerin kullanıldığı MET'in distal üreter taşları >5 mm olan ve konservatif tedaviye uygun hastaların tedavisinde etkili göründüğü sonucuna varmıştır. Özel durumlarda medikal ekspulsif tedavi, ilgili bölümlerde ele alınmaktadır**.**

3.4.3.1 Medikal ekspulsif tedavi için kanıt ve önerilerin özeti

Kanıtların özeti	**KD**
Konservatif tedaviye uygun üreter taşı olan hastaları tedavi etmek için medikal ekspulsif tedavi etkili görünmektedir. En çok fayda 5 mm'den büyük (distal) üreter taşı olanlar hastalarda görülür.	1a
PDE5 inhibitörleri veya kortikosteroidlerin alfa blokerlerle kombinasyonunun, standart tedaviye ek fayda sağladığını destekleyen yeterli kanıt yoktur.	2a
Alfa blokerler 5 mm'den büyük distal üreter taşlarında spontan pasaj oranlarını arttırır.	1a
Alfa blokerlerin bir sınıf etkisi gösterilmiştir.	1a

Öneriler	**ÖG**
5 mm'den büyük (distal) üreter taşlarında tedavi seçeneklerinden biri olarak medikal ekspulsif tedavi için alfa blokerleri göz önünde bulundurun.	Güçlü

3.4.4 ***Kemoliz***
Perkutan irrigasyon kemolizi
Perkütan kemoliz günümüzde pratik nedenlerden dolayı nadiren kullanılmaktadır. Perkütan irrigasyon kemolizi, enfeksiyon taşları için ve teorik olarak ürik asit taşları için bir seçenek olabilir. Strüvit taşlarının çözünmesi için, Suby'nin G çözeltisi (%10 hemiacidrin; ph 3.5-4) kullanılabilir. Yöntem, vaka serilerinde ve literatür taramalarında açıklanmıştır [138-140].

Oral kemoliz
Ürik asitten oluşan, ancak sodyum ve amonyum ürat taşlarından oluşmayan taşlar oral kemoliz ile çözülebilir. Önceki taş analizi, taş bileşimi hakkında bilgi sağlayabilir. İdrar ph ölçümü ve X-ışını özellikleri taş tipi hakkında bilgi sağlayabilir.

Oral kemolitoliz, alkali sitrat veya sodyum bikarbonat uygulamasıyla idrarın alkalizasyonuna dayanır. İdrar pH'ı 7.0-7.2'ye ayarlanmalıdır. Kemoliz, daha yüksek bir pH'ta daha etkilidir, ancak bu kalsiyum fosfat taşı oluşumuna neden olabilir. Hastaların idrarlarının pH'ını kendi kendine takip ederek alkalileştirici ilaç dozunu ayarlamaları gerekecektir. Onlarca yıldır kullanılmakta olan bu terapi için hiçbir RKÇ mevcut değildir. Rodman ve arkadaşları [141] klinik kullanım ilkelerini gözden geçirdi ve klinik kullanımına rehberlik etti; Becker ve arkdaaşları tarafından 2007'de [142] ve Elsawy ve arkadaşları tarafından 2019'da [143] desteklendi. Tedavi sırasında radyolüsent taşların izlenmesinde USG etkili olabilir; ancak tekrar kontrastsız BT gerekli olabilir [141, 142].

Toplayıcı sistemin ürik asit taşı ile obstrüksiyonu durumunda, üriner drenaj ile kombinasyon halinde oral kemoliz endikedir [144]. Tamsulosin ile alkalizasyon kombinasyonu, > 5 mm taşlar için bir RKÇ'da gösterildiği gibi distal üreteral ürik asit taşlarının spontan pasaj sıklığını artırabilir [144]. Şok dalgası litotripsi (SWL) sonuçları iyileştirmeye yardımcı olabilir, ancak bu konuda kanıtlar zayıftır [145].

3.4.4.1 Kemoliz için kanıt ve önerilerin özeti

Kanıtların özeti	**KD**
Strüvit taşlarının irrigasyon ile kemolizi sınırlı klinik durumlarda kullanılmıştır.	3
5 mm'den büyük ürik asit taşlarının kemolizi idrar ph 7,0'nin üzerinde olacak şekilde oral alkalinizasyon ile sağlanabilir.	3
Özellikle 8 mm'den büyük obstrükte ürik asit taşları için oral kemoliz ile tamsulosin kombinasyonu her iki tedavinin de tek başına kullanılmasından daha etkilidir.	1b

Öneriler (ürik asit taşlarının oral kemolizi)	**ÖG**
İdrar ph'ındaki değişiklikler bu tür ilaç tedavisinin doğrudan bir sonucu olduğu için hastayı; idrar ph'ını dipstick testi ile nasıl izleyeceği ve idrar ph'ına göre alkalileştirici ilaç dozunu nasıl değiştireceği hakkında bilgilendirin.	Güçlü
Ürik asit taşları için oral kemoliz sırasında ve sonrasında hastaları dikkatlece izleyin.	Güçlü
Üreter (daha büyük) taşları olan hastalarda oral kemoliz ile tamsulosini kombine edin. (Aktif müdahale endike değilse)	Zayıf

*3.4.5 **Ekstrakorporeal şok dalga litotripsi (ESWL)***

SWL'nin başarısı, litotriptörün etkinliğine ve aşağıdaki faktörlere bağlıdır:

- Taşların büyüklüğü, yeri (üreter, pelvik ve kaliksiyel) ve bileşimi (sertliği) (Bölüm 3.4.9.3);
- Hastanın yapısı (Bölüm 3.4.10.3);
- SWL performansı (en iyi uygulama, aşağıya bakınız).

Bu faktörlerden her biri, SWL'nin yeniden tedavi oranını ve nihai sonucunu önemli ölçüde etkiler.

En iyi klinik uygulama
Stentleme
SWL'den önce stentlerin rutin kullanımı, taşsızlık oranlarını iyileştirmez veya yardımcı tedavilerin sayısını azaltmaz. Bununla birlikte, taş yolu oluşumunu azaltabilir [146-149].

Kalp pili
Kalp pili olan hastalar, uygun teknik önlemlerin alınması koşuluyla SWL ile tedavi edilebilir. İmplante kardiyoverter defibratörleri olan hastalar özel dikkatle yönetilmelidir (SWL tedavisi sırasında geçici olarak yeniden programlanan ateşleme modu). Ancak yeni nesil litotripterlerde bu gerekli olmayabilir [150].

Şok dalga hızı
Şok dalgası frekansı 120'den 60-90 şok dalga/dk'ya düşürmek taşsızlık oranlarını iyileştirir [151-159]. Ultra yavaş frekans 30 şok dalgası/dk taşsızlık oranını artırabilir [160]. Doku hasarı şok dalga frekansı ile artar [161-164].

Şok dalgalarının sayısı, enerji ayarı ve tekrarlanan tedavi seansları
Her seansta verilebilecek şok dalgalarının sayısı, litotriptör ve şok dalgası gücüne bağlıdır. Maksimum şok dalga sayısı konusunda fikir birliği yoktur [165]. SWL'yi kademeli güç ile daha düşük bir enerji ayarında baş-

latmak, tedavi sırasında [161] böbrek hasarını önleyen vazokonstrüksiyonu sağlayabilir [166-168]. Hayvan çalışmaları [169] ve prospektif randomize bir çalışma, kademeli güç ile kullanıldığında daha iyi taşsızlık oranları olduğunu (%96'yakarşı %72) göstermiştir, ancak kademeli güç kullanılıp kullanılmadığına bakılmaksızın SWL sonrası fragmantasyon veya komplikasyon kanıtı için hiçbir fark bulunmamıştır [171, 172].

Tekrarlanan SWL seansları arasında gerek duyulan aralıklar hakkında kesin bir veri yoktur. Bununla birlikte, klinik deneyimler tekrarlanan seansların mümkün olduğunu göstermektedir (üreter taşları için bir gün içinde) [173].

Ses bağlantısının iyileştirilmesi
Tedavi başlığının yastığı ile hastanın cildi arasındaki uygun bağlantı önemlidir. Kuplaj jelindeki defektler (hava cepleri) şok dalgalarının %99'unu saptırır [174]. Ultrason jeli, muhtemelen litotripsi bağlantı maddesi olarak kullanılan en yaygın maddedir [175].

Prosedürel kontrol
Tedavi sonuçları operatöre bağlıdır ve deneyimli klinisyenler daha iyi sonuçlar elde eder. İşlem sırasında, lokalizasyonun dikkatli bir şekilde görüntülenerek kontrol edilmesi sonuçların kalitesine katkıda bulunur [176].

Ağrı kontrolü
Ağrının neden olduğu hareketleri ve aşırı solunum hareketlerini sınırlamak için tedavi sırasında ağrının dikkatli kontrolü gereklidir [177-180].

Antibiyotik profilaksisi
SWL'den önce standart antibiyotik profilaksisi önerilmemektedir. Bununla birlikte, beklenen tedavilerden önce stent yerleştirilmesi durumunda ve artan bakteri yükünün varlığında profilaksi önerilir [67, 181, 182].

ESWL sonrası medikal tedavi
Çelişkili sonuçlara rağmen, çoğu RKÇ ve birkaç MA, atılımı hızlandırmak ve taşsızlık oranlarını artırmak için ek olarak üreter veya böbrek taşları için SWL'den sonra MET'yi desteklemektedir. Medikal ekspulsif tedavi ayrıca analjezik gereksinimleri azaltabilir [183-192].

Tedavi sonrası yönetim
Mekanik perküsyon ve diüretik tedavi, taşsızlık oranlarını önemli ölçüde iyileştirebilir ve SWL'den sonra taş geçişini hızlandırabilir [193-196]

Ekstrakorporeal şok dalga litotripsinin komplikasyonları
Perkütan nefrolitotomi (PNL) ve üreteroskopi (URS) ile karşılaştırıldığında, SWL [197-198] daha az genel komplikasyona neden olur (tablo 3.8). SWL ile hipertansiyon veya diyabet arasındaki ilişki belirsizdir. Yayınlanan veriler çelişkilidir; Bununla birlikte, SWL'nin uzun vadeli yan etkilere neden olabileceği hipotezini destekleyen hiçbir kanıt yoktur [199-205].

Tablo 3.8: Şok dalgası litotripsisine bağlı komplikasyonlar [196-210]

Komplikasyonlar			%	Referanslar
Taş parçaları ile ilgili	Taş yolu		4 – 7	[218-220]
	Rezidüel fragmanların yeniden büyümesi		21 – 59	[207, 208]
	Renal kolik		2 – 4	[209]
Enfeksiyon	Enfeksiyon dışı taşlarda bakteriüri		7.7 – 23	[207, 210]
	Sepsis		1 – 2.7	[207, 210]
Doku etkisi	Böbrek	Hematom, semptomatik	< 1	[211]
		Hematom, asemptomatik	4 – 19	[211]
	Kardiyovasküler	Disritmi	11 – 59	[207, 212]
		Morbid kardiyak olaylar	Vaka raporları	[207, 212]
	Gastrointestinal	Bağırsak perforasyonu	Vaka raporları	[213-215]
		Karaciğer, dalak hematomu	Vaka raporları	[206, 215-217]

3.4.5.1 SWL için kanıt ve önerilerin özeti

Kanıtların özeti	**KD**
Kademeli güç kullanımı böbrek hasarını önler.	1b
Klinik deneyimler tekrar seanslarının mümkün olduğunu göstermiştir (üreter taşları için bir gün içinde).	4
Optimal şok dalga frekansı 1.0 - 1.5 Hz'dir.	1a
Tedavi başlığının yastığı ile hastanın cildi arasındaki uygun bağlantı önemlidir.	2
Taşın dikkatli bir şekilde görüntüleme kontrolü ile lokalilazyon takibi sonuçların kalitesine katkıda bulunur.	2a
Tedavi sırasında ağrının dikkatli bir şekilde kontrol edilmesi; ağrıya bağlı hareketler ve artmış solunum hareketlerini sınırlamak için gereklidir.	1a
Stenti olan hastalarda, enfekte taş veya bakteriüri durumunda antibiyotik profilaksisi önerilir	1a

Öneri	**ÖG**
Şok dalgasının efektif olarak iletilmesinde çok önemli olduğu için kuplaj jelinin doğru kullanıldığından emin olun.	Güçlü
İşlem süresince dikkatli bir şekilde floroskopik ve/veya ultrasonografik izlemi devam ettirin.	Güçlü
Ağrıya bağlı hareketler ve artmış solunum hareketlerini sınırlayarak tedavi sonuçlarını iyileştirdiği için uygun analjezi kullanın.	Güçlü
Enfekte taş veya bakteriüri durumunda SWL'den öncesi antibiyotik verin.	Güçlü

*3.4.6 **Üreteroskopi (retrograd ve antegrad)***

Rijit üreteroskoplar için mevcut standart, < 8 French (F) uç çapıdır. Rijit URS tüm üreter için kullanılabilir [199]. Bununla birlikte, teknik gelişmeler ve dijital üreteroskopların varlığı, üreterde fleksible üreteroksopların kullanımını da desteklemektedir [221].

Seçilmiş vakalarda üreter taşlarının perkütan antegrad yolla çıkarılması düşünülmelidir, örnek olarak büyük (> 15 mm), dilate toplayıcı sistemdeki anklave proksimal üreter taşlarında [222-224] veya üreter retrograde manipülasyona uygun olmadığında düşünülmelidir [224-228].

Böbrek taşları için üreteroskopi (RIRS)

Endoskop minyatürizasyonu, geliştirilmiş defleksiyon mekanizması, gelişmiş optik kalitesi ve araçlar ve tek kullanımlık malzemeler de dahil olmak üzere teknik gelişmeler hem böbrek hem de üreter taşları için URS kullanımının artmasına yol açmıştır. 2 cm'den büyük böbrek taşlarını ele alan yeni bir sistematik derlemede, 1.45 işlem/hasta ile %91'lik bir kümülatif taşsızlık oranı gösterdi; Komplikasyonların %4.5'i Clavien 3 [221, 229, 230] idi. Dijital üreteroskoplar, görüntü kalitesindeki iyileşme nedeniyle daha kısa operasyon süreleri sağlar. [229].

Doğrudan çıkarılamayan taşlar fragmente edilmelidir. Alt renal polde parçalanması gereken taşlara ulaşmak zorsa; taşların daha kolay erişilebilir bir kalikse yer değiştirmesine yardımcı olabilir [231].

Üreteroskopide en iyi klinik uygulama

Üst üriner sisteme erişim

Çoğu girişim genel anestezi altında yapılır, ancak lokal veya spinal anestezi de mümkündür [232 Distal üreter taşı olan kadın hastalar için intravenöz sedasyon uygundur [233]. Antegrad URS, büyük anklave proksimal üreter taşları için bir seçenektir. [222-224, 234]. Fleksible üreteroskop çapının azaltılması, potansiyel olarak gelişmiş üreteral erişim ile standart fleksibl üreteroskoplara benzer görünüm, defleksiyon ve manevra kabiliyeti sağlayabilir [235]. Disposible üreteroskoplar, reusable üreteroskoplara benzer güvenlik ve klinik etkinlik sağlar. Maliyet etkinliğine ilişkin endişeler devam etmektedir [236, 237].

Güvenlik durumu

Ameliyathanede floroskopik ekipman bulunmalıdır. Bazı gruplar URS'nin güvenlik-kılavuz teli kullanılmadan yapılabileceğini göstermiş olsa bile panel güvenlik kılavuz telinin yerleştirilmesini önerir [238-240]. Gerekirse balon ve plastik dilatörler bulunmalıdır.

Öncelikle rijit URS kulanılması, ardından uygulanan flexible URS için daha iyi bir görüş açısı sağlanmasına yardımcı olabilir. Üreteral erişim mümkün değilse, JJ stent yerleştirilmesi ve yedi ila on dört gün sonra bir URS yapılması bir alternatif bir çözümdür [241]. Aynı seans sırasında bilatarel URS, daha düşük taşsızlık oranları ve biraz daha yüksek genel komplikasyon oranları ile uygulanabilir. (çoğunlukla minör, Clavien 1 ve 2) [242,243].

Dik infindibular açı gibi anatomisi zor alt pol taşları RIRS başarısızlığına zemin hazırlar [244]. Uzamış ameliyat süreleri üreteroskopide artan komplikasyon oranlarıyla bağlantılıdır ve operasyon süresini 90 dakikanın altında tutmak için çaba gösterilmelidir [255].

Üreteral erişim kılfları

Farklı kalibrelerde (9 F'den büyük iç çap) mevcut olan hidrofilik kaplı üreter erişim kılıfları, ucu proksimal üreterde olacak şekilde (bir kılavuz tel aracılığıyla) yerleştirilebilir. Üreteral erişim kılıfları, üst üriner sisteme kolay, çoklu erişime izin verir ve bu nedenle URS'yi önemli ölçüde kolaylaştırır. Üreteral erişim kılıflarının kullanımı, sürekli bir çıkış yolu (continuous outflow) sağlayarak görüşü iyileştirir, intrarenal basıncı düşürür ve potansiyel olarak ameliyat süresini kısaltır [246, 247].

Üreteral erişim kılıflarının yerleştirilmesi üreter hasarına yol açabilir, kullanımdaki mevcut sistemlerde risk en düşüktür [248]. Uzun vadeli yan etkilere ilişkin veri bulunmamaktadır [248, 249]. Daha büyük kohort serileri, taşsızlık oranları ve üreter hasarında (yaklaşık %1.8 darlık oranları) hiçbir fark göstermezken, daha düşük postoperatif enfeksiyöz komplikasyonlar gösterdiler [250, 251]. Üreteral erişim kılıfının kullanımı güvenlidir ayrıca büyük ve çoklu böbrek taşları için veya uzun operasyon süresi bekleniyorsa yararlı olabilir [252].

Taş çıkarma

URS'nin amacı taşı tamamen çıkarmaktır. "Dust and go" stratejileri büyük (böbrek) taşların tedavisi ile sınırlı olmalıdır [253]. Taşlar endoskopik forseps veya basketlerle çıkarılabilir. Flexible URS için sadece nitinolden yapılmış basketler kullanılabilir [254].

İntrakorporeal litotripsi

En etkili litotripsi sistemi, şu anda URS ve fleksibl nefroskopi için optimum standart olan holmium: yttriyum-alüminyum-garnet (Ho:YAG) lazerdir (Bölüm 3.4.6), çünkü tüm taş türlerinde etkilidir [255, 256]. Düşük güçlü lazerlerle karşılaştırıldığında, yüksek güçlü lazer, klinik sonuçlarda bildirilen fark önemsiz olmasına rağmen işlem süresini kısaltır [257] (J Pnömatik ve ultrasonografik sistemler, rijit URS'de yüksek parçalanma etkinliği ile kullanılabilir [258, 259]). Bununla birlikte böbreğe taş migrasyonu, taşın proksimaline özel anti-migrasyon aletlerinin yerleştirilmesiyle önlenebilen yaygın bir sorundur [260]. Ho:YAG lazer litotripsisini takiben medikal ekspulsif tedavi taşsızlık oranını arttırır ve kolik atakları azaltır [261]. Taş hastalığı için Thulium fiber lazer (TFL) umut verici bir role sahiptir ve Ho:YAG lazer (holmium) ile karşılaştırılabilir görünen iyi klinik sonuçlar sunar. Ancak bu iki modalite arasında daha fazla karşılaştırmalı klinik çalışmaya ihtiyaç vardır [262, 263].

URS öncesi ve sonrası stentleme

URS öncesi rutin stent takılması gerekli değildir. Bununla birlikte, stentleme taşların üreteroskopik tedavisini kolaylaştırır, taşsızlık oranlarını iyileştirir ve intraoperatif komplikasyonları azaltır [264, 265].

Randomize prospektif çalışmalar, komplike olmayan URS'den (tam taş çıkarılması) sonra rutin stentlemenin gerekli olmadığını bulmuştur; stent takma, ameliyat sonrası daha yüksek morbidite ve maliyetlerle ilişkili olabilir [266-269]. Daha kısa kalış süresi (bir gün) ile bir üreter kateteri de benzer sonuçlarla kullanılabilir [270]

Stentler, komplikasyon riski yüksek olan hastalarda (örn. üreter travması, rezidüel fragmanlar, kanama, perforasyon, İYE veya gebelik) ve tüm şüpheli durumlarda acil stresli durumlardan kaçınmak için takılabilir. İdeal stentleme süresi bilinmemektedir. Çoğu ürolog, URS'den bir ila iki hafta sonrasını tercih eder. Alfa blokerler üreteral stentlerin morbiditesini azaltır ve tolere edilebilirliği artırır [271, 272]

Üreteroksopi öncesi ve sonrası medikal ekspulsif tedavi

URS öncesi medikal ekspulsif tedavi, intraoperatif üreteral dilatasyon riskini azaltabilir, üreter yaralanmasına karşı koruma sağlayabilir ve URS'den dört hafta sonra taşsızlık oranlarını artırabilir [273].

Ho:YAG lazer litotripsisini takiben medikal ekspulsif tedavi, fragmanların spontan geçişini hızlandırır ve kolik ataklarını azaltır [261].

Üreteroskopi komplikasyonları

URS sonrası genel komplikasyon oranı %9-25'tir [199, 274, 275]. Çoğu komplikasyon küçüktür ve müdahale gerektirmez. Ameliyat sonrası ürosepsis riskinin %5'e varan oranlarda olduğunu gösteren kanıtlar vardır. [276, 277]. Üreter avulsiyonu ve darlıklar nadirdir (< %1). Geçirilmiş perforasyonlar, ameliyat öncesi pozitif idrar kültürleri ve daha uzun ameliyat süresi, komplikasyonlar için en önemli risk faktörüdür [245, 278]. URS'yi takip eden enfeksiyöz komplikasyonlar; profilaktik antibiyotikler, stent kalış süresi ve prosedür süresinin sınırlandırılması, İYE'nin tanımlanması ve tedavisi, taş yükü fazla ve çoklu komorbiditesi olan hastalarda planlama yapılarak en aza indirilebilir [279].

Yüksek intrarenal basınç, URS komplikasyonlarına zemin hazırlar ve yüksek intrarenal basıncı azaltmak için önlemler alınmalıdır. Şu anda intraoperatif yüksek intrarenal basıncı ölçmenin kesin bir yolu yoktur [280].

3.4.6.1 Retrograd URS, RIRS ve antegrad üreteroskopi için kanıt ve önerilerin özeti

Kanıtların özeti	**KD**
Komplike olmayan URS'de işlem sonrası stent takılmasına gerek yoktur.	1a
URS'de (özellikle böbrek taşları için) pre-stentlemenin sonuçları iyileştirdiği gösterilmiştir.	1b
Alfa blokerler stentle ilgili semptom ve kolik ataklarını azaltabilir.	1a
Ho:YAG lazer litotripsiyi takiben medikal ekspulsif tedavi, fragmanların spontan pasajını hızlandırır, taşsızlık oranını arttırır ve kolik ataklarını azaltır.	1b
Fleksibl üreteroskopi için en etkili litotripsi sistemi Ho:YAG lazerdir.	2a
Rijit URS'de yüksek parçalama etkinliği nedeniyle pnömatik ve ultrasonik sistemler kullanılabilir.	2a
Seçilmiş vakalarda proksimal üreter taşlarının, perkütan yolla antegrad çıkarılması veya laparoskopik üreterolitotomi, retrograd üreteroskopiye uygun alternatiflerdir.	1b

Öneriler	**ÖG**
Flekibl üreteroskopi için holmiyum: ytriyum-alüminyum-garnet (Ho:YAG) lazer litotripsi kullanın.	Güçlü
Taş çıkarma işlemini yalnızca taşın direkt endoskopik görüntülenmesi altında yapın.	Güçlü
Komplike olmayan olgularda stent takmayın.	Güçlü
Ho:YAG lazer litotripsisinden sonra fragmanların pasajını hızlandırmak için ve stente bağlı irritatif semptomları olan hastalara medikal ekspulsif tedavi önerin.	Güçlü
Üreter taşlarında; SWL endike olmadığında veya başarısız olduğunda ve üst üriner sistem retrograd URS'ye uygun olmadığında taşların perkütan antegrad çıkarılmasını alternatif olarak kullanın.	Güçlü
Perkütan nefrolitotomi veya SWL'nin bir seçenek olmadığı durumlarda (2 cm'den büyük taşlar için bile) fleksibl URS kullanın. Ancak bu durumda takip prosedürü ve üreteral stent gereksinim riski daha yüksektir.	Güçlü

*3.4.7 **Perkütan nefrolitotomi***

Perkütan nefrolitotomi, büyük böbrek taşları için standart prosedür olmaya devam etmektedir. Farklı rijit ve fleksible endoskoplar mevcuttur ve seçim esas olarak cerrahın kendi tercihine dayanmaktadır. Standart akses traktı 24-30 F'dir. Daha küçük erişim kılıfları da mevcuttur. < 18 F başlangıçta pediatrik kullanım için tanımlandı, ancak şimdi yetişkin popülasyonda giderek daha fazla kullanılmaktadır [281, 282].

Kontrendikasyonlar

Antikoagülan tedavi alan hastalar ameliyat öncesi ve sonrası dikkatle izlenmelidir. PNL'den önce antikoagülan tedavi kesilmelidir [283].

Diğer önemli kontrendikasyonlar şunları içerir:

- Tedavi edilmemiş İYE;
- Muhtemel akses trakt alanında tümör;
- Potansiyel malign böbrek tümörü;
- Hamilelik (Bölüm 3.4.14.1).

En iyi klinik uygulama

İntrakorporeal litotripsi

PNL sırasında intrakorporeal litotripsi için çeşitli yöntemler mevcuttur. Ultrasonik ve pnömatik sistemler en yaygın olarak rijit nefroskopi için kullanılırken, lazer minyatürize edilmiş aletler için giderek daha fazla kullanılmaktadır [284]. Fleksible endoskoplar ile defleksiyonu sağlamak için lazer litotripsi gerektiğinden Ho:YAG lazer ile kullanımı standart hale gelmiştir.

Ameliyat öncesi görüntüleme

İşlem öncesi görüntüleme değerlendirmeleri bölüm 3.3.1.'de özetlenmiştir. Özellikle, böbreğin ve çevresindeki yapıların USG veya BT'si, planlanan perkütan traktta araya giren organlar (dalak, karaciğer, kalın bağırsak, plevra ve akciğer) hakkında bilgi sağlayabilir.

Hastanın pozisyonu
Hem pron hem de supin pozisyonlar eşit derecede güvenlidir, ancak supin pozisyon bazı avantajlar sağlar. Hastayı doğru konumlandırmak için uygun ekipmanların (skopi cihazları ve uygun bir ameliyat masası) olması gerekir. Çoğu çalışma, operasyon süresi açısından PNL'de supin pozisyonun avantajını gösteremez. Prone pozisyonu böbreğe perkütan giriş için daha fazla seçenek sunar ve bu nedenle üst pol veya çoklu girişler için tercih edilir [285, 286]. Ayrıca supin pozisyon, fleksible üreteroskop kullanılarak toplayıcı sisteme eş zamanlı retrograd erişim sağlar (ECIRS) [287].

Perkütan giriş
Floroskopi en yaygın intraoperatif görüntüleme yöntemi olmasına rağmen, USG (ek olarak)'nin kullanımı radyasyon maruziyetini azaltır [288-290]. Preoperatif BT veya intraoperatif USG, cilt ve böbrek arasındaki doku ve organların tanımlanmasına izin verir ve viseral yaralanma insidansını azaltır. Perkütan kaliks girişi, eş seanslı fleksible URS kullanılarak doğrudan görüntüleme altında yapılabilir [289, 291,292].

Dilatasyon
Perkütan akses traktının dilatasyonu metalik dilatörler, tek (seri) dilatörler veya balon dilatatör kullanılarak sağlanabilir. PNL sırasında, etkinlik ve güvenlik farklı dilatasyon yöntemleri için benzerdir [293]. Tek aşamalı dilatasyonun diğer yöntemler kadar etkili olduğunu ve USG'nin sadece dilatasyon için kullanılabileceğini gösteren makaleler olmasına rağmen, sonuçlardaki büyük farklılıklar muhtemelen kullanılan teknolojiden çok cerrah deneyimiyle ilişkilidir. [293, 294].

Enstrüman seçimi
Kurul böbrek taşlarının çıkarılması için daha küçük boyutlu enstrümanlar (< 22 F, mini-PNL) kullanılarak yapılan PNL sonuçlarını değerlendiren sistematik bir inceleme gerçekleştirmiştir. [282]. Taşsızlık oranları mini ve standart PNL prosedürlerinde benzerdi. Küçük aletlerle yapılan prosedürler önemli ölçüde daha düşük kan kaybı ile ilişkili bulunmuş, ancak prosedürün süresinin önemli ölçüde daha uzun olduğu saptanmıştır. Diğer komplikasyonlarda anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bununla birlikte kanıtların kalitesi zayıftı ve sadece iki RKÇ içermekteydi, kalan çalışmaların çoğu tek kollu vaka serileriydi. Ayrıca, kullanılan trakt boyutları ve tedavi edilen taş türleri heterojendi; bu nedenle bias ve yanlılık riski yüksekti. PNL sırasında böbrek içi basıncı azaltmak ve taşsızlık oranı artırmak için aspirasyonun kullanıldığına dair bazı kanıtlar vardır [295].

Nefrostomi ve stentler
PNL prosedürünün sonunda nefrostomi tüpü yerleştirilip yerleştirilmeyeceğine dair karar, aşağıda belirtilenler de dahil olmak üzere çeşitli faktörlere bağlıdır:
- Rezidüel taşların varlığı;
- Second-look olasılığı;
- Önemli oranda intraoperatif kan kaybı;
- İdrar ekstravazasyonu;
- Üreter obstrüksiyonu;
- Enfekte taşlara bağlı potansiyel kalıcı bakteriüri;
- Soliter böbrek;
- Kanama diatezi;
- Perkütan kemolitoliz planı.

Küçük çaplı nefrostomilerin postoperatif ağrı açısından avantajları olduğu görülmektedir [282,296,297]. Tüpsüz PNL, nefrostomi kateteri olmadan gerçekleştirilir. Nefrostomi kateteri ve üreter stentinin yerleştirilmediği prosedür tüpsüz PNL olarak bilinir [298]. Komplike olmayan vakalarda, hastanede kalış süresinin daha kısa olmasını sağlar ve herhangi bir dezavantajı bildirilmemiştir [299].

Perkütan nefrolitotomi komplikasyonları
Yaklaşık 12.000 hastanın incelendiği sistematik bir derlemede, PNL ile ilişkili komplikasyonların insidansı; ateş % 10.8, transfüzyon gereksinimi % 7, torasik komplikasyon % 1.5, sepsis %0.5, organ hasarı %0.4, embolizasyon % 0.4, ürinom ve ölüm %0.05 olarak bildirilmiştir [300].

Perioperatif ateş, ameliyat öncesi steril kültür ve perioperatif antibiyotik profilaksisine rağmen ortaya çıkabilir, çünkü böbrek taşlarının kendileri de enfeksiyon kaynağı olabilir. Bu nedenle intraoperatif renal taş kültürü postoperatif antibiyotiklerin seçiminde yardımcı olabilir [301, 302]. İntraoperatif irrigasyon basıncının 30 mmHg'dan düşük olması ve postoperatif üriner drenajın sağlanması postoperatif sepsisin önlenmesinde önemli faktörler olabilir [303]. PNL sonrası kanama, nefrostomi tüpünün kısa bir süre kapatılmasıyla tedavi edilebilir. Şiddetli kanma durumlarında super-selektif arter embolizasyonu gerekli olabilir.

Yüksek intrarenal basınç PNL komplikasyonlarına zemin hazırlar ve intrarenal basıncı azaltmak için önlemler alınmalıdır. Günümüzde intraoperatif intrarenal basıncı ölçmenin kesin bir yolu yoktur [280].

3.4.7.1 Endoürolojik tekniklerle böbrek taşının çıkarılmasında kanıt ve önerilerin özeti

Kanıtların özeti	**KD**
Böbreğin USG veya BT ile görüntülenmesi planlanan perkütan trakttaki araya giren organlar hakkında bilgi sağlayabilir (dalak, karaciğer, kalın bağırsak, plevra ve akciğer).	1a
Hem prone hem de supin pozisyonlar eşit derecede güvenlidir, ayrıca operasyon süresi ve taşsızlık oranlarında birbirleri üzerine kanıtlanmış bir avantajları yoktur.	1a
Küçük boyutlu enstrüman kullanılarak yapılan perkütan nefrolitotomi, daha az miktarda kan kaybı ve daha uzun operasyon süresi ile ilişkidir. Taşsızlık oranları ve diğer komplikasyonlarda anlamlı bir farklılık yoktur.	1a
Komplike olmayan olgularda tüpsüz PNL, komplikasyon oranında artışa neden olmaksızın daha kısa hastanede kalış süresi sağlar.	1a

Öneriler	**ÖG**
Böbrek taşına güvenli erişim sağlamak için taşın ve toplayıcı sistem anatomisinin kapsamlı değerlendirilmesi amacıyla mümkünse işlem öncesi kontrast madde içeren görüntüleme veya işleme başlarken retrograd olarak görüntüleme yapın.	Güçlü
Komplike olmayan vakalarda tüpsüz (nefrotomi kateteri olmadan) veya total tüpsüz (hem nefrotomi kateteri hem de üreteral stent olmadan) perkütan nefrolitotomi prosedürü uygulayın.	Güçlü

*3.4.8 **Taş çıkarılmasında genel öneri ve önlemler***

3.4.8.1 Antibiyotik tedavisi

Taş çıkarılması planlanıyorsa idrar yolu enfeksiyonları her zaman tedavi edilmelidir. Klinik olarak anlamlı enfeksiyon ve obstrüksiyonu olan hastalarda, cerrahi tedaviye başlamadan birkaç gün önce drenaj yapılmalıdır. Tedaviden önce idrar kültürü veya idrar mikroskopisi yapılmalıdır [304].

Perioperatif antibiyotik profilaksisi

URS ve perkütan olarak taş çıkarılması sonrası enfeksiyonun önlenmesi için net bir kanıt bulunmamaktadır [279, 305]. PNL uygulanan hastaların geniş bir veri tabanının gözden geçirilmesinde, başlangıç idrar kültürü steril olan hastalarda, antibiyotik profilaksisinin postoperatif ateş ve diğer komplikasyonların oranını önemli ölçüde azalttığı bulunmuştur [306]. Tek doz antibiyoterapi uygulaması yeterli bulunmuştur [307]. Preoperatif profilaktik antibiyotikler, anestezi öncesi tek doz uygulamaya göre postoperatif sepsis (OR: 0.31, % 95 CI: 0.20-0.50; P < 0.00001) ve ateşi (OR: 0.26, % 95 CI: 0.14– 0.48; P < 0.0001) anlamlı derecede azaltmıştır [301].

Öneriler	**ÖG**
Herhangi bir tedavi planlamadan önce idrar kültürü alın veya idrar mikroskopisi yapın.	Güçlü
Taş çıkartılması öncesinde idrar yolu enfeksiyonlarını dışlayın veya tedavi edin.	Güçlü
Endoürolojik girişim yapılacak tüm hastalara perioperatif antibiyotik profilaksisi önerin.	Güçlü

3.4.8.2 Antitrombotik tedavi ve taş tedavisi

Kanama bozukluğu olan veya antitrombotik tedavi alan hastalar, taş tedavisine karar vermeden önce uygun terapötik önlemler için iç hastalıkları uzmanına yönlendirilmelidir [308-312]. Kontrolsüz kanama bozukluğu olan hastalarda, aşağıdaki uygulamalar kanama veya perinefrik hematom için risk oluşturur. (yüksek riskli prosedürler):

- SWL (antikoagülan/antitrombotik ilaç kullanımı sırasında perinefrik hematom risk oranı 4,2 kat artmıştır. [313-315]);
- PNL;
- Perkütan nefrostomi;
- Laparoskopik cerrahi;
- Açık cerrahi [308].

Şok dalgası litotripsi, altta yatan koagülopatinin düzeltilmesinden sonra uygulanabilir ve güvenlidir [316-320]. Kontrol edilemeyen kanama bozukluğu veya antitrombotik tedaviye devam edilmesi durumunda, SWL'nin aksine URS ve PNL daha az morbidite ile ilişkili olduğundan alternatif bir yaklaşım sunabilir [321,323].

Antitrombotik ajanların uygun şekilde kesilmesine rağmen, standart protokolleri takiben PNL'den nefrostomi tüp drenajında uzamış hematüri varlığı bildirilmiştir [324]. Proksimal üreter taşlarının tedavisinde URS'nin üstünlüğünü destekleyen sadece fleksible URS ile ilgili veriler mevcuttur [325, 326]. Kanama bozukluğu veya antikoagülan kullanan hastalarda URS güvenli olmasına ragmen bireyselleştirilmiş hasta yaklaşımı gereklidir [323].

Tablo 3.9: Kanama risk sınıflandırması [310-312, 327]

Düşük riskli kanama prosedürleri	Sistoskopi Flexible sistoskopi Üreter kateterizasyonu Üreter stentin çıkarılması Üreteroskopi
Yüksek riskli kanama prosedürleri	Şok dalga litotripsi Perkütan nefrostomi Perkütan nefrolitotomi

Tablo 3.10: Taş çıkarılmasında antitrombotik tedavi için önerilen strateji [310-312]
Bir kardiyolog / dahiliye uzmanı ile işbirliği içinde, elektif cerrahi prosedürlerin ertelenmesiyle tedavinin kesilmesinin risklerini ve faydalarını değerlendirin**.**

İlaç/Ajan	**Planlanan işlemin kanama riski**	**Tromboemboli riski**		
		Düşük risk	**Orta düzey risk**	**Yüksek risk**
Warfarin Dabigatran Rivaroksaban Apiksaban	Düşük riskli prosedür	Devam edilebilir	Köprüleme tedavisi	Köprüleme tedavisi
	Yüksek riskli prosedür	Uygun aralıklarla geçici olarak sonlandırılabilir. Köprüleme tedavisi güçlü bir şekilde tavsiye edilir.	Köprüleme tedavisi	Köprüleme tedavisi
Aspirin	Düşük riskli prosedür	Devam et	Devam et	Elektif cerrahi: Ertele Ertelenemez cerrahi: Devam et
	Yüksek riskli prosedür	Kes	Elektif cerrahi: Ertele Ertelenemez cerrahi: Mümkünse devam edin	Elektif cerrahi: Ertele Ertelenemez cerrahi: Devam et
Tineopiridin ajanlar (P2Y12 reseptör inhibitörleri))	Düşük riskli prosedür	Müdahaleden beş gün önce ilacı kes. 24-72 saat içinde yükleme dozu ile devam et.	Devam et	Elektif cerrahi: Ertele Ertelenemez cerrahi: Devam et
	Düşük riskli prosedür	Müdahaleden beş gün önce ilacı kes. 24-72 saat içinde yükleme dozu ile devam et.	Elektif cerrahi: Ertele Ertelenemez cerrahi: İşlemden beş gün önce ilacı kes. 24-72 saat içinde yükleme dozu ile devam et. Köprüleme tedavisi: -Aspirin kesilirse glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri ile yap.	Elektif cerrahi: Ertele Ertelenemez cerrahi: İşlemden beş gün önce ilacı kes. 24-72 saat içinde yükleme dozu ile devam et. Köprüleme tedavisi: -glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri

3.4.8.2.1 Antitrombotik tedavi ve taş tedavisi için kanıt ve önerilerin özeti

Kanıtların özeti	**KD**
Aktif izlem, asemptomatik kaliks taşı varlığında ve trombotik komplikasyon riski yüksek olan hastalarda endikedir.	4
Yüksek riskli hastalarda antitrombotik tedavinin geçici olarak kesilmesi veya köprüleme tedavisi iç hastalıkları uzmanı ile tartışılmalıdır.	3
Antitrombotik tedavinin kesilemediği hastalarda Retrograd (fleksibl) URS ile taşın çıkarılması daha az morbidite ile ilişkilidir.	2a

Öneriler	**ÖG**
Asemptomatik kaliks taşı bulunan ve trombotik komplikasyon riski yüksek olan hastalara aktif izlem önerin.	Zayıf
Yüksek riskli hastalarda antitrombotik tedavinin geçici olarak kesilmesine veya köprüleme tedavisini iç hastalıkları uzmanına konsulte edilerek karar verin.	Güçlü
Eğer taş çıkarılması zorunluysa ve antitrombotik tedavi kesilemiyorsa; daha düşük morbiditeyle ilişkili olduğu için retrograt (fleksibl) URS'yi tercih edin.	Güçlü

3.4.8.3 Obezite

Yüksek VKİ, SWL ve PNL'den sonra daha yüksek oranda anestezik risk, daha düşük bir başarı oranı oluşturabilir ve tedavi seçimini etkileyebilir [328].

3.4.8.4 Taş bileşimi

NKBT'de yüksek yoğunluklu homojen taşların yanı sıra bruşit, kalsiyum oksalat monohidrat veya sistinden oluşan taşlar serttir [45, 329]. Perkütan nefrolitotomi veya RIRS ve URS, SWL'ye dirençli büyük taşların tedavisinde alternatiftir**.**

Öneriler	**ÖG**
Taş çıkarma yöntemine karar vermeden önce; hastanın öyküsü, önceki taş analizi ve BT'de hounsfield ünitesine dayanarak taş bileşimini değerlendirin.	Güçlü
Radyolüsent taşlara kemoliz uygulayın.	Güçlü

3.4.8.5 Prosedürlerin kontrendikasyonları

Ekstrakorporeal SWL'nin kontrendikasyonları

Ekstrakorporeal SWL kullanımında aşağıda belirtilenler de dahil çeşitli kontrendikasyonlar vardır:

- Fetüs üzerindeki potansiyel etkileri nedeniyle gebelik [330];
- Kanama diyatezleri; işlem öncesi 24 saat, işlem sonrası 48 saat kompanse edilmesi gerekir [331];
- Tedavi edilmemiş idrar yolu enfeksiyonları;
- Taşa odaklanmayı engelleyen ciddi iskelet sistemi malformasyonları ve ciddi obezite;
- Taş yakınında arteriyel anevrizma [332];
- Taşın distalinde anatomik obstrüksiyon.

URS'nin kontrendikasiyonları

Genel anestezi veya tedavi edilmemiş İYE gibi genel problemler dışında, herhangi bir spesifik kontrendikasyon olmaksızın tüm hastalara URS uygulanabilir.

PNL'nin kontrendikasiyonları

Antikoagülan tedavi alan hastalar ameliyat öncesi ve sonrası dikkatle izlenmelidir. PNL'den önce antikoagülan tedavi kesilmelidir [323]. Diğer önemli kontrendikasyonlar şunlardır:

- Tedavi edilmemiş İYE;
- Muhtemel akses trakt alanında tümör
- Potansiyel malign böbrek tümörü;
- Gebelik (Bölüm 3.4.14.1).

Endoürolojik prosedürler için genel kontrendikasyonlar
Endoürolojik müdahaleler böbrek fonksiyonunu olumsuz etkilemez, ancak ameliyat öncesi böbrek fonksiyonları bozuk, diyabet ve hipertansiyonu olanlarda dikkatli olunmalıdır [333].

3.4.9 ***Üreter taşlarının spesifik taş yönetimi***

3.4.9.1 Konservatif tedavi /gözlem

Taş boyutuna göre spontan taş geçişi ile ilgili sadece sınırlı veri vardır [334]. 4 mm'ye kadar olan taşların %95'inin 40 gün içinde spontan olarak düştüğü tahmin edilmektedir [199].

Mevcut kanıtların analizine dayalı olarak, taşların spontan olarak düşürülmesi için taş boyutunun kesin bir eşik değeri yoktur [199].

Üst üreter taşlarının %49'unda, orta üreter taşlarının %58'inde ve distal üreter taşlarının %68'inde spontan pasaj bildirilmiştir. Taş boyutu dikkate alındığında, <5 mm olan taşların yaklaşık %75'i ve > 5 mm olan taşların %62'si spontan olarak düşürülmüş ve ortalama taş atılım süresi yaklaşık on yedi gün olmuştur (6-29 gün) [335]. Kurul, taş boyutu arttıkça spontan taş atılımının azaldığının ve hastalar arasında bireysel farklılıklar olduğunun farkındadır.

Üç RKÇ'dan oluşan bir MA'de, üreter taşı olan erkeklerde cinsel ilişkinin taşın spontan pasajını kolaylaştırmada faydalı olduğu bildirilmiştir [336].

3.4.9.2 Farmakolojik tedavi, medikal ekspulsif tedavi

Medikal ekspulsif tedavi, yalnızca aktif olarak taş çıkarmanın endike olmadığı durumlarda ve bilgilendirilmiş hastalarda kullanılmalıdır. Komplikasyon gelişirse (enfeksiyon, dirençli ağrı, böbrek fonksiyonlarında bozulma) tedavi kesilmelidir. Distal üreterde bilinen ürik asit taşı varlığı durumunda, tamsulosin ile alkalinizasyon kombinasyonu spontan atılım oranını artırabilir. Ayrıntılar için 3.4.3 ve 3.4.4 bölümlerine bakın.

3.4.9.3 Üreter taşlarının aktif olarak çıkarılması için gerekli endikasyonlar

Üreter taşlarının aktif olarak çıkarılması için endikasyonlar şunlardır [199, 334, 337];

- Spontan atılım ihtimali düşük olan taşlar;
- Yeterli analjezik ilaca rağmen inatçı ağrı;
- Kalıcı obstrüksiyon;
- Böbrek yetmezliği tablosu (böbrek yetmezliği, bilateral obstrüksiyon veya soliter böbrek).

3.4.9.4 Üreter taşlarının aktif olarak çıkarılması için gerekli prosedür seçimi

Genel olarak, üreter taşları için URS veya SWL'den sonraki stone free oranları karşılaştırılabilir. Ancak, daha büyük taşlarda URS ile daha erken dönemde taşsızlık sağlanabilir. URS üreter taşları için etkili olmasına rağmen, komplikasyon gelişme ihtimali daha yüksektir. Ancak mevcut endoürolojik çağda, URS'nin komplikasyon oranı ve morbiditesi önemli ölçüde azalmıştır [338]. URS'nin, karşılaştırılabilir stone free oranları ve komplikasyon oranları ile obez hastalarda (BMI > 30 kg/m^2) güvenli bir seçenek olduğu gösterilmiştir. Ancak, morbid obez hastalarda (BMI > 35 kg/m^2) genel komplikasyon oranları iki katına çıkar [339].

Kurul SWL ile karşılaştırıldığında URS'nin artı ve eksilerini değerlendirmek için sistematik bir inceleme gerçekleştirmiştir. [340]. SWL ile karşılaştırıldığında, URS'de dört haftaya kadar önemli ölçüde daha yüksek taşsızlık oranları saptanmasına karşın, dahil edilen çalışmalarda fark üçüncü ayda benzerdi. Üreteroskopi daha az yeniden tedavi ve ikincil prosedürlere gereksinim duyulması ile ilişkili saptanmasına karşın ek prosedürlere daha fazla ihtiyaç duyulması, daha yüksek komplikasyon oranı ve daha uzun hastanede kalış süresi ile ilişkili saptanmıştır. URS'nin yüksek taşsızlık oranına karşın, SWL daha düşük morbidite ile ilişkilidir. Clavien-Dindo komplikasyonlar sınıflandırmasında SWL ile tedavi edilen hastalarda daha az komplikasyon görülmüştür.

Kanama bozukluğu
Üreteroskopi, komplikasyon oranlarında orta derecede bir artışla kanama bozukluğu olan hastalarda yapılabilir (bkz. bölüm 3.4.8.2) [323].

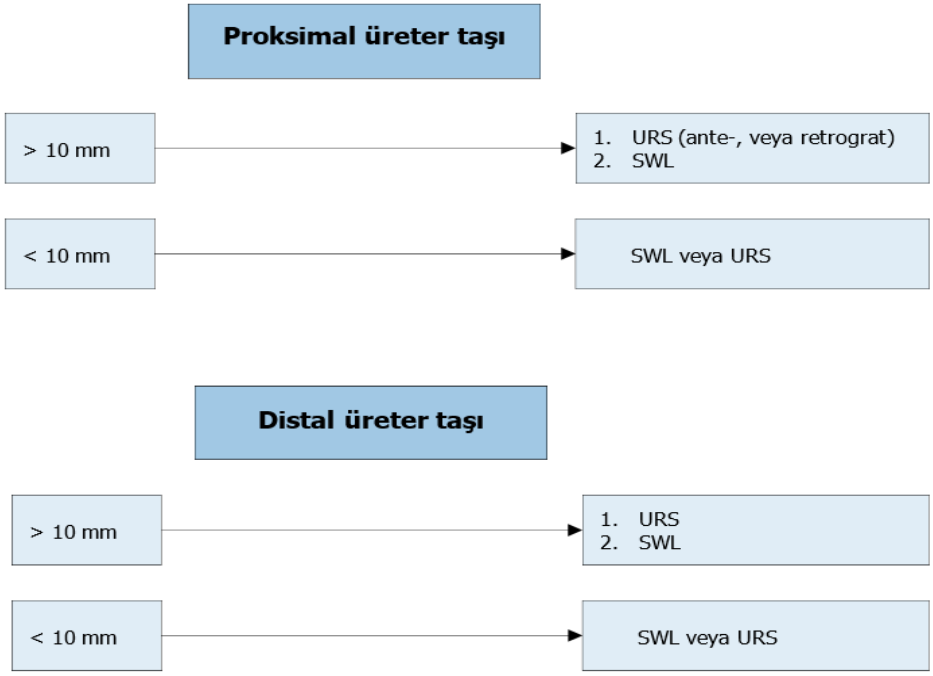
3.4.9.4.1 Üreter taşlarının aktif olarak çıkarılması için gerekli prosedürlerin seçimi için kanıt ve önerilerin özeti

Kanıtların özeti	**KD**
Komplikasyon gelişmeyen bilgili hastalarda gözlem yapılabilir. (Enfeksiyon, dirençli ağrı, böbrek fonksiyonlarının bozulması)	1a
Konservatif tedaviye uygun üreter taşı olan hastaları tedavi etmek için medikal ekspulsif tedavi etkili görünmektedir. En çok fayda 5 mm'den büyük (distal) üreter taşı olan hastalarda görülür.	1a
SWL ile karşılaştırıldığında URS, dört haftaya kadar önemli ölçüde daha yüksek taşsızlık oranları ile ilişkilendirildi, ancak dahil edilen çalışmalarda fark üçüncü ayda benzerdi.	1a
Üreteroskopi daha az yeniden tedavi ve ikincil prosedür ihtiyacına karşın ek prosedürlere daha fazla ihtiyaç duyulması, daha yüksek komplikasyon oranı ve daha uzun hastanede kalış süresi ile ilişkilidir.	1a
Şiddetli obezite durumunda URS, SWL'den daha umut verici bir tedavi seçeneğidir.	2b

Öneriler	**ÖG**
Yeni tanı almış küçük* üreter taşları olan hastalarda aktif taş çıkarma endike değilse (bölüm 3.4.9.3), öncelikle hasta periyodik muayeneler ile gözlenmelidir.	Güçlü
5 mm'den büyük (distal) üreter taşları için tedavi seçeneklerinden biri olarak alfa-blokerler ile medikal ekspulsif tedaviyi önerin.	Güçlü
Hastaları tek prosedürle taşsız duruma ulaşma şansının üreteroskopi (URS) ile daha yüksek olduğu konusunda bilgilendirin.	Güçlü
Hastaları URS'nin, SWL'ye göre daha fazla komplikasyon riski olduğu hakkında bilgilendirin.	Güçlü
Şiddetli obezite durumunda üreter (ve böbrek) taşları için birinci basamak tedavi olarak URS'yi kullanın.	Güçlü

** Bkz. sınıflandırma verileri [199].*

Şekil 3.1: Üreter taşları için tedavi algoritması (aktif taş çıkartımı endike ise)



SWL = şok dalga litotripsi; URS = üreteroskopi.

3.4.10 ***Böbrek taşlarının spesifik taş yönetimi***

Küçük, obstrüksiyona sebep olmayan ve asemptomatik taşların doğal seyri net tanımlanmamıştır ve ilerleme riski belirsizdir. Takip süresi, müdahale türü ve zamanlaması konusunda hala bir fikir birliği yoktur. Tedavi seçenekleri kemoliz veya aktif olarak taşın çıkarılmasıdır.

3.4.10.1 Konservatif tedavi (gözlem)

Böbrek taşlarının özellikle kalikslerde gözlenmesi, taşların doğal seyrine bağlıdır (bölüm 3.4.10.3). Sağlanan öneriler ileri düzey literatür tarafından desteklenmemektedir [341]. 10 mm'den küçük asemptomatik alt kaliks taşları için yıllık gözlemi destekleyen prospektif bir çalışma vardır. Taş büyümesi tespit edilirse takip aralığı düşürülmelidir. > 5 mm büyüyen taşlar için müdahale önerilir [342]. Aktif gözetimde asemptomatik böbrek taşı olan hastaların sistematik bir incelemesinde spontan pasaj oranları %3-29, semptom gelişimi %7-77, taş büyümesi %5-66, cerrahi müdahale gereksinimi %7-26 arasında olduğu saptanmıştır [341].

3.4.10.2 Böbrek taşlarının farmakolojik tedavisi

Taşların farmakolojik tedavi ile kemolizisi yalnızca ürik asit taşları için bir seçenektir, ancak taşın bileşimi hakkındaki bilgiler seçilen tedavi tipine rehberlik edecektir. (Bkz. bölüm 3.4.4. ve 3.4.8.4.)

3.4.10.3 Böbrek taşlarının aktif olarak çıkarılması için gerekli endikasyonlar

Böbrek taşlarının aktif çıkarılması için endikasyonlar şunları içerir:

- Taş büyümesi;
- Taş oluşumu açısından yüksek riskli hastalardaki taşlar;
- Taşa bağlı obstrüksiyon;
- Enfeksiyon;
- Semptomatik taşlar (örneğin ağrı veya hematüri) [343];
- 15 mm'den büyük taşlar;
- Gözlem bir seçenek değilse 15 mm'den küçük taşlar;
- Hasta tercihi;
- Komorbidite;
- Hastanın sosyal durumu (örneğin, meslek veya seyahat);
- Tedavi seçimi.

Asemptomatik böbrek taşları olan hastalarda semptomatik atak riski veya müdahale ihtiyacı yılda yaklaşık % 10-25 arasında olup, kümülatif olarak beş yıllık dönemde bu olasılık %48.5'tir [342, 344, 345]. İki yıldan fazla klinik takibi olan prospektif bir RKÇ'da, 15 mm'den küçük asemptomatik kaliks taşlarında SWL ile gözlem arasında; taşsızlık oranı, semptomlar, ek tedavi gereksinimi, yaşam kalitesi (QoL), böbrek fonksiyonu ve hastanede kalış süresi açısından anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir [346]. Bazı çalışmalarda renal kolik, hematüri, enfeksiyon veya taş büyümesini önlemek için bu taşlar için profilaksi önerilmiş olsa da, çelişkili veriler bildirilmiştir [345, 347, 348]. SWL'den sonra yaklaşık beş yıllık bir takip döneminde, iki çalışma serisinde küçük rezidüel fragmanları olan hastaların %25'inin tedaviye ihtiyaç duyduğunu gösterilmiştir [208, 349]. Kaliks yerleşimli taşların tedavi edilip edilmemesi gerektiği sorusu hala yanıtsız olsa da, taş büyümesi, yeni gelişen obstrüksiyon, ilişkili enfeksiyon, akut ve/veya kronik ağrı tedavi endikasyonlarıdır [343, 350, 351].

3.4.10.4 Böbrek taşlarının aktif olarak çıkarılması için gerekli prosedür seçimi

Genel öneriler ve önlemler için bölüm 3.4.8'e bakın.

3.4.10.4.1 Renal pelvis veya üst/orta kalikslerdeki taşlar

Şok dalga litotripsi, PNL ve RIRS renal taşlar için mevcut tedavi modaliteleridir. PNL sonrası taşsızlık oranı taş boyutundan çok etkilenmezken, SWL veya URS'den sonraki taşsızlık oranları taş boyutuyla ters orantılıdır [352-355]. Şok dalgası litotripsi, alt poldeki taşlar hariç 20 mm'ye kadar olan taşlar için iyi taşsızlık oranları sağlar [354, 356, 357]. Endoüroloji, tekrarlanan prosedürlere olan ihtiyacın azalması ve daha kısa sürede taşsızlık durumuna ulaşılması nedeniyle bir alternatif olarak kabul edilir. 20 mm'den büyük taşlar öncelikle PNL ile tedavi edilmelidir, çünkü SWL sıklıkla çoklu tedaviler gerektirir ve ek prosedürlere ihtiyaç duyulan üreter obstrüksiyon riski (kolik veya taş yolu) ile ilişkilidir (Şekil 3.2) [197]. Komplike olmayan olgularda 20 mm'den büyük taşlarda retrograd intrarenal cerrahi, taşsızlık oranları azaldığı ve tekrarlayan prosedürler gerektirebileceği için birincil basamak tedavi olarak önerilemez. [358-360]. Ancak PNL'nin ilk seçenek olmadığı veya kontrendike olduğu hastalarda ilk seçenek olabilir.

3.4.10.4.2 Böbrek alt polündeki taşlar
SWL sonrası taşsızlık oranı, alt kaliks taşlarında böbreğin diğer lokalizasyonlarındaki taşlara göre daha düşük görünmektedir. SWL'nin fragmente etme etkinliği diğer lokasyonlara göre farklı olmamakla birlikte, fragmanlar sıklıkla kaliks içinde kalır ve rekürren taş oluşumuna neden olur. Alt pol taşları için bildirilen SWL sonrası taşsızlık oranı %25-95'tir. Endoskopik prosedürlerin öncelikli kullanımı, 1 cm'den küçük taşlar için bile bazı güncel çalışmalarla desteklenmektedir [197, 352, 353, 355, 356, 360-373].

Aşağıdakiler SWL ile başarılı taş tedavisini etkileyebilir [363, 374-379]
- Dik infundibulopelvik açı;
- Uzun kaliks;
- Uzun cilt taş mesafesi;
- Dar infundibulum;
- Şok dalga litotripsiye dirençli taşlar (kalsiyum oksalat monohidrat, bruşit veya sistin).

Diğer anatomik parametreler henüz belirlenememiştir. İnversiyon, titreşim veya hidrasyon gibi destekleyici önlemler taş klerensini kolaylaştırabilir (Bkz. bölüm 3.4.5 ESWL) [194, 196, 380].

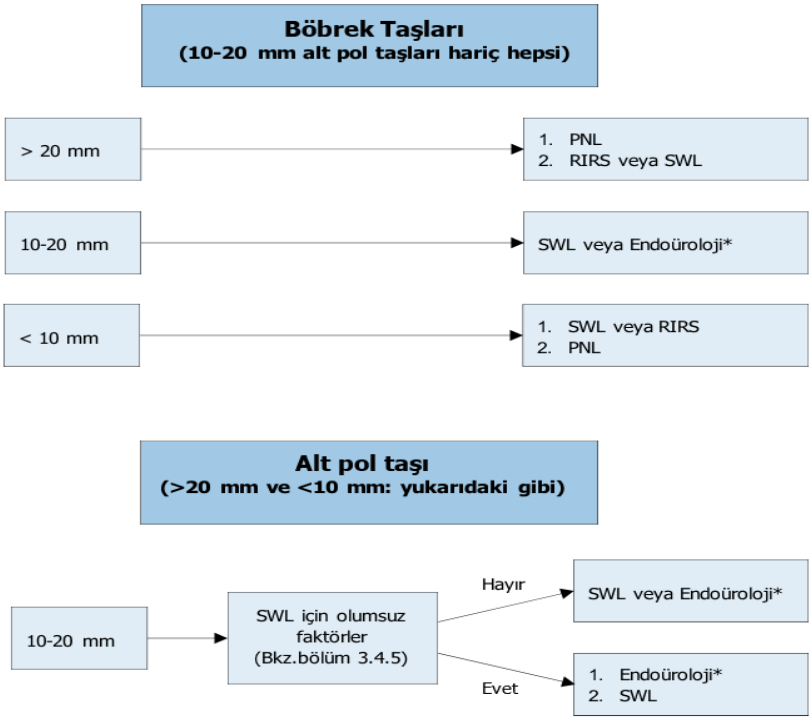
SWL için negatif prediktif faktörler varsa, küçük taşlar için bile PNL ve RIRS alternatif tedaviler olabilir [361]. Retrograd intrarenal cerrahinin SWL ile karşılaştırılabilir etkinliği olduğu görülmektedir [197, 353, 356, 381]. Son klinik deneyimler sonucunda, daha fazla invaziv olmasına rağmen RIRS'da SWL'ye kıyasla daha yüksek bir stone-free oranı ortaya konulmuştur. Cerrah deneyimine bağlı olarak, 3 cm'ye kadar olan taşlar RIRS ile tedavi edilebilir. [230, 382-384] Ancak, aşamalı prosedürler sıklıkla gereklidir. Kompleks taş olgularında açık veya laparoskopik yaklaşımlar nadiren kullanılsa da olası alternatiflerdir.

3.4.10.5 Böbrek taşlarının tedavisi için kanıt ve önerilerin özeti

Kanıtların özeti	**KD**
Böbrek taşlarının tedavi edilmesi veya altı ay boyunca stabil kalmış asemptomatik kaliksiyel taşların yılda bir takibinin yeterli olup olmadığı halen tartışmalıdır.	4
Asemptomatik kaliks taşlarının tedavi edilip edilmeyeceği tartışmalı olsa da; taşın büyümesi, de novo obstrüksiyon yapması, enfeksiyona sebep olması ve akut ve/veya kronik ağrıya neden olması tedavi endikasyonlarıdır.	3
Perkütan nefrolitotomi, 2 cm'den büyük böbrek taşlarında birincil seçenek olarak endikedir.	1a

Öneriler	**ÖG**
Böbrek taşlarını tedavi edilmediği durumlarda periyodik olarak takip edin. (Başlangıçta altı ay, sonrasında yıllık olarak semptomların ve taşın durumunun USG, DÜSG veya BT ile değerlendirilmesi)	Güçlü
Taşın büyümesi, de novo obstrüksiyon yapması, enfeksiyona sebep olması ve akut ve/veya kronik ağrıya neden olması durumunda böbrek taşları için aktif tedaviyi önerin.	Zayıf
Taş çıkarma yöntemine karar vermeden önce; hastanın öyküsü, önceki taş analizi ve BT'de hounsfield ünitesine dayanarak taş bileşimini değerlendirin. Kontrastsız BT'de dansitesi >1.000 HU (ve yüksek homojenliğe sahip) olan taşların SWL ile parçalanma olasılıkları daha düşüktür.	Güçlü
2 cm'den daha büyük taşlarda birinci basamak tedavi olarak PNL uygulayın.	Güçlü
PNL'nin bir seçenek olmadığı 2 cm'den daha büyük taşları fleksibl üreteroskopi veya SWL ile tedavi edin. Ancak bu durumlarda takip prosedürü ve üreteral stent gereksinim riski daha yüksektir.	Güçlü
SWL'nin etkinliği sınırlı olduğundan > 1 cm alt pol taşları için PNL veya retrograd intrarenal cerrahi yapın. (SWL için olumlu ve olumsuz faktörlere bağlı olarak)	Güçlü

Şekil 3.2: Böbrek taşları için tedavi algoritması (eğer aktif tedavi endike ise)



**Endoüroloji' terimi, tüm PNL ve URS müdahalelerini kapsar.*
PNL = perkütan nefrolitotomi; RIRS = retrograd intrarenal cerrahi; SWL = şok dalga litotripsi; URS = üreteroskopi.

3.4.11 ***Laparoskopi ve açık cerrahi***

SWL ve endoürolojik cerrahideki (URS ve PNL) gelişmeler, açık veya laparoskopik taş cerrahisi endikasyonlarını önemli ölçüde azaltmıştır [385-390]. Staghorn taşlar da dahil olmak üzere çoğu kompleks taşlara primer olarak PNL ilk yaklaşım olarak tercih edilmelidir. Ek olarak, PNL ve RIRS'ın kombine olarak kullanıldığı bir yaklaşım da uygun bir alternatif olabilir. Ancak perkütan veya çoklu endoürolojik yaklaşımlar başarısız olmuşsa; açık veya Laparoskopik cerrahi geçerli bir tedavi seçeneği olabilir [391-397].

Laparoskopik taş çıkarılmasıyla ilgli çok az sayıda çalışma mevcuttur. Bu prosedürler genellikle spesifik vakalar için bildirilmiştir. Cerrahi deneyim arttıkça URS veya SWL'ye alternatif olarak büyük proksimal üreter taşları için laparoskopik üreterolitotomi uygulanabilir [398, 399]. Daha invaziv olan bu prosedürle yüksek taşsızlık oranları ve daha az yardımcı prosedür gereksinimini sağlanmıştır [223, 234, 400]. Son zamanlarda yapılan sistematik bir derlemede stentli veya stentsiz laparoskopik üreterolitotomi için postoperatif dönemde farklılık saptanmamıştır. [400]

Renal pelviste yerleşimli 2 cm'den büyük soliter taşlar için laparoskopik piyelolitotomi PNL'ye alternatif olarak önerilebilir [401]. Ek olarak, ekstrarenal ve dilate pelvisi olan seçilmiş olgularda retroperitoneal laparoskopik piyelolitotomi, staghorn taşların tedavisinde alternatif olarak düşünülebilir [402].

Sınırlı sayıda hasta ile yapılan birkaç çalışmada üriner sistem taşlarının tedavisinde robotik cerrahi kullanıldığı bildirilmiştir [403]. Açık cerrahi, diğer tedavi seçenekleri araştırıldıktan sonra son tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir.

Laparoskopi ile ilgili çalışmalar eksik dizayn ve düşük kanıt seviyesi nedeniyle dikkatle yorumlanmalıdır.

3.4.11.1 Laparoskopi ve açık cerrahi için kanıt ve önerilerin özeti

Öneriler	ÖG
Şok dalga litotripsi, retrograd veya antegrad üreteroskopi ve perkütan nefrolitotominin başarısız olduğu veya başarılı olma ihtimalinin düşük olduğu nadir durumlarda, laparoskopik veya açık cerrahi ile taşın çıkarılmasını önerin.	Güçlü

3.4.12 ***Taş yolu (Steinstrasse)***

Üreterde taş fragmanları veya kumların birikmesi sonucu oluşan taş yolu, idrarın geçişini engelleyebilir [404]. Taş yolu, SWL vakalarının %4-7'sinde ortaya çıkar [218], ayrıca taş yolu oluşumunda ana faktör taş fragmanlarının boyutudur [405].

Taş yolunda önemli bir sorun vakaların %23'üne kadar asemptomatik olabilen üreteral obstruksiyonlardır. Sekiz RKÇ (n = 876) içeren bir MA'de SWL'den önce stent takılmasının taş yolu oluşumu açısından fayda sağladığı ancak taşsızlık oranları veya ek tedaviler için fayda sağlamadığı saptanmıştır [147]. Taş yolu asemptomatik olduğunda, konservatif tedavi ilk seçenektir. Medikal ekspulsif tedavi taşın spontan pasajını arttırır ve endoskopik müdahale ihtiyacını azaltır [406, 407]. Üreteroskopi ve SWL, taş yolu tedavisinde etkilidir [220, 408]. İYE veya ateş durumunda, üriner sistem perkütan nefrostomi ile dekompresyone edilmelidir [120, 122].

3.4.12.1 Taş yolu için kanıt ve önerilerin özeti

Kanıtların özeti	KD
Medikal ekspulsif tedavi taş yolu olan hastalarda spontan atılım oranını arttırır.	1b
Taş yolu tedavisinde üreteroskopi etkilidir.	3
Taş yolu tedavisi için SWL veya URS'yi destekleyen düşük seviyeli kanıtlar mevcuttur.	4

Öneriler	ÖG
Taş yolu ile ilişkili İYE/ateş mevcutsa öncelikli olarak perkütan nefrostomi ile tedavi edin.	Zayıf
Büyük taş fragmanları varlığında taş yolunu SWL veya URS ile tedavi edin. (İYE belirtileri yokluğunda)	Zayıf

3.4.13 ***Rezidüel taşları olan hastaların yönetimi***

SWL, URS veya PNL'de ilk tedavi sonrasında rezidü fragmanlar kalabilir ve ek müdahale gerektirebilir [349, 409, 410]. Çalışmaların çoğu ilk görüntülemenin tedaviden sonraki ilk gün veya ilk hafta içerisinde yapıldığını göstermektedir. Spontan olarak atılabilecek ve herhangi bir patolojiye sebebiyet vermeyecek rezidüel fragman ve kumlardan kaynaklanan yanlış pozitif sonuçlar ek tedavilere yol açabilir. Bu nedenle dört hafta sonra yapılacak görüntüleme en uygun seçenek olarak görünmektedir [411-413]. USG, DÜSG ve IVU ile karşılaştırıldığında NKBT taraması, üreter veya böbrek taşlarının kesin tedavisinden sonra küçük rezidüel fragmanları tespit etmek için daha yüksek bir duyarlılığa sahiptir [414, 415]. Bununla birlikte, NKBT görüntülerinde rezidüel fragmanlara sahip hastaların yarısından fazlasında taşla ilgili olarak herhangi bir patoloji yaşanmamaktadır [416].

NKBT rezidüel fragmanları tespit etmede en yüksek duyarlılığa sahiptir. NKBT'nin klinik olarak önemsiz rezidüel fragmanların tespitinde, DÜSG ve USG ile karşılaştırıldığındaki avantajı daha yüksek radyasyon dozuna karşı dengelenmelidir. Destekleyici kanıtların yokluğunda, takip görüntüleme çalışmalarının zamanlaması ve ikincil müdahale cerrahın tercihine bırakılmıştır. Enfeksiyon taşlarının tedavisi sonrası rezidüel fragmanları olan hastalarda nüks riski diğer taşlara göre daha yüksektir [417]. Tüm taş bileşimleri için, rezidüel taşı olan hastaların % 21-59'u beş yıl içinde tekrar tedaviye ihtiyaç duymuştur. 5 mm'den büyük rezidüel fragmanların cerrahi müdahale gerektirme olasılığı, 5 mm'den küçük olanlara göre daha yüksektir [208, 418, 419]. 2 mm'den büyük rezidüel fragmanların büyüme olasılığının daha yüksek olduğu ancak bu durumun bir yıllık takipte artan yeniden müdahale oranları ile ilişkili olmadığı belirtilmiştir [409].

3.4.13.1 Rezidüel taşları olan hastaların yönetimi için kanıt ve önerilerin özeti

Kanıtların özeti	KD
SWL, URS veya PNL sonrası kalan rezidü fragmanları tespit etmek için işlem sonrası elektif görüntüleme acil görüntülemeye kıyasla daha uygundur.	3

Öneriler	ÖG
Şok dalga litotripsi, üreteroskopi veya perkütan antegrat üreteroskopi sonrası rezidüel fragmanların varlığını saptamak için görüntüleme yapın.	Güçlü

3.4.14 ***Spesifik hasta gruplarının yönetimi***

3.4.14.1 Hamilelik sırasında üriner taşlar ve ilgili problemlerin yönetimi

Gebe bir ürolitiazis hastasının klinik yönetimi komplekstir. Hasta yönetimi radyoloji, kadın doğum ve üroloji uzmanı ile hastanın yakın iş birliğini gerektirir. Tanısal görüntüleme için bölüm 3.3.1'e bakınız.

Spontan pasaj olmamışsa veya komplikasyonlar gelişmişse (kontrol edilemeyen semptomlar, ciddi hidronefroz, spontan renal forniks rüptürü [420] veya erken doğum indüksiyonu) semptomları rahatlatmak için konservatif tedaviye göre daha etkili olduğundan üreteral stent konulması veya perkütan nefrostomi takılmasının gereklidir. [421-423].

Ancak bu geçici tedaviler genelde iyi tolere edilmez ve hızlı enkrustasyon potansiyeli sebebiyle gebelik sırasında multipl stent değişimleri gerekir [424].

Bu tür durumlarda üreteroskopi uygun bir alternatiftir. [413, 425]. Doğum sonrasına kadar, üreteroskopi yapılması ile geçici üreteral JJ stent takılması karşılaştırıldığında; üreteroskopi daha iyi hasta memnuniyeti, daha az irritatif alt üriner semptomları ve daha az JJ stent değişim gerekliliği ile sonuçlanmıştır [426].

Gebe hastada elektif üreteroskopi deneyimli bir üroloji uzmanı tarafından en iyi ikinci trimesterde yapılabilir. Hasta mevcut durumunun neonataloji ve obstetri bölümleri tarafından da değerlendirilmesi gerekir [76].

Mümkün olmasına rağmen, gebelikte renal taşların perkütan olarak çıkarılması kişisel karara bağlıdır ve sadece deneyimli merkezlerde uygulanmalıdır [427]. Gebelik halen ESWL için mutlak bir kontraendikasyondur.

3.4.14.1.1 Hamilelik sırasında üriner taşlar ve ilgili problemler için kanıt ve önerilerin özeti

Kanıtların özeti	KD
Gebelik sırasında semptomatik orta-ciddi hidronefroz tedavisinde stent takılması konservatif tedaviden daha efektif görünmektedir.	1a
Üreteroskopi uzun süreli stent gereksinimi/drenaj'dan kaçınmak için uygun bir alternatiftir.	1b
Gebelikte stent enkrustasyonuna yüksek bir eğilim vardır.	3

Öneriler	ÖG
Gebelerdeki tüm komplike olmayan ürolitiyazis olguları konservatif olarak tedavi edilmelidir (Girişim için klinik endikasyonu olanlar hariç).	Güçlü

3.4.14.2 Üriner diversiyonlu hastalardaki taş tedavisi

Etyoloji

Üriner diversiyonu olan hastalar renal toplayıcı sistem, üreter ve konduit/kontinan rezervuarlarında taş oluşumu açısından yüksek risk altındadırlar [428, 429]. Metabolik faktörler (hiperkalsiüri, hiperoksalüri, hipositratüri), üreaz üreten bakteri enfeksiyonları, yabancı cisimler, mukus sekresyonu ve üriner staz taş oluşumundan sorumlu faktörlerdendir [430] (bölüm 3.1.3). Yapılan bir çalışmada PNL uygulanan üriner diversiyonlu hastalarda beş yıl içinde tekrarlayan üst üriner sistem taş hastalığı riskinin %63 olduğu gösterilmiştir [431].

Yaklaşım

Üst üriner sistemdeki küçük taşlar efektif olarak ESWL ile tedavi edilebilir [227, 432]. Vakaların çoğunluğunda endoürolojik yöntemler taşsızlığı sağlamak için gereklidir [225]. Uzun, tortiyoze konduit veya üreter orifisleri

görünmeyen bireylerde retrograd endoskopik yaklaşım zor veya imkânsız olabilir [433].

Konduitteki taşlar için, intrakorporal litotripsi ve fleksibl endoskop dahil standart teknikler kullanılarak tüm taş materyallerini (yabancı cisimle birlikte) çıkarmak için trans-stomal bir yaklaşım kullanılabilir. Kontinans mekanizmasının bozulmasını önlemek için kontinan üriner diversiyonu olan hastalarda trans-stromal manipülasyonlar dikkatli bir şekilde yapılmalıdır [434].

Bu vakalarda perkütan girişimlerden önce bu yaklaşımı güvensiz hale getirebilecek araya giren bağırsak varlığını değerlendirmek için BT çekilmelidir [435] ve mümkünse açık cerrahi yaklaşım düşünülmelidir.

Önleme

Bu hastalarda rekürrens riski yüksektir [431]. Efektif ve uzun vadeli önlemler açısından risk parametrelerini elde etmek için metabolik değerlendirme ve yakın takip gereklidir. Önleyici tedbirler arasında metabolik anormalliklerin tıbbi yönetimi, üriner enfeksiyonların uygun tedavisi, hiperdiürez ve kontinan rezervuarların düzenli irrigasyonu yer alır [436].

3.4.14.2.1 Üriner diversiyonulu hastalarda taş tedavisi için kanıt ve önerilerin özeti

Kanıtların özeti	**KD**
Yaklaşım tercihi konduit veya bağırsak rezervuarında orifisin tanımlanabilme imkanına bağlıdır. Retrograd yaklaşımın mümkün olmadığı durumlarda perkütan yaklaşımla antegrad üreteroskopi yapılması bir alternatiftir.	4

Öneriler	**ÖG**
Büyük böbrek taşı olan ve retrograd yaklaşımın mümkün olmadığı veya şok dalga litotripsisine uygun olmayan üreter taşı olan üriner diversiyonlu hastalarda perkütan nefrolitotomi yapın.	Güçlü

3.4.14.3 Nörojenik mesaneli hastalarda taş tedavisi

Etyoloji, klinik tablo ve tanı

Nörojenik mesanesi olan hastalarda bakteriüri, hidronefroz, VUR, renal skar ve alt üriner sistem rekonstrüksiyonu gibi ek risk faktörlerinden dolayı üriner taşlar gelişebilmektedir [437]. En sık sebepler üriner staz ve enfeksiyondur (bölüm 3.1.3). Hem kalıcı kateterler hem de mesane disfonksiyonunun tedavisi için yapılan bağırsak anslarının cerrahi interpozisyonu idrar yolu enfeksiyonu oluşumunu kolaylaştırır. Taşlar toplayıcı sistemin herhangi bir seviyesinde oluşabilmesine rağmen özellikle mesane augmentasyonu yapılmışsa mesanede daha sık görülür [438, 439].

Duyusal bozukluk ve veziko üretral disfonksiyon sebebiyle klinik semptomların yokluğunda, taşların tanısı zor ve gecikmeli olabilir. Self-kateterizasyondaki zorluklar mesane taşı şüphesini uyandırmalıdır. Cerrahi girişim öncesi klinik tanıyı doğrulamak için görüntüleme tetkikleri (US, BT) gereklidir.

Tedavi

Nörojen mesaneli hastalarda taş tedavisi bölüm 3.3.3'te anlatılanla benzerdir. Meningomyelosel hastalarında lateks alerjisi yaygındır bu nedenle uygun önlemler alınmalıdır [440]. Bu hastalarda spinal anestezi uygulanamayacağı için ameliyatlar genel anestezi altında yapılmalıdır. Kemik deformiteleri de varsa bu deformiteler hastaya ameliyat için uygun pozisyonu vermeyi zorlaştırır [441]. Duyusal bozukluğu olan immobil hastalarda augmentasyon sistoplastiden sonra taş oluşum riski irrigasyon protokolleriyle önemli ölçüde azaltılabilir [436].

Nörojenik mesanesi olan hastalarda taş oluşumunu uzun vadeli etkili bir şekilde önlemek için metabolik bozukluğun düzeltilmesi, uygun enfeksiyon kontrolü ve mesanenin depolama/işeme fonksiyonunun normal hale getirilmesi gereklidir.

3.4.14.3.1 Nörojenik mesaneli hastalarda taş tedavisi için kanıt ve önerilerin özeti

Kanıtların özeti	**KD**
Üriner diversiyon uygulanan ve/veya nörojenik mesane disfonksiyonu olan hastalar rekürren taş oluşumu açısından risk altındadır.	3
Meningomyelosel hastalarında lateks alerjisi yaygındır.	2

Öneriler	ÖG
Meningomyelosel hastalarında lateks alerjisi yaygın olduğundan verilen tedaviden bağımsız olarak uygun önlemleri alın.	Güçlü

3.4.14.4 Böbrek transplantasyonlu hastalarda taş tedavisi

Transplante böbreklerdeki taşlar, nakledilir ya da de-novo allograft taşları olarak oluşur. Genellikle bu taşlar rutin ultrason kontrollerinde saptanır, şüpheli olan vakalarda da BT ile tanı konabilir [442].

Etyoloji

Nakil hastaları böbrek fonksiyonları için soliter böbreklerine bağımlıdırlar. Bu yüzden üriner staza/obstrüksiyona neden olan taşlarda acil müdahaleye veya transplante böbreğin drenajına ihtiyaç vardır. Allograft böbrek taşlarının insidansı %1'dir [443]. Bu hastalarda de novo taş oluşumu çok yönlüdür;

- İmmünsupresyon enfeksiyon riskini artırarak rekürren İYE'larına sebep olur.
- Hiperfiltrasyon, aşırı alkali idrar, renal tübüler asidoz (RTA) ve persistan tersiyer hiperparatiroidizm nedeniyle artmış serum kalsiyumu biyokimyasal risk faktörlerindendir [444].

Yönetim

Yönetim prensipleri diğer soliter böbreklerde uygulananlara benzer olsa da nakledilen böbrekten taş çıkarılması için uygun tekniğin seçilmesi zordur [445-447]. Transplante böbreğin fonksiyonu, koagülasyon durumu, iliak bölgedeki pozisyonundan kaynaklanan anatomik zorluklar gibi ek faktörler cerrahi stratejiyi doğrudan etkilemektedir.

Büyük taşlar veya üreter taşları için dikkatli bir perkütan yaklaşım ve sonrasında antegrad endoskopi daha uygundur. Küçük fleksibl üreteroskopların ve holmium lazerin kulanılmaya başlanılması URS'yi transplant taşları için geçerli bir tedavi seçeneği haline getirmiştir ancak komşu organlara karşı potansiyel yaralanma açısından dikkatli olunmalıdır [446, 448, 449]. Üreter anastomozun anterior yerleşimi ve üreteral tortiyozite nedeniyle transplante böbreğe retrograd olarak erişim zordur [450-452]. Nakil öncesi donörün taşlarının tedavisi gerekebilir ve bu durum böbrek nakli bekleyenler için mevcut havuzu artırabilir. Allograftin fonksiyonunu sürdürebilmesi için transplantasyon sonrasında taş hastalığının tedavisi gerekebilir. Nakil öncesi ve sonrası üreteroskopi sonuçlarını değerlendiren sistematik bir derleme; transplantasyon sonrası üreteroskopi için; %12,9 genel komplikasyon oranı ve %60-100 taşsızlık oranı, pretransplantasyon URS'de genel komplikasyon oranının %7,5 ve taşsızlık oranının %100 olduğunu, komplikasyonların çoğunun ise Clavien 1 olduğu göstermiştir [453].

3.4.14.4.1 Böbrek transplantasyonlu hastalarda taş tedavisi için kanıt ve önerilerin özeti

Kanıtların özeti	KD
Küçük asemptomatik taşların konservatif tedavisi sadece yakın gözlem altındaki ve kesinlikle uyumlu hastalarda mümkündür.	3
Küçük kaliks taşları için SWL, minimal komplikasyon riski olan bir seçenektir ancak taşın lokalizasyonu zor olabilir ve taşsızlık oranları düşüktür.	4

Öneriler	ÖG
Transplante böbrekli hastalara SWL, fleksibl URS ve PNL gibi modern tedavi seçeneklerinden birini önerin.	Zayıf

3.4.14.5 Taş çıkarma tedavisinde spesifik problemler

Tablo 3.11: Taş çıkarma tedavisinde spesifik problemler

Kaliksiyel divertikül taşları	• SWL, PNL [454] (eğer mümkünse) veya RIRS [454, 455]. • Laparoskopik retroperitoneal cerrahi kullanılarak da çıkarılabilir [456, 457]. • SWL sonrası taşın küçük parçalara ayrılması halinde hastalar asemptomatik hale gelebilir ancak taş parçacıkları dar kaliks boynu nedeniyle eski pozisyonunda kalabilir.
Atnalı böbrek	• Yukarıda bahsedilen tüm tedavi seçenekleri uygulanabilir [458]. • SWL sonrası fragmanların pasajı zor olabilir. • Fleksibl üreteroskopi ile düşük komplikasyon oranları (%2,4) ve kabul edilebilir taşsızlık oranları (%76'ya kadar) sağlanabilir [459, 460].
Pelvik böbrek taşları	• SWL, RIRS, PNL veya laparoskopik cerrahi [461].

Kontinan rezervarında oluşan taşlar	• Her taş ayrı ayrı değerlendirilmeli tedavi edilmelidir
Üreteropelvik bileşke darlığı olan hastalar	• Outflow bozukluğunun düzeltilmesi gerektiğinde taşlar, perkütan endopiyelotomi ile birlikte uygulanan PNL ile ya da açık/laparoskopik rekonstrüktif cerrahi ile tedavi edilebilir. • Ho:YAG lazer ve URS ile birlikte endopiyelotomi uygulanabilir. • Piyeloüreteral insizyon sahasına taş düşmesinin engellenebileceği durumlarda Acusize® balon katater kullanılarak insizyon düşünülebilir [462-465]. • Açık cerrahi (piyeloplasti) ile, üreteropelvik bileşke darlığının düzeltilmesi ve taşın çıkarılması uygun bir seçenektir [466].

3.4.15 ***Çocuklarda taş tedavisi***

Çocuklarda nefrolitiazisin gerçek insidansı geniş epidemiyolojik çalışmaların eksikliği nedeniyle belirsizliğini korumaktadır. Ulusal çapta epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veriler, dünyaçapında farklı ülkelerde yapılan çalışmalar [467] ve büyük ölçekli veri tabanları [468, 469]; pediatrik üriner taş hastalığının insidans ve prevalansının son birkaç dekatta arttığını göstermektedir. Erkekler en yaygın olarak yaşamın ilk on yılında etkilense de [470] insidansta en büyük artış daha ileri yaş kız adölesanlarda görülmüştür [467].

Çocuklarda taş bileşimi yetişkinlere benzer ve kalsiyum oksalat taşları baskın olarak görülür. Geçmiş verilerle karşılaştırıldığında, günümüzde çocuklarda taş oluşumundan sorumlu metabolik anormallikler daha az tespit edilmektedir [471-473]. Hipositratüri, düşük idrar volümü ve hiperkalsiüri baskındır [85, 471-473]. Yaş sık görülen metabolik anormalliği etkileyebilir; hiperkalsiüri 10 yaşın altında, hipositratüri 10 yaşın üzerindeki çocuklarda en sık görülen metabolik bozukluktur [473]. Taş oluşumuna neden olan genetik veya sistemik hastalıklar (sistinüri veya nefrokalsinoz) çocuklarda sık görülür ve tanımlayıcı nedenlerin %17'sinden daha azını oluşturur [471, 474]. Çocukların daha az su içtiği ve önerilenden daha fazla günlük sodyum aldığına dair bazı kanıtlar olsa da diyetin rolü çocuklarda belirsizliğini korumaktadır [475-477].

Tanısal işlemler için bölüm 3.3.3.2'ye, akut dekompresyon için bölüm 3.4.2'ye ve metabolik değerlendirme için kısım 4'e bakınız.

3.4.15.1 Klinik prezentasyon

Üriner taşları olan çocuklar asemptomatik olabilir veya doğru tanı için şüphe gerektiren spesifik olmayan semptomlar gösterebilirler. Semptomlar yaşa bağımlıdır ve infantlarda vakaların %40'ında ağlama, sinirlilik ve kusma görülürken [478], daha büyük çocuklarda yan ağrısı, mikroskopik veya gros hematüri ve tekrarlayan İYE daha yaygın görülür [479].

3.4.15.2 Konservatif yönetim

Pediatrik taşların konservatif tedavisinde kanıtlar yetersizdir, üreter taşlarına ilişkin kanıtlar medikal ekspulsif çalışmaların plasebo kolundan; böbrek taşlarına ilişkin kanıtlar ya primer taşlar [480,481] ya da ESWL, RIRS veya PNL sonrası rezidüel fragmanlar üzerinde yapılan küçük kohort çalışmalarından elde edilmektedir. [482]. Tek, asemptomatik alt pol böbrek taşları için takip yaklaşımı; özellikle strüvit olmayan, sistin dışı 7mm'den küçük taşlar ve anatomik anormallikleri olmayan hastalarda spontan pasaj olasılığının arttığı ilk yaklaşım olabilir [480]. Boyutlarından bağımsız olarak başka lokalizasyonlarda bulunan taşlar için müdahale gerekebilir [480-482].

3.4.15.3 Çocuklarda medikal ekspülsif tedavi

Taşları olan çocuklar için endikasyon dışı ekspulsif tedavi olarak kullanılan MET ile ilgili çelişkili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Yakın zamanlı bir metaanalizde, MET için adrenerjik α-antagonistlerinin (tamsulosin 0.2-0,4 mg/gün ve doksazosin 0,03 mg/kg/gün); tedavi sırasında ortaya çıkan advers olayları (OR = 2.01, p = 0.17) önemli ölçüde arttırmadan kontrole kıyasla (OR = 2.7, p = 0.001) taşsızlık oranlarını arttırmada etkili olduğu gösterilmiştir [483]. Benzer şekilde altı plasebo kontrollü çalışmanın güncellenmiş bir sistematik derlemesinde, α-blokerlerin distal üreter taşlarında taşsızlık oranlarını artırabileceğini göstermiştir (RR: 1.34, %95 GA: 1.16- 1.54) [484]. Çalışmaların sınırlamaları ve belirsizlikleri nedeniyle, kesin taş tedavisinden sonra MET'nin hastanede kalış, ağrı epizodları veya rezidüel fragmanlar için sekonder prosedürler üzerindeki etkisi hakkında bir sonuca varılamamıştır [484].

3.4.15.4 Ekstrakorporeal şok dalga litotripsi

Şok dalga litotripsi, çocuklarda çoğu üreter taşı için hala birincil basamak tedavidir. Ancak çapı 10 mm'den büyük, anklave, kalsiyum oksalat monohidrat veya sistin taşları ile anatomisi uygun olmayan ve lokalizasyonu zor olan taşlar da başarılı olma olasılığı düşüktür [485].

Çocuklarda ESWL üzerine yapılan çalışmalar toplam taşsızlık oranının %70-90 olduğunu, tekrar tedavi gerekliliği oranının %4-50 olduğunu ve vakaların %4-12,5'inde ek prosedürlere ihtiyaç olduğunu göstermektedir [486-490]. ESWL ile tedavi edilen 1.842 pediatrik hastayı rapor eden on dört çalışmadan oluşan bir metaanalizde, 10 mm'den küçük taşlar için 10 mm'den büyük taşlara göre önemli ölçüde daha yüksek taşsızlık oranları olduğu ve taş boyutu artışıyla yeniden tedavi gereksiniminin daha fazla olduğu saptanmıştır [485]. En iyi klinik uygulama için bölüm 3.4.5'e bakın. Böbrek taşları için yavaş ve hızlı ESWL uygulaması üzerine yakın zamanda yapılan bir metaanalizde ESWL'nin taşsızlık oranları üzerindeki etkileri, ciddi yan etkiler, tedavi komplikasyonları ve rezidüel fragmanlar için ikincil prosedürler hakkında düşük kalitede kanıtlar ortaya konulmuştur [484]. Şok dalgası litotripsi iyi tolere edilir ancak iyi tedavi sonuçları için çocuklara genel anestezi uygulanması gereksinimi daha olasıdır. Modern (ikinci ve üçüncü nesil) litotriptörlerdeki gelişmelerle intravenöz sedasyon kullanılarak uygulanan başarılı tedavi; daha büyük ve koopere çocuklardan oluşan seçilmiş bir popülasyonda hasta kontrollü analjezi veya ilaç verilmeyerek giderek daha fazla uygulanmaktadır [491].

İntrarenal taşlarda SWL'yi kemoliz tedavisiyle ve renal yada distal üreter taşlarında SWL'yi üreteroskopi (holmium lazer veya pnömatik litotripsi ile) karşılaştıran yakın tarihli bir metaanaliz çalışmasının sonuçlarına dayanarak, ESWL'nin taşsızlık oranları, ciddi yan etkileri, tedavi komplikasyonları ve rezidüel fragmanlar için ek girişimler üzerindeki etkileri hakkında kesin bir sonuca varılamayacağı belirtilmiştir [484]. SWL 1-2 cm boyutundaki alt pol böbrek taşları için miniperkütan nefrolitotomi ile karşılaştırıldığında; SWL daha düşük taşsızlık oranları (RR: 0.88, %95 GA: 0.80-0.97), daha yüksek ek prosedür gereksinimi oranları (RR: 2.50, %95 GA: 1.01-6.20; düşük kaliteli kanıt) ile sonuçlanırken; SWL'nin daha az şiddetli yan etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (RR: 0.13, %95 GA: 0.02- 0.98) [492].

3.4.15.5 Endoürolojik prosedürler

Rijit/semi-rijit üreteroskopi

Son yıllarda üreteroskopi, üreter taşı olan çocuklarda giderek artan bir şekilde kullanılmaktadır [493]. Üreteroskopinin %81-98 [494-496] ile taşsızlık, %6,3-10 [497] tekrar tedavi gerekliliği ve %1,9-23 [494-496,498] komplikasyon oranı ile etkili olduğu kanıtlanmıştır. Erişkinlerde olduğu gibi URS öncesi rutin stent takılmasına gerek yoktur. Prestenting URS'yi kolaylaştırabilir, taşsızlık oranlarını artırabilir ve komplikasyon oranlarını azaltabilir [499,500].

Fleksibl Üreteroskopi (FURS) / Retrograd İntrarenal Cerrahi (RIRS)

Fleksibl üreteroskoplar (FURS) ile retrograd intrarenal cerrahi, pediatrik böbrek taşları için etkili bir tedavi yöntemi haline gelmiştir. Son çalışmalarda taşsızlık oranları %76-100, tekrar tedavi gereksinimi %0-19 ve komplikasyon oranlarının %0-28 bildirmektedir [501-504]. Genç yaş, sistin taşı [505], artmış taş çapı [504] ve prestenting eksikliği çocuklarda FURS başarısızlığını için predispozan faktörlendendir [499].

Güçlü düzeyde kanıtlar olmamasına rağmen [484], ESWL için olumsuz faktörlerin varlığında FURS özellikle alt kaliks taşları için etkili bir tedavi seçeneği olabilir [496, 502, 506].

Büyük ve kompleks böbrek taşları için RIRS, PNL'ye kıyasla önemli ölçüde daha düşük taşsızlık oranlarına sahiptir (%71'e karşı %95). Ancak daha az radyasyona maruz kalma, daha düşük komplikasyon oranları ve daha kısa hastanede kalış süresi ile ilişkilidir [507]. Benzer şekilde retrospektif veriler, RIRS'ın mikroperkütan cerrahiye kıyasla daha kısa ameliyat süresi, daha kısa floroskopi süresi, daha az hastanede kalış süresi ile ilişkili olduğu ancak daha düşük taşsızlık oranları elde edilebileceğini göstermektedir [508, 509]. Yakın zamanda yayınlanan bir metaanaliz çalışması bu sonuçları doğrulamıştır [510].

Perkütan nefrolitotomi (PNL)

Çocuklarda PNL endikasyonları yetişkinlerdekine benzerdir; 2 cm'den büyük böbrek taşlarını veya ESWL ve üreteroskopik tedaviye dirençli daha küçük taşları içerir. Pediatrik PNL sonrası bildirilen taşsızlık oranları, tek seanstan sonra %71,4 [507-509, 511, 512] ve genel komplikasyon oranı %20'dir [513]. Yüksek gradeli hidronefroz, artan akses sayısı, artan ameliyat süresi [514] ve büyük akses boyutu [512, 515 517] fazla kan kaybı ile ilişkili bulunmuştur. Çocuklarda yaş [516] ve taş yükü [512] PNL sırasında daha büyük enstrümanların kullanımına zemin hazırlamaktadır. Kullanılan enstrümanların minyatürizasyonu uygun şekilde seçilmiş çocuklarda, hastanede kalış süresini ve ameliyat sonrası ağrının daha az görüldüğü tüpsüz PNL gerçekleştirme imkanını artırır [518, 519].

PNL'nin gelişmekte olan çocuğun böbrek parankimi üzerindeki olası olumsuz etkilerine ilişkin kaygılar gündeme getirilmiştir. Bununla birlikte, fokal hasar vakaların sadece %5'inde rapor edilmiştir [520]. Çiçekbilek ve ark., PNL öncesi ve sonrası dimerkaptosüksinik asit (DMSA) taramalarını kullanarak, 12-24 Fr arasındaki PNL traktlarının pediatrik böbreklere önemli zarar vermediğini göstermiştir [511].

3.4.15.6 Açık ve laparoskopik/robot yardımlı taş cerrahisi

ESWL, PNL ve RIRS'deki gelişmelerle birlikte, çok az sayıda pediatrik ürolitiazis vakası açık cerrahi gerektirir. 2001-2014 yılları için NIS veri tabanlarından elde edilen veriler, ABD'de üriner taşlar için hastanede yatan cerrahi müdahale gerektiren hastaların, %2,6'sına (%52'si 15-17 yaş arası) insizyonel prosedürlerin (en çok nefrolitotomi, piyelolitotomi ve üreterotomi) gerçekleştirildiğini göstermiştir [521]. Pediatrik böbrek ve üre-

ter taşlarının tedavisi için laparoskopi, spesifik endikasyonlar izlendiğinde güvenli ve etkili bir prosedürdür. Ekstrarenal pelviste bulunan 1 cm büyük tek taşlar için laparoskopik piyelolitotomi [522] veya 1.5 cm'den büyük SWL veya URS'ye dirençli anklave üreter taşlarına laparoskopik üreterolitotomi [523] uygulandığında %100 taşsızlık oranları bildirilmiştir. Pediatrik ürolitiazisin robot yardımlı laparoskopik tedavisinin etkinliği ve komplikasyonları hakkında son derece sınırlı veri bulunmaktadır [524].

3.4.15.7 Rekürrenslerin önlenmesinde spesifik konular

Tüm taş oluşumu saptanan pediatrik hastaların, tespit edilen taş tipine göre metabolik değerlendirme ve nüksleri önlemeye yönelik gerekli tedavilere ihtiyacı vardır. Çocuklar taş nüksü açısından yüksek riskli grupta yer alırlar. (Bkz. bölüm 4)

3.4.15.8. Çocuklarda taş tedavisi için kanıt ve kılavuzların özeti

Kanıtların özeti	**KD**
Çocuklarda SWL, URS ve PNL endikasyonları erişkinlerle benzerdir.	1b
Çapı 20 mm'ye (~300 mm^2) kadar böbrek taşı olan çocuklarda, SWL ideal tedavi yöntemidir.	1b
Üreteroskopi çocuklarda daha büyük distal üreter taşları için tercih edilen tedavi haline gelmiştir.	1a
Çocuklarda PNL endikasyonları erişkinlerle benzerdir.	1a

Öneriler	**ÖG**
Lokalizasyonu uygunsa 10 mm'den büyük tek üreter taşı olan çocuklara SWL veya birinci basamak tedavi seçeneği olarak üreterorenoskopi önerin.	Güçlü
Üreteroskopi SWL'ye uygun olmayan üreter taşları için uygun bir alternatiftir.	Güçlü
Çapı 20 mm'ye (~300 mm^2) kadar böbrek taşı olan çocuklarda SWL önerin.	Güçlü
Çapı 20 mm'den (~300 mm^2) büyük renal pelvis veya kaliks taşı olan çocuklara PNL önerin.	Güçlü
RIRS tüm lokalizasyonlarda 20 mm'den küçük böbrek taşları için uygun bir alternatiftir.	Zayıf

3.5 Endoürolojide radyasyon maruziyeti ve korunma

Nefrolitiyazis tanı ve tedavisi, hastaların yüksek doz iyonize radyasyon maruziyeti ile ilişkilidir [525, 526]. Şu anda, taş hastalarının yaşam boyu radyasyon maruziyetini veya bununla ilişkili malignite riskini değerlendiren hiçbir çalışma bulunmamaktadır. Endoürologların radyasyon maruziyeti ise detaylı bir şekilde incelenmiştir. Yine de, ürologlarda veya ameliyathane personelinde radyasyona bağlı malignite riskini değerlendiren hiçbir çalışma yoktur [527-529].

Atom bombasına maruz kalan hastalardan elde edilen mevcut kanıtlar [530, 531], tıbbi maruziyete ilişkin retrospektif epidemiyolojik veriler [532, 533] ve modelleme çalışmaları [534, 535] iyonize radyasyondan kaynaklanan sekonder malignite riskinin yaş ve doz bağımlı olduğunu göstermektedir.

Uluslararası Radyolojik Koruma Komisyonu (ICRP), maksimum mesleki maruziyetin yıllık 50mSv olmasını tavsiye etmektedir [536]. Bununla birlikte, radyasyona bağlı malignite riski, bilinen bir güvenli maruziyet eşiği olmayan sitokastik bir modele sahiptir. Bu ve bir ürologun kariyerinin uzunluğu göz önünde bulundurulduğunda 50mSv'lik üst sınır hala oldukça endişe vericidir.

Tablo 3.12 hastaların, hemşirelerin, cerrahi personelin ve anestezi personelinin radyasyon maruziyetini azaltmak için EAU Urolitiyazis Klavuz panelinin önerdiği koruma önlemlerini göstermektedir.

Tablo 3.12 Radyasyondan Korunma Önlemleri

Radyasyon maruziyeti gerektiren çalışma ve müdahaleleri yalnızca medikal olarak gerekli olanlarla sınırlayın.
Hastalar için elektronik medikal görüntüleme kaydı oluşturun.
Radyasyon dozu düşük görüntüleme yöntemlerini kullanın (USG, DÜSG, dijital tomosentez, düşük doz ve ultra düşük doz BT).
Kliniğinizde radyasyondan korunma protokolü oluşturun ve uygulayın.
"As low as reasonably achievable" (ALARA) prensiplerine göre hareket edin.
Floroskopi süresini ölçün ve cerraha bildirin. (dozimetre kullanın ve aylık hesaplamalar yapın).

Radyasyon maruziyetini azaltmak için teknik önlemler: o Floroskopi süresini azaltmak; o Hastaya ayrılan süreyi kısıtlamak; o Düşük doz radyasyon kullanmak; o Yalnızca değişimleri gözlemlemek için kullanmak; o Intraoperatif sürekli değil aralıklı floroskopi kullanmak; o Aralıklı floroskopi kullanımında aralıkları azaltmak; o Paralel alanlar; o Dijital görüntülemeden kaçının, son görüntü ve yeniden oynatma teknolojisine güvenin.
Koruyucu ekipman kullanın. (göğüs, pelvik and tiroid koruyucu kıyafet, kurşun olan veya olmayan eldiven, koruyucu gözlük, X-ray kaynağı ve cerrah arasında operasyon masası altında kurşun koruması)
Radyasyondan koruyucu cihazların bakımı uygun şekilde yapılmalıdır, çünkü herhangi bir hasar etkinliği azaltır ve maruziyet riskini artırır. Düzenli olarak takip edilmeli ve ölçümleri yapılmalıdır.
Uygun cerrah yerleşimi ve ameliyathane kurulumuna dikkat edilmelidir. (ters kare kuralına uyun, X-ray kaynağını hasta vücudunun altında kullanın, X-ray kaynağı hasta arası mesafeyi azaltın, büyütmeyi azaltın, C kolluyu ekstrem açılarda döndürmeyerek alan çakışmasından kaçının, cerrahiyi oturur pozisyondansa ayakta gerçekleştirin).

Endoürolojik prosedürler için floroskopinin kullanımı zorunludur. Ürolojide florsuz ve floroskopisiz operasyonlara artan bir ilgi vardır. Taşsızlık ve komplikasyon oranları açısından iyi sonuçlar gösteren birkaç RKÇ yayınlanmıştır [176, 289, 537-539]. Ancak bu çalışmalar, komplike olmayan vakalarla sınırlıdır ve PNL'de floroskopiye kıyasla daha iyi olduğunu [289, 527] veya URS'de USG'nin üstünlüğünü [540, 541] göstermek için yeterince güçlü değildirler.

4. METABOLİK DEĞERLENDİRME VE NÜKSÜN ÖNLENMESİ

4.1 Klinik uygulamalarda genel metabolik hususlar

4.1.1 Hastanın riskinin değerlendirmesi

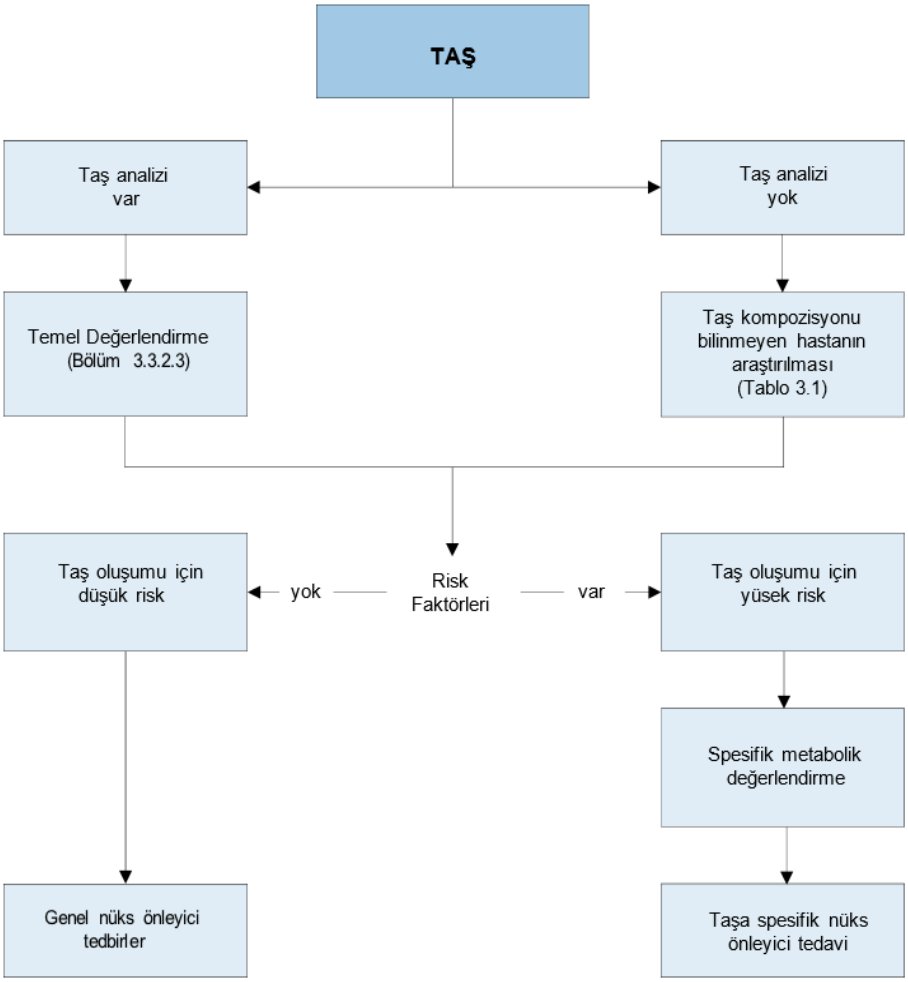
Taşın düşürülmesi veya taş tedavisi sonrasında her hasta taş oluşumu açısından düşük veya yüksek risk gruplarına ayrılmalıdır (Şekil 4.1). Doğru sınıflandırma için iki analiz gereklidir:

- Infrared spektroskop veya X-ray difraksiyon ile güvenilir taş analizi;
- Temel analiz (Bölüm 3.3.2).

Sadece taş oluşumu için yüksek riskli hastalarda spesifik metabolik değerlendirme gereklidir. Taş tipi ileri tanı testleri için belirleyici faktördür. Farklı taş tipleri;

- Kalsiyum oksalat;
- kalsiyum fosfat;
- ürik asit;
- amonyum ürat;
- strüvit (ve enfeksiyon taşları);
- sistin;
- ksantin;
- 2,8-Dihidroksiadenin;
- ilaç taşları;
- Bileşimi bilinmeyen taşlar.

Şekil 4.1: Hastaların taş oluşumu açısından düşük veya yüksek risk gruplarına ayrılması



4.1.2 İdrar Örneği Alınması

Spesifik metabolik değerlendirme için ardışık 2 kere 24 saatlik idrar toplanması gerekmektedir [542, 543]. Idrar toplama kapları spontan idrar kristalizasyon riskinin önlenmesi için isopropanol içinde %5'lik Timol ile hazırlanmalı veya 8 derece altında muhafaza edilmelidir. İdrar toplandıktan sonra hızlıca analiz gerçekleştirilerek analiz öncesi hatalar minimalize edilebilir. Alternatif olarak, borik asit (idrar kabı başına 10 g toz) de kullanılabilir. İdrar toplama yöntemi laboratuvar ile yakın işbirliği içerisinde seçilmelidir. İdrar pH'ı günün farklı saatlerinde taze idrarda sensitif pH çubukları veya pH metre kullanılarak ölçülmelidir. [25, 544, 545]

Spot idrar örnekleri, özellikle 24 saatlik idrar toplamanın zor olduğu durumlarda, örneğin tuvalet eğitimi olmayan çocuklarda, alternatif bir numune alma yöntemidir [546]. Spot idrar çalışmalarında normalde atılım oranları kreatininle ilişkilidir [547], ancak sonuçlar toplama süresine, hastaların cinsiyetine, vücut ağırlığına ve yaşına göre değişebileceğinden bunların kullanımı sınırlıdır.

4.1.3 Spesifik metabolik çalışmanın zamanlaması

İlk spesifik metabolik çalışma için, hasta normal günlük kendi belirlediği bir diyet alıyor olmalı ve ideal olarak en az yirmi gün önce taşsızlık sağlanmış olmalıdır [548]. Tedavi alan hastalarda nüksün önlenmesi için takip çalışmaları gereklidir [549]. İlk takip 24 saatlik idrar ölçümü, taş nüksünün önlenmesine yönelik farmakolojik tedavi başlandıktan 8 ile 12 hafta sonra önerilir. Bu ölçüm, gerekirse yeni 24 saatlik idrar ölçümleri de yapılarak üriner risk faktörleri normalleşmemişse ilaç dozunun ayarlanmasını sağlar. İdrar parametreleri normale döndüğünde, her on iki ayda bir 24 saatlik idrar analizi yapılması yeterlidir. Bu konuda kurul, yayınlanmış çok sınırlı kanıt bulunduğunun farkındadır.

4.1.4 *Laboratuvar değerlerinin referans aralıkları*

Tablo 4.1 farklı idrar ve serum laboratuvar değerleri için uluslararası referans aralıklarını göstermektedir.

Tablo 4.1 : Erişkinlerde normal laboratuvar değerleri [549,550]

Kan Parametreleri	Referans Aralığı	
Kreatinin	20-100 µmol/L	
Sodyum	135-145 mmol/L	
Potasyum	3.5-5.5 mmol/L	
Kalsiyum	2.0-2.5 mmol/L (total kalsiyum)	
	1.12-1.32 mmol/L (iyonize kalsiyum)	
Urik asit	119-380 µmol/L	
Klor	98-112 mmol/L	
Fosfat	0.81-1.29 mmol/L	
Kan gazı analizi	pH	7.35-7.45
	pO_2	80-90 mmHg
	pCO_2	35-45 mmHg
	HCO_3	22-26 mmol/L
	BE	BE ± 2 mmol/L

BE = baz açığı (asit nötralizasyonu için tamponize baz kaybı); HCO_3 = bikarbonat; pCO_2 = parsiyel karbon dioksit basıncı; pO_2 = parsiyel oksijen basıncı.

4.1.5 *Risk indekleri ve ek tanısal araçlar*

İdrarda kalsiyum oksalat veya kalsiyum fosfat kristalizazsyon riskini tanımlamak için çeşitli risk indeksleri geliştirilmiştir [551-554]. Bununla birlikte, nüks tahmini veya tedavinin geliştirilmesi için bu risk indekslerinin klinik validasyonu devam etmektedir.

Tablo 4.2: Yetişkinlerde idrar parametlerinin normal laboratuvar değerleri

İdrar Parametreleri	Referans aralıklar ve Önemli medikal limitler
pH	Sürekli > 5.8 (renal tübüler asidoz şüphesi)
	Sürekli > 7.0 (infeksiyon şüphesi)
	Sürekli < 5.8 (asidik retansiyon şüphesi)
İdrar Dansitesi	Dansite > 1.010
Kreatinin	7-13 mmol/gün (kadınlar), 13-18 mmol/gün (erkek)
Kalsiyum	> 5.0 mmol/gün (Bkz. Şek. 4.2)
	> 8.0 mmol/gün (Bkz. Şek. 4.2)
Oksalat	> 0.5 mmol/gün (enterik hiperoksalüri şüphesi)
	>1.0 mmol/gün (primer hiperoksalüri şüphesi)
Urik asit	> 4.0 mmol/gün (kadınlar), 5 mmol/gün (erkekler)
Sitrat	< 2.5 mmol/gün
Magnezyum	< 3.0 mmol/gün
Inorganik fosfat	> 35 mmol/gün
Amonyum	> 50 mmol/gün
Sistin	> 0.8 mmol/gün

Tablo 4.3. Spot idrar örneklerinde normal değerler: çocuklarda kreatinin oranları (çözünen/kreatinin) [555].

Parametre/Hasta Yaşı	Çözünen Madde Kreatinin Oranı	Birim
Kalsiyum	**mol/mol**	**mg/mg**
< 12 ay	< 2.0	0.81
1-3 yaş	< 1.5	0.53
1-5 yaş	< 1.1	0.39
5-7 yaş	< 0.8	0.28
> 7 yaş	< 0.6	0.21

Oksalat	mol/mol	mg/mg
0-6 ay	< 325-360	288-260
7-24 ay	< 132-174	110-139
2-5 yaş	< 98-101	80
5-14 yaş	< 70-82	60-65
> 16 yaş	< 40	32
Sitrat	**mol/mol**	**g/g**
0-5 yaş	> 0.25	0.42
> 5 yaş	> 0.15	0.25
Magnezyum*	**mol/mol**	**g/g**
> Tüm yaş grupları	> 0.63	> 0.13
Urik asit		
> 2 yas	GFR (oran x plazma kreatinin) başına < 0.56 mg/dL (33 µmol/L)	

** Magnezyumun önemine ilişkin düşük düzeyde kanıt vardır.*

Tablo 4.4: Çocuklarda 24 saatlik idrar örneklerinde çözünen maddenin atılımı [556, 557]*

kalsiyum/ 24 saat	Sitrat/24 saat		Sistin/24 saat		Oksalat/24 saat		Urat/24 saat	
Tüm yaş grupları	erkekler	kızlar	< 10 yaş	> 10 yaş	Tüm yaş grupları	< 1 yaş	1-5 yaş	> 5 yaş
< 0.1 mmol/kg/ 24 s	> 1.9 mmol/ 1.73 m^2/24 s	> 1.6 mmol/ 1.73 m^2/24 s	< 55 µmol/ 1.73 m^2/24 s	< 200 µmol/ 1.73 m^2/24 s	< 0.5 mmol/ 1.73 m^2/24 s	< 70 µmol/ kg/24 s	< 65 mµmol/ kg/24 s	< 55 µmol/ kg/24 s
< 4 mg/kg/24 s	> 365 mg/ 1.73 m^2/24 s	> 310 mg/ 1.73 m^2/24 s	< 13 mg/ 1.73 m^2/24 s	< 48 mg/ 1.73 m^2/24 s	< 45 mg / 1.73 m^2/24 s	< 13 mg/ kg/24 s	< 11 mg/ kg/24 s	< 9.3 mg/ kg/24 s

4.2 Nüksün önlenmesine yönelik genel değerlendirmeler

Tüm taş hastaları, bireysel risklerinden bağımsız olarak Tablo 4.5'te yer alan önleyici tedbirlere uymalıdırlar. Ana hedef, beslenme alışkanlıklarının ve yaşam tarzı risklerinin normalleştirilmesidir. Yüksek riskli taş hastaları, taş nüksünü önlemek için genellikle taş analizi ve üriner risk profiline göre belirlenen farmakolojik tedaviyi içeren özel bir profilaksiye ihtiyaç duyarlar.

Tablo 4.5: Genel Önleyici Tedbirler

Sıvı tüketimi önerileri	Sıvı miktarı: 2.5-3.0 L/g
	Sirkadiyen sıvı alımı
	Nötral pH içeçekler
	Diürez: 2.0-2.5 L/gün
	İdrar dansitesi: < 1,010 g/g
Dengeli beslenme önerileri	Dengeli beslenme*
	Sebze ve lifli gıdalar açısından zengin diyet
	Normal kalsiyum tüketimi: 1-1.2 g/g
	Sınırlı NaCl (tuz) tüketimi: 4-5 g/g
	Sınırlı hayvansal protein tüketimi: 0.8-1.0 g/kg/g
Yaşam tarzı ile ilgili öneriler	Normal VKİ
	Yeterli fiziksel aktivite
	Aşırı sıvı kaybının dengelenmesi

Dikkat: Protein ihtiyacı yaşa göre değişiklik gösterir; bu nedenle çocuklarda protein kısıtlaması yapılırken dikkatli olunmalıdır.
** Aşırı vitamin takviyesi tüketiminden uzak durun.*

4.2.1 ***Sıvı alımı***

Yüksek sıvı alımı ile taş oluşumu arasındaki ters ilişki defalarca kanıtlanmıştır [556-559]. Meyve sularının etkisi esas olarak sitrat veya bikarbonat içeriğine bağlıdır [560]. Hidrojen iyonları varsa, net sonuç nötralizasyondur. Ancak potasyum varlığında hem pH hem de sitrat artar [561, 562]. Büyük bir orta kalite RKÇ taş tipi farketmeksizin multiple böbrek taşı öyküsü olan erkekleri günde en az 160 mL alkolsüz içecek tüketimini azaltan veya tedavi görmeyenler olarak randomize etti. Müdahale semptomatik taş nüksü riskini önemli ölçüde azaltsa da (RR: 0.83; GA: 0.71-0.98) sonuçlar sadece bir çalışmadan elde edildiğinden bu sonuca ilişkin kanıt düzeyi dü-

şüktür [563]. Sekiz yıldan uzun bir medyan takip süresi olan üç Channing kohortu (194.095 katılımcı) üzerinde yapılan bir analiz, şekerle tatlandırılmış soda ve punch (alkollü veya alkolsüz meyve kokteyli) tüketiminin taş oluşumu açısından daha yüksek risk ile ilişkili olduğunu gösterirken, kahve, çay, bira, şarap ve portakal suyu tüketimi daha düşük bir riskle ilişkilidir [564].

*4.2.2 **Diyet***

Diyette sağduyulu bir yaklaşım benimsenmelidir, yani tüm besin gruplarından aşırıya kaçmadan karışık, dengeli bir diyet uygulanmalıdır [557, 565, 566].

Meyve, sebze ve lifli besinler: Lifli besinlerin yararlı etkileri nedeniyle meyve ve sebze alımı teşvik edilmelidir, ancak taş oluşumunu önlemedeki rolü tartışmalıdır [567-570]. Ayrıca vejetaryen diyetin alkali içeriği idrar pH'ını arttırır.

Oksalat: Özellikle yüksek oksalat atılımı olan hastalarda, yüksek oksalat yükünü önlemek için oksalattan zengin ürünlerin aşırı alımı sınırlandırılmalı veya tamamen alımı kısıtlanmalıdır [571].

C Vitamini: C vitamini oksalatın bir prekürsürü olmasına rağmen, kalsiyum oksalat taşı oluşumunda risk faktörü olarak rolü tartışmalıdır [572]. Bununla birlikte, kalsiyum oksalat taşı tanılı hastalara aşırı tüketiminden kaçınma tavsiyesinde bulunmak akıllıca görünmektedir.

Hayvansal protein: Hayvansal proteinler aşırı tüketilmemelidir [573, 574] ve 0.8-1.0 g/kg ile sınırlandırılmalıdır. Aşırı hayvansal protein tüketimi, hipositratüri, düşük idrar pH'ı, hiperoksalüri ve hiperürikozüri dahil olmak üzere taş oluşumuna neden olan çeşitli etkilere sahiptir.

Kalsiyum alımı: Diyetteki kalsiyum ile taş oluşumu arasındaki ters ilişki nedeniyle zorunlu bir durum olmadıkça kalsiyum kısıtlanmamalıdır [568, 575]. Günlük kalsiyum ihtiyacı 1.000 ile 1.200 mg'dır [25]. İntestinal oksalatı bağlamak için yemeklerle birlikte ek kalsiyum alınması gereken enterik hiperoksalüri dışında kalsiyum takviyeleri önerilmez [557, 571, 573, 576]. Böbrek taşı öyküsü olmayan ancak kalsiyum takviyesi alan yaşlılar yeterli sıvı tüketimine özen göstermelidirler. Böylece idrar kalsiyum konsantrasyonunun artışı ve kalsiyum takviyesi kullanımıyla ilişkili böbrek taşı oluşumu riski azaltılabilir veya ortadan kaldırılabilir [577].

Sodyum: Günlük sodyum (NaCl) alımı 3-5 g'ı geçmemelidir [25]. Yüksek sodyum alımı, idrar bileşimini olumsuz etkiler:

- tübüler reabsorbsiyonun azalmasıyla kalsiyum atılımı artar;
- bikarbonat kaybı nedeniyle üriner sitrat azalır;
- sodyum ürat kristal oluşum riski artar.

Kalsiyum taşı oluşumu, sodyum ve hayvansal protein tüketimi kısıtlanarak azaltılabilir [573, 574]. Daha önce taş öyküsü olmayan hastalarda sodyum tüketimi ile taş oluşumu riski arasındaki pozitif ilişki sadece kadınlarda doğrulanmıştır [575]. Taş oluşumu riskini azaltmaya yönelik sodyum tüketiminin kısıtlanmasının bağımsız bir değişken olarak rolü ile ilgili prospektif klinik çalışma bulunmamaktadır.

Ürat: Hiperürikozürik kalsiyum oksalat [578, 579] ve ürik asit taşları olan hastalarda pürinden zengin gıda alımı kısıtlanmalıdır, 500 mg/gün'ü geçmemelidir [25].

*4.2.3 **Yaşam tarzı***

Yaşam tarzı faktörleri taş oluşum riskini etkileyebilir. Örneğin; obezite [580] ve arteriyal hipertansiyon [581,582].

*4.2.4 **Nüksün Önlenmesi için Kanıtların Özeti ve Kılavuz***

Kanıtların özeti	KD
Artmış sıvı tüketimi taş rekürrens riskini azaltır.	4

Öneriler	Öneri Düzeyi
Hastalara 24 saatlik idrar hacmi >2.5 L olacak şekilde bol sıvı tüketimini önerin	Güçlü

4.3 Spesifik metabolik değerlendirme ve nüksün farmakolojik olarak önlenmesi

4.3.1 Giriş

Taş oluşumu için yüksek riskli hastalarda farmakolojik tedaviler gereklidir. İdeal tedavi taş oluşumunu önlemeli, yan etkisi olmamalı ve kolay uygulanabilir olmalıdır. Bu özelliklerin her biri, iyi bir tedavi uyumu için önemlidir. Tablo 4.6 sık kullanılan ilaçların en önemli özelliklerini vurgulamaktadır.

Tablo 4.6: Taş Oluşumunun Önlenmesi Amacıyla Kullanılan Farmakolojik Maddeler – Özellikler ve Dozajlar

Ajan	Etki Mekanizması	Doz	Özellikler ve Yan Etkiler	Taş Tipi	Referans
Alkalin sitrat	Alkalinizasyon Hipositratüri Kalsiyumoksalat kristalizasyonun inhibisyonu	5-12 g/g (14-36 mmol/g) Çocuklar: 0.1-0.15 g/kg/g	Alkalinizasyon için günlük doz idrar PH'na bağlıdır.	Kalsiyum oksalat Ürik asit Sistin	[583-588]
Allopurinol	Hiperürikozüri Hiperürisemi	100-300 mg/g Çocuklar: 1-3 mg/kg/g	Günlük doz izole hiperürikozüride 100 mg. Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekli., Allerji (basit veya şiddetli), ksantin taşı oluşumu.	Kalsiyum oksalat Ürik asit Amonyum Ürat 2,8-Dihidroksi-adenin	[577, 589-592]
Kalsiyum	Enterik hiperoksalüri	Oksalat atılımına bağlı günlük 2000 mg'a kadar	Yemeklerden 30 dakika önce alınmalı	Kalsiyum oksalat	[573, 575, 576]
Kaptopril	Sistinüri İdrar sistin seviyelerinde aktif azalma	75-150 mg	Tiopronin yan etkileri nedeniyle 2. basamak tedavi seçeneğidir	Sistin	[593, 594]
Febuksostat	Hiperürikozüri Hiperürisemi	80-120 mg/g	Akut gut, gebelik ksantin taş formasyonunda kontraendike	Kalsiyum oksalat Ürik asit	[595, 596]
L-Metiyonin	Asidifikasyon	600-1,500 mg/g	Hiperkalsiüri, kemilk deminerali-zasyonu, sistemik asidoz. Uzun süreli tedavi yok	Enfeksiyon taşları, Amonyum ürat, Kalsiyum fosfat	[583, 597]
Magnezyum	Izole hipomagnezüri Enterik hiperoksalüri	200-400 mg/g Çocuklar: 6 mg/kg/g	Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekir. Diyare, kronik alkali kayıplar, hipositratüri	Kalsiyum oksalat	[598, 599] (Düşük Kanıt Düzeyi)
Sodyum bikorbanat	Alkanizasyon Hipositratüri	4,5 g/gün	N/A	Kalsiyum oksalat, ürik asit, sistin	[600]
Piridoksin	Primer hiperoksalüri	Başlangıç dozu 5 mg/kg/g	Polinöropati	Kalsiyum oksalat	[601]
Tiyazid (Hidroklorotiyazid*)	Hiperkalsiüri	Max. 20 mg/kg/g 25-50 mg/g Çocuklar: 0.5-1 mg/kg/g	Hipotansiyon, diyabet, hiperürisemi, hipokalemi, bunu takiben intraselüler asidoz ve hipositratüri riski	Kalsiyum oksalat Kalsiyum fosfat	[579, 581-609]

Tiopronin	Sisitinüri İdrar sistin seviyelerinin aktif azaltılması	Başlangıç dozu 800 mg/g Ort. 2,000 mg/g** Çocuklar: Başlangıç dozu >20 kg hastalarda 15 mg/kg/gün. Aşılmaması gereken doz >50mg/kg/gün			

**Hidroklorotiyazid kullanan hastalara non-melonoma cilt kanseri(NMSC) riski daha yüksek olduğu için düzenli cilt kontrolü önerilmelidir. NMSC öyküsü olan hastalarda hidroklorotiyazid endikasyonu detaylı bir şekilde gözden geçirilmelidir. [614, 615].*

*** Maksimum dozla ilgili bir bilgi mevcut değildir ve daha önce tiopronin ve penisilamin alerjisi olan hastalarda çok düşük dozla tedaviye başlanmalıdır. Tüm hastalar için, uzman gözetimi altında taş ataklarının sıklığına, yan etkilere ve böbrek fonksiyonuna göre doz ayarlanmalıdır*

4.4 Kalsiyum oksalat taşları

Yüksek riskli kalsiyum okzalat taşı hastalarının identifikasyonuna yönelik kriteler bölüm 3. 1. 3.'te listelenmektedir.

4.4.1 ***Tanı***

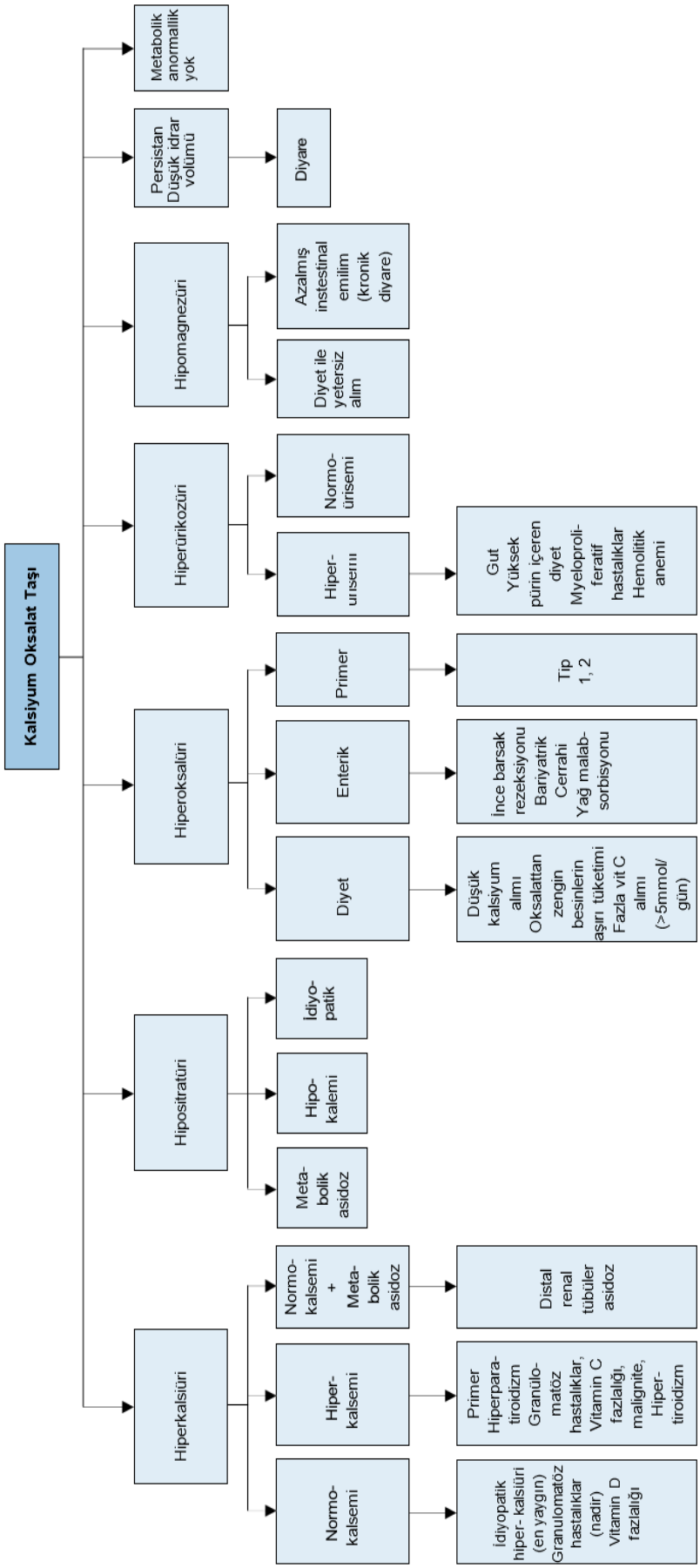
Kan tetkiklerinde kreatinin, sodyum, potasyum, klor, iyonize kalsiyum (veya total kalsiyum + albumin), fosfat, ürik asit; ve kalsiyum yüksekliği varsa paratiroid hormon (PTH) ve D vitamini yer almalıdır. İdrar analizi idrar volümü, idrar pH profili, idrar dansitesi, kalsiyum, oksalat, ürik asit, sitrat, sodyum ve magnezyum ölçümlerini içermelidir. Şekil 4.2 kalsiyum oksalat taşları için tanı basamaklarını özetlemektedir.

4.4.2 ***Etiyolojinin ve sonuçların yorumlanması***

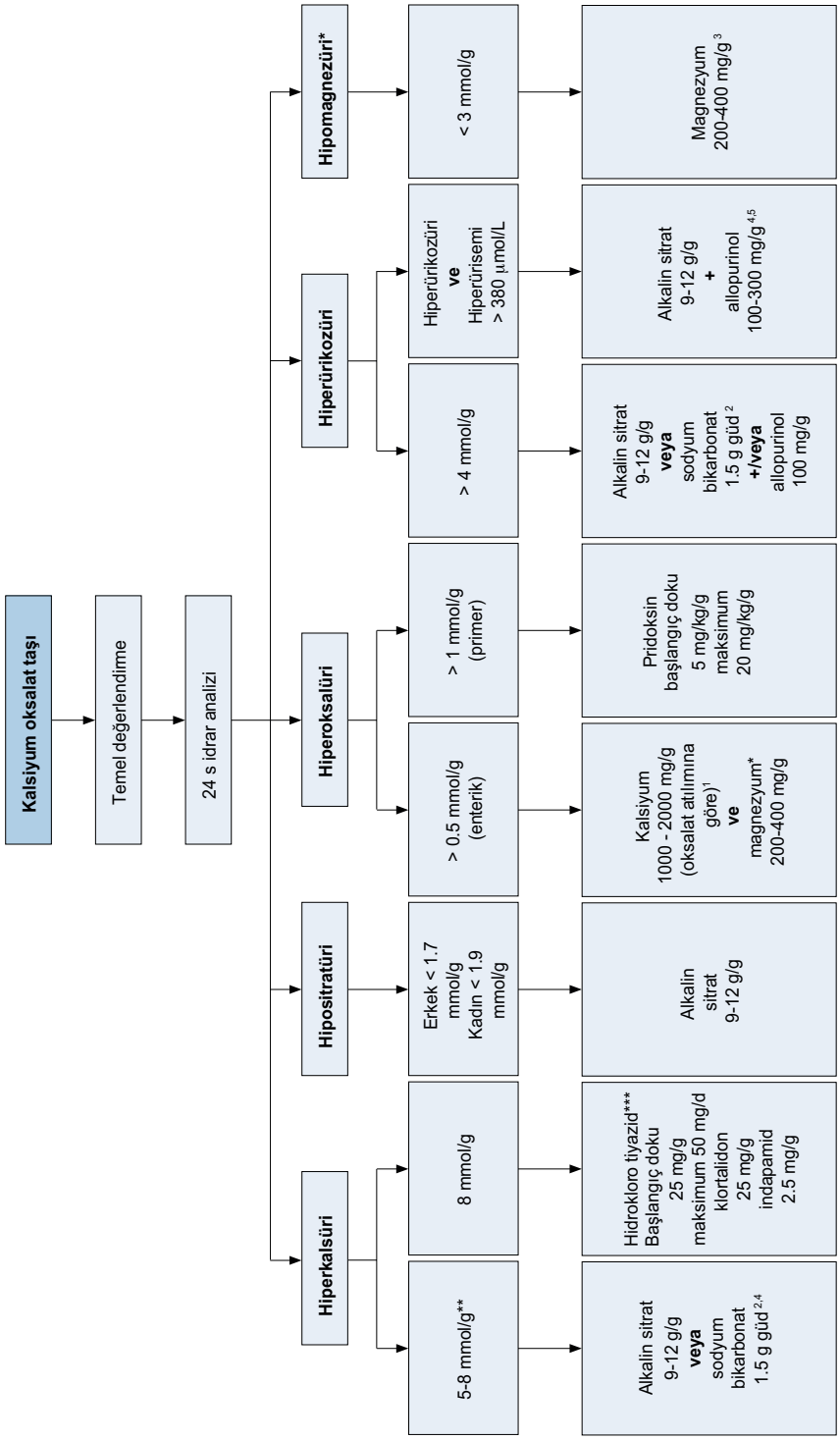
Kalsiyum taşı oluşumu ile ilgili en sık görülen metabolik anormallikler yetişkin taş hastalarının %30-60'nı etkileyen hiperkalsiüri ve hiperokzalüri (26-67%) ve bunu takip eden hiperürikozüri (15-46%), hipomagnezüri (7-23%) ile hipositratüridir (5-29) Ancak dağılımı etnik kökene göre farklılık göstermektedir [616].

- Serumdaki yüksek iyonize kalsiyum (veya total kalsiyum ve albümin) seviyeleri durumunda hiperparatiroidizmi (HPT) doğrulamak veya dışlamak için intakt PTH'un değerlendirilmesi gerekir.
- "Asit retansiyonu" (sirkadyen idrar pH'ı sürekli olarak < 5.8) ürik asit ve kalsiyum oksalatın birlikte kristalleşmesine neden olabilir.
- Benzer şekilde, artan ürik asit atılımı (yetişkinlerde > 4 mmol/gün veya çocuklarda > 12 mg/kg/gün) bir tetikleyici olarak görev yapabilir.
- İYE'nin dışlanması şartıyla, sürekli olarak > 5.8 olan idrar pH seviyeleri RTA'yı gösterebilir. Amonyum klorür yükleme testi ile RTA doğrulanır ve RTA alt tipi tanımlanabilir (bölüm 4.6.5).
- Hiperkalsiüri, normokalsemi (idiyopatic hiperkalsiüri veya granülomatoz hastalıklar) veya hiperkalsemi (hiperparatiroidizm, granülomatoz hastalıklar, D vitamin fazlalığı veya malignite) ile ilişkili olabilir.
- Hipositratüri (erkek < 1.7 mmol/gün, kadın < 1.9 mmol/gün) idiyopatik olabilir veya metabolik asidoz veya hipokalemiye sekonder olabilir.
- Yetişkinlerde okzalat atılımının > 0,5 mmol/gün (çocuklarda > 0,37 mmol/1,73 m2 / gün) olması hiperoksalüriyi doğrular.
  - o primer hiperoksalüri (oksalat atılımı çoğunlukla > 1 mmol/gün), 3 genetik formda ortaya çıkar;
  - o sekonder hiperoksalüri (oksalat atılımı > 0.5 mmol/gün, genellikle < 1 mmol/gün), oksalatın bağırsakta aşırı emilimi veya aşırı oksalat tüketimi nedeniyle oluşur;
  - o hafif hiperoksalüri (oksalat atılımı 0.45-0.85 mmol/gün), yaygın olarak idiyopatik kalsiyum oksalat taşı hastalarında görülür.
- Hipomagnezüri (< 3,0 mmol/gün) diyet ile yetersiz alım veya bağırsaktan emiliminin azalmasıyla (kronik ishal) ilişkili olabilir**.**

Şekil 4.2: Kalsiyum oksalat taşları için tanısal algoritma



Şekil 4.3: Kalsiyum oksalat taşlarında terapotik algoritma



[1] Aşırı kalsiyum atılımı açısından dikkatli olun.
[2] Güd = günde 3 defa (24s)
[3] Böbrek yetmezliği olan hastalara magnezyum tedavisi verilmez.
[4] Kombinasyon tedavisinin [(tiyazid + sitrat) veya (tiyazid + allopurinol)] sadece tiyazid tedavisinden üstün olup olmadığına yönelik kanıt yoktur [584, 617].
[5] Febuksostat 80 mg/gün
**Düşük kanıt (yazıya bakın)*
***Kalsiüri değişkendir ve bu nedenle belirtilen eşik değerin altında olsa bile tedavi klinik ihtiyaca göre ayarlanabilir.*
****Hidroklorotiyazid kullanan hastalara non-melanoma cilt kanseri(NMSC) riski daha yüksek olduğu için düzenli cilt kontrolü önerilmelidir. NMSC öyküsü olan hastalarda hidroklorotiyazid endikasyonu detaylı bir şekilde gözden geçirilmelidir [614, 615].*

4.4.3 Spesifik tedavi

Sıvı alımı ve diyete yönelik genel önleyici tedbirler önerilir. Hiperoksalürik taş hastaları düşük oksalat içeriğine sahip yiyecekleri tüketmelidirler, bununla birlikte hiperürikozürik taş hastaları günlük diyetlerinde pürini azaltmalıdırlar. Şekil 4.3, kalsiyum oksalat taşlarının farmakolojik tedavisini özetlemektedir [557, 562, 583-586, 589, 590, 592, 595, 598-600, 602-609, 616, 618-620]. Tedavi öncesi taş bileşiminin analizi ve biyokimya ölçümleri veya tedavi sırasındaki biyokimya tetkikleri baz alınarak taş nüksünü önlemenin etkinliğine ilişkin yalnızca düşük düzeyde kanıt vardır [557].

4.4.4 İdrar bileşiminde spesifik anormallikleri olan hastalarda farmakolojik tedaviler için kılavuzların ve kanıtların özeti (24-saatlik idrar örnekleri baz alınarak)

Kanıtların özeti	KD
Tiyazid veya alkali sitratlar veya her ikisi taş oluşumunu azaltabilir.	1a
Oksalat kısıtlaması, hiperoksalüride faydalıdır.	2b
Alkali sitratlar enterik hiperoksalüride taş oluşumunu azaltabilir.	4
Kalsiyum takviyesi enterik hiperoksalüride taş oluşumunu azaltabilir.	2
Yağ ve oksalat oranı düşük diyet, taş oluşumunu azaltmada faydalı olabilir. Hipositratüride alkali sitratlar ve sodyum bikarbonat kullanılabilir	3
Hipositratüride alkali sitratlar ve sodyum bikarbonat kullanılabilir	1b
Allopurinol hiperürikozüride birinci basamak tedavidir.	1a
Febuksostat hiperürikozüride ikinci basamak tedavidir.	1b
Hiperürikozüride aşırı hayvansal protein alımından kaçının.	1b
İdrarda sodyum atılımı yüksekse, sınırlı tuz tüketimi faydalıdır.	1b

Öneriler	Öneri Düzeyi
Hiperkalsiüride* tiyazid veya alkali sitratlar veya her ikisini reçete edin.	Güçlü
Hiperoksalüride oksalat kısıtlaması önerin.	Zayıf
Enterik hiperoksalüride alkali sitratları önerin.	Zayıf
Enterik hiperoksalüride kalsiyum takviyelerini önerin.	Zayıf
Enterik hiperoksalüride yağ ve oksalat oranı düşük diyet tavsiye edin.	Zayıf
Hipositratüri hastalarında alkali sitrat ve sodyum bikarbonat reçete edin.	Güçlü
Hiperürikozüri hastalarında allopurinol reçete edin.	Güçlü
Hiperürikozürinin ikinci basamak tedavisi olarak febuksostat önerin	Güçlü
Hiperürikozüride aşırı hayvansal protein alımından kaçının	Güçlü
İdrarda sodyum atılımı yüksekse, sınırlı tuz tüketimini önerin.	Güçlü

4.5 Kalsiyum fosfat taşları [557, 583, 592, 602, 603, 607, 621]

Bazı kalsiyum fosfat taşı hastaları nüks açısından yüksek risklidir. Yüksek riskli hastaların belirlenmesine ilişkin daha fazla bilgiye bölüm 3.1.3'te yer verilmiştir.

Kalsiyum fosfat temel olarak farklı iki mineralde bulunur: karbonat apatit ve bruşit. Karbonat apatit pH > 6.8'de iken kristalleşir ve enfeksiyonla ilişkili olabilir. Bruşit ise yüksek idrar kalsiyum (> 8 mmol/gün) ve fosfat (> 35 mmol/gün) konsantrasyonlarında optimum pH 6.5-6.8 olduğunda kristalleşir. Oluşumu İYE ile ilişkili değildir. Kalsiyum fosfat taşlarının olası nedenleri arasında HPT, RTA ve İYE yer alır; her biri için farklı tedavi gerekir.

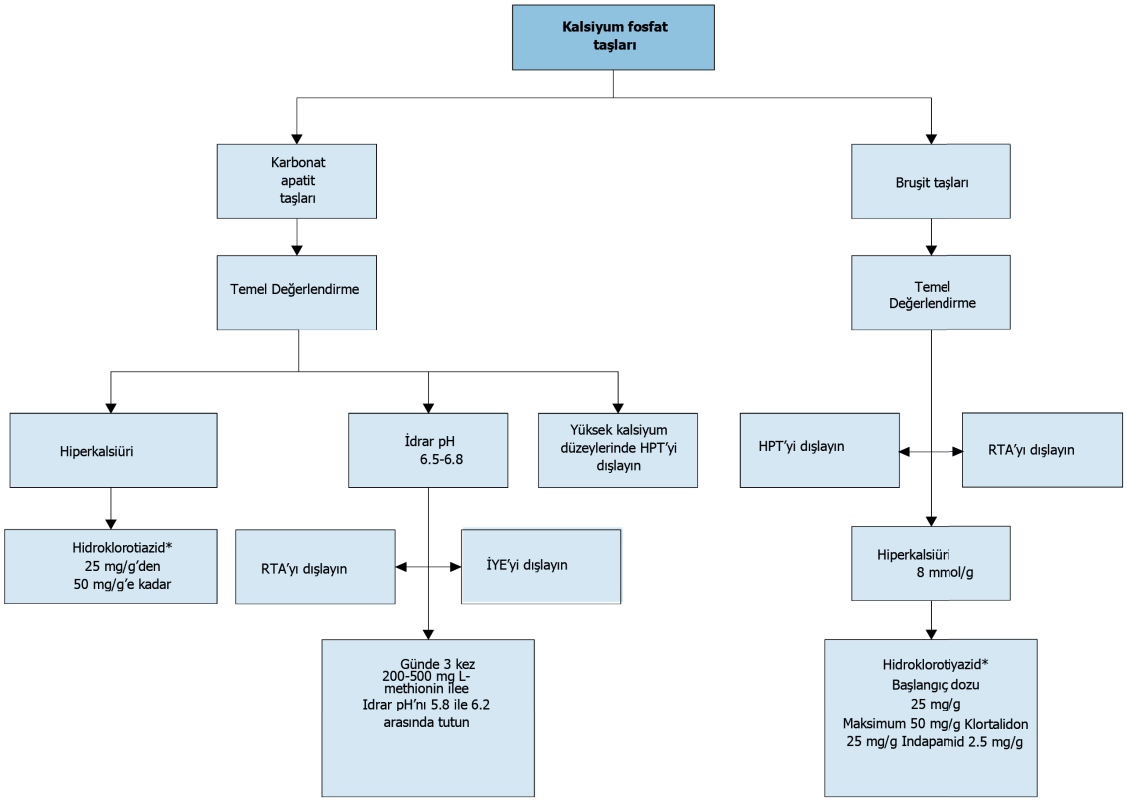
4.5.1 Tanı

Tanı için kan analizi yapılması gerekir: kreatinin, sodyum, potasyum, klorür, iyonize kalsiyum (veya total kalsiyum + albümin), fosfat ve PTH (yüksek kalsiyum düzeylerinde). İdrar analizi şu ölçümleri içerir: hacim, idrar pH profili, idrar dansitesi, kalsiyum, fosfat ve sitrat.

4.5.2 Sonuçların ve etyolojinin yorumlanması

Sıvı alımı ve diyete yönelik genel önleyici tedbirler önerilir. Kalsiyum fosfat taşlarında tanı ve tedavi algoritması Şekil 4.4'te gösterilmiştir.

Şekil 4.4: Kalsiyum fosfat taşlarında tanı ve tedavi algoritması



HPT = hiperparatirodizm; RTA = renal tübüler asidoz; İYE =idrar yolu enfeksiyonu.
**Hidroklorotiyazid kullanan hastalara non-melonoma cilt kanseri(NMSC) riski daha yüksek olduğu için düzenli cilt kontrolü önerilmelidir. NMSC öyküsü olan hastalarda hidroklorotiyazid endikasyonu detaylı bir şekilde gözden geçirilmelidir [614, 615].*

4.5.3 Farmakolojik tedavi [557, 583, 592, 602, 603, 607, 621]

Hiperparatiroidizm ve RTA, kalsiyum fosfat taşlarının yaygın nedenleridir. Primer HPT li hastaların çoğunda cerrahi gerekir. Renal tübüler asidoz, bikarbonat veya alkalin sitrat tedavisi dahil olmak üzere farmakolojik olarak düzeltilebilir. Primer HPT ve RTA dışlanmışsa, kalsiyum fosfat taşları için farmakoterapide tiyazidler kullanılarak idrar kalsiyum düzeylerinin etkin şekilde azaltılması amaçlanır. Enfeksiyonla ilişkili kalsiyum fosfat taşları için enfeksiyon taşlarına yönelik kılavuzun dikkate alınması önemlidir.

4.5.4 Kalsiyum fosfat taşlarının yönetimi için kanıt ve kılavuzların özeti

Kanıtların özeti	KD
Hiperkalsiüri vakalarında tiyazid faydalıdır.	1a

Öneriler	Öneri Düzeyi
Hiperkalsiüri durumunda tiyazid reçete edin.	Güçlü

4.6 Kalsiyum taşları ile ilgili hastalıklar

4.6.1 Hiperparatiroidizm [622-624]

Primer HPT, tüm kalsiyum taşlarının yaklaşık %5'inden sorumludur. Primer HPT li hastaların yaklaşık %20'sinde böbrek taşları gelişir. Yüksek PTH seviyeleri, kalsiyum döngüsünü önemli ölçüde artırarak hiperkalsemi, hiperkalsiüri ve kemik hastalıklarına neden olur. Serum kalsiyumu hafif yükselebilir ve serum PTH normal

sınırlar içinde kalabilir, bu nedenle tercihen hasta açken tekrarlanan ölçümler gerekebilir. HPT hastalarının taşları hem kalsiyum oksalat hem de kalsiyum fosfat içerebilir. Nefrokalsinozis ve KBH da gelişebilir.

HPT'den şüpheleniliyorsa, tanıyı doğrulamak için boyun eksplorasyonu yapılmalıdır. Primer HPT sadece cerrahi ile tedavi edilebilir.

4.6.2 ***Granülomatöz hastalıklar [625]***

Sarkoidoz gibi granülomatöz hastalıklar, artan kalsitriol üretimine sekonder hiperkalsemi ve hiperkalsiüri ile komplike hale gelebilir. PTH kontrolünden bağımsızdır ve gastrointestinal kanalda kalsiyum emiliminin artmasına ve PTH'nin baskılanmasına neden olur. Tedavi granülomatöz hastalık odaklıdır ve steroidler, hidroksiklorokin veya ketokonazol tedavileri gerekebilir. Tedavi bir uzmana bırakılmalıdır.

4.6.3 ***Primer hiperoksalüri [601]***

Hastalığın başarılı yönetimi deneyimli, multidisipliner bir ekip gerektirdiği için, primer hiperoksalürisi (PH) olan hastalar bu konuda uzmanlaşmış merkezlere sevk edilmelidir. PH hastalarında temel terapötik amaç, artan endojen oksalat üretimini azaltmaktır. PH tip I hastalarının yaklaşık üçte birinde piridoksin tedavisi idrar oksalat atılımını normalize eder veya önemli ölçüde azaltır. Yetişkinlerde (çocuklarda 1.5 L/m^2 vücut yüzey alanı) günlük 3,5-4,0 L sıvı tüketilerek ve sirkadiyen içme rejimi uygulanarak idrar yeterince seyreltilebilir.

Kalsiyum oksalat kristalizasyonunu önlemeye yönelik tedavi seçenekleri arasında hiperdiürez, alkalin sitratlar, magnezyum ve PH tip 1'de oksalat sentezini azaltan yeni bir tedavi ve bir RNAi ajanı olan Lumasiran yer alır [626]. Ancak son dönem böbrek yetmezliğinde eş zamanlı karaciğer-böbrek nakli gerekir.

Tedavi rejimleri:

- PH tip I'de piridoksin: idrar oksalat atılımına ve hastanın toleransına göre 5-20 mg/kg/gün;
- alkalin sitrat: yetişkinlerde 9-12 g/gün, çocuklarda 0.1-0.15 mq/kg/gün;
- magnezyum: 200-400 mg/gün (böbrek yetmezliğinde magnezyum verilmez);
- Lumasiran: tedavi dozu ve zamanı vücut ağırlığına ve tedavi süresine göre ayarlanan subkutan enjeksiyon.

4.6.3.1 Primer hiperokzalürinin yönetiminde kanıt ve klavuzların özeti

Kanıtların özeti	**KD**
Piridoksin, primer hiperoksalüride idrar oksalat atılımını azaltabilir.	3

Öneriler	**Öneri Düzeyi**
Primer hiperoksalüride piridoksin reçete edin..	Güçlü

4.6.4 ***Enterik hiperoksalüri [571, 576, 627-629]***

Enterik hiperoksalüri, özellikle bağırsakta yağ emilim bozukluğu olan hastalarda önemli bir sorundur. Bu anormallik, taş oluşumu açısından yüksek risk ile ilişkilidir ve bağırsak rezeksiyonu, malabsorbtif bariatrik cerrahinin yanı sıra Crohn hastalığı ve pankreas yetmezliğinde görülür. Hiperoksalüriye ek olarak, bu hastalarda genellikle alkali kaybına bağlı hipositratüri de izlenir. İdrar pH'ı, idrar kalsiyumu ve idrar hacmi gibi genellikle düşüktür. Tüm bu anormallikler, yüksek düzey kalsiyum oksalat doygunluğu, kristalüri, taş oluşumu ve daha az sıklıkla nefrokalsinoz ve KBH'a katkıda bulunur. Spesifik önleyici tedbirler:

- Oksalattan zengin besinlerin sınırlı tüketimi [571];
- Sınırlı yağ tüketimi [571];
- Bağırsakta kalsiyum oksalat kompleksi oluşumunu sağlamak için yemeklerle birlikte kalsiyum takviyesi [576, 627-629];
- Diyareye bağlı su kaybını dengelemek için yeterli sıvı alımı;
- İdrar pH'ı ve sitratı artırmak için alkali sitratlar

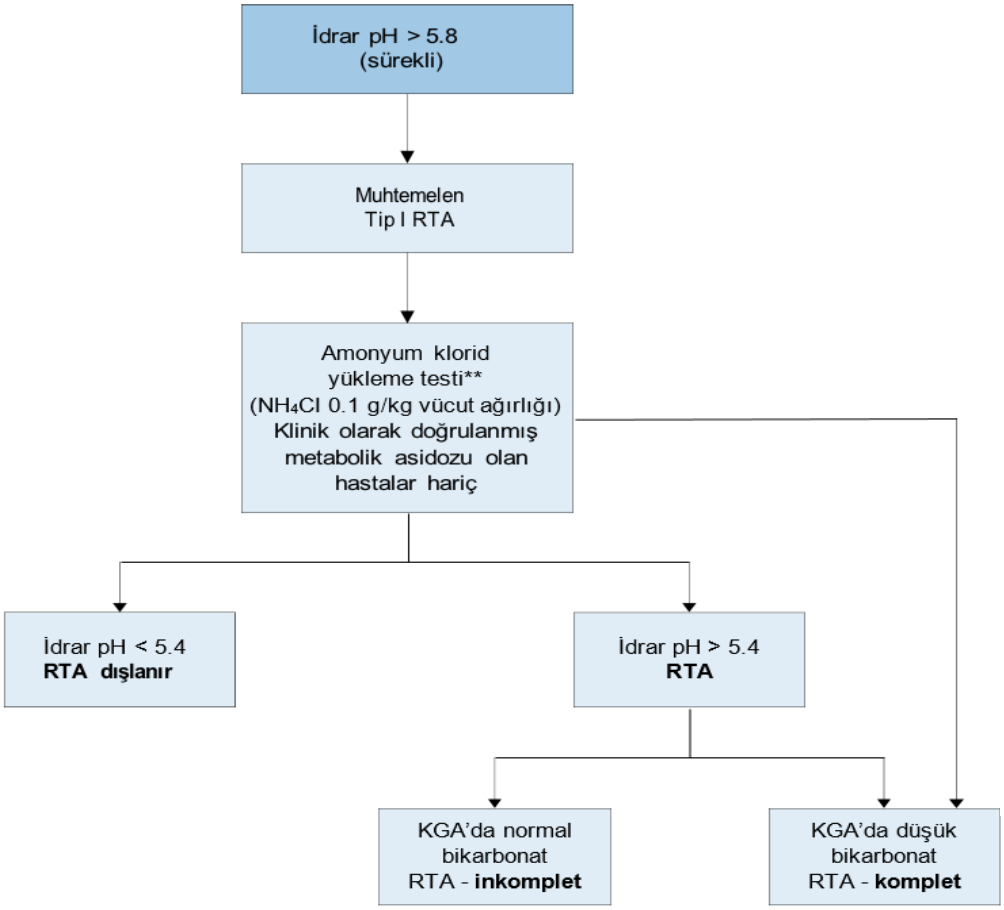
Kanıtların özeti	**KD**
Alkali sitralar, sitrat kaybını replase etmek ve idrar pH'nı artırmak için faydalı olabilirler.	3
Yemeklerle birlikte alınan kalsiyum takviyeleri, bağırsakta kalsiyum oksalat kompleksi oluşumunu sağlar.	2
Diyette yağ ve oksalatın azaltılması, intestinal malabsorpsiyonda faydalı olabilir	3

Öneriler	Öneri Düzeyi
Enterik hiperoksalüride alkali sitratları reçete edin	Zayıf
Hastalara yemeklerle birlikte kalsiyum takviyesi önerin	Zayıf
Hastalara yağ ve oksalat içeriği düşük diyet önerin.	Zayıf

4.6.5 Renal tübüler asidoz [557, 592, 630, 631]

Renal tübüler asidoz, nefronlarda proton veya bikarbonat mekanizmasının ciddi şekilde bozulmasından kaynaklanır. Böbrek taşları büyük olasılıkla distal RTA tip I hastalarında görülür. Şekil 4.5 RTA tanısını özetlemektedir. Tablo 4.7, RTA'nın edinsel ve kalıtsal nedenlerini göstermektedir.

Şekil 4.5: Renal tübüler asidozda tanı



KGA = kan gazı analizi; RTA = renal tübüler asidoz.
*** Üç gün boyunca 0,05 g/kg NH4Cl kullanılarak yapılan alternatif bir amonyum klorür yükleme testi benzer sonuçlar verebilir ve hasta tarafından daha iyi tolere edilebilir. İkinci bir alternatif ise furosemid/fludrokortizon asidifikasyon testi olabilir [632].*

Renal tübüler asidoz edinsel veya kalıtsal olabilir. Edinsel RTA nedenleri kronik obstrüktif üropati, tekrarlayan piyelonefrit, akut tübüler nekroz, renal transplantasyon, analjezik nefropatisi, sarkoidoz, Sjögren sendromu ve diğer otoimmün hastalıklar, medüller sünger böbrek, karaciğer sirozu, orak hücreli anemi, idiopatik hiperkalsiüri ve primer paratiroidizm olabilir; ayrıca ilaca bağlı olarak da gelişebilir. (örneğin, amfoterisin B, foskarnet, lityum, zonisamid).

Table 4.7: Kalıtsal renal tübüler asidoz nedenleri

Kalıtım tipi	Gen/gen ürünü/fonksiyon	Fenotip
Otozomal dominant	SLC4A1/AE1/Cl-bikarbonat değiştirici	Hiperkalsiüri, hipokalemi, raşitizm/osteomalazi
Otozomal resesif (işitme kaybıyla birlikte)	ATP6V1B1/vakuolar H-ATPaz B1 subuniti/proton sekresyonu	Hiperkalsiüri, hipokalemi, raşitizm/osteomalazi
Otozomal resesif	ATP6V0A4/vakuolar H-ATPaz A4 subuniti/proton sekresyonu	Hiperkalsiüri, hipokalemi, raşitizm/osteomalazi

Daha nadir olmak üzere FOXI1 ve WDR72 genlerinde biallelik varyantlar da tanımlanmıştır. RTA tedavisinde ana terapötik amaç, normal asit-baz dengesini yeniden sağlamaktır. RTA'da alkali idrar pH'ına rağmen, alkali sitratlar veya sodyum bikarbonat kullanılarak sağlanan alkalinizasyon, taş oluşumundan (Tablo 4.8) ve kemik demineralizasyonundan sorumlu olan metabolik değişiklikleri (hücre içi asidoz) normalize etmek için önemlidir. Alkali yük, sitratın tübüler reabsorbsiyonunu azaltır, bu da sitrat atılımını normalize eder. Komplet RTA'da tedavi etkinliği, venöz kan gazı analizi (baz açığı: ± 2.0 mmol/L) ile izlenebilir. Asit-baz dengesi yeniden sağladıktan sonra aşırı kalsiyum atılımı (> 8 mmol/gün) devam ederse, tiyazidler ile idrarla kalsiyum atılımı azaltılabilir.

Tablo 4.8 : Renal tübüler asidozun farmakolojik tedavisi

Biyokimyasal risk faktörü	Farkakolojik tedavi endikasyonu	İlaç tedavisi
Hiperkalsiürü	Kalsiyum atılımı > 8 mmol/gün	Hidroklorotiyazid* - Yetişkin: başlangıç 25 mg/gün, maksimum 50 mg/gün - Çocuklar: 0.5-1 mg/kg/gün - Yetişkinlerde alternatifler: Klortalidon 25 mg/gün Indapamid 2.5 mg/gün
Yetersiz idrar pH	Sitrat atılımı < 320 mg/gün	Alkalin sitrat, 9-12 g/gün, günde 3 doza bölünerek Veya Sodyum bikarbonat: 1.5 g, günde 3 kez

** Hidroklorotiyazid kullanan hastalara non-melonoma cilt kanseri(NMSC) riski daha yüksek olduğu için düzenli cilt kontrolü önerilmelidir. NMSC öyküsü olan hastalarda hidroklorotiyazid endikasyonu detaylı bir şekilde gözden geçirilmelidir [614, 615].*

4.5.6.1. Tübüler asidoz yönetiminde kanıt ve klavuzların özeti

Kanıtların özeti	KD
Distal renal tübüler asidozda alkali sitratlar, hücre içi asidozu düzeltmek için faydalı olabilir.	2b
Hiperkalsiüride tiyazid ve alkali sitratlar faydalıdır.	1a

Öneriler	Öneri Düzeyi
Distal renal tübüler asidozda alkali sitratları reçete edin.	Güçlü
Hiperkalsiüride tiyazid ve alkali sitratları reçete edin.	Güçlü

*4.6.6 **Nefrokalsinozis [633]***

Nefrokalsinozis (NK), renal korteks veya medullada artan kalsiyum kristali birikimini ifade eder ve tek başına veya renal taşlarla birlikte gelişebilir. Çeşitli metabolik nedenleri vardır. Başlıca nedenleri şunlardır: HPT, primer ve enterik hiperoksalüri, genetik ve edinsel RTA, medüller sünger böbrek, D vitamini metabolik bozuklukları, sarkoidoz, idiyopatik hiperkalsiüri ve hipositratüri, Dent hastalığı ve Bartter sendromu dahil olmak üzere genetik bozukluklardır. NK'nın birçok etyolojik nedeni olduğu için standart bir tedaviden söz edilemez. Tedavide altta yatan metabolik veya genetik hastalığın yanı sıra KBH ile ilişkisine odaklanılmalıdır ve biyokimyasal risk faktörleri minimalize edilmelidir.

4.6.6.1 Tanı

Tanı için şu kan tetikleri gereklidir: PTH (yüksek kalsiyum düzeyleri durumunda), D vitamini ve metabolitleri, A vitamini, sodyum, potasyum, magnezyum, klorür ve bikarbonat. İdrar analizi ile günün farklı saatlerinde idrar pH profili [634], günlük idrar hacmi, idrar dansitesi ve kalsiyum, oksalat, fosfat, ürik asit, magnezyum ve sitrat düzeyleri araştırmalıdır.

4.7 Ürik asit ve amonyum ürat taşları

Tüm ürik asit ve amonyum ürat taşı hastalarının yüksek nüks riski olduğu kabul edilir [25]. Ürik asit içerikli böbrek taşları, tüm böbrek taşlarının yaklaşık %10'undan [635] sorumludur ve hiperürikozüri veya düşük idrar pH'ı ile ilişkilidir. Hiperürikozüri, aşırı diyet, aşırı endojen üretim (enzim defektleri), miyeloproliferatif bozukluklar, kemoterapi ilaçları, gut veya katabolizmanın bir sonucu olabilir [636]. Düşük idrar pH'ına, azalan idrar amonyum atılımı (insülin direnci veya gut), artan endojen asit üretimi (insülin direnci, metabolik sendrom veya egzersize bağlı laktik asidoz), artan asit alımı (yüksek hayvansal protein alımı) veya artan baz kaybı (ishal) neden olabilir [636].

Amonyum ürat taşları son derece nadirdir ve tüm üriner taş tiplerinin < %1'ını oluşturur. Bu taşlar İYE, malabsorpsiyon (inflamatuar barsak hastalığı ve ileostomi diversiyon veya laksatiflerin kötüye kullanımı), fosfat eksikliği, hipokalemi ve malnütrasyon ile ilişkilidirler. Ürik asit ve amonyum ürat taşları ile ilgili öneriler 3. ve 4. seviye kanıtlara dayanmaktadır. Kronik böbrek hastalığı sıklıkla görülür.

4.7.1 ***Tanı***

Şekil 4.6, ürik asit taşları için tanı algoritmasını, şekil 4.7 ise ürik asit ve amonyum ürat taşları için tedavi algoritmasını göstermektedir. Kan analizinde kreatinin, potasyum ve ürik asit düzeyleri ölçülmelidir. İdrar analizinde idrar hacmi, idrar pH profili, idrar dansitesi ve ürik asit seviyesi ölçümleri yer almalıdır. Amonyum ürat taşlarında idrar kültürü gereklidir.

4.7.2 ***Sonuçların yorumu***

Ürik asit ve amonyum ürat taşları tamamen farklı biyokimyasal koşullar altında oluşur. Asit retansiyonu (sirkadiyen idrar pH'ı sürekli < 5.8) ürik asit kristalizasyonunu olumlu olarak etkiler.

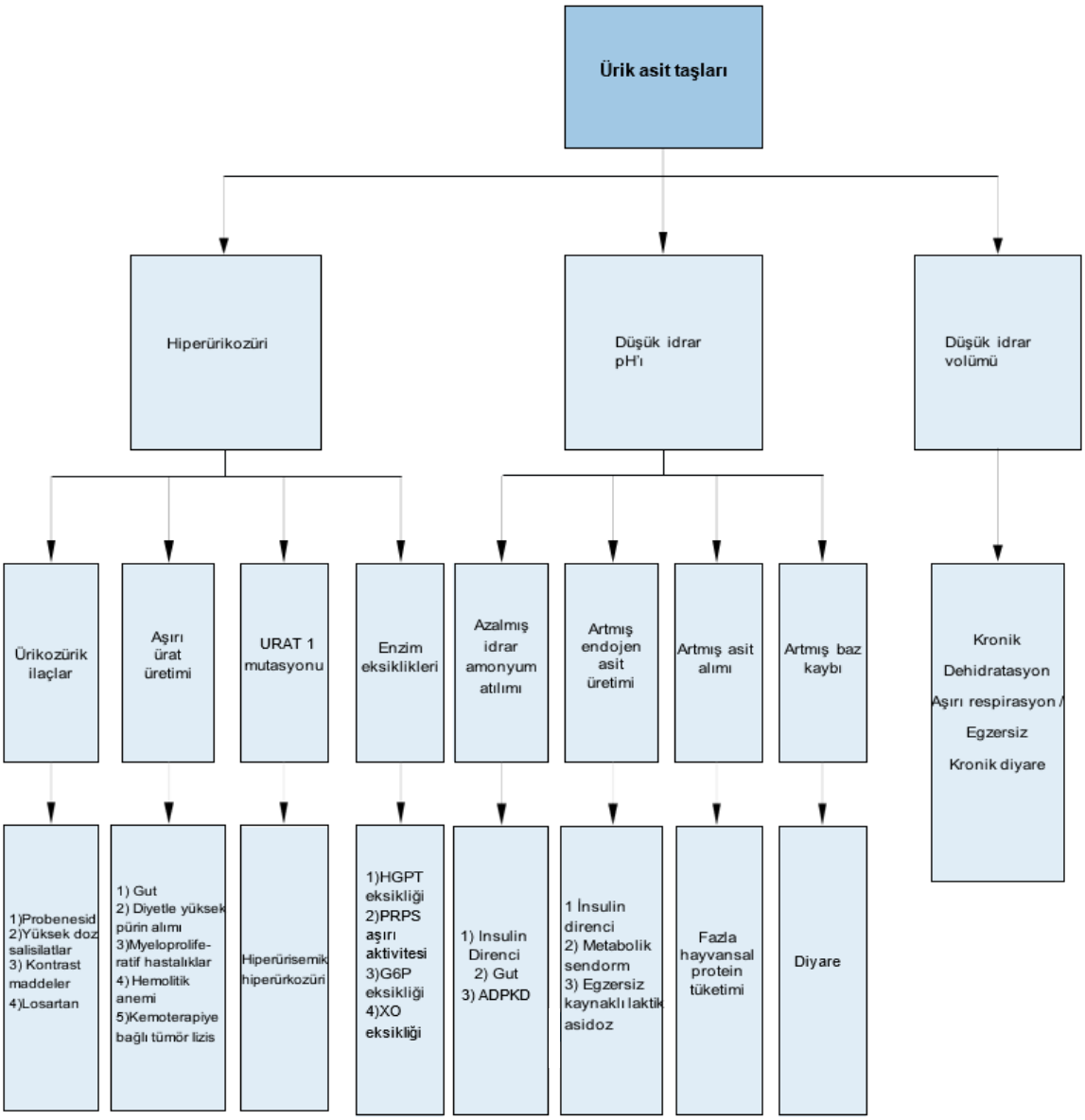
Hiperürikozüri, yetişkinlerde > 4 mmol/gün veya çocuklarda > 0.12 mmol/kg/gün ürik asit atılımı olarak tanımlanır. Hiperürisemi mevcut olabilir, ancak bunun taş oluşumu ile ilişkisine dair yalnızca zayıf kanıtlar vardır [637].

Hiperürikozürik kalsiyum oksalat taşı oluşumu, idrar pH'ı ile ürik asit taşı oluşumundan ayırt edilebilir, kalsiyum oksalat taşı oluşumunda genellikle pH>5,5 ; ürik asit taşı oluşumunda ise pH<5,5'dir ve saf ürik asit taşı oluşumunda nadiren hiperürikozüri izlenmeyebilir [638, 639]. Amonyum varlığında yüksek ürik asit konsantrasyonlarında, pH > 6.5'ta idrarda amonyum ürat kristalleri oluşur [640, 641].

4.7.3 ***Spesifik tedavi***

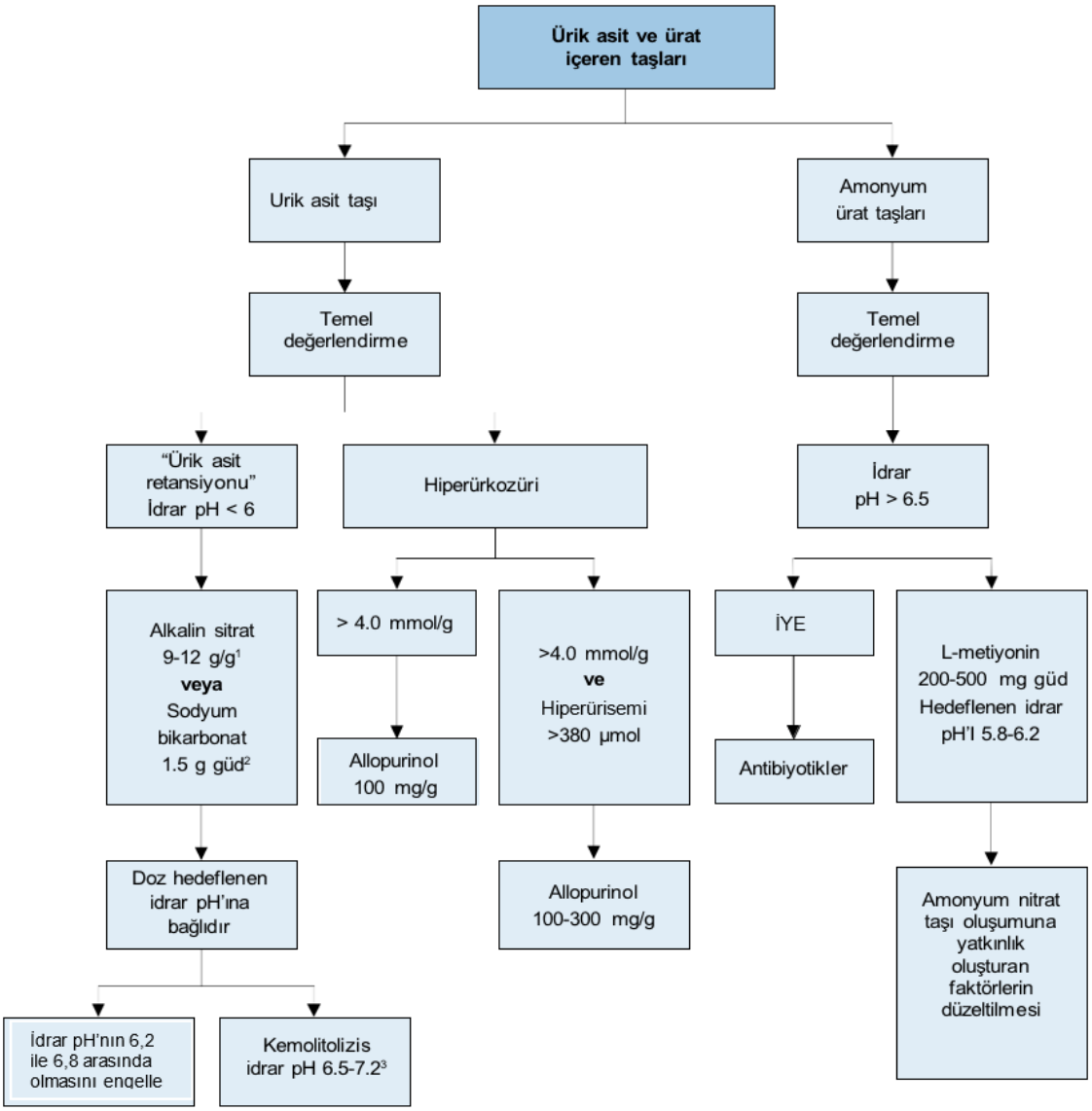
Sıvı alımı ve diyete yönelik genel önleyici tedbirler önerilir. Hiperürikozürik taş hastaları, günlük diyetlerinde pürinin azaltılmasından fayda görürler. Şekil 4.6 farmakolojik tedavi algoritmasını göstermektedir. [25, 547, 635, 638-647]. Ürik asit taşları için, allopurinol gut hastalarında taş kompozisyonunun dağılımını gutu olmayan taş hastalarındakine benzer bir paternle değiştirebilir [648].

Şekil 4.6: Ürik asit taşları için tanı algoritması



ODPBH = Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı; G6P = glukoz-6 fosfat dehidrogenaz; HGPT = hipoksantin guanin fosforibozil transferaz; PRPS = fosforibozil-pirofosfat sentetaz superaktivitesi; XO = ksantin oksidaz

Şekil 4.7: Ürik asit ve amonyum ürat taşları için terapötik algoritma



1 g: gün.
2 güd: günde 3 defa.
3 yüksek PH kalsiyum fosfat taşı oluşumuna neden olabilir.
4 yüksek ürik asit atılımı olan hastalarda allopurinol faydalı olabilir.

4.7.4 Ürik asit ve amonyum ürat taşlarının yönetiminde kanıt ve klavuzların özeti

Kanıtların özeti	KD
Alkali sitratlar, ürik asit taşı hastalarında idrarı alkalize etmek için faydalı olabilir.	3
Allopurinol, hiperürikozürik ürat taşı hastalarında faydalı olabilir	1b

Öneriler	Öneri Düzeyi
Ürik asit taşı hastalarına idrarı alkalize etmek için alkali sitrat reçete edin.	Güçlü
Hiperürikozürik ürat taşı hastalarına allopurinol reçete edin.	Güçlü

4.8 Strüvit ve enfeksiyon taşları

Tüm enfeksiyon taşı hastalarının yüksek nüks riski olduğu kabul edilmektedir. Strüvit taşları, analize gönderilen taşların %2-15'ini oluşturmaktadır. Strüvit içeren taşlar, de novo oluşabilir veya üreaz pozitif bakterilerle enfekte olmuş taşlar üzerinden gelişebililer [649]. Hastaları strüvit taş oluşumuna yatkın hale getiren çeşitli faktörler vardır (Tablo 4.9) [650].

4.8.1 Tanı

Kan analizinde kreatinin ölçümü yapılmalıdır, idrar analizinde ise tekrarlayan idrar pH ölçümleri ve idrar kültürü gereklidir.

4.8.2 Yorum

Enfeksiyon taşlarında şu mineraller bulunur: strüvit ve/veya karbonat apatit ve/veya amonyum ürat. İdrar kültürü ile amonyak iyonlarını artıran ve alkali idrar oluşumuna neden olan üreaz pozitif bakteriler tipik olarak ortaya konur. (Tablo 4.10). Karbonat apatit, idrar pH'ı 6.8 seviyesindeyken kristalleşmeye başlar. Sitruvit sadece pH > 7,2'de çökelir [651, 652]. Proteus mirabilis, tüm üreaz pozitif İYE'lerin yarısından fazlasının nedenidir. [653, 654].

4.8.3 Spesifik tedavi

Sıvı alımı ve diyete yönelik genel önleyici tedbirler önerilir. Spesifik önlemler arasında taşın cerrahi olarak tamamen çıkarılması [650], kısa veya uzun süreli antibiyotik tedavisi [655], metiyonin [597] veya amonyum klorür [656] kullanılarak idrar asidifikasyonu ve üreaz alımının kısıtlanması [657, 658] yer alır. Şiddetli enfeksiyonlar için asetohidroksamik asit bir seçenek olabilir [657, 658] (Şekil 4.8); ancak, tüm Avrupa ülkelerinde lisanslı/mevcut değildir.

Taşların cerrahi olarak tamamen çıkarılmasından sonra enfeksiyonun da eradikasyonu istenilir. Postoperatif antibiyotik süresine ilişkin kanıtlar yetersizdir.

Kanıtların özeti	**KD**
Taşın cerrahi olarak mümkün olduğunca tamamen çıkarılması, enfeksiyonu azaltabilir.	3
Taşın cerrahi olarak komplet çıkarılmasından sonra antibiyotikler faydalıdır.	3
Günde iki veya üç kez 1 g amonyum klorür tedavisi, tekrarlayan enfeksiyonları önlemek için idrar asidifikasyonunu sağlayabilir.	3
Günde 1-3 kez 200-500 mg metiyonin tedavisi, idrar asidifikasyonuna sağlamak için amonyum klorüre alternatif olarak kullanılabilir.	3
Şiddetli enfeksiyonlarda üreaz inhibitörleri zaman zaman kullanılır (lisanslıysa)	1b

Öneriler	**Öneri Düzeyi**
Mümkün olduğunca cerrahi olarak taşın tamamını alın	Güçlü
Persistan bakteriüri durumunda antibiyotik verin	Güçlü
İdrar asidifikasyonunu sağlamak için günde 2 veya 3 defa1 g amonyum klorid verin.	Zayıf
İdrar asidifikasyonunu sağlamak için alternative olarak gün 1-3 kez 200-500 mg metiyonin verin	Zayıf

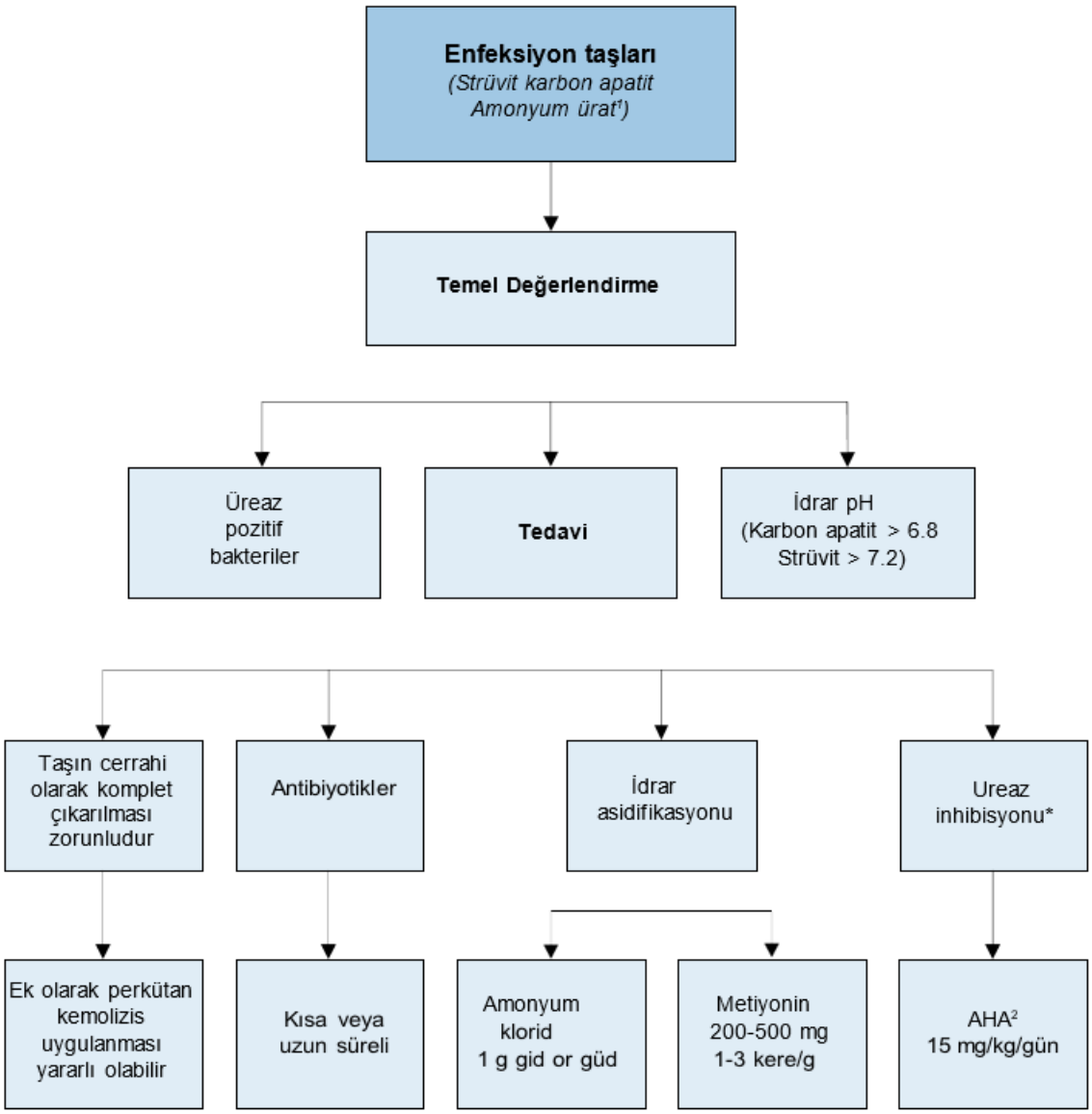
Table 4.9: Strivüt taşı oluşumunda predispozan faktörler

• Nörojenik mesane • Spinal kord yaralanması/paralizi • Kontinan üriner diversiyon • İleal konduit • Yabancı cisim • Taş hastalığı • Kalıcı üriner katater	• Uretral darlık • Benign prostat hiperplazisi • Mesane divertikülü • Sistosel • Kaliksiel divertikül • UPJ obstruksiyonu

Tablo 4.10: En önemli üreaz pozitif bakteri türleri

Zorunlu üreaz pozitif bakteriler (>%98)
• *Proteus spp* • *Providencia rettgeri* • *Morganella morganii* • *Corynebacterium urealyticum* • *Ureaplasma urealyticum*
Fakültatif üreaz pozitif bakteriler
• *Enterobakter gergoviae* • *Klebsiella spp.* • *Providencia stuartii* • *Serratia marcescens* • *Staphylococcus spp.*
DİKKAT: Escherichia coli, Enterococcus spp. ve Psödomonas aeroginosa suşlarının %0-5'I üreaz üretebilir.

Şekil 4.8: Enfeksiyon taşlarında tanı ve tedavi algoritması



[1] Ürik asit taşlarında anlatıldı.
[2] Asetohidroksamik asit
**Ülkede tedavi yapılabiliyorsa.*
gid = günde 2 defa; güd = günde 3 defa; AHA = asetohidroksamik asit.

4.9 Sistin taşları

Sistin taşları yetişkinlerde tüm üriner taşların %1-2'sini ve pediatrik çalışmalarda bildirilen taşların ise %6-8'ini oluşturur [36, 659]. Tüm sistin taşı hastalarının rekürrens ve KBH riski yüksek olduğu kabul edilir [660, 661].

4.9.1 ***Tanı***

Kan analizi kreatinin ölçümünü, idrar analizi ise idrar volümü, pH profili, dansite ve sistin ölçümünü içermelidir.

Yorum

- Sistin idrarda az çözünür ve fizyolojik idrar pH aralığında kendiliğinden kristalleşir.
- Sistin çözünürlüğü büyük ölçüde idrar pH'ına bağlıdır: pH 6.0'da çözünürlük sınırı 1.33 mmol/L'dir.
- Tedavi takibi için rutin sistin analizi uygun değildir.
- Sistinürik hastaların fenotipi veya genotipinden bağımsız olarak klinik belirtileri aynıdır [662].
- Sistinürinin rutin yönetiminde hastaların genotipinin rolü yoktur [663, 664].
- Tedavide, sistin molekülündeki disülfid bağları hedeflenir. Tedavi takibinde sistin, sistein ve ilaç-sistein kompleksleri arasında ayrım yapmak gerekir. Yalnızca yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) bazlı analizlerle tedavi nedeniyle oluşan farklı kompleksler arasında ayrım yapılır.
- Taş analizi ile tanı konur. Tipik altıgen kristaller, sistinürili hastalardan alınan idrar örneklerinin sadece %20 -25'inde saptanabilir [665].
- Siyanür nitroprussid kolorimetrik kalitatif testi, 75 mg/L'lik bir eşik konsantrasyon üzerinde, %72'lik duyarlılık ve %95'lik özgüllük ile sistin varlığını tespit eder. Fanconi sendromu, homosistinüri, çeşitli ilaç alan hastalarda ve enfeksiyon taşlarında yanlış pozitiflik görülebilir [666].
- Kantitatif 24 saatlik idrar sistin atılımı, taş analizi yapılamıyorsa tanıyı doğrular.
- 0.125 mmol/gün (30 mg/gün) üzeri seviyeler anormal kabul edilir [667, 668].

4.9.2 ***Spesifik tedavi***

Sıvı alımı ve diyete yönelik genel önleyici tedbirler önerilir. Düşük metiyonin içeren diyetler teorik olarak idrarla sistin atılımını azaltabilir; ancak hastaların böyle bir diyete yeterince uymaları mümkün değildir. Sodyum tüketiminin sınırlandırılması daha kolaydır ve idrarda sistini azaltmada daha etkilidir. Hastalara genellikle > 2 g/gün (5 g NaCl) sodyum tüketiminden kaçınmaları tavsiye edilir [669]. Diürezin artırılması oldukça önemlidir, 24 saatlik idrar hacminin > 3 L olması hedeflenmelidir [662, 665, 669, 670]. Gün içerisinde eşit dağıtılmış, dengeli sıvı tüketimi gereklidir.

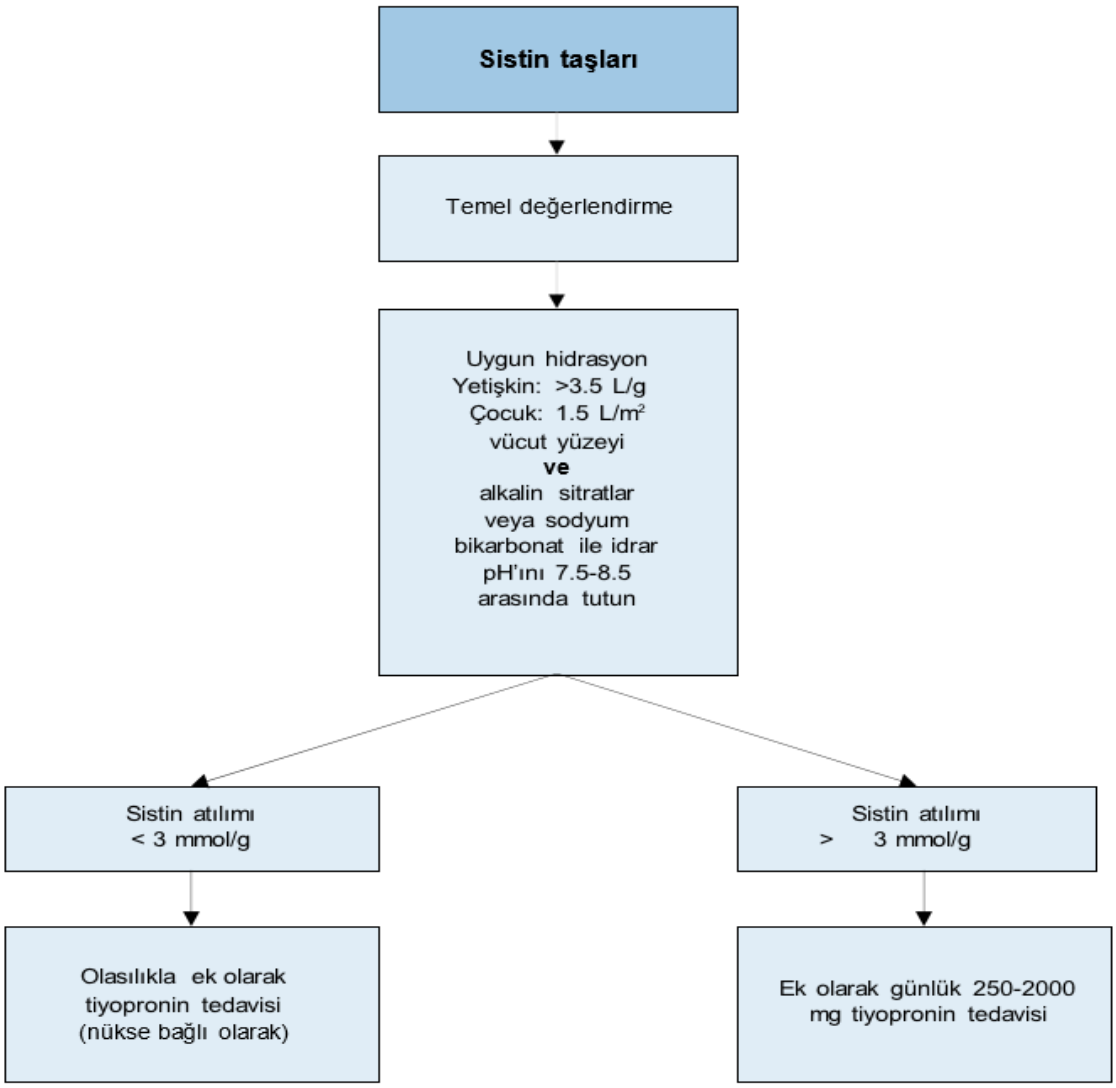
4.9.2.1 Sistin taşlarının farmakolojik tedavisi

Sistin kristalizasyonunu engellemek için ana tedavi seçeneği, idrar pH'ını >7.5 tutmak, sistein çözünürlüğünü artırmak ve yetişkinlerde minimum 3.5 L/gün veya çocuklarda 1.5 L/m2 vücut yüzey alanı olacak şekilde uygun hidrasyon sağlamaktır [662, 665, 669, 670].

Serbest sistin konsantrasyonu, sistinin disülfid bağlarını ayırarak etki eden indirgeyici maddeler tarafından azaltılabilir.

Tiopronin şu anda sistin reduksiyonu için en iyi seçenektir. Ancak nefrotik sendrom veya özellikle uzun süreli kullanımda zayıf tedavi uyumu gibi yan etkiler genellikle tedavinin sonlandırılmasına neden olur. Erken taşifilaksi riski dikkatlice değerlendirildikten sonra uzun süreli kullanımda ve nüks riskinde bir doz kaçış fenomeni oluşturularak, sistin seviyeleri > 3.0 mmol/gün (720 mg/gün) veya diğer önlemlere rağmen nüks durumunda tiopronin önerilir.[662, 665, 669, 670].

Şekil 4.9: Sistin taşlarının metabolik yönetim



4.9.3 Sistin Taşlarının Yönetimi için Kanıtların Özeti ve Klavuzlar

Kanıtların özeti	**KD**
Sistini dilüe etmek için 24 saatlik idrar hacmi 3 L'yi geçecek şekilde sıvı alımı artırılır.	3
Alkali sitratlar, pH > 7.5 sağlamak için günde iki veya üç kez 3-10 mmol kullanılabilir.	3
Sistein atılımı > 3 mmol/gün olan veya diğer önlemlerin yetersiz olduğu hastalarda taş oluşumunu azaltmak için 250-2000 mg/gün tiopronin kullanılabilir	3

Öneriler	**Öneri Düzeyi**
Terapötik önlemler	
İdrar dilüsyonu Hastalara 24 saatlik idrar hacmi 3 L'yi geçecek şekilde sıvı tüketmini artırmalarını önerin.	Güçlü
Alkalinizasyon Sistin atılımı < 3 mmol/gün olan hastalarda pH > 7.5'de tutmak için günde iki veya üç kez potasyum sitrat 3-10 mmol reçete edin.	Güçlü
Sistin ile kompleks oluşumu Sistin atılımı > 3 mmol/gün olan veya diğer önlemlerin yetersiz olduğu hastalarda: diğer önlemlere ek olarak 250-2000 mg/gün tiopronin reçete edin.	Güçlü

4.10 2,8-Dihidroksiadenin taşları ve ksantin taşları

Tüm 2,8-dihidroksiadenin ve ksantin taşı hastalarının yüksek nüks riski olduğu kabul edilir. Her iki taş türü de nadirdir. Tanı ve spesifik önlemler, ürik asit taşlarına benzerdir [25]

4.10.1 2,8-Dihidroksiadenin taşları

Adenin fosforibosil transferazın genetik defekti, az çözünen 2,8-dihidroksiadeninin yüksek idrar atılımına neden olur [671]. Yüksek doz allopurinol veya febuksostat önemli seçeneklerdir, ancak düzenli monitorizasyon gereklidir. [672].

4.10.2 Ksantin taşları

Ksantin taşı hastalarında genellikle serum ürik asit düzeyleri düşüktür. Mevcut bir farmakolojik tedavi yoktur.

4.10.3 Sıvı alımı ve diyet

Taş oluşumunun önlenmesine yönelik genel önlemler geçerlidir. Farmakolojik müdahale zordur; bu nedenle, yüksek sıvı tüketimi ile < 1.010 olacak şekilde optimum idrar dansitesi düzeyleri sağlanır. Pürin kısıtlı diyet, idrarda spontan kristallizasyon riskini azaltır.

4.11 İlaç kaynaklı taşlar

İlaç taşları farmakolojik tedavilerden kaynaklanır [583, 673] (Tablo 4.10). 2 tipi vardır:

- İlacın kristalize bileşiklerinden oluşan taşlar
- İlaç tedavisi altında idrar bileşimindeki olumsuz değişikliklere bağlı olarak oluşun taşlar

Tablo 4.11: İlaç taşlarına neden olan bileşikler

İdrarda kristalleşen aktif bileşikler	İdrar bileşimini bozan maddeler
• Allopurinol/oksipurinol	• Asetazolamid
• Amoksisilin/ampisilin	• Allopurinol
• Seftriakson	• Alüminyum magnezyum hidroksit
• Kinolonlar	• Askorbik asit
• Efedrin	• Kalsiyum
• Indinavir ve diğer HIV-proteaz inhibitörleri	• Furosemid
• Magnezyum trisilisat	• Laksatifler
• Sülfonamidler	• Losartan
• Triamteren	• Metoksifluran
	• Orlistat
	• Vitamin D
	• Topiramat
	• Zonisamit

4.12 Matriks Taşları

Saf matriks taşları oldukça nadirdir ve literatürde 70'den az vaka tanımlanmıştır. Kadınlarda daha sık görülürler. Ana risk faktörleri, özellikle P. mirabilis veya E. coli kaynaklı tekrarlayan İYE'ler, geçirilmiş taş cerrahisi, kronik böbrek yetmezliği ve hemodiyalizdir. Sıklıkla perkütan yaklaşımla gerçekleştirilen endoürolojik taş cerrahisi önemlidir. Matriks taşlarının nadirliği göz önüne alındığında, nüksü en aza indirmek için özel bir profilaktik rejim önerilemez. Enfeksiyonların tedavisi ve profilaktik amaçlı antibiyotik kullanımı sıklıkla önerilmektedir [674]

4.13 Bileşimi bilinmeyen taşlar [18]

Doğru bir anamnez, aşağıda özetlendiği gibi risk faktörlerini belirlemeye yönelik ilk adımdır (bkz. bölüm 4.13.1).

Tanısal görüntüleme, hastaların taşsızlık durumunu belirlemek için her iki böbreğin USG incelemesi ile başlar. USG ile taş tespitini takiben kalsiyum taşlarını ve kalsiyum içermeyen taşları ayırt etmek için DÜSG ve kontrastsız BT yapılmalıdır.

Kan tetkikleri, böbrek yetmezliği, HPT veya hiperkalsemiye neden olan diğer durumlar ve hiperürisemi gibi ciddi metabolik ve organik bozuklukları gösterir. Çocuklarda hiperoksalemi ayrıca bakılmalıdır.

İdrar tahlili, yukarıda açıklandığı gibi dipstick testi ile rutin olarak yapılır. Enfeksiyon belirtileri varsa idrar kültürü gereklidir. Günlük profilde persistan idrar pH< 5.8 olması asit retansiyonunu gösterebilir ve bu

ürik asit kristalizasyonunu artırabilir. Günlük profilde persistan idrar pH'ı > 5.8 ise, İYE dışlanırsa RTA'yı gösterebilir [629, 631].

2,8-Dihidroksiadenin kristalleri sistin ve ksantin ilişkili hastalıklar için patognomonik olduğundan, idrar sedimentinin mikroskobisi nadir taş tiplerinin tanımlanmasına yardımcı olabilir. Sistin varlığının şüpheli olduğu durumlarda, idrarda sistin varlığını tespit etmek için %72 duyarlılık ve %95 spesifite ile siyanür nitroprussid kolorimetrik kalitatif testi kullanılabilir. Fanconi sendromunda, homosistinüri hastalarında ve ampisilin veya sülfad içeren ilaçlar dahil olmak üzere çeşitli ilaçların kullanımında yanlış pozitif sonuçlar görülebilir. [666, 675].

Bu sistemi takiben en olası taş tipi belirlenerek spesifik hasta değerlendirmesi yapılabilir. Ancak, herhangi bir düşürülen taş materyali mevcutsa, tanının doğrulanması veya düzeltmesi için analiz edilmelidir.

4.13.1 Bileşimi bilinmeyen taş hastalarının değerlendirilmesine yönelik öneriler [19, 25, 67, 583]

Öneriler		**Öneri Düzeyi**
Araştırma	**Araştırmanın gerekçisi**	
Tıbbi öykü alın	• Taş has. öyküsü (geçirilmiş taş öyküsü, aile öyküsü) • Beslenme alışkanlıkları • Kullanılan ilaçlar	Güçlü
Tanısal görüntüleme yapın	• Taştan şüphelenilen durumlarda USG • Kontrastsız spiral bilgisayarlı tomografi • Taşın Hounsfield ünitesinin belirlenmesi muhtemel taş bileşimi hakkında bilgi verir.	Güçlü
Kan analizi yapın	• Kreatinin • Kalsiyum (iyonize kalsiyum veya total kalsiyum + albumin) • Ürik asit	Güçlü
İdrar analizi yapın	• İdrar pH profili (Her işeme sonrası ölçüm, günde en az 4 kez) • İdrar strip testi: lökositler, eritrositler, nitrit, protein, idrar pH, dansite • İdrar kültürü • İdrar sedimentinin mikroskopisi (sabah idrarı) • Siyanit nitroprüssit testi (sistine dışlama) Yukarıda listelenen incelemelerin sonuçlarına göre ek tetkikler istenebilir.	Güçlü

5. ÜRİNER SİSTEM TAŞLARINDA TAKİP

Ürolitiyazisten muzdarip hastalar semptom, komplikasyon gelişmesi ve nükse yatkındırlar. Ürolitiyazisle ilgili zengin literatüre rağmen, taş hastalarının tedaviden sonra nasıl takip edilmesi gerektiği konusunda çok az yazı mevcuttur.

Taş hastalarının takipten çıkarılıp çıkarılmayacağı ve takipten çıkarılacaksa zamanı veya takibin ne zaman ve nasıl yapılması gerektiği konusunda genel bir fikir birliği yoktur. Bu anlaşmazlığın ana nedeni, taş hastalarının klinik heterojenitesidir.

Panel, definitif tedavi uygulanan üst üriner sistem taş hastalarında (ESWL, URS, PNL, medikal kemoprofilaksi) takibin yararlarını ve zararlarını sorgulayan sistematik bir inceleme yaptı [676].

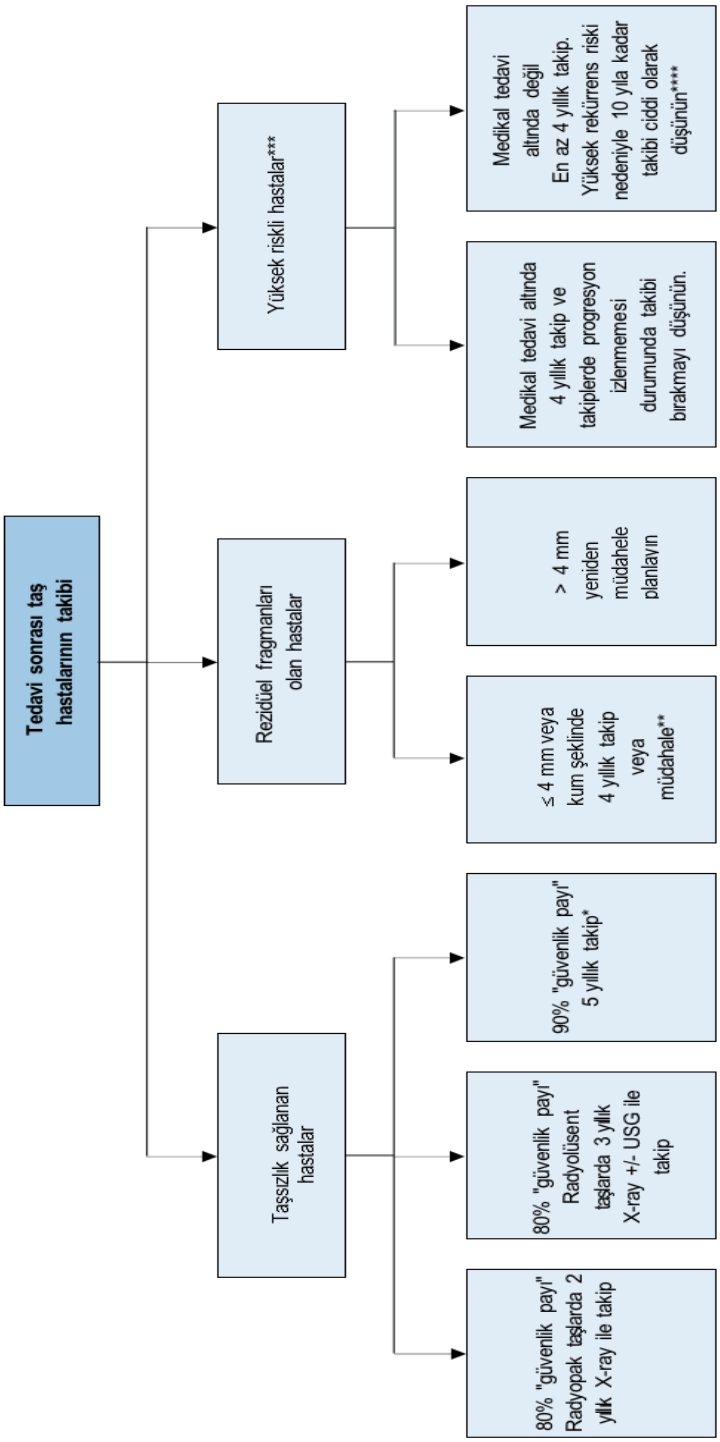
Panel ürolitiyazis takibine ilişkin üç ana soruyu yanıtlamayı amaçladı: a) Rezidüel fragmanı olmayan hastalarda, üst üriner sistem taşları için tedavi sonrası görüntüleme ile takip, hiç takip yapılmamasına kıyasla zarardan çok klinik fayda sağlıyor mu?; b) Rezidüel fragmanı olan hastalarda, üst üriner sistem taşları için tedavi sonrası görüntüleme ile takip, hiç takip yapılmamasına kıyasla zarardan çok klinik fayda sağlıyor mu?; ve c) Üst üriner sistem taşlarının tedavisinden sonra biyokimyasal idrar analizi takibi, takip yapılmamasına kıyasla zarardan çok klinik fayda sağlıyor mu? Takip ile takip yapılmamasına ilişkin karşılaştırmalı çalışmaların yetersiz olması nedeniyle primer sonlanım noktasına ulaşılamadı.

Panel, taş hastalığının durumuna (stone-free hastalar, rezidüel taşları olan hastalar, metabolik anormallikleri olan hastalar) göre takibin ne zaman sonlandırılacağını belirlemek için sistematik incelemeye dahil edilen gözlemsel ve randomize çalışmalardan elde edilen verileri kullandı, takip sıklığı ve araştırmaların kullanımı konusunda fikir birliğine vardı.

5.467 stone-free hastadan oluşan havuzlanmış analize göre, panel %80'lik güvenlik payı ile hastaların en az iki yıl (radyoopak taşlar) veya en az üç yıl (radyolüsent taşlar) görüntüleme ile takip edilmesi gerektiğini ve %90'lık güvenlik payıyla beş yıllık nükssüz bir dönem sonrası takibin sonlandırılması gerektiğini belirtmektedir. Rezidüel taşlarla ilgili olarak, < 4 mm fragmanları olan hastalarda, 49 ayda müdahale oranları %17-29, hastalık progresyonu %9-34 ve spontan taş düşüşü %21-34 arasında değiştiği için 5 yıla kadar sürveyans önerilebilir. Daha büyük rezidüel fragmanı olan hastalara ise müdahale oranları yüksek olduğu (%24-100) için definitif tedavi önerilmelidir. Yüksek riskli hastalar için yeterli veri yoktur, ancak mevcut literatür, hedefe yönelik medikal tedavi sayesinde taş gelişiminin veya fragmanların yeniden büyümesinin daha az gibi göründüğünü ve görüntüleme ile 36-48 aylık takipte progresyon izlenmeyen hastalarda takibin sonlandırılabileceğini belirtmektedir (Şekil 5.1).

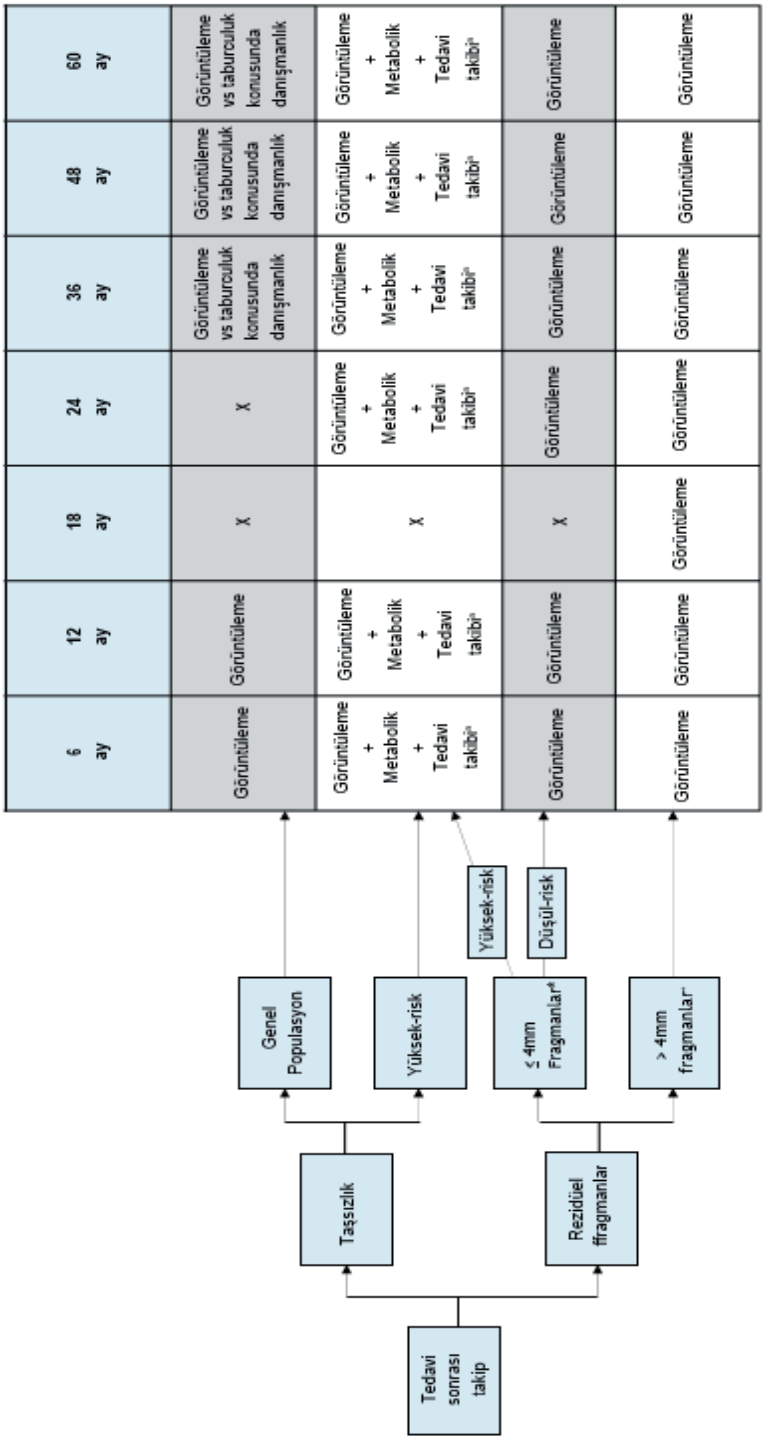
Takip sıklığına ilişkin verilerin kapsamlı olarak değerlendirilmesinden sonra panel fikir birliğine vardı. Stone-free genel popülasyonda, hastaların büyük çoğunluğunda ilk yıl boyunca taş gelişmedi, buna karşın metabolik anormallikleri olan ve hedefe yönelik tedavi almayan hastaların < %40'ında üç yıllık takipten sonra taş izlenmedi. Bu nedenle metabolik anormallikleri olan hastalar için daha kapsamlı bir takip önerilmektedir. Küçük rezidüel fragmanları (< 4 mm) olan hastalarda ilk yıl boyunca %17.9-46.5 spontan taş düşüşü ve %10.1-40.7 büyüme oranı gözlenirken, daha büyük fragmanları (> 4 mm) olan hastalarda ise üç yılda sadece %9 oranında spontan taş düşüşü görülmüştür. Bu nedenle, küçük <4 mm, asemptomatik fragmanları olan hastalar takip edilmeli veya hasta tercihine göre müdahale planlanmalıdır. Daha büyük taşı olanlara ise öncelikle yeniden müdahale önerilmelidir. Önerilen görüntüleme, taş özelliklerine ve klinisyenlerin tercihlerine göre DÜSG ve/veya USG'dir. Radyasyon maruziyetinden kaçınmak için bilgisayarlı tomografi semptomatik hastalarda veya preoperatif görüntülemede kullanılmalıdır. (Şekil 5.2) [676].

Şekil 5.1: Üriner taş hastalarının tedavi sonrası takip süresi



** Radyolüsent ve radyoopak taşların alt grup analizi hakkında yeterli veri yok.*
***Hasta tercihine veya semptomatik hastalığa göre.*
**** Metabolik anormallik tanısı konulan hastalar.*
***** Ömür boyu takip önerilir, ancak 10 yıla kadar veriler mevcuttur.*

Şekil 5.2: Tedavi sonrası takip sıklığı modaliteleri konusunda konsensüs



Taşsızlık = postoperatif görüntülemelerde taş fragmanı olmaması (yani BT/DÜSG/USG'de taş izlenmemesi). Yüksek-risk = bilinen biyokimyasal anormallik (yani hiperkalsiüri, hipositratüri, hiperürikozüri, RTA veya strüvit gibi yüksek riskli taş tipi). Görüntüleme = taş özelliklerine ve klinisyenin tercihine göre DÜSG ve/veya renal ultrasonografi. Hasta semptomatikse veya taşa müdahale planlanıyorsa BT'yi göz önünde bulundurun.

** Klinisyenler, < 2 mm fragmanları olan hastalarda yalnızca görüntüleme yolunu seçebilirler.*
o Yan etkiler, intolerans ve uyum açısından tedavi takibi.
+Panel tekrar müdahaleyi önermektedir, ancak klinisyenin tercihine göre yeniden müdahale açısından yüksek risk taşıyan bazı hastalar için yakın takip düşünülebilir.

6. MESANE TAŞLARI

6.1 Mesane taşlarının prevelansı, etyolojisi ve risk faktörleri

Mesane taşları, tüm üriner sistem taşlarının yaklaşık %5'ini oluşturur [677], ancak gelişmiş ülkelerde ürolitiyazis ilişkili ölümlerin %8'inden sorumludur [678]. Gelişmekte olan ülkelerde görülme sıklığı daha fazladır [679]. Mesane taşlarının prevalansı erkeklerde daha yüksektir ve bildirilen erkek/kadın oranı 10:1 ile 4:1 arasındadır [680, 681]. Bimodal yaş dağılımı vardır: insidansı gelişmekte olan ülkelerde çocuklarda 3 yaşında [680, 682] yetişkinliklerde 60 yaşında pik yapar [681].

Etyolojisi tipik olarak multifaktöriyeldir [681]. Mesane taşları primer, sekonder ve migrate mesane taşları olarak sınıflandırılabilir [683].

Primer veya endemik mesane taşları üriner sistem patolojilerinin olmadığı, tipik olarak yetersiz hidrasyon, tekrarlayan diyare ve hayvansal proteinden yoksun diyet gibi olumsuz koşulların olduğu bölgelerdeki çocuklarda görülmektedir [684].

Sekonder mesane taşları, mesane çıkım obstrüksiyonu (MÇO), nörojenik mesane, kronik bakteriüri, yabancı cisimler (kateterler dahil), mesane divertikülü ve mesane augmentasyonu veya üriner diversiyon gibi üriner sistem patolojilerinin varlığında meydana gelir. Yetişkinlerde MÇO, mesane taşı oluşumu için en yaygın predispozan faktördür ve mesane taşlarının %45-79'unu oluşturur [681, 685- 688].

Migrate mesane taşları oluştukları üst üriner sistemden mesaneye düşen ve daha sonra bir nidus görevi görerek mesane taşı olarak büyüyen taşlardır. Mesane taşı olan hastalarda üst üriner sistem taşı öyküsü ve üst üriner sistem taşı oluşumu için risk faktörlerinin olması daha olasıdır [689].

Çeşitli metabolik üriner anormallikler, üriner sistemin herhangi bir yerinde taş oluşumuna zemin hazırlayabilir. (bölüm 4. Metabolik Değerlendirme ve Nüksün Önlenmesi 'de daha ayrıntılı olarak ele alınıyor) Mesane taşlarına yatkınlık oluşturan spesifik metabolik anormallikler ile ilgili çok az çalışma vardır.

Mesane taşları, benign prostat obstrüksiyonu (BPO) nedeniyle ameliyat olan erkeklerin %3-4,7'sinde [690, 691], spinal kord hasarı olan hastaların % 15-36'sında [692-694] ve uzun süreli katateri olan hastaların % 2.2'sinde [695] görülmektedir. BPO'ya sekonder kronik üriner retansiyonu olan 57 erkekten, mesane taşı olan 30 erkeğin idrarında mesane taşı olmayan 27 erkeğe göre daha yüksek ürik asit konsantrasyonu (2.2'ye 0.6 mmol/L, $p < 0.01$), daha düşük magnezyum (106'ya 167 mmol/L, $p = 0.01$) ve daha düşük idrar pH'ı (5.9'a karşı 6.4, $p = 0.02$) saptandı [689]. Muhtemelen mesane taşı oluşumuna neden olan bunun gibi üriner sistem patolojileri olan hastaların, idrar içerikleri de mesane taşı oluşumuna yatkınlık yaratmaktadır.

Sekonder mesane taşı oluşumuna yatkınlık yaratan metabolik anormallikler tam olarak anlaşılamamıştır. BPO ile ilişkili mesane taşı olan 86 erkeğin taş analizinde, %42'sinde kalsiyum bazlı taşlar (oksalat, fosfat), %33'ünde magnezyum amonyum fosfat taşları, %10'unda karışık taşlar ve %14'ünde ise ürat taşları görülmüştür [681]. Daha yakın tarihli çalışmalarda da benzer sonuçlar bildirilmiştir [696-698] ve muhtemelen sekonder mesane taşı oluşumuna yatkınlık yaratan multiple metabolik faktör bulunmaktadır.

Primer mesane taşlarının da metabolik temeli tam olarak anlaşılamamıştır ve muhtemelen multifaktöriyeldir. Düşük idrar hacmi (yetersiz hidrasyon) kanıtlanan en net anormalliktir [699-701]. İki çalışmada endemik mesane taşı olan çocuklarda 24 saatlik idrar analizi rapor edilmiştir. Pakistan'daki 57 çocuğun %89.5'inde hipositratüri, %49'unda düşük idrar hacmi, %44'ünde hiperoksalüri ve %42'sinde hipokalsiüri izlendi [699]. Hindistan'daki 61 çocuktan taşı olanlar, kontrol gruplarına göre daha yüksek idrar kalsiyum ve üromukoid konsantrasyonlarına sahipti [700]. Tayland'da yapılan bir çalışma, mesane taşı prevalansının yüksek olduğu kırsal alanlardaki çocukların 24 saatlik idrar analizlerini kentsel alanlardaki çocuklarla karşılaştırdı: kırsal kesimdeki çocukların idrar hacimleri daha düşüktü ve eşit kalsiyum, oksalat ve ürik asit konsantrasyonlarına ragmen ürik asit ve kalsiyum oksalat kristallerinin izlendiği kristalüri kırsal kesimdeki çocuklarda daha fazlaydı [701].

Tablo 6.1 Mesane taşlarının etyolojiye göre sınıflandırılması

Mesne taşının tipi	Primer	Sekonder	Migrate
Neden / İlişki	Tipik olarak yetersiz hidrasyon, tekrarlayan diyare, hayvansal proteinden yoksun diyetin olduğu bölgelerdeki, diğer üriner sistem patolojilerinin izlenmediği çocuklarda görülür.	BÇO (örn., BPO, üretral darlık)	Üst üriner sistemde oluşur, ardından mesaneye düşerek taşın büyümesi için bir nidus olabilir.
		Nörojenik mesane	
		Kronik bakteriüri	
		Yabancı cisimler (kataterler dahil)	
		Mesane divertikülü	
		Mesane augmentasyonu	
		Üriner diversiyon	

BÇO = mesane çıkım obstruksiyonu; BPO = benign prostatik obstruksiyon.

6.2 Semptomlar

Mesane taşları ile ilişkili en sık görülen semptomlar sık idrara çıkma, hematüri (tipik olarak terminal) ve miksiyonun sonuna doğru artan dizüri veya suprapubik ağrıdır. Ani hareket ve egzersiz bu semptomları şiddetlendirebilir. Detrusor aşırı aktivitesi, mesane taşı olan yetişkin erkeklerin üçte ikisinden fazlasında izlenir ve büyük taşları (> 4 cm) olan hastalarda önemli ölçüde daha yaygındır. Bununla birlikte, tekrarlayan İYE'ler tek semptom olabilir [686, 687].

Çocuklarda görülen semptomlar arasında penisin çekilmesi, miksiyon güçlükleri, idrar retansiyonu, enürezis ve rektal prolapsus (mesane spazmları nedeniyle ıkınma sonucu) sayılabilir. Mesane taşları vakaların %10'unda da insidental olarak saptanabilir [684, 702].

6.3 Tanısal değerlendirme

6.3.1 Mesane taşları için tanısal araştırmalar

DÜSG, yetişkinlerde sistoskopik olarak saptanan mesane taşları için %21-78'lik bir duyarlılığa sahiptir [686, 703]. Daha büyük (> 2.0 cm) taşların radyopak olma olasılığı daha yüksektir [703]. Bununla birlikte röntgen, tedavi ve takibin planlanmasına yardımcı olabilecek radyopasite hakkında bilgi verir. (daha fazla bilgi için bölüm 3.2.3 X-ray özelliklerine bakın).

Ultrason, yetişkinlerde mesane taşlarının saptanması için %20-83 duyarlılık ve %98-100 spesifiteye sahiptir [704, 705]. Bilgisayarlı tomografi ve sistoskopi, mesane taşlarını saptamak için yetişkinlerde USG veya X-Ray'den daha yüksek bir duyarlılığa sahiptir [704, 705]. Mesane taşlarının teşhisi için sistoskopi ve BT'yi karşılaştıran hiçbir çalışma yoktur. Sistoskopi hastada semptomlara yol açabilecek diğer potansiyel nedenlerin (örneğin, mesane kanseri) saptanması açısından avantajlıdır, bununla birlikte BT ile üst üriner sistem taşları da değerlendirebilir (bkz. bölüm 3.2.3 X-ray özellikleri) [706].

Özellikle çocuklarda mesane taşlarının tanısal incelenmesi açısından çok az kanıt vardır [84, 707]. Ürolitiyazis için tanısal görüntüleme hakkında daha fazla bilgi için ayrıca bölüm 3.3 Tanısal değerlendirmeye bakın. ALARA ilkesi uygulanmalıdır, özellikle çocuklarda [708].

6.3.2 Mesane taşlarının nedenlerinin teşhis edilmesi

Altta yatan nedenin ortadan kaldırılması nüks oranlarını azaltacağından, mesane taşı tedavisinden önce mesane taşının nedeni araştırılmalıdır [709]. Mümkünse mesane taşı tedavisinden önce (veya sırasında) aşağıdakiler yapılmalıdır:

- Eksternal genital organ ve periferik sinir sistemi fizik muayenesi (erkeklerde dijital rektal muayene, perianal tonus ve duyu);
- Üroflowmetri ve post-voiding rezidüel idrar;
- İdrar pH'I dahil olmak üzere idrar dipstick testi ± kültür;
- metabolik değerlendirme (bkz. bölüm 3.3.2.3): serum (kreatinin, (iyonize) kalsiyum, ürik asit, sodyum, potasyum, tam kan sayımı);
- idrar pH;
- taş analizi: ilk kez taş tanısı konulanlarda kullanılan bir prosedür (X-ray difraksiyon veya infrared spektroskopi).

Seçilmiş bazı hastalarda aşağıdaki tetkikleri düşünün:

- üst üriner sistem görüntülemesi (ürolitiyazis veya yan ağrısı öyküsü olan hastalarda);
- sistoüretroskopi veya üretrogram.

6.4 Hastalık yönetimi

6.4.1 Konservatif tedavi ve aktif müdahale için endikasyonlar

Yetişkinlerdeki migrate mesane taşları, özellikle asemptomatik küçük taşlar tipik olarak tedavi edilmeden bırakılabilir. Spontan taş düşürme oranları bilinmemektedir, ancak üreter taşlarına ilişkin veriler, MÇO, mesane disfonksiyonu veya uzun süreli kateterizasyon yoksa <1 cm taşların büyük olasılıkla düştüğünü göstermektedir (bkz. bölüm 3.4.9 Üreter taşlarının spesifik yönetimi).

Primer ve sekonder mesane taşları genellikle semptomatiktir ve spontan olarak düşmesi olası değildir: genellikle bu tür taşların aktif tedavisi endikedir

6.4.2 Mesane taşlarının medikal tedavisi

Mesane taşlarının kemolitoliziyle ilgili çok az kanıt vardır. Ancak, bölüm 3.4.9.Üreter taşlarının spesifik tedavisindeki üriner sistem taşlarının medikal tedavisine ilişkin öneriler, tüm lokazisyonlardaki üriner sistem taşlarına uygulanabilir. Ürik asit taşları, tipik olarak alkalin sitrat veya sodyum bikarbonat kullanılarak pH>6.5 tutularak oral üriner alkalinizasyon yoluyla çözülebilir. Tedavi sırasında düzenli izlem gereklidir (bkz. bölüm 3.4.4 Kemoliz). Bir kateter kullanarak irrigasyon kemolizi de uygulanabilir; ancak bu tedavi zaman alır ve kimyasal sistite neden olabilir, bu nedenle yaygın olarak kullanılmaz [141, 710].

6.4.3 Mesane taşlarında müdahaleler

Mesane taşı cerrahisinde minimal invaziv teknikler, komplikasyon riskini azaltmak, hospitalizasyon süresini ve iyileşme sürecini kısaltmak için yaygın olarak kullanılmaktadır. Mesane taşları açık, laparoskopik, robotik yardımlı laparoskopik, endoskopik (transüretral veya perkütan) cerrahi veya ESWL ile tedavi edilebilir [4].

6.4.3.1 Suprapubik sistolitotomi

Açık suprapubik sistolitotomi çok efektiftir ancak diğer tüm cerrahi modalitelere kıyasla hem yetişkinlerde hem de çocuklarda kateterizasyon ve daha uzun süreli hospitalizasyon ile ilişkilidir [360]. Çocuklarda yapılan non-randomize bir çalışmada, geç veya intraoperatif komplikasyonlarla ilgili anlamlı farklılıklar olmaksızın daha önce İYE ve tekrarlayan taşları olan veya daha önce anorektal malformasyon ameliyatı (veya diğer ilgili cerrahiler) geçirmiş çocukların hariç tutulması şartıyla, eğer mesane çift kat özenle kapatılırsa, "tüpsüz" (drensiz ve katetersiz) sistolitotomide, geleneksel sistolitotomi ile karşılaştırıldığında, hospitalizasyon süresinin önemli ölçüde daha kısa olduğu bulunmuştur [711].

6.4.3.2 Transüretral sistolitotripsi

Hem yetişkinlerde hem de çocuklarda, transüretral sistolitotripsi, yüksek taşsızlık oranları sağlar ve planlanmamış prosedürler, major postoperatif ve geç komplikasyonlar açısından çok düşük riskli olup güvenli görünmektedir [4].

6.4.3.2.1 Yetişkinlerde transüretral sistolitotripsi

Erişkinlerde, 409 hastayı içeren dört RKÇ'nin meta-analizi, transüretral sistolitotripsinin perkütan sistolitotripsi ile karşılaştırıldığında daha az ağrı ile birlikte daha kısa hospitalizasyon ve iyileşme dönemi, fakat benzer taşsızlık oranları ve komplikasyonları olduğunu göstermiştir [4]. Üç RKÇ'de nefroskop ile yapılan transüretral sistolitotripsinin operasyon süresi, perkütan sistolitotripsiden daha kısaydı, ancak sistoskop ile yapılan transüretral sistolitotripsinin operasyon süresi perkütan sistolitotripsiden daha uzundu [4].

Transüretral prosedürleri takiben üretral darlık oranları net bir şekilde bildirilmemiştir: çalışmalar 12-24 aylık bir takip süresinde %2,9 ile %19,6 arasında oranlar bildirmektedir [4, 696, 712].

Küçük bir RKÇ, benzer taşsızlık oranlarına sahip olmakla birlikte açık sistolitotomiye kıyasla transüretral sistolitotripsinin daha kısa kateterizasyon süresi ile hospitalizasyon süresi olduğunu ve daha kısa bir prosedür olduğunu gösterdi [4]. Dört RKÇ'nin meta-analizi, sistoskopa kıyasla nefroskop kullanılarak yapılan transüretral sistolitotripsinin benzer taşsızlık oranları, hospitalizasyon süresi, iyileşme dönemi, ağrı ve komplikasyonlara sahip olmakla birlikte daha kısa prosedür olduğunu saptamıştır. [4, 696,713-715]. İki retrospektif çalışma (n=188), transüretral sistolitotripsi için rezektoskop veya nefroskop kullanmanın sistoskop kullanımına kıyasla daha kısa işlem süresi ($p < 0.05$) ile ilişkili olduğunu bildirmiştir [716, 717]. Bu, continuous flow (sürekli akış sağlayan) cihazlar kullanıldığında transüretral sistolitotripsinin daha hızlı yapılabildiğini göstermektedir.

6.4.3.2.1.1 Yetişkinlerde transüretral litotripside kullanılan litotripsi modaliteleri

Transüretral sistolitotripsi için litotripsi modaliteleri düşünüldüğünde, Panel'in sistematik incelemesinde değerlendirilen ve kanıt düzeyi çok düşük olan 5 non-randomize çalışmada modaliteler (mekanik, lazer, pnömatik, ultrasonik, elektrohidrolik litotripsi [EHL] veya yalnızca yıkama) arasında taşsızlık oranları açısından hiçbir fark bulunmamıştır [4]. Bir non-randomize çalışma (NRÇ) EHL veya mekanik litotripside, pnömatik veya ultrasonik litotripsiden daha yüksek olabileceğini öne sürmesine rağmen planlanmamış prosedürler ve ma-

jör postoperatif komplikasyonlar nadir izlenmekte olup litotripsi modaliteleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır [718]. Tüm sonuçlar çok düşük kanıt düzeyindedir(GRADE) [4]. Yüksek enerjili lazerlerin litotripsi süresini azalttığı görülmektedir. Bir NRÇ'de (n=62) lazer litotripsi, pnömatik litotripsiden (MD 16.6 dakika; CI: 23.51-9.69, p < 0.0001) daha hızlı bulundu; ancak lazer litotripsi rezektoskopla, pnömatik litoripsi sistoskople gerçekleştirildi. [719]. Sürekli ve aralıklı irrigasyon cihazları, operasyon süresini litotripsi cihazından daha fazla etkileyebilir [4].

6.4.3.2.1.2 Çocuklarda transüretral sistolitotripsi
Üç NRS, çocuklarda transüretral sistolitotripsinin açık sistolitotomiden hospitalizasyon süresi ve kateterizasyon süresinin daha kısa olduğunu, ancak benzer taşsızlık ve komplikasyon oranları olduğunu öne sürmektedir [4, 720]. Küçük bir yarı RCT, taşsızlık oranları veya diğer sonuçlarda hiçbir fark olmaksızın, <1.5 cm mesane taşları için pnömatik litotripsiye göre lazer litotripsi kullanımının daha kısa bir prosedür olduğunu bulmuştur [4, 721]

6.4.3.3 Perkütan sistolitotripsi
6.4.3.3.1 Yetişkinlerde perkütan sistolitotripsi:
Bir NRÇ'de, üretra darlığı olan yetişkin erkeklerde açık cerrahiye kıyasla perkütan sistolitotripside daha kısa cerrahi ve kateterizasyon süresi ile daha az kan kaybı saptandı; her iki gruptaki hastalarda taşsızlık sağlandı [698].

Transüretral ve perkütan sistolitotripsiyi karşılaştıran dört RKÇ'nin meta-analizi, perkütan cerrahiye kıyasla transüretral sistolitotripside hospitalizasyon süresinin daha kısa olduğunu bulmuştur. Nefroskop kullanılarak gerçekleştirildiğinde transüretral sistolitotripsi daha hızlı bir prosedürdü. Taşsızlık oranları, majör postoperatif komplikasyonlar veya yeniden cerrahi ihtiyacı açısından anlamlı fark yoktu [4].

6.4.3.3.2 Çocuklarda perkütan sistolitotripsi:
Üç NRÇ, çocuklarda açık sistolitotipsiye göre perkütan sistolitotripsinin hospitalizasyon ve kateterizasyon süresinin daha kısa olduğunu, ancak işlem süresinin daha uzun olduğunu ve perkütan sistolitotripside daha fazla peri-operatif komplikasyon izlendiğini ileri sürmektedir; taşsızlık oranları ise benzerdir [4, 702, 720].

İki küçük NRÇ, perkütan ve transüretral sistolitotripsiyi karşılaştırdı ve her ikisinde de benzer taşsızlık oranları bulundu, ancak transüretral cerrahide daha kısa kateterizasyon ve hospitalizasyon süresi saptandı. [702, 720]. Küçük bir NRÇ'de transüretral prosedürlere kıyasla perkütan operasyonlarda planlanmamış prosedürler (birincil prosedürden sonraki 30 gün içinde) ve majör postoperatif komplikasyonlar açısından anlamlı olmayan bir artış izlenmiştir; bununla birlikte, çocuklara hangi müdahalenin uygulanacağı yaş ve taş boyutuna göre belirlenmiştir ve tüm hastalarda taşsızlık sağlanmıştır [702]. Üretral darlık oranları her iki çalışmada da net olarak karşılaştırılmamıştır.

6.4.3.4 Ekstrakorporal Şok Dalga Litotripsi
Ekstrakorporal SWL en az invaziv olan terapötik prosedürdür. [4].

6.4.3.4.1 Yetinkinlerde şok dalga litotripsi
Yetişkinlerde, bir RKÇ, akut üriner retansiyon ile başvuran < 2 cm mesane taşı olan 100 hastada SWL ile transüretral sistolitotripsiyi karşılaştırmıştır. Bir SWL seansından sonra taşsızlık oranı transüretral sistolitotripsi lehine olsa da (%86'ya karşı %98, p=0.03) üç seansa kadar SWL'yi takiben taşsızlık oranında anlamlı bir fark saptanmamıştır. (%94'e karşı %98, p=0,3) [4, 722].

İki NRÇ'de transüretral sistolitotripsi ile SWL karşılaştırıldı ve transüretral sistolitotripsi hastalarının daha büyük mesane taşları olmasına rağmen (4.2 vs. 2.5 cm, p=0.014; ve 3.6 vs. 2.6 cm [p değeri bildirilmedi]) taşsızlık oranlarında (%97.0'a karşı %93.9, p=0.99, %97.7'ye karşı %89.7 p=0.07) anlamlı bir fark bulunmadı [723, 724].

Hospitalizasyon süresinin her üç çalışmada da SWL lehine olduğu görülmüştür (sırasıyla 0 vs 1 gün, 0 vs 4,8 gün, p=0,02, 0,8 vs 2,4 gün) [722-724]. Çalışmaların hiçbirinde [722-724] majör postoperatif veya intraoperatif komplikasyonlarda önemli farklılıklar bildirilmemiştir.

Bir NRÇ'de sadece 43 hastada SWL ile açık sistolitotomi karşılaştırılmıştır. Taş boyutları karşılaştırılabilir değildir. (2,5 vs 7,4 cm, p < 0,001). Taşsızlık oranlarında önemli ölçüde fark izlenmemiştir (%93,9 vs %100, p=0,50). Hospitalizasyon süresi SWL lehine daha kısadır. İntraoperatif veya postoperatif majör komplikasyonlarda anlamlı bir fark yoktur [723].

6.4.3.4.2 Çocuklarda şok dalga litotripsi
Büyük bir NRÇ'de, SWL ile daha küçük mesane taşları tedavi edilmesine rağmen, SWL'de hem transüretral sistolitotripsi hem de açık sistolitotomiden daha düşük taşsızlık oranları bulundu. Bununla birlikte, hospi-

talizasyon süresi SWL ve transüretral sistolitotripsi arasında benzer görünse de açık sistolitotomiye kıyasla SWL'de daha kısadır. [725].

6.4.3.5 Laparoskopik sistolitotomi

Laparoskopik sistolitotomi yetişkinlerde tanımlanmıştır ve tipik olarak geleneksel ya da robot yardımlı laparoskopik basit prostatektomi ile birlikte gerçekleştirilir [726, 727]. Bir sistematik derlemede laparoskopik cerrahiyi diğer prosedürlerle karşılaştıran hiçbir çalışma bulunamamıştır [4].

6.4.4 ***Yetişkinlerde mesane çıkım obstrüksiyonuna sekonder mesane taşlarının tedavisi***

40 yaş üstü erkeklerde mesane taşları BPO'ya sekonder gelişebilir ve bu hastalarda BPO tedavisinin de düşünülmesi gerekir. Mesane taşları geleneksel olarak BPO için bir cerrahi endikasyondur. Bir prospektif çalışma, mesane taşı tedavisinden önce ve sonra 60 yaş üzeri 46 erkekte ürodinami (sistometrogram) bulgularını bildirmektedir [687]. Erkeklerin sadece %51'inde MÇO varken %10'unda düşük detrüsör aktivitesi vardı. Erkeklerin yüzde 18'inde tamamen normal bir ürodinami ve yüzde 68'inde detrusor aşırı aktivitesi izlenmiştir. Mesane taşı tedavisinin öncesi ve sonrası ürodinamik bulgular arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır [687].

Bir NRÇ'de, transüretral sistolitotripsi uygulanan 64 erkek, transüretral prostat rezeksiyonu (TURP) ve BPO yönelik medikal tedavi (a-bloker ± 5 alfa redüktaz inhibitörü) açısından karşılaştırıldı. 28 aylık takip sonrası, medikal tedavi alan erkeklerde nüks görülmedi, ancak %34'üne yüksek postvoiding rezidü izlenmesi nedeniyle TURP uygulandı[728]. Sistolitotripsi uygulanan ve BPO yönelik medikal tedavi başlanan 23 erkek üzerinde yapılan bir başka gözlemsel çalışmada, %22'sinde BPO ile ilişkili bir komplikasyon geliştiği ve bunların %17'sinde tekrarlayan mesane taşları olduğu bulundu [709].

Büyük çalışmalar, yalnızca BPO cerrahisine kıyasla aynı operasyon sırasında BPO ve mesane taşı cerrahilerinin birlikte uygulanmasının majör komplikasyonlarda hiçbir fark olmaksızın güvenli olduğunu desteklemektedir [729-731]. TURP uygulanan 2.271 hasta üzerinde yapılan gözlemsel bir çalışmada, eş zamanlı olarak tedavi edilen mesane taşı olan hastalarda biraz daha sık İYE (%0'a karşı %0.6, p=0.044) dışında komplikasyonlarda hiçbir fark bulunmadı [729]. Holmium lazer prostat enükleasyonu (HoLEP) uygulanan 321 erkek üzerinde yapılan gözlemsel bir çalışmada, eşzamanlı transüretral sistolitotripsisi yapılan erkeklerde erken postoperatif inkontinans oranı daha yüksek (%26.8 vs %12.5, p=0.03) bulunmuştur, ancak uzun dönem takiplerde kontinans oranlarında fark yoktur. [731]. HoLEP uygulanan 963 hastayı kapsayan daha büyük bir çok merkezli gözlemsel çalışmada, eşzamanlı transüretral sistolitotripsisi uygulanan (n=54 (%5.6)) veya uygulanmayan hastalar arasında komplikasyon sıklığı açısından anlamlı bir fark bulunmadı [732].

6.4.5 ***Özel Durumlar***

6.4.5.1 Nörojenik mesane ve taş oluşumu

Spinal kord yaralanması veya myelomeningosel nedeniyle nörojenik mesanesi olan hastalarda mesane taşı gelişme riski daha yüksektir. Spinal kord yaralanması olan hastaların %15-36'sında 8 ile 10 yıl içinde mesane taşı gelişecektir [692-694]. Spinal kord yaralanması tanılı kalıcı kateteri olan hastalarda yıllık taş gelişme riski %4, temiz aralıklı kateter (TAK) ile miksiyonu olan hastalarda ise %0.2'dir [733].

Spinal kord yaralanması olan 2.825 hastanın sekiz yıldan uzun süre değerlendirildiği bir çalışmada mesane taşı insidansı %3.3 bulundu: TAK ile %2, kalıcı üretral kateter ile %6.6, suprapubik kateter ile %11 ve fizyolojik miksiyonu olan hastalarda %1.1 [734]. Bununla birlikte, altı ay boyunca spinal kord yaralanması olan 457 hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada, üretral ve suprapubik kateterizasyon arasında mesane taşları açısından hiçbir fark bulunmadı [733]. Spinal kord yaralanması tanılı kalıcı üretral kateteri olan hastalarda mesane taşı gelişme olasılığı, normal miksiyonu olan hastalara göre altı kat daha fazladır [694, 734].

Spinal kord yaralanması olan hastalarda cerrahi olarak tamamen çıkarıldıktan sonra taşın tekrarlama riski yıllık %16'dır [733]. TAK uygulayan 78 spinal kord yaralanması tanılı hastanın değerlendirildiği bir RKÇ'de, altı ay boyunca haftada iki kez manuel mesane irrigasyonu yapıldığında mesane taşı oluşumunda önemli bir azalma (%49'a karşı %0, p= <0.0001) ve daha az semptomatik İYE saptandı. (%41'e karşı %8; p=0,001) [735]. Ancak bu çalışmada mesane irrigasyonu sırasında otonomik disrefleksi gelişen hastaları dışlanmıştır. Kullanılan irrigasyon hacmi de bildirilmemiştir.

6.4.5.2 Mesane Augmentasyonu

Mesane augmentasyonundan sonra mesane taşı insidansı erişkinlerde %2-44 [736-745], çocuklarda %4-53'tür [745-759]. Sistoplastiyi takiben, yetişkinlerde 24-31 ay sonra [737, 739, 744], çocuklarda ise 25-68 ay sonra [750, 753, 754, 758, 760-762] mesane taşı gelişmektedir. Rapor edilen mesane taşı kümülatif insidansı 10 yıl sonra %28-36 ve 20 yıl sonra %41'dir [745, 763].

Augmentasyon sonrası mesane taşı oluşumu için risk faktörleri arasında aşırı mukus üretimi, mesanenin yetersiz boşaltılması, TAK veya mesane irrigasyonlarına uyumsuzluk, bakteriüri veya idrar yolu enfeksiyonları (üreaz üreten bakteriler nedeniyle), yabancı cisimler (staple, mesh, emilemeyen sütürler dahil), veziko-entero-sistostomi ile drenaj (Mitrofanoff veya Monti) [436, 737, 740, 742, 743, 750, 754, 757, 763] ve spontan miksiyona kıyasla TAK kullanımı yer alır [741]. Gastrik segment augmentasyon, ileal veya kolonik segment sistoplastisinden daha düşük mesane taşı riskine sahiptir [746, 750, 754, 757].

Daha önce taş öyküsü varlığında, nüks oranı yetişkinlerde %15-44 [737-739, 741, 744], çocuklarda %19-56'dır [436, 745, 746, 750, 752-755, 757, 762]. Nüks riski ilk iki yıl en yüksek olup her yıl yaklaşık %12'dir ve zamanla risk azalır [762].

Günlük veya haftada üç kez mesane irrigasyonu, mesane augmentasyon veya kontinan üriner diversiyonu takiben mesane taşlarının insidansını azaltır [436, 740]. Randomize bir çalışmada, 240 mL salin ile günlük mesane irrigasyonunun, 60 mL veya 120 mL'ye kıyasla taş nükslerini ($p= < 0.0002$, $p= 0.0152$) ve semptomatik İYE'yi ($p < 0.0001$, $p < 0.0001$) azalttığı bulunmuştur [740]. Mesane irrigasyonlarının sıklığı ise belirsizdir.

6.4.5.3 Üriner Diversiyon

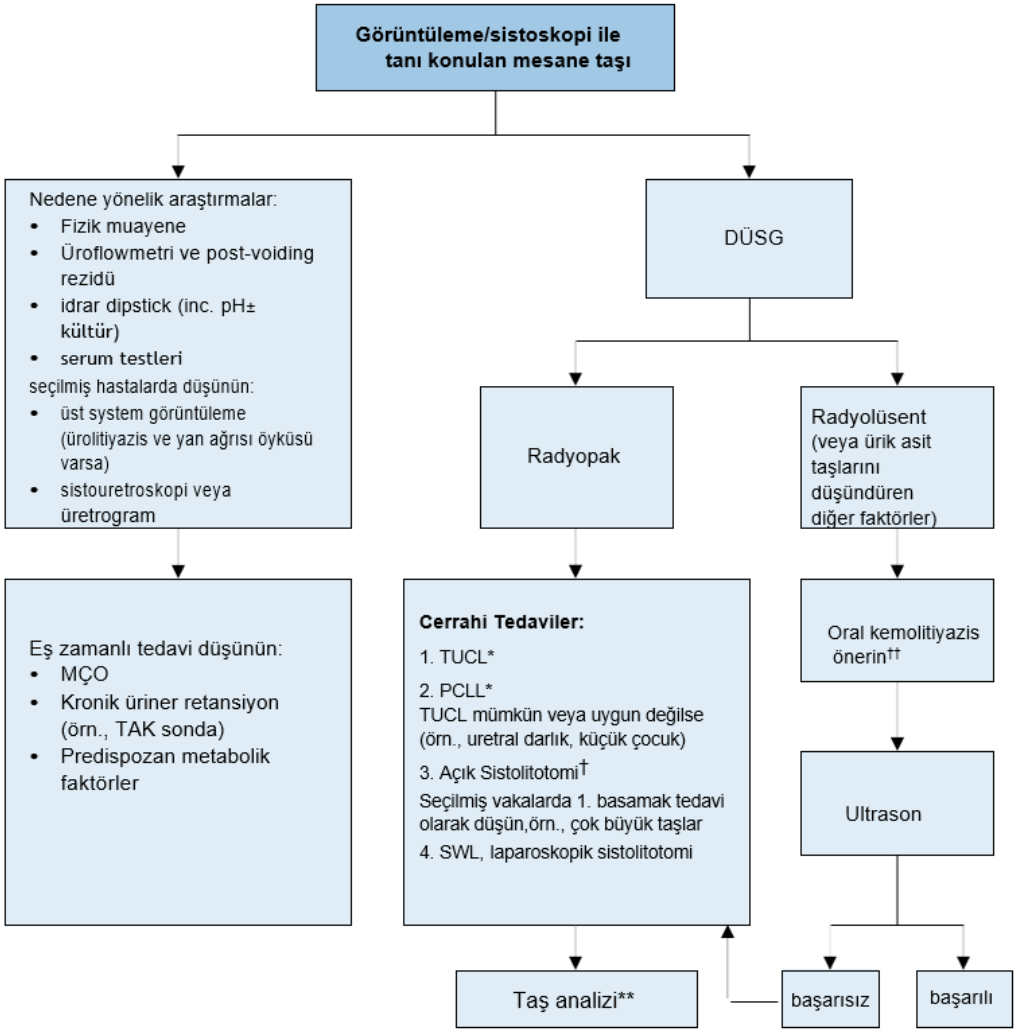
İleal veya kolon konduit ile üriner diversiyondan sonra taş oluşum insidansı %0-3'tür [764, 765]. Taş oluşum insidansı ortotopik ileal neomesanelerde %0-34 (Hautmann, hemi-Kock, Studer, T-pouch veya w-neobladder) [741, 765-774] ve ortotopik sigmoid neomesanelerde (Reddy) % 4-6'dır [770, 775]. İleoçekal kontinan kutanöz üriner diversiyonu olan erişkinlerde poş taşı oluşma riski %4-43'tür (İndiana, modifiye Indiana, Kock veya Mainz I) [428, 741, 764, 765, 773, 776]. Üriner diversiyonun oluşturulmasından taş saptanmasına kadar geçen ortalama süre 71-99 aydır [769, 777]. Çocuklarda, yeni mesane taşı oluşum insidansı Mainz II diversiyonundan (rektosigmoid rezervuar) [747] sonra %30 ve Kock ileal diversiyonundan sonra % 27'dir [759].

6.4.5.4 Mesane augmentasyonu veya üriner diversiyonu olan hastalarda taşların tedavisi

Mesane augmentasyonu veya diversiyonu olan hastalarda mesane taşları açık veya endoskopik cerrahi ile tedavi edilebilir [752]. Bununla birlikte, kontinan vezikoenterosistostomilerde kontinans mekanizmaya zarar vermeden sıklıkla mesaneye erişim sağlanamaz; bu nedenle tipik olarak perkütan veya açık bir yaklaşım tercih edilir [752].

Rekonstrükte veya augmente mesanelerdeki taşlar için farklı prosedürlerin sonuçlarını karşılaştıran hiçbir çalışma yoktur. İki gözlemsel çalışma, perkütan litotominin rekonstrukte ve augmente mesanesi olan hastalarda USG veya BT kılavuzluğunda güvenli bir şekilde uygulanabileceğini göstermektedir [778, 779] ve açık cerrahiye göre normal perkütan mesane cerrahisine benzer avantajlar sunduğu öne sürülmüştür. Başarılı bir cerrahi sonrasında mesane taşı nüksünün %10-42 [778, 779] olduğu rapor edilmiştir, ancak kullanılan cerrahi prosedür ile ilişkili olmadığı görülmektedir [744, 750, 754, 755, 757, 762].

Şekil 6.1 Mesane taşlarının yönetimi



MÇO = mesane çıkım obstrüksiyonu, TUCL = trans-üretrral sistolitotripsi, PCLL = perkütan sistolitotripsi, SWL = şok-dalga litotripsi.
**Litotripsi yöntemi cerrahın takdirine bağlı (örn., mekanik, lazer, pnömatik, ultrasonik).*
† Primer mesane taşı olan ve açık sistolitotominin endike olduğu, daha önce enfeksiyon, cerrahi öyküsü veya mesane disfonksiyonu olmayan çocuklar için "tüpsüz" prosedürü (kateter veya dren yerleştirmeden) tercih edin.
*** Tüm ilk kez taş tanısı konulan hastalarda ve farmakolojik önleyici tedavi altında nüks gelişen hastalarda, komplet taşsızlık sağlanan girişimsel tedavi sonrası erken nüks gelişen hastalarda veya uzun bir taşsız dönemden sonra geç nükse gelişen hastalarda taş analizi gönderilmelidir.*
†† İdrar pH > 6,5 tutmak için sık idrar pH takibi ve doz titrasyonu yaparak alkali sitrat veya sodyum bikarbonat kullanın.

6.5 Mesane taşlarında takip

Yetişkinlerde veya çocuklarda mesane taşlarının konservatif, medikal veya cerrahi tedavisini takiben farklı takip modaliteleri ve sıklıklarını inceleyen hiçbir çalışma yoktur. Mesane taşı oluşumunun nedeninin belirlenmesi ve önlenmesi, nüksün önlenmesi için çok önemlidir (bkz. bölüm 6.3.2 Mesane taşlarının nedenlerinin teşhis edilmesi).

Yetişkinlerde mesane taşlarında nüksün önlenmesine yönelik diyet değişiklikleri veya tıbbi tedavi hakkında çok az kanıt vardır. Üst üriner sistem taşlarından elde edilen kanıtlara dayanan EAU Ürolitiyazis Kılavuzundaki öneriler, özellikle migrate mesane taşlarında olmak üzere mesane taşları için mevcut en iyi önerilerdir. (bkz. bölüm 4. Metabolik Değerlendirme ve Nüksün Önlenmesi).

Sekonder mesane taşlarında altta yatan nedeni tedavi etmenin mümkün olduğu durumlarda (örneğin, BPO tedavisi), metabolik tedavinin taş nüksünü önlemede önemli bir ek fayda sağlayıp sağlamayacağı belirsizdir. Ancak, özellikle sekonder neden düzeltilemiyorsa (örneğin, kalıcı kateter, nörojenik mesane, mesane augmentasyonu veya üriner diversiyon); metabolik tedavinin mesane taşı nüks oranlarını azaltması muhtemeldir.

Düzenli mesane irrigasyonu, TAK uygulayan spinal kord yaralanması olan yetişkinlerde ve mesane augmentasyonu veya kontinan kutanöz üriner diversiyonu olan çocuklarda mesane taşının tekrarlama şansını azaltır (bkz. bölüm 6.4.5 Özel Durumlar) [735, 740, 765].

Primer (endemik) mesane taşı olan çocuklarda nüksü önlenmesi amacıyla hidrasyonun sağlanması, diyareden kaçınılması, A ve B vitaminleri ile karışık tahıl diyeti, bir yaşından sonra diyete yumurta, et ve kaynatılmış süt eklenmesi önerilir. [699].

Son olarak, mesane taşı ile mesane kanseri gelişimi arasında olası bir ilişki hakkında çelişkili raporlar vardır [780-782]. Bu nedenle mesane taşı hastalarında sistoskopi ile takip ihtiyacı tartışmalıdır.

Kanıtların özeti	**KD**
Mesane taşlarının insidansı çocuklada 3 yaşında, yetişkinlerde 60 yaşında pik yapar. (gelişmekte olan ülkelerde endemik/primer taşlar)	2c
Mesane taşlarının etyolojisi tipik olarak multifaktöriyeldir. Mesane taşları primer(endemik), sekonder (alt üriner system patolojileriyle ilişkili örn., BPO, nörojenik mesane, yabancı cisim, kronik bakteriüri) veya migrate (üst üriner sistemde oluşur) olarak sınıflandırılabilir.	4
MÇO yetişkinlerde mesane taşı oluşumunda en yaygın predispozan faktördür.	2C
BPO nedeniyle opere olan erkeklerin %3-4.7'sinde mesane taşı görülür	2b
Metabolik anormallikler, sekonder mesane taşı olan hastalarda muhtemelen mesane taşı oluşumuna katkıda bulunur.	2b
Primer (endemik) mesane taşları tipik olarak zayıf hidrasyon, tekrarlayan diyare ve hayvansal proteinden fakir diyet gibi koşulların olduğu bölgelerdeki çocuklarda görülür. İnsidansı azaltabilmek için şu tedbirler önerilmektedir: hidrasyonun sağlanması, diyarenin önlenmesi, A ve B vitaminleri ile karışık tahıl diyeti, bir yaşından sonra diyete yumurta, et ve kaynatılmış süt eklenmesi	5
Yetişkinlerde USG'nin mesane taşı tanısında %20-83 duyarlılığı vardır.	2b
Yetişkinlerde DÜSG'ün duyarlılığı %21-78'tir; taş boyutu arttıkça duyarlılık artar	2b
Bilgisayarlı tomografi, mesane taşı tanısında USG'den daha yüksek bir duyarlılığa sahiptir.	2b
Sistoskopi mesane taşı tanısında duyarlılığı DÜSG veya USG'den daha yüksektir	2b
Yetişkinlerde benzer taşsızlık oranlarına sahip olmakla birlikte endoskopik mesane taşı tedavilerinin (transüretral veya perkütan) açık sistolitotomiye göre hospitalizasyon süresi, cerrahi süresi and kateterizasyon süresi daha kısadır	1a
Hem çocuklarda hem de yetişkinlerde SWL'nin taşsızlık oranları açık ve endoskopik cerrahiden daha düşüktür	2a
Transüretral sistolitotripsi, yetişkinlerde perkütan sistolitotripsiden daha kısa hospitalizasyon süresi, daha az ağrı ve daha kısa iyileşme süresi ile ilişkilidir	1b
Yetişkinlerde nefroskop kullanılarak yapılan transüretral sistolitotripsi, sistoskop kullanımına göre daha hızlıdır, taşsızlık oranları ise benzerdir.	1a
Yetişkinlerde rezektoskop kullanılarak yapılan transüretral sistolitotripsi, sistoskop kullanımına göre daha hızlıdır, taşsızlık oranları ise benzerdir.	2a
Yetişkinlerde ve çocuklarda endoskopik mesane taşlarının tedasinde kullanılan mekanik, pnömatik ve lazer litotripsi modaliteleri eşdeğer görünmektedir.	2a
Retropubik dren veya üretral kateter kullanılmadan ("tüpsüz") yapılan açık sistolitotomi, geleneksel sistolitotomiden daha kısa hospitalizasyon süresi ile ilişkilidir ve daha önce mesane ameliyatı veya enfeksiyonu olmayan primer mesane taşı tanılı çocuklarda güvenle uygulanabilir	2b
Yetişkinlerde yalnızca MÇO tedavisi ile MÇO tedavisi ve mesane taşı cerrahisinin birlikte yapılması arasında majör postoperatif komplikasyonlar açısından anlamlı bir fark yoktur. Bununla birlikte, eşzamanlı mesane taşı tedavisinde kısa süreli postoperatif inkontinans ve İYE oranları artmaktadır	2b
Spinal kord yaralanması olan hastalarda mesane taşı insidansı sekiz ila on yıl sonra %15-36'dır. Spinal kord yaralanmalı hastalarda yıllık mesane taşı gelişme riski, kalıcı kateteri olan hastalarda TAK kullanan veya spontan miksiyonu olan hastalara göre önemli ölçüde daha yüksektir.	2b

Mesane augmentasyonu veya veziko-enterosistostomi sonrası mesane taşı insidansı yetişkinlerde ve çocuklarda %2-53 arasındadır.	2b
Ortotopik ileal neomesane dahil olmak üzere üriner diversiyon, ileoçekal kontinan kutanöz üriner diversiyon ve rektosigmoid reservuarlar %0-43 oranında uriner rezervuar taşlarıyla ilişkilidir.	2b
Spinal kord yaralanması, mesane augmentasyon veya kontinan üriner diversiyon hastalarında düzenli mesane irrigasyonu ile mesane taşı riski azaltılır	2b

Öneriler	**Öneri Düzeyi**
Mesane taşından şüphelenilen semptomların varlığıda birinci basamak görüntüleme olarak USG kullanın	Güçlü
USG negatifse mesane taşını düşündüren persistan semptomları olan yetişkinlerde DÜSG, BT veya sistoskopi kullanın	Güçlü
Mesane taşı kanıtlanmış hastalarda tedavi seçeneklerine ve takibe klavuzluk etmesi amacıyla DÜSG kullanın	Zayıf
Mesane taşı olan tüm hastalar, mesane taşı oluşumunun nedeni açısından incelenmeli ve araştırılmalıdır, aşağıdakiler dahil olmak üzere: • üroflowmetri and post-miksiyonel rezidü; • idrar dipstick, pH, ± kültür • metabolik değerlendirme ve taş analizi (daha fazla detay için bknz. bölüm 3.3.2.3 and 4.1 for further details). Seçilmiş hastalarda düşünün: • üst üriner system görüntülemesi (ürolitiyazis ve yan ağrısı öyküsü olan hastalarda); • sisto-üretroskopi veya üretrogram.	Zayıf
Yetişkinlerde radyolüsent veya ürik asit mesane taşları için oral kemolitoliz önerin	Zayıf
Mümkünse mesane taşı olan yetişkinlere transüretral sistolitotripsi önerin.	Güçlü
Yetişkinlerde mümkünse continuous flow (sürekli akış) bir aletle (örn. nefroskop veya rezektoskop) transüretral sistolitotripsi yapın.	Zayıf
Yetişkinlerde transüretral sistolitotripsinin mümkün olmadığı veya tavsiye edilmediği durumlarda perkütan sistolitotripsi önerin.	Güçlü
Yetişkinlerde ve çocuklarda çok büyük mesane taşları için açık sistolitotomiyi bir seçenek olarak önerin.	Zayıf
Mümkünse mesane taşı olan çocuklara transüretral sistolitotripsi önerin.	Zayıf
Çocuklara, transüretral sistolitotripsinin mümkün olmadığı veya yüksek üretral darlık riski ile ilişkili olduğu durumlarda (örneğin küçük çocuklar, üretral rekonstrüksiyon öyküsü ve spinal kord yaralanması) perkütan sistolitotripsi önerin	Zayıf
Yetişkinlerde ve çocuklarda açık, endoskopik tedavinin tavsiye edilmediği durumlarda açık, laparoskopik ve ekstrakorporeal şok dalgası litotripsi alternatif tedavilerdir.	Zayıf
Primer mesane taşı olan ve daha önce enfeksiyon, cerrahi veya mesane disfonksiyonu olmayan, açık sistolitotominin endike olduğu çocuklarda "tüpsüz" prosedürü (kateter veya dren yerleştirmeden) tercih edin.	Zayıf
MÇO'ya sekonder mesane taşı olan yetişkinlerde, mümkünse taş ve altta yatan mesane çıkım obstrüksiyonu (BOO) için işlemleri aynı anda gerçekleştirin	Güçlü
Kanıtlar yetersiz olduğu için her hasta için görüntüleme takiplerini kisiselleştirin. Takibi etkileyen faktörlerde aşağıdakiler yer almalıdır: • taş oluşumuna yatkınlık yaratan fonksiyonel durumun tedavi edilip edilmeyeceği (örn., transüretral prostat rezeksiyonu [TURP]); • metabolik risk.	Zayıf
Taş nüksü riskini azaltmak için mesane augmentasyonu, kontinan kutanöz üriner rezervuarı veya nörojenik mesane disfonksiyonu olan ve otonomik disrefleksi öyküsü olmayan yetişkinlere ve çocuklara salin solüsyonu ile düzenli irrigasyon önerin	Zayıf

7. REFERANSLAR

1. Skolarikos, A., *et al*. Metabolic evaluation and recurrence prevention for urinary stone patients: EAU guidelines. Eur Urol, 2015. 67: 750.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25454613/
2. Turk, C., *et al*. EAU Guidelines on Diagnosis and Conservative Management of Urolithiasis. Eur Urol, 2016. 69: 468.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26318710/
3. Turk, C., *et al*. EAU Guidelines on Interventional Treatment for Urolithiasis. Eur Urol, 2016. 69: 475.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26344917/
4. Donaldson, J.F., *et al*. Treatment of Bladder Stones in Adults and Children: A Systematic Review and Meta-analysis on Behalf of the European Association of Urology Urolithiasis Guideline Panel. Eur Urol, 2019. 76: 352.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31311676/
5. Guyatt, G.H., *et al*. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? BMJ, 2008. 336: 995.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18456631/
6. Guyatt, G.H., *et al*. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ, 2008. 336: 924.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18436948/
7. Phillips, B., *et al*. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick (March 2009). 2009.
https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009
8. Guyatt, G.H., *et al*. Going from evidence to recommendations. BMJ, 2008. 336: 1049.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18467413/
9. Trinchieri A. *et al*. Epidemiology, In: Stone Disease, K.S. C.P. Segura JW, Pak CY, Preminger GM, Tolley D., Editor. 2003, Health Publications: Paris.
10. Stamatelou, K.K., *et al*. Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976-1994. Kidney Int, 2003. 63: 1817.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12675858/
11. Hesse, A., *et al*. Study on the prevalence and incidence of urolithiasis in Germany comparing the years 1979 vs. 2000. Eur Urol, 2003. 44: 709.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14644124/
12. Sanchez-Martin, F.M., *et al*. [Incidence and prevalence of published studies about urolithiasis in Spain. A review]. Actas Urol Esp, 2007. 31: 511.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17711170/
13. Zhe, M., *et al*. Nephrolithiasis as a risk factor of chronic kidney disease: a meta-analysis of cohort studies with 4,770,691 participants. Urolithiasis, 2017. 45: 441.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27837248/
14. Wang, L., *et al*. Association Study of Reported Significant Loci at 5q35.3, 7p14.3, 13q14.1 and 16p12.3 with Urolithiasis in Chinese Han Ethnicity. Sci Rep, 2017. 7: 45766.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28361944/
15. Leusmann, D.B. Whewellite, weddellite and company: where do all the strange names originate? BJU Int, 2000. 86: 411.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10971263/
16. Strohmaier, W.L. Course of calcium stone disease without treatment. What can we expect? Eur Urol, 2000. 37: 339.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10720863/
17. Ferraro, P.M., *et al*. Risk of recurrence of idiopathic calcium kidney stones: analysis of data from the literature. J Nephrol, 2017. 30: 227.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26969574/
18. Keoghane, S., *et al*. The natural history of untreated renal tract calculi. BJU Int, 2010. 105: 1627.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20438563/
19. Straub, M., *et al*. Diagnosis and metaphylaxis of stone disease. Consensus concept of the National Working Committee on Stone Disease for the upcoming German Urolithiasis Guideline. World J Urol, 2005. 23: 309.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16315051/

20. Pawar, A.S., *et al*. Incidence and characteristics of kidney stones in patients with horseshoe kidney: A systematic review and meta-analysis. Urol Ann, 2018. 10: 87.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29416282/
21. Dissayabutra, T., *et al*. Urinary stone risk factors in the descendants of patients with kidney stone disease. Pediatr Nephrol, 2018. 33: 1173.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29594505/
22. Hu, H., *et al*. Association between Circulating Vitamin D Level and Urolithiasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients, 2017. 9.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28335477/
23. Geraghty, R.M., *et al*. Worldwide Impact of Warmer Seasons on the Incidence of Renal Colic and Kidney Stone Disease: Evidence from a Systematic Review of Literature. J Endourol, 2017. 31: 729.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28338351/
24. Guo, Z.L., *et al*. Association between cadmium exposure and urolithiasis risk: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore), 2018. 97: e9460.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29505519/
25. Hesse, A.T., *et al*. (Eds.), Urinary Stones, Diagnosis, Treatment and Prevention of Recurrence. 3rd edition. 2009, Basel.
26. Basiri, A., *et al*. Familial relations and recurrence pattern in nephrolithiasis: new words about old subjects. Urol J, 2010. 7: 81.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20535692/
27. Goldfarb, D.S., *et al*. A twin study of genetic and dietary influences on nephrolithiasis: a report from the Vietnam Era Twin (VET) Registry. Kidney Int, 2005. 67: 1053.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15698445/
28. Asplin, J.R., *et al*. Hyperoxaluria in kidney stone formers treated with modern bariatric surgery. J Urol, 2007. 177: 565.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17222634/
29. Gonzalez, R.D., *et al*. Kidney stone risk following modern bariatric surgery. Curr Urol Rep, 2014. 15: 401.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24658828/
30. Rendina, D., *et al*. Metabolic syndrome and nephrolithiasis: a systematic review and meta-analysis of the scientific evidence. J Nephrol, 2014. 27: 371.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24696310/
31. Dell'Orto, V.G., *et al*. Metabolic disturbances and renal stone promotion on treatment with topiramate: a systematic review. Br J Clin Pharmacol, 2014. 77: 958.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24219102/
32. Mufti, U.B., *et al*. Nephrolithiasis in autosomal dominant polycystic kidney disease. J Endourol, 2010. 24: 1557.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20818989/
33. Chen, Y., *et al*. Current trend and risk factors for kidney stones in persons with spinal cord injury: a longitudinal study. Spinal Cord, 2000. 38: 346.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10889563/
34. Hara, A., *et al*. Incidence of nephrolithiasis in relation to environmental exposure to lead and cadmium in a population study. Environ Res, 2016. 145: 1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26613344/
35. Gambaro, G., *et al*. The Risk of Chronic Kidney Disease Associated with Urolithiasis and its Urological Treatments: A Review. J Urol, 2017. 198: 268.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28286070/
36. Leusmann, D.B., *et al*. Results of 5,035 stone analyses: a contribution to epidemiology of urinary stone disease. Scand J Urol Nephrol, 1990. 24: 205.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2237297/
37. Kim, S.C., *et al*. Cystine calculi: correlation of CT-visible structure, CT number, and stone morphology with fragmentation by shock wave lithotripsy. Urol Res, 2007. 35: 319.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17965956/
38. Wimpissinger, F., *et al*. The silence of the stones: asymptomatic ureteral calculi. J Urol, 2007. 178: 1341.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17706721/
39. Ray, A.A., *et al*. Limitations to ultrasound in the detection and measurement of urinary tract calculi. Urology, 2010. 76: 295.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20206970/

40. Smith-Bindman, R., *et al*. Ultrasonography versus computed tomography for suspected nephrolithiasis. N Engl J Med, 2014. 371: 1100.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25229916/
41. Heidenreich, A., *et al*. Modern approach of diagnosis and management of acute flank pain: review of all imaging modalities. Eur Urol, 2002. 41: 351.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12074804/
42. Kennish, S.J., *et al*. Is the KUB radiograph redundant for investigating acute ureteric colic in the non-contrast enhanced computed tomography era? Clin Radiol, 2008. 63: 1131.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18774360/
43. Worster, A., *et al*. The accuracy of noncontrast helical computed tomography versus intravenous pyelography in the diagnosis of suspected acute urolithiasis: a meta-analysis. Ann Emerg Med, 2002. 40: 280.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12192351/
44. Wu, D.S., *et al*. Indinavir urolithiasis. Curr Opin Urol, 2000. 10: 557.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11148725/
45. El-Nahas, A.R., *et al*. A prospective multivariate analysis of factors predicting stone disintegration by extracorporeal shock wave lithotripsy: the value of high-resolution noncontrast computed tomography. Eur Urol, 2007. 51: 1688.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17161522/
46. Patel, T., *et al*. Skin to stone distance is an independent predictor of stone-free status following shockwave lithotripsy. J Endourol, 2009. 23: 1383.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19694526/
47. Zarse, C.A., *et al*. CT visible internal stone structure, but not Hounsfield unit value, of calcium oxalate monohydrate (COM) calculi predicts lithotripsy fragility in vitro. Urol Res, 2007. 35: 201.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17565491/
48. Kluner, C., *et al*. Does ultra-low-dose CT with a radiation dose equivalent to that of KUB suffice to detect renal and ureteral calculi? J Comput Assist Tomogr, 2006. 30: 44.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16365571/
49. Caoili, E.M., *et al*. Urinary tract abnormalities: initial experience with multi-detector row CT urography. Radiology, 2002. 222: 353.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11818599/
50. Van Der Molen, A.J., *et al*. CT urography: definition, indications and techniques. A guideline for clinical practice. Eur Radiol, 2008. 18: 4.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17973110/
51. Thomson, J.M., *et al*. Computed tomography versus intravenous urography in diagnosis of acute flank pain from urolithiasis: a randomized study comparing imaging costs and radiation dose. Australas Radiol, 2001. 45: 291.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11531751/
52. Smith-Bindman, R., *et al*. Computed Tomography Radiation Dose in Patients With Suspected Urolithiasis. JAMA Intern Med, 2015. 175: 1413.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26121191/
53. Rodger, F., *et al*. Diagnostic Accuracy of Low and Ultra-Low Dose CT for Identification of Urinary Tract Stones: A Systematic Review. Urol Int, 2018. 100: 375.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29649823/
54. Xiang, H., *et al*. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of low-dose computed tomography of the kidneys, ureters and bladder for urolithiasis. J Med Imaging Radiat Oncol, 2017. 61: 582.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28139077/
55. Saikiran, P. Effectiveness of Low Dose Over Standard dose CT for Detection of Urolithiasis: A Systematic Review. Indian J Forens Med & Toxicol, 2020. 14: 4447.
http://medicopublication.com/index.php/ijfmt/article/view/12341
56. Moore, C.L., *et al*. Imaging in Suspected Renal Colic: Systematic Review of the Literature and Multispecialty Consensus. J Urol, 2019. 202: 475.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31412438/
57. Poletti, P.A., *et al*. Low-dose versus standard-dose CT protocol in patients with clinically suspected renal colic. AJR Am J Roentgenol, 2007. 188: 927.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17377025/
58. Zheng, X., *et al*. Dual-energy computed tomography for characterizing urinary calcified calculi and uric acid calculi: A meta-analysis. Eur J Radiol, 2016. 85: 1843.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27666626/

59. McGrath, T.A., *et al*. Diagnostic accuracy of dual-energy computed tomography (DECT) to differentiate uric acid from non-uric acid calculi: systematic review and meta-analysis. Eur Radiol, 2020. 30: 2791.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31980881/
60. Mandel, N., *et al*. Conversion of calcium oxalate to calcium phosphate with recurrent stone episodes. J Urol, 2003. 169: 2026.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12771710/
61. Kourambas, J., *et al*. Role of stone analysis in metabolic evaluation and medical treatment of nephrolithiasis. J Endourol, 2001. 15: 181.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11325090/
62. Hesse, A., *et al*. Quality control in urinary stone analysis: results of 44 ring trials (1980-2001). Clin Chem Lab Med, 2005. 43: 298.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15843235/
63. Sutor, D.J., *et al*. Identification standards for human urinary calculus components, using crystallographic methods. Br J Urol, 1968. 40: 22.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5642759/
64. Abdel-Halim, R.E., *et al*. A review of urinary stone analysis techniques. Saudi Med J, 2006. 27: 1462.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17013464/
65. Gilad, R., *et al*. Interpreting the results of chemical stone analysis in the era of modern stone analysis techniques. J Nephrol, 2017. 30: 135.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26956131/
66. Thiruchelvam, N., *et al*. Planning percutaneous nephrolithotomy using multidetector computed tomography urography, multiplanar reconstruction and three-dimensional reformatting. BJU Int, 2005. 95: 1280.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15892817/
67. Bonkat, G., *et al*., EAU Guidelines on Urological Infections, in EAU Guidelines, Edn. published as the 37th EAU Annual Meeting, Amsterdam, E.A.o.U.G. Office, Editor. 2022, European Association of Urology Guidelines Office: Arnhem, The Netherlands.
68. Somani, B.K., *et al*. Review on diagnosis and management of urolithiasis in pregnancy: an ESUT practical guide for urologists. World J Urol, 2017. 35: 1637.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28424869/
69. Asrat, T., *et al*. Ultrasonographic detection of ureteral jets in normal pregnancy. Am J Obstet Gynecol, 1998. 178: 1194.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9662301/
70. Swartz, M.A., *et al*. Admission for nephrolithiasis in pregnancy and risk of adverse birth outcomes. Obstet Gynecol, 2007. 109: 1099.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17470589/
71. Patel, S.J., *et al*. Imaging the pregnant patient for nonobstetric conditions: algorithms and radiation dose considerations. Radiographics, 2007. 27: 1705.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18025513/
72. Roy, C., *et al*. Assessment of painful ureterohydronephrosis during pregnancy by MR urography. Eur Radiol, 1996. 6: 334.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8798002/
73. Juan, Y.S., *et al*. Management of symptomatic urolithiasis during pregnancy. Kaohsiung J Med Sci, 2007. 23: 241.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17525006/
74. Masselli, G., *et al*. Stone disease in pregnancy: imaging-guided therapy. Insights Imaging, 2014. 5: 691.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25249333/
75. MHRA, Safety Guidelines for Magnetic Resonance Imaging Equipment in Clinical Use, MHRA, Editor. 2015, MHRA.
https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/958486/MRI_guidance_2021-4-03c.pdf
76. ACOG Committee Opinion No. 723: Guidelines for Diagnostic Imaging During Pregnancy and Lactation. Obstet Gynecol, 2017. 130: e210.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28937575/
77. AIUM Practice parameter for the performance of obstetric ultrasound examinations 2013,
https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.7863/jum.2013.32.6.1083
78. F.D.A. Avoid Fetal “Keepsake” Images, Heartbeat Monitors. 2014. 2018.
https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/avoid-fetal-keepsake-images-heartbeat-monitors

79. Sharp, C., *et al*., Diagnostic Medical Exposures: Advice on Exposure to Ionising Radiation during Pregnancy. 1998, Chilton, Didcot, Oxon, OX11 0RQ.
https://inis.iaea.org/search/search.aspx?orig_q=RN:31046372
80. Kanal, E., *et al*. ACR guidance document for safe MR practices: 2007. AJR Am J Roentgenol, 2007. 188: 1447.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17515363/
81. White, W.M., *et al*. Predictive value of current imaging modalities for the detection of urolithiasis during pregnancy: a multicenter, longitudinal study. J Urol, 2013. 189: 931.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23017526/
82. Sternberg, K., *et al*. Pediatric stone disease: an evolving experience. J Urol, 2005. 174: 1711.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16148688/
83. ICRP. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP publication 103, 2007. 37.
https://www.icrp.org/publication.asp?id=ICRP%20Publication%20103
84. Passerotti, C., *et al*. Ultrasound versus computerized tomography for evaluating urolithiasis. J Urol, 2009. 182: 1829.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19692054/
85. Tasian, G.E., *et al*. Evaluation and medical management of kidney stones in children. J Urol, 2014. 192: 1329.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24960469/
86. Palmer, L.S. Pediatric urologic imaging. Urol Clin North Am, 2006. 33: 409.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16829274/
87. Riccabona, M., *et al*. Imaging recommendations in paediatric uroradiology. Minutes of the ESPR uroradiology task force session on childhood obstructive uropathy, high-grade fetal hydronephrosis, childhood haematuria, and urolithiasis in childhood. ESPR Annual Congress, Edinburgh, UK, June 2008. Pediatr Radiol, 2009. 39: 891.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19565235/
88. Darge, K., *et al*. [Modern ultrasound technologies and their application in pediatric urinary tract imaging]. Radiologe, 2005. 45: 1101.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16086170/
89. Pepe, P., *et al*. Functional evaluation of the urinary tract by color-Doppler ultrasonography (CDU) in 100 patients with renal colic. Eur J Radiol, 2005. 53: 131.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15607864/
90. Oner, S., *et al*. Comparison of spiral CT and US in the evaluation of pediatric urolithiasis. Jbr-btr, 2004. 87: 219.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15587558/
91. Palmer, J.S., *et al*. Diagnosis of pediatric urolithiasis: role of ultrasound and computerized tomography. J Urol, 2005. 174: 1413.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16145452/
92. Riccabona, M., *et al*. Conventional imaging in paediatric uroradiology. Eur J Radiol, 2002. 43: 100.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12127207/
93. Chateil, J.F., *et al*. [Practical measurement of radiation dose in pediatric radiology: use of the dose surface product in digital fluoroscopy and for neonatal chest radiographs]. J Radiol, 2004. 85: 619.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15205653/
94. Stratton, K.L., *et al*. Implications of ionizing radiation in the pediatric urology patient. J Urol, 2010. 183: 2137.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20399463/
95. Rob, S., *et al*. Ultra-low-dose, low-dose, and standard-dose CT of the kidney, ureters, and bladder: is there a difference? Results from a systematic review of the literature. Clin Radiol, 2017. 72: 11.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27810168/
96. Tamm, E.P., *et al*. Evaluation of the patient with flank pain and possible ureteral calculus. Radiology, 2003. 228: 319.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12819343/
97. Cody, D.D., *et al*. Strategies for formulating appropriate MDCT techniques when imaging the chest, abdomen, and pelvis in pediatric patients. AJR Am J Roentgenol, 2004. 182: 849.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15039151/
98. Leppert, A., *et al*. Impact of magnetic resonance urography on preoperative diagnostic workup in children affected by hydronephrosis: should IVU be replaced? J Pediatr Surg, 2002. 37: 1441.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12378450/

99. Pathan, S.A., *et al*. Delivering safe and effective analgesia for management of renal colic in the emergency department: a double-blind, multigroup, randomised controlled trial. Lancet, 2016. 387: 1999.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26993881/
100. Pathan, S.A., *et al*. A Systematic Review and Meta-analysis Comparing the Efficacy of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, Opioids, and Paracetamol in the Treatment of Acute Renal Colic. Eur Urol, 2018. 73: 583.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29174580/
101. Forouzanfar, M.M., *et al*. Comparison of Intravenous Ibuprofen with Intravenous Ketorolac in Renal Colic Pain Management; A Clinical Trial. Anesth Pain Med, 2019. 9: e86963.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30881914/
102. Gu, H.-Y., *et al*. Increasing Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Reducing Opioids or Paracetamol in the Management of Acute Renal Colic: Based on Three-Stage Study Design of Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Front Pharmacol, 2019. 10: 96.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30853910/
103. Krum, H., *et al*. Blood pressure and cardiovascular outcomes in patients taking nonsteroidal antiinflammatory drugs. Cardiovasc Ther, 2012. 30: 342.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21884017/
104. Bhala, N., *et al*. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. Lancet, 2013. 382: 769.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23726390/
105. Holdgate, A., *et al*. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) versus opioids for acute renal colic. Cochrane Database Syst Rev, 2005: CD004137.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15846699/
106. Abbasi, S., *et al*. Can low-dose of ketamine reduce the need for morphine in renal colic? A double-blind randomized clinical trial. Am J Emerg Med, 2018. 36: 376.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28821365/
107. Hosseininejad, S.M., *et al*. Comparing the analgesic efficacy of morphine plus ketamine versus morphine plus placebo in patients with acute renal colic: A double-blinded randomized controlled trial. Am J Emerg Med, 2019. 37: 1118.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30201237/
108. Forouzan, A., *et al*. Comparison of the Analgesic Effect of Intravenous Ketamine versus Intravenous Morphine in Reducing Pain of Renal Colic Patients: Double-Blind Clinical Trial Study. Rev Recent Clin Trials, 2019. 14: 280.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31284871/
109. Metry, A.A., *et al*. Lornoxicam with Low-Dose Ketamine versus Pethidine to Control Pain of Acute Renal Colic. Pain Res Treat, 2019. 2019: 3976027.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31001434/
110. Sotoodehnia, M., *et al*. Low-dose intravenous ketamine versus intravenous ketorolac in pain control in patients with acute renal colic in an emergency setting: a double-blind randomized clinical trial. Korean J Pain, 2019. 32: 97.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31091508/
111. Beltaief, K., *et al*. Acupuncture versus titrated morphine in acute renal colic: a randomized controlled trial. J Pain Res, 2018. 11: 335.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29483783/
112. Kaynar, M., *et al*. Comparison of the efficacy of diclofenac, acupuncture, and acetaminophen in the treatment of renal colic. Am J Emerg Med, 2015. 33: 749.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25827597/
113. Holdgate, A., *et al*. Systematic review of the relative efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids in the treatment of acute renal colic. BMJ, 2004. 328: 1401.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15178585/
114. Seitz, C., *et al*. Medical therapy to facilitate the passage of stones: what is the evidence? Eur Urol, 2009. 56: 455.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19560860/
115. Lee, A., *et al*. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on postoperative renal function in adults with normal renal function. Cochrane Database Syst Rev, 2007: CD002765.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17443518/
116. Hollingsworth, J.M., *et al*. Alpha blockers for treatment of ureteric stones: systematic review and meta-analysis. BMJ, 2016. 355: i6112.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27908918/

117. Guercio, S., *et al*. Randomized prospective trial comparing immediate versus delayed ureteroscopy for patients with ureteral calculi and normal renal function who present to the emergency department. J Endourol, 2011. 25: 1137.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21682597/
118. European Medicines Agency. Metamizole containing medicinal products. European Medicines Agency (EMA), 2019. EMA/191666/2019
https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/metamizole-containing-medicinal-products
119. Ramsey, S., *et al*. Evidence-based drainage of infected hydronephrosis secondary to ureteric calculi. J Endourol, 2010. 24: 185.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20063999/
120. Lynch, M.F., *et al*. Percutaneous nephrostomy and ureteric stent insertion for acute renal deobstruction: Consensus based guidance. Brit J Med Surg Urol, 2008. 1: 120.
https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1016/j.bjmsu.2008.09.002
121. Pearle, M.S., *et al*. Optimal method of urgent decompression of the collecting system for obstruction and infection due to ureteral calculi. J Urol, 1998. 160: 1260.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9751331/
122. Wang, C.J., *et al*. Percutaneous nephrostomy versus ureteroscopic management of sepsis associated with ureteral stone impaction: a randomized controlled trial. Urolithiasis, 2016. 44: 415.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26662171/
123. Marien, T., *et al*. Antimicrobial resistance patterns in cases of obstructive pyelonephritis secondary to stones. Urology, 2015. 85: 64.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25530365/
124. Dellabella, M., *et al*. Randomized trial of the efficacy of tamsulosin, nifedipine and phloroglucinol in medical expulsive therapy for distal ureteral calculi. J Urol, 2005. 174: 167.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15947613/
125. Borghi, L., *et al*. Nifedipine and methylprednisolone in facilitating ureteral stone passage: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Urol, 1994. 152: 1095.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8072071/
126. Porpiglia, F., *et al*. Effectiveness of nifedipine and deflazacort in the management of distal ureter stones. Urology, 2000. 56: 579.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11018608/
127. Dellabella, M., *et al*. Medical-expulsive therapy for distal ureterolithiasis: randomized prospective study on role of corticosteroids used in combination with tamsulosin-simplified treatment regimen and health-related quality of life. Urology, 2005. 66: 712.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16230122/
128. Yilmaz, E., *et al*. The comparison and efficacy of 3 different alpha1-adrenergic blockers for distal ureteral stones. J Urol, 2005. 173: 2010.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15879806/
129. Liu, X.J., *et al*. Role of silodosin as medical expulsive therapy in ureteral calculi: a meta-analysis of randomized controlled trials. Urolithiasis, 2017.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28365782/
130. Hsu, Y.P., *et al*. Silodosin versus tamsulosin for medical expulsive treatment of ureteral stones: A systematic review and meta-analysis. PLoS One, 2018. 13: e0203035.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30153301/
131. Pickard, R., *et al*. Medical expulsive therapy in adults with ureteric colic: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. Lancet, 2015. 386: 341.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25998582/
132. Furyk, J.S., *et al*. Distal Ureteric Stones and Tamsulosin: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized, Multicenter Trial. Ann Emerg Med, 2016. 67: 86.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26194935/
133. Sur, R.L., *et al*. Silodosin to facilitate passage of ureteral stones: a multi-institutional, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. Eur Urol, 2015. 67: 959.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25465978/
134. Turk, C., *et al*. Medical Expulsive Therapy for Ureterolithiasis: The EAU Recommendations in 2016. Eur Urol, 2016.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27506951/
135. Ye, Z., *et al*. Efficacy and Safety of Tamsulosin in Medical Expulsive Therapy for Distal Ureteral Stones with Renal Colic: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. Eur Urol, 2017.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29137830/

136. Bai, Y., *et al*. Tadalafil Facilitates the Distal Ureteral Stone Expulsion: A Meta-Analysis. J Endourol, 2017. 31: 557.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28384011/
137. Porpiglia, F., *et al*. Corticosteroids and tamsulosin in the medical expulsive therapy for symptomatic distal ureter stones: single drug or association? Eur Urol, 2006. 50: 339.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16574310/
138. Kachrilas, S., *et al*. The current role of percutaneous chemolysis in the management of urolithiasis: review and results. Urolithiasis, 2013. 41: 323.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23743991/
139. Bernardo, N.O., *et al*. Chemolysis of urinary calculi. Urol Clin North Am, 2000. 27: 355.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10778477/
140. Tiselius, H.G., *et al*. Minimally invasive treatment of infection staghorn stones with shock wave lithotripsy and chemolysis. Scand J Urol Nephrol, 1999. 33: 286.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10572989/
141. Rodman, J.S., *et al*. Dissolution of uric acid calculi. J Urol, 1984. 131: 1039.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6726897/
142. Becker, G. Uric acid stones. Nephrology, 2007. 12: S21.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17316272/
143. Elsawy Amr, A., *et al*. Can We Predict the Outcome of Oral Dissolution Therapy for Radiolucent Renal Calculi? A Prospective Study. J Urol, 2019. 201: 350.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30218763/
144. El-Gamal, O., *et al*. Role of combined use of potassium citrate and tamsulosin in the management of uric acid distal ureteral calculi. Urol Res, 2012. 40: 219.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21858663/
145. Elbaset, M.A., *et al*. Optimal non-invasive treatment of 1–2.5 cm radiolucent renal stones: oral dissolution therapy, shock wave lithotripsy or combined treatment—a randomized controlled trial. World J Urol, 2020. 38: 207.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30944968/
146. Musa, A.A. Use of double-J stents prior to extracorporeal shock wave lithotripsy is not beneficial: results of a prospective randomized study. Int Urol Nephrol, 2008. 40: 19.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17394095/
147. Shen, P., *et al*. Use of ureteral stent in extracorporeal shock wave lithotripsy for upper urinary calculi: a systematic review and meta-analysis. J Urol, 2011. 186: 1328.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21855945/
148. Wang, H., *et al*. Meta-Analysis of Stenting versus Non-Stenting for the Treatment of Ureteral Stones. PLoS One, 2017. 12: e0167670.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28068364/
149. Ghoneim, I.A., *et al*. Extracorporeal shock wave lithotripsy in impacted upper ureteral stones: a prospective randomized comparison between stented and non-stented techniques. Urology, 2010. 75: 45.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19811806/
150. Platonov, M.A., *et al*. Pacemakers, implantable cardioverter/defibrillators, and extracorporeal shockwave lithotripsy: evidence-based guidelines for the modern era. J Endourol, 2008. 22: 243.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18294028/
151. Li, W.M., *et al*. Clinical predictors of stone fragmentation using slow-rate shock wave lithotripsy. Urol Int, 2007. 79: 124.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17851280/
152. Yilmaz, E., *et al*. Optimal frequency in extracorporeal shock wave lithotripsy: prospective randomized study. Urology, 2005. 66: 1160.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16360432/
153. Pace, K.T., *et al*. Shock wave lithotripsy at 60 or 120 shocks per minute: a randomized, double-blind trial. J Urol, 2005. 174: 595.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16006908/
154. Madbouly, K., *et al*. Slow versus fast shock wave lithotripsy rate for urolithiasis: a prospective randomized study. J Urol, 2005. 173: 127.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15592053/
155. Semins, M.J., *et al*. The effect of shock wave rate on the outcome of shock wave lithotripsy: a meta-analysis. J Urol, 2008. 179: 194.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18001796/

156. Li, K., *et al*. Optimal frequency of shock wave lithotripsy in urolithiasis treatment: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Urol, 2013. 190: 1260.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23538240/
157. Nguyen, D.P., *et al*. Optimization of Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy Delivery Rates Achieves Excellent Outcomes for Ureteral Stones: Results of a Prospective Randomized Trial. J Urol, 2015. 194: 418.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25661296/
158. Pishchalnikov, Y.A., *et al*. Why stones break better at slow shockwave rates than at fast rates: in vitro study with a research electrohydraulic lithotripter. J Endourol, 2006. 20: 537.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16903810/
159. Kang, D.H., *et al*. Comparison of High, Intermediate, and Low Frequency Shock Wave Lithotripsy for Urinary Tract Stone Disease: Systematic Review and Network Meta-Analysis. PLoS One, 2016. 11: e0158661.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27387279/
160. Al-Dessoukey, A.A., *et al*. Ultraslow full-power shock wave lithotripsy versus slow power-ramping shock wave lithotripsy in stones with high attenuation value: A randomized comparative study. Int J Urol, 2020. 27: 165.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31793084/
161. Connors, B.A., *et al*. Extracorporeal shock wave lithotripsy at 60 shock waves/min reduces renal injury in a porcine model. BJU Int, 2009. 104: 1004.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19338532/
162. Moon, K.B., *et al*. Optimal shock wave rate for shock wave lithotripsy in urolithiasis treatment: a prospective randomized study. Korean J Urol, 2012. 53: 790.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23185672/
163. Ng, C.F., *et al*. A prospective, randomized study of the clinical effects of shock wave delivery for unilateral kidney stones: 60 versus 120 shocks per minute. J Urol, 2012. 188: 837.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22819406/
164. Al-Dessoukey, A.A., *et al*. Ultraslow full-power shock wave lithotripsy protocol in the management of high attenuation value upper ureteric stones: A randomized comparative study. Int J Urol, 2021. 28: 33.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32985780/
165. Lopez-Acon, J.D., *et al*. Analysis of the Efficacy and Safety of Increasing the Energy Dose Applied Per Session by Increasing the Number of Shock Waves in Extracorporeal Lithotripsy: A Prospective and Comparative Study. J Endourol, 2017. 31: 1289.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29048206/
166. Connors, B.A., *et al*. Effect of initial shock wave voltage on shock wave lithotripsy-induced lesion size during step-wise voltage ramping. BJU Int, 2009. 103: 104.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18680494/
167. Handa, R.K., *et al*. Optimising an escalating shockwave amplitude treatment strategy to protect the kidney from injury during shockwave lithotripsy. BJU Int, 2012. 110: E1041.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22612388/
168. Skuginna, V., *et al*. Does Stepwise Voltage Ramping Protect the Kidney from Injury During Extracorporeal Shockwave Lithotripsy? Results of a Prospective Randomized Trial. Eur Urol, 2016. 69: 267.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26119561/
169. Maloney, M.E., *et al*. Progressive increase of lithotripter output produces better in-vivo stone comminution. J Endourol, 2006. 20: 603.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16999607/
170. Demirci, D., *et al*. Comparison of conventional and step-wise shockwave lithotripsy in management of urinary calculi. J Endourol, 2007. 21: 1407.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18044996/
171. Honey, R.J., *et al*. Shock wave lithotripsy: a randomized, double-blind trial to compare immediate versus delayed voltage escalation. Urology, 2010. 75: 38.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19896176/
172. Ng, C.F., *et al*. Effect of Stepwise Voltage Escalation on Treatment Outcomes following Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy of Renal Calculi: A Prospective Randomized Study. J Urol, 2019. 202: 986.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31112104/
173. Abdelbary, A.M., *et al*. Value of early second session shock wave lithotripsy in treatment of upper ureteric stones compared to laser ureteroscopy. World J Urol, 2021. 39: 3089.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33471164/

174. Pishchalnikov, Y.A., *et al*. Air pockets trapped during routine coupling in dry head lithotripsy can significantly decrease the delivery of shock wave energy. J Urol, 2006. 176: 2706.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17085200/
175. Jain, A., *et al*. Effect of air bubbles in the coupling medium on efficacy of extracorporeal shock wave lithotripsy. Eur Urol, 2007. 51: 1680.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17112655/
176. Van Besien, J., *et al*. Ultrasonography Is Not Inferior to Fluoroscopy to Guide Extracorporeal Shock Waves during Treatment of Renal and Upper Ureteric Calculi: A Randomized Prospective Study. Biomed Res Int, 2017. 2017: 7802672.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28589147/
177. Eichel, L., *et al*. Operator experience and adequate anesthesia improve treatment outcome with third-generation lithotripters. J Endourol, 2001. 15: 671.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11697394/
178. Sorensen, C., *et al*. Comparison of intravenous sedation versus general anesthesia on the efficacy of the Doli 50 lithotriptor. J Urol, 2002. 168: 35.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12050487/
179. Cleveland, R.O., *et al*. Effect of stone motion on in vitro comminution efficiency of Storz Modulith SLX. J Endourol, 2004. 18: 629.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15597649/
180. Aboumarzouk, O.M., *et al*. Analgesia for patients undergoing shockwave lithotripsy for urinary stones - a systematic review and meta-analysis. Int Braz J Urol, 2017. 43: 394.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28338301/
181. Honey, R.J., *et al*. A prospective study examining the incidence of bacteriuria and urinary tract infection after shock wave lithotripsy with targeted antibiotic prophylaxis. J Urol, 2013. 189: 2112.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23276509/
182. Lu, Y., *et al*. Antibiotic prophylaxis for shock wave lithotripsy in patients with sterile urine before treatment may be unnecessary: a systematic review and meta-analysis. J Urol, 2012. 188: 441.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22704118/
183. Chen, K., *et al*. The Efficacy and Safety of Tamsulosin Combined with Extracorporeal Shockwave Lithotripsy for Urolithiasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Endourol, 2015. 29: 1166.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25915454/
184. Naja, V., *et al*. Tamsulosin facilitates earlier clearance of stone fragments and reduces pain after shockwave lithotripsy for renal calculi: results from an open-label randomized study. Urology, 2008. 72: 1006.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18799202/
185. Zhu, Y., *et al*. alpha-Blockers to assist stone clearance after extracorporeal shock wave lithotripsy: a meta-analysis. BJU Int, 2010. 106: 256.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19889063/
186. Zheng, S., *et al*. Tamsulosin as adjunctive treatment after shockwave lithotripsy in patients with upper urinary tract stones: a systematic review and meta-analysis. Scand J Urol Nephrol, 2010. 44: 425.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21080841/
187. Schuler, T.D., *et al*. Medical expulsive therapy as an adjunct to improve shockwave lithotripsy outcomes: a systematic review and meta-analysis. J Endourol, 2009. 23: 387.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19245302/
188. Li, M., *et al*. Adjunctive medical therapy with alpha-blocker after extracorporeal shock wave lithotripsy of renal and ureteral stones: a meta-analysis. PLoS One, 2015. 10: e0122497.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25860144/
189. Skolarikos, A., *et al*. The Efficacy of Medical Expulsive Therapy (MET) in Improving Stone-free Rate and Stone Expulsion Time, After Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy (SWL) for Upper Urinary Stones: A Systematic Review and Meta-analysis. Urology, 2015. 86: 1057.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26383613/
190. De Nunzio, C., *et al*. Tamsulosin or Silodosin Adjuvant Treatment Is Ineffective in Improving Shockwave Lithotripsy Outcome: A Short-Term Follow-Up Randomized, Placebo-Controlled Study. J Endourol, 2016. 30: 817.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27080916/
191. Aamir Ali, S., *et al*. Comparison of efficacy with & without Tamsulosin as medical adjuvant therapy after Extracorporeal shockwave lithotripsy in renal stone. RMJ, 2018. 43: 471.
https://www.bibliomed.org/?mno=276346

192. Zeng, T., *et al*. Effect of mechanical percussion combined with patient position change on the elimination of upper urinary stones/fragments: a systematic review and meta-analysis. Urolithiasis, 2020. 48: 95.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31062070/
193. Jing, S., *et al*. Modified Mechanical Percussion for Upper Urinary Tract Stone Fragments After Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy: A Prospective Multicenter Randomized Controlled Trial. Urology, 2018. 116: 47.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29545046/
194. Liu, L.R., *et al*. Percussion, diuresis, and inversion therapy for the passage of lower pole kidney stones following shock wave lithotripsy. Cochrane Database Syst Rev, 2013: Cd008569.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24318643/
195. Tao, R.Z., *et al*. External physical vibration lithecbole facilitating the expulsion of upper ureteric stones 1.0-2.0 cm after extracorporeal shock wave lithotripsy: a prospective randomized trial. Urolithiasis, 2018.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30488093/
196. Yuan, C., *et al*. Efficacy and Safety of External Physical Vibration Lithecbole After Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy or Retrograde Intrarenal Surgery for Urinary Stone: A Systematic Review and Meta-analysis. J Endourol, 2021. 35: 712.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32972194/
197. Pearle, M.S., *et al*. Prospective, randomized trial comparing shock wave lithotripsy and ureteroscopy for lower pole caliceal calculi 1 cm or less. J Urol, 2005. 173: 2005.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15879805/
198. Lingeman, J.E., *et al*. Comparison of results and morbidity of percutaneous nephrostolithotomy and extracorporeal shock wave lithotripsy. J Urol, 1987. 138: 485.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3625845/
199. Preminger, G.M., *et al*. 2007 Guideline for the management of ureteral calculi. Eur Urol, 2007. 52: 1610.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18074433/
200. Lingeman, J.E., *et al*. Blood pressure changes following extracorporeal shock wave lithotripsy and other forms of treatment for nephrolithiasis. JAMA, 1990. 263: 1789.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2313851/
201. Krambeck, A.E., *et al*. Diabetes mellitus and hypertension associated with shock wave lithotripsy of renal and proximal ureteral stones at 19 years of followup. J Urol, 2006. 175: 1742.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16600747/
202. Eassa, W.A., *et al*. Prospective study of the long-term effects of shock wave lithotripsy on renal function and blood pressure. J Urol, 2008. 179: 964.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18207167/
203. Yu, C., *et al*. A systematic review and meta-analysis of new onset hypertension after extracorporeal shock wave lithotripsy. Int Urol Nephrol, 2014. 46: 719.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24162890/
204. Fankhauser, C.D., *et al*. Long-term Adverse Effects of Extracorporeal Shock-wave Lithotripsy for Nephrolithiasis and Ureterolithiasis: A Systematic Review. Urology, 2015. 85: 991.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25917723/
205. Fankhauser, C.D., *et al*. Prevalence of hypertension and diabetes after exposure to extracorporeal shock-wave lithotripsy in patients with renal calculi: a retrospective non-randomized data analysis. Int Urol Nephrol, 2018. 50: 1227.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29785660/
206. Chen, C.S., *et al*. Subcapsular hematoma of spleen--a complication following extracorporeal shock wave lithotripsy for ureteral calculus. Changgeng Yi Xue Za Zhi, 1992. 15: 215.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1295657/
207. Skolarikos, A., *et al*. Extracorporeal shock wave lithotripsy 25 years later: complications and their prevention. Eur Urol, 2006. 50: 981.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16481097/
208. Osman, M.M., *et al*. 5-year-follow-up of patients with clinically insignificant residual fragments after extracorporeal shockwave lithotripsy. Eur Urol, 2005. 47: 860.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15925084/
209. Tan, Y.M., *et al*. Clinical experience and results of ESWL treatment for 3,093 urinary calculi with the Storz Modulith SL 20 lithotripter at the Singapore general hospital. Scand J Urol Nephrol, 2002. 36: 363.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12487741/

210. Muller-Mattheis, V.G., *et al*. Bacteremia during extracorporeal shock wave lithotripsy of renal calculi. J Urol, 1991. 146: 733.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1875482/
211. Dhar, N.B., *et al*. A multivariate analysis of risk factors associated with subcapsular hematoma formation following electromagnetic shock wave lithotripsy. J Urol, 2004. 172: 2271.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15538247/
212. Zanetti, G., *et al*. Cardiac dysrhythmias induced by extracorporeal shockwave lithotripsy. J Endourol, 1999. 13: 409.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10479005/
213. Rodrigues Netto, N., Jr., *et al*. Small-bowel perforation after shockwave lithotripsy. J Endourol, 2003. 17: 719.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14642028/
214. Holmberg, G., *et al*. Perforation of the bowel during SWL in prone position. J Endourol, 1997. 11: 313.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9355944/
215. Maker, V., *et al*. Gastrointestinal injury secondary to extracorporeal shock wave lithotripsy: a review of the literature since its inception. J Am Coll Surg, 2004. 198: 128.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14698320/
216. Kim, T.B., *et al*. Life-threatening complication after extracorporeal shock wave lithotripsy for a renal stone: a hepatic subcapsular hematoma. Korean J Urol, 2010. 51: 212.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20414400/
217. Ng, C.F., *et al*. Hepatic haematoma after shockwave lithotripsy for renal stones. Urol Res, 2012. 40: 785.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22782117/
218. Ather, M.H., *et al*. Does ureteral stenting prior to shock wave lithotripsy influence the need for intervention in steinstrasse and related complications? Urol Int, 2009. 83: 222.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19752621/
219. Madbouly, K., *et al*. Risk factors for the formation of a steinstrasse after extracorporeal shock wave lithotripsy: a statistical model. J Urol, 2002. 167: 1239.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11832705/
220. Sayed, M.A., *et al*. Steinstrasse after extracorporeal shockwave lithotripsy: aetiology, prevention and management. BJU Int, 2001. 88: 675.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11890235/
221. Wendt-Nordahl, G., *et al*. Do new generation flexible ureterorenoscopes offer a higher treatment success than their predecessors? Urol Res, 2011. 39: 185.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21052986/
222. Wang, Q., *et al*. Rigid ureteroscopic lithotripsy versus percutaneous nephrolithotomy for large proximal ureteral stones: A meta-analysis. PLoS One, 2017. 12: e0171478.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28182718/
223. Wang, Y., *et al*. Comparison of the efficacy and safety of URSL, RPLU, and MPCNL for treatment of large upper impacted ureteral stones: a randomized controlled trial. BMC Urol, 2017. 17: 50.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28662708/
224. Sun, X., *et al*. Treatment of large impacted proximal ureteral stones: randomized comparison of percutaneous antegrade ureterolithotripsy versus retrograde ureterolithotripsy. J Endourol, 2008. 22: 913.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18429682/
225. el-Nahas, A.R., *et al*. Percutaneous treatment of large upper tract stones after urinary diversion. Urology, 2006. 68: 500.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16979745/
226. Moufid, K., *et al*. Large impacted upper ureteral calculi: A comparative study between retrograde ureterolithotripsy and percutaneous antegrade ureterolithotripsy in the modified lateral position. Urol Ann, 2013. 5: 140.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24049373/
227. El-Assmy, A., *et al*. Extracorporeal shock wave lithotripsy of upper urinary tract calculi in patients with cystectomy and urinary diversion. Urology, 2005. 66: 510.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16140067/
228. Deng, T., *et al*. Systematic review and cumulative analysis of the managements for proximal impacted ureteral stones. World J Urol, 2019. 37: 1687.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30430253/
229. Binbay, M., *et al*. Is there a difference in outcomes between digital and fiberoptic flexible ureterorenoscopy procedures? J Endourol, 2010. 24: 1929.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21043835/

230. Geraghty, R., *et al*. Evidence for Ureterorenoscopy and Laser Fragmentation (URSL) for Large Renal Stones in the Modern Era. Curr Urol Rep, 2015. 16: 54.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26077357/
231. Auge, B.K., *et al*. Ureteroscopic management of lower-pole renal calculi: technique of calculus displacement. J Endourol, 2001. 15: 835.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11724125/
232. Luo, Z., *et al*. Comparison of retrograde intrarenal surgery under regional versus general anaesthesia: A systematic review and meta-analysis. Int J Surg, 2020. 82: 36.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32858209/
233. Schembri, M., *et al*. Outcomes of loco-regional anaesthesia in ureteroscopy for stone disease: a systematic review. Curr Opin Urol, 2020. 30: 726.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32657841/
234. Wu, T., *et al*. Ureteroscopic Lithotripsy versus Laparoscopic Ureterolithotomy or Percutaneous Nephrolithotomy in the Management of Large Proximal Ureteral Stones: A Systematic Review and Meta-Analysis. Urol Int, 2017. 99: 308.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28586770/
235. Agrawal, S., *et al*. Initial experience with slimmest single-use flexible ureteroscope Uscope PU3033A (PUSEN™) in retrograde intrarenal surgery and its comparison with Uscope PU3022a: a single-center prospective study. World J Urol, 2021. 39: 3957.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33970313/
236. Van Compernolle, D., *et al*. Reusable, Single-Use, or Both: A Cost Efficiency Analysis of Flexible Ureterorenoscopes After 983 Cases. J Endourol, 2021. 35: 1454.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33775101/
237. Dragos, L.B., *et al*. Characteristics of current digital single-use flexible ureteroscopes versus their reusable counterparts: an in-vitro comparative analysis. Transl Androl Urol, 2019. 8: S359.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31656742/
238. Dickstein, R.J., *et al*. Is a safety wire necessary during routine flexible ureteroscopy? J Endourol, 2010. 24: 1589.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20836719/
239. Eandi, J.A., *et al*. Evaluation of the impact and need for use of a safety guidewire during ureteroscopy. J Endourol, 2008. 22: 1653.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18721045/
240. Ulvik, O., *et al*. Ureteroscopy with and without safety guide wire: should the safety wire still be mandatory? J Endourol, 2013. 27: 1197.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23795760/
241. Ambani, S.N., *et al*. Ureteral stents for impassable ureteroscopy. J Endourol, 2013. 27: 549.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23066997/
242. Pace, K.T., *et al*. Same Session Bilateral Ureteroscopy for Multiple Stones: Results from the CROES URS Global Study. J Urol, 2017. 198: 130.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28163031/
243. Ge, H., *et al*. Bilateral Same-Session Ureteroscopy for Treatment of Ureteral Calculi: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Endourol, 2016. 30: 1169.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27626367/
244. Karim, S.S., *et al*. Role of pelvicalyceal anatomy in the outcomes of retrograde intrarenal surgery (RIRS) for lower pole stones: outcomes with a systematic review of literature. Urolithiasis, 2020. 48: 263.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31372691/
245. Lane, J., *et al*. Correlation of Operative Time with Outcomes of Ureteroscopy and Stone Treatment: a Systematic Review of Literature. Current Urol Rep, 2020. 21: 17.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32211985/
246. Stern, J.M., *et al*. Safety and efficacy of ureteral access sheaths. J Endourol, 2007. 21: 119.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17338606/
247. L'Esperance J, O., *et al*. Effect of ureteral access sheath on stone-free rates in patients undergoing ureteroscopic management of renal calculi. Urology, 2005. 66: 252.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16040093/
248. Traxer, O., *et al*. Prospective evaluation and classification of ureteral wall injuries resulting from insertion of a ureteral access sheath during retrograde intrarenal surgery. J Urol, 2013. 189: 580.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22982421/
249. Aboumarzouk, O.M., *et al*. Flexible ureteroscopy and laser lithotripsy for stones >2 cm: a systematic review and meta-analysis. J Endourol, 2012. 26: 1257.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22642568/

250. Traxer, O., *et al*. Differences in renal stone treatment and outcomes for patients treated either with or without the support of a ureteral access sheath: The Clinical Research Office of the Endourological Society Ureteroscopy Global Study. World J Urol, 2015. 33: 2137.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25971204/
251. Stern, K.L., *et al*. A Prospective Study Analyzing the Association Between High-grade Ureteral Access Sheath Injuries and the Formation of Ureteral Strictures. Urology, 2019. 128: 38.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30878681/
252. Lima, A., *et al*. Impact of ureteral access sheath on renal stone treatment: prospective comparative non-randomised outcomes over a 7-year period. World J Urol, 2020. 38: 1329.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31342247/
253. Santiago, J.E., *et al*. To Dust or Not To Dust: a Systematic Review of Ureteroscopic Laser Lithotripsy Techniques. Curr Urol Rep, 2017. 18: 32.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28271355/
254. Bach, T., *et al*. Working tools in flexible ureterorenoscopy--influence on flow and deflection: what does matter? J Endourol, 2008. 22: 1639.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18620506/
255. Leijte, J.A., *et al*. Holmium laser lithotripsy for ureteral calculi: predictive factors for complications and success. J Endourol, 2008. 22: 257.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18294030/
256. Pierre, S., *et al*. Holmium laser for stone management. World J Urol, 2007. 25: 235.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17340157/
257. Ventimiglia, E., *et al*. High- and Low-Power Laser Lithotripsy Achieves Similar Results: A Systematic Review and Meta-Analysis of Available Clinical Series. J Endourol, 2021. 35: 1146.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33677987/
258. Garg, S., *et al*. Ureteroscopic laser lithotripsy versus ballistic lithotripsy for treatment of ureteric stones: a prospective comparative study. Urol Int, 2009. 82: 341.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19440025/
259. Binbay, M., *et al*. Evaluation of pneumatic versus holmium:YAG laser lithotripsy for impacted ureteral stones. Int Urol Nephrol, 2011. 43: 989.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21479563/
260. Ahmed, M., *et al*. Systematic evaluation of ureteral occlusion devices: insertion, deployment, stone migration, and extraction. Urology, 2009. 73: 976.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19394493/
261. John, T.T., *et al*. Adjunctive tamsulosin improves stone free rate after ureteroscopic lithotripsy of large renal and ureteric calculi: a prospective randomized study. Urology, 2010. 75: 1040.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19819530/
262. Martov, A.G., *et al*. Clinical Comparison of Super Pulse Thulium Fiber Laser and High-Power Holmium Laser for Ureteral Stone Management. J Endourol, 2021. 35: 795.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33238763/
263. Kronenberg, P., *et al*. Outcomes of thulium fibre laser for treatment of urinary tract stones: results of a systematic review. Curr Opin Urol, 2021. 31: 80.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33470684/
264. Assimos, D., *et al*. Preoperative JJ stent placement in ureteric and renal stone treatment: results from the Clinical Research Office of Endourological Society (CROES) ureteroscopy (URS) Global Study. BJU Int, 2016. 117: 648.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26237735/
265. Jessen, J.P., *et al*. International Collaboration in Endourology: Multicenter Evaluation of Prestenting for Ureterorenoscopy. J Endourol, 2016. 30: 268.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26582170/
266. Song, T., *et al*. Meta-analysis of postoperatively stenting or not in patients underwent ureteroscopic lithotripsy. Urol Res, 2012. 40: 67.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21573923/
267. Haleblian, G., *et al*. Ureteral stenting and urinary stone management: a systematic review. J Urol, 2008. 179: 424.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18076928/
268. Nabi, G., *et al*. Outcomes of stenting after uncomplicated ureteroscopy: systematic review and meta-analysis. BMJ, 2007. 334: 572.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17311851/

269. Seklehner, S., *et al*. A cost analysis of stenting in uncomplicated semirigid ureteroscopic stone removal. Int Urol Nephrol, 2017. 49: 753.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28197765/
270. Moon, T.D. Ureteral stenting--an obsolete procedure? J Urol, 2002. 167: 1984.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11956423/
271. Wang, C.J., *et al*. Effects of specific alpha-1A/1D blocker on lower urinary tract symptoms due to double-J stent: a prospectively randomized study. Urol Res, 2009. 37: 147.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19277623/
272. Lamb, A.D., *et al*. Meta-analysis showing the beneficial effect of alpha-blockers on ureteric stent discomfort. BJU Int, 2011. 108: 1894.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21453351/
273. Kim, J.K., *et al*. Silodosin for Prevention of Ureteral Injuries Resulting from Insertion of a Ureteral Access Sheath: A Randomized Controlled Trial. Eur Urol Focus, 2021.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33741297/
274. Geavlete, P., *et al*. Complications of 2735 retrograde semirigid ureteroscopy procedures: a single-center experience. J Endourol, 2006. 20: 179.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16548724/
275. Perez Castro, E., *et al*. Differences in ureteroscopic stone treatment and outcomes for distal, mid-, proximal, or multiple ureteral locations: the Clinical Research Office of the Endourological Society ureteroscopy global study. Eur Urol, 2014. 66: 102.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24507782/
276. Bhojani, N., *et al*. Risk Factors for Urosepsis After Ureteroscopy for Stone Disease: A Systematic Review with Meta-Analysis. J Endourol, 2021. 35: 991.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33544019/
277. De Coninck, V., *et al*. Complications of ureteroscopy: a complete overview. World J Urol, 2020. 38: 2147.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31748953/
278. Bhanot, R., *et al*. Predictors and Strategies to Avoid Mortality Following Ureteroscopy for Stone Disease: A Systematic Review from European Association of Urologists Sections of Urolithiasis (EULIS) and Uro-technology (ESUT). Eur Urol Focus, 2021.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33674255/
279. Chugh, S., *et al*. Predictors of Urinary Infections and Urosepsis After Ureteroscopy for Stone Disease: a Systematic Review from EAU Section of Urolithiasis (EULIS). Curr Urol Rep, 2020. 21: 16.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32211969/
280. Tokas, T., *et al*. Role of Intrarenal Pressure in Modern Day Endourology (Mini-PCNL and Flexible URS): a Systematic Review of Literature. Curr Urol Rep, 2021. 22: 52.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34622341/
281. Zeng, G., *et al*. Mini Percutaneous Nephrolithotomy Is a Noninferior Modality to Standard Percutaneous Nephrolithotomy for the Management of 20–40mm Renal Calculi: A Multicenter Randomized Controlled Trial. Eur Urol, 2021. 79: 114.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32994063/
282. Ruhayel, Y., *et al*. Tract Sizes in Miniaturized Percutaneous Nephrolithotomy: A Systematic Review from the European Association of Urology Urolithiasis Guidelines Panel. Eur Urol, 2017. 72: 220.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28237786/
283. Tikkinen, K.A.O., *et al*., EAU Guidelines on Thromboprophylaxis in Urological Surgery, in EAU Guidelines, Edn. published as the 32nd EAU Annual Meeting, London, 2017, Editor, European Association of Urology Guidelines Office: Arnhem, The Netherlands.
https://uroweb.org/guideline/thromboprophylaxis/?type=archive
284. Ganesamoni, R., *et al*. Prospective randomized controlled trial comparing laser lithotripsy with pneumatic lithotripsy in miniperc for renal calculi. J Endourol, 2013. 27: 1444.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24251428/
285. Mak, D.K., *et al*. What is better in percutaneous nephrolithotomy - Prone or supine? A systematic review. Arab J Urol, 2016. 14: 101.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27489736/
286. Li, J., *et al*. Supine versus prone position for percutaneous nephrolithotripsy: A meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Surg, 2019. 66: 62.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31034987/
287. Cracco, C.M., *et al*. Endoscopic combined intrarenal surgery (ECIRS) - Tips and tricks to improve outcomes: A systematic review. Turk J Urol, 2020. 46: S46.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32877638/

288. Corrales, M., *et al*. Ultrasound or Fluoroscopy for Percutaneous Nephrolithotomy Access, Is There Really a Difference? A Review of Literature. J Endourol, 2021. 35: 241.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32762266/
289. Zhu, W., *et al*. A prospective and randomised trial comparing fluoroscopic, total ultrasonographic, and combined guidance for renal access in mini-percutaneous nephrolithotomy. BJU Int, 2017. 119: 612.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27862806/
290. El-Shaer, W., *et al*. Complete Ultrasound-guided Percutaneous Nephrolithotomy in Prone and Supine Positions: A Randomized Controlled Study. Urology, 2019. 128: 31.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30902696/
291. Isac, W., *et al*. Endoscopic-guided versus fluoroscopic-guided renal access for percutaneous nephrolithotomy: a comparative analysis. Urology, 2013. 81: 251.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23374772/
292. Falahatkar, S., *et al*. Complete supine PCNL: ultrasound vs. fluoroscopic guided: a randomized clinical trial. Int Braz J Urol, 2016. 42: 710.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27564281/
293. Srivastava, A., *et al*. A prospective randomized study comparing the four tract dilation methods of percutaneous nephrolithotomy. World J Urol, 2017. 35: 803.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27614706/
294. Armas-Phan, M., *et al*. Ultrasound guidance can be used safely for renal tract dilatation during percutaneous nephrolithotomy. BJU Int, 2020. 125: 284.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30811835/
295. Tzelves, L., *et al*. Suction Use During Endourological Procedures. Curr Urol Rep, 2020. 21: 46.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32915324/
296. Lu, Y., *et al*. Randomized prospective trial of tubeless versus conventional minimally invasive percutaneous nephrolithotomy. World J Urol, 2013. 31: 1303.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22903789/
297. Cormio, L., *et al*. Exit strategies following percutaneous nephrolithotomy (PCNL): a comparison of surgical outcomes in the Clinical Research Office of the Endourological Society (CROES) PCNL Global Study. World J Urol, 2013. 31: 1239.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22752586/
298. Lee, J.Y., *et al*. Intraoperative and postoperative feasibility and safety of total tubeless, tubeless, small-bore tube, and standard percutaneous nephrolithotomy: a systematic review and network meta-analysis of 16 randomized controlled trials. BMC Urol, 2017. 17: 48.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28655317/
299. Garofalo, M., *et al*. Tubeless procedure reduces hospitalization and pain after percutaneous nephrolithotomy: results of a multivariable analysis. Urolithiasis, 2013. 41: 347.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23632910/
300. Seitz, C., *et al*. Incidence, prevention, and management of complications following percutaneous nephrolitholapaxy. Eur Urol, 2012. 61: 146.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21978422/
301. Yu, J., *et al*. Antibiotic prophylaxis in perioperative period of percutaneous nephrolithotomy: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. World J Urol, 2020. 38: 1685.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31562533/
302. Yoshida, S., *et al*. The significance of intraoperative renal pelvic urine and stone cultures for patients at a high risk of post-ureteroscopy systemic inflammatory response syndrome. Urolithiasis, 2019. 47: 533.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30758524/
303. Wu, C., *et al*. Comparison of renal pelvic pressure and postoperative fever incidence between standard- and mini-tract percutaneous nephrolithotomy. Kaohsiung J Med Sci, 2017. 33: 36.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28088272/
304. Mariappan, P., *et al*. Stone and pelvic urine culture and sensitivity are better than bladder urine as predictors of urosepsis following percutaneous nephrolithotomy: a prospective clinical study. J Urol, 2005. 173: 1610.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15821509/
305. Lo, C.W., *et al*. Effectiveness of Prophylactic Antibiotics against Post-Ureteroscopic Lithotripsy Infections: Systematic Review and Meta-Analysis. Surg Infect (Larchmt), 2015. 16: 415.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26207401/

306. Gravas, S., *et al*. Postoperative infection rates in low risk patients undergoing percutaneous nephrolithotomy with and without antibiotic prophylaxis: a matched case control study. J Urol, 2012. 188: 843.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22819398/
307. Chew, B.H., *et al*. A Single Dose of Intraoperative Antibiotics Is Sufficient to Prevent Urinary Tract Infection During Ureteroscopy. J Endourol, 2016. 30: 63.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26413885/
308. Klingler, H.C., *et al*. Stone treatment and coagulopathy. Eur Urol, 2003. 43: 75.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12507547/
309. Kefer, J.C., *et al*. Safety and efficacy of percutaneous nephrostolithotomy in patients on anticoagulant therapy. J Urol, 2009. 181: 144.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19012931/
310. Baron, T.H., *et al*. Management of antithrombotic therapy in patients undergoing invasive procedures. N Engl J Med, 2013. 368: 2113.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23718166/
311. Naspro, R., *et al*. Antiplatelet therapy in patients with coronary stent undergoing urologic surgery: is it still no man's land? Eur Urol, 2013. 64: 101.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23428067/
312. Eberli, D., *et al*. Urological surgery and antiplatelet drugs after cardiac and cerebrovascular accidents. J Urol, 2010. 183: 2128.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20399452/
313. Razvi, H., *et al*. Risk factors for perinephric hematoma formation after shockwave lithotripsy: a matched case-control analysis. J Endourol, 2012. 26: 1478.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22712655/
314. Rassweiler, J.J., *et al*. Treatment of renal stones by extracorporeal shockwave lithotripsy: an update. Eur Urol, 2001. 39: 187.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11223679/
315. Fischer, C., *et al*. [Extracorporeal shock-wave lithotripsy induced ultrastructural changes to the renal parenchyma under aspirin use. Electron microscopic findings in the rat kidney]. Urologe A, 2007. 46: 150.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17221245/
316. Becopoulos, T., *et al*. Extracorporeal lithotripsy in patients with hemophilia. Eur Urol, 1988. 14: 343.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3169076/
317. Ishikawa, J., *et al*. Extracorporeal shock wave lithotripsy in von Willebrand's disease. Int J Urol, 1996. 3: 58.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8646601/
318. Zanetti, G., *et al*. Cardiac dysrhythmiastreated with antithrombotic agents. J Endourol, 2001. 15: 237.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11339387/
319. Schnabel, M.J., *et al*. Incidence and risk factors of renal hematoma: a prospective study of 1,300 SWL treatments. Urolithiasis, 2014. 42: 247.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24419328/
320. Schnabel, M.J., *et al*. Antiplatelet and anticoagulative medication during shockwave lithotripsy. J Endourol, 2014. 28: 1034.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24851726/
321. Aboumarzouk, O.M., *et al*. Flexible ureteroscopy and holmium:YAG laser lithotripsy for stone disease in patients with bleeding diathesis: a systematic review of the literature. Int Braz J Urol, 2012. 38: 298.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22765861/
322. Elkoushy, M.A., *et al*. Ureteroscopy in patients with coagulopathies is associated with lower stone-free rate and increased risk of clinically significant hematuria. Int Braz J Urol, 2012. 38: 195.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22555043/
323. Sharaf, A., *et al*. Ureteroscopy in Patients with Bleeding Diatheses, Anticoagulated, and on Anti-Platelet Agents: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. J Endourol, 2017. 31: 1217.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29048211/
324. Sahin, C., *et al*. Transient cessation of antiplatelet medication before percutaneous stone surgery: does it have any safety concern on bleeding related problems? Urolithiasis, 2017. 45: 371.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27677484/
325. Kuo, R.L., *et al*. Use of ureteroscopy and holmium:YAG laser in patients with bleeding diatheses. Urology, 1998. 52: 609.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9763079/

326. Altay, B., *et al*. A review study to evaluate holmium:YAG laser lithotripsy with flexible ureteroscopy in patients on ongoing oral anticoagulant therapy. Lasers Med Sci, 2017. 32: 1615.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28733910/
327. Gupta, A.D., *et al*. Coronary stent management in elective genitourinary surgery. BJU Int, 2012. 110: 480.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22192977/
328. Delakas, D., *et al*. Independent predictors of failure of shockwave lithotripsy for ureteral stones employing a second-generation lithotripter. J Endourol, 2003. 17: 201.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12816580/
329. Lee, J.Y., *et al*. Stone heterogeneity index as the standard deviation of Hounsfield units: A novel predictor for shock-wave lithotripsy outcomes in ureter calculi. Sci Rep, 2016. 6: 23988.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27035621/
330. Ohmori, K., *et al*. Effects of shock waves on the mouse fetus. J Urol, 1994. 151: 255.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8254823/
331. Streem, S.B., *et al*. Extracorporeal shock wave lithotripsy in patients with bleeding diatheses. J Urol, 1990. 144: 1347.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2231922/
332. Carey, S.W., *et al*. Extracorporeal shock wave lithotripsy for patients with calcified ipsilateral renal arterial or abdominal aortic aneurysms. J Urol, 1992. 148: 18.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1613866/
333. Reeves, T., *et al*. Role of Endourological Procedures (PCNL and URS) on Renal Function: a Systematic Review. Curr Urol Rep, 2020. 21: 21.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32318942/
334. Skolarikos, A., *et al*. The role for active monitoring in urinary stones: a systematic review. J Endourol, 2010. 24: 923.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20482232/
335. Yallappa, S., *et al*. Natural History of Conservatively Managed Ureteral Stones: Analysis of 6600 Patients. J Endourol, 2018. 32: 371.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29482379/
336. Xu, B., *et al*. Meta-analysis of the efficacy of sexual intercourse for distal ureteric stones. J Int Med Res, 2019. 47: 497.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30621491/
337. Skolarikos, A., *et al*. Indications, prediction of success and methods to improve outcome of shock wave lithotripsy of renal and upper ureteral calculi. Arch Ital Urol Androl, 2010. 82: 56.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20593724/
338. Cui, X., *et al*. Comparison between extracorporeal shock wave lithotripsy and ureteroscopic lithotripsy for treating large proximal ureteral stones: a meta-analysis. Urology, 2015. 85: 748.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25681251/
339. Ishii, H., *et al*. Outcomes of Systematic Review of Ureteroscopy for Stone Disease in the Obese and Morbidly Obese Population. J Endourol, 2016. 30: 135.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26415049/
340. Drake, T., *et al*. What are the Benefits and Harms of Ureteroscopy Compared with Shock-wave Lithotripsy in the Treatment of Upper Ureteral Stones? A Systematic Review. Eur Urol, 2017. 72: 772.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28456350/
341. Han, D.S., *et al*. The Durability of Active Surveillance in Patients with Asymptomatic Kidney Stones: A Systematic Review. J Endourol, 2019. 33: 598.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31044612/
342. Inci, K., *et al*. Prospective long-term followup of patients with asymptomatic lower pole caliceal stones. J Urol, 2007. 177: 2189.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17509315/
343. Brandt, B., *et al*. Painful caliceal calculi. The treatment of small nonobstructing caliceal calculi in patients with symptoms. Scand J Urol Nephrol, 1993. 27: 75.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8493473/
344. Burgher, A., *et al*. Progression of nephrolithiasis: long-term outcomes with observation of asymptomatic calculi. J Endourol, 2004. 18: 534.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15333216/
345. Hubner, W., *et al*. Treatment of caliceal calculi. Br J Urol, 1990. 66: 9.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2393803/

346. Keeley, F.X., Jr., *et al*. Preliminary results of a randomized controlled trial of prophylactic shock wave lithotripsy for small asymptomatic renal calyceal stones. BJU Int, 2001. 87: 1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11121982/
347. Glowacki, L.S., *et al*. The natural history of asymptomatic urolithiasis. J Urol, 1992. 147: 319.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1732583/
348. Collins, J.W., *et al*. Is there a role for prophylactic shock wave lithotripsy for asymptomatic calyceal stones? Curr Opin Urol, 2002. 12: 281.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12072647/
349. Rebuck, D.A., *et al*. The natural history of renal stone fragments following ureteroscopy. Urology, 2011. 77: 564.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21109293/
350. Andersson, L., *et al*. Small renal caliceal calculi as a cause of pain. J Urol, 1983. 130: 752.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6887409/
351. Mee, S.L., *et al*. Small caliceal stones: is extracorporeal shock wave lithotripsy justified? J Urol, 1988. 139: 908.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3361660/
352. Argyropoulos, A.N., *et al*. Evaluation of outcome following lithotripsy. Curr Opin Urol, 2010. 20: 154.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19898239/
353. Srisubat, A., *et al*. Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) versus percutaneous nephrolithotomy (PCNL) or retrograde intrarenal surgery (RIRS) for kidney stones. Cochrane Database Syst Rev, 2014. 11: CD007044.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25418417/
354. Sahinkanat, T., *et al*. Evaluation of the effects of relationships between main spatial lower pole calyceal anatomic factors on the success of shock-wave lithotripsy in patients with lower pole kidney stones. Urology, 2008. 71: 801.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18279941/
355. Danuser, H., *et al*. Extracorporeal shock wave lithotripsy of lower calyx calculi: how much is treatment outcome influenced by the anatomy of the collecting system? Eur Urol, 2007. 52: 539.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17400366/
356. Preminger, G.M. Management of lower pole renal calculi: shock wave lithotripsy versus percutaneous nephrolithotomy versus flexible ureteroscopy. Urol Res, 2006. 34: 108.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16463145/
357. Zheng, C., *et al*. Extracorporeal shock wave lithotripsy versus retrograde intrarenal surgery for treatment for renal stones 1-2 cm: a meta-analysis. Urolithiasis, 2015. 43: 549.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26211003/
358. Zheng, C., *et al*. Retrograde intrarenal surgery versus percutaneous nephrolithotomy for treatment of renal stones >2 cm: a meta-analysis. Urol Int, 2014. 93: 417.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25170589/
359. Karakoyunlu, N., *et al*. A comparison of standard PCNL and staged retrograde FURS in pelvis stones over 2 cm in diameter: a prospective randomized study. Urolithiasis, 2015. 43: 283.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25838180/
360. Donaldson, J.F., *et al*. Systematic review and meta-analysis of the clinical effectiveness of shock wave lithotripsy, retrograde intrarenal surgery, and percutaneous nephrolithotomy for lower-pole renal stones. Eur Urol, 2015. 67: 612.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25449204/
361. Kumar, A., *et al*. A prospective, randomized comparison of shock wave lithotripsy, retrograde intrarenal surgery and miniperc for treatment of 1 to 2 cm radiolucent lower calyceal renal calculi: a single center experience. J Urol, 2015. 193: 160.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25066869/
362. Sener, N.C., *et al*. Prospective randomized trial comparing shock wave lithotripsy and flexible ureterorenoscopy for lower pole stones smaller than 1 cm. Urolithiasis, 2014. 42: 127.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24220692/
363. Manikandan, R., *et al*. Do anatomic factors pose a significant risk in the formation of lower pole stones? Urology, 2007. 69: 620.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17445636/
364. De, S., *et al*. Percutaneous nephrolithotomy versus retrograde intrarenal surgery: a systematic review and meta-analysis. Eur Urol, 2015. 67: 125.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25064687/

365. Sener, N.C., *et al*. Asymptomatic lower pole small renal stones: shock wave lithotripsy, flexible ureteroscopy, or observation? A prospective randomized trial. Urology, 2015. 85: 33.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25440816/
366. Kumar, A., *et al*. A Prospective Randomized Comparison Between Shock Wave Lithotripsy and Flexible Ureterorenoscopy for Lower Caliceal Stones </=2 cm: A Single-Center Experience. J Endourol, 2015. 29: 575.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25203489/
367. Mi, Y., *et al*. Flexible ureterorenoscopy (F-URS) with holmium laser versus extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) for treatment of renal stone <2 cm: a meta-analysis. Urolithiasis, 2016. 44: 353.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26530230/
368. Zhang, W., *et al*. Retrograde Intrarenal Surgery Versus Percutaneous Nephrolithotomy Versus Extracorporeal Shockwave Lithotripsy for Treatment of Lower Pole Renal Stones: A Meta-Analysis and Systematic Review. J Endourol, 2015. 29: 745.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25531986/
369. Junbo, L., *et al*. Retrograde Intrarenal Surgery vs. Percutaneous Nephrolithotomy vs. Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy for Lower Pole Renal Stones 10-20 mm : A Meta-analysis and Systematic Review. Urol J, 2019. 16: 97.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30604405/
370. Tsai, S.H., *et al*. Comparison of the efficacy and safety of shockwave lithotripsy, retrograde intrarenal surgery, percutaneous nephrolithotomy, and minimally invasive percutaneous nephrolithotomy for lower-pole renal stones: A systematic review and network meta-analysis. Medicine (Baltimore), 2020. 99: e19403.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32150088/
371. Zhang, H., *et al*. Comparison of the Efficacy of Ultra-Mini PCNL, Flexible Ureteroscopy, and Shock Wave Lithotripsy on the Treatment of 1-2 cm Lower Pole Renal Calculi. Urol Int, 2019. 102: 153.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30352443/
372. Kallidonis, P., *et al*. Systematic Review and Meta-Analysis Comparing Percutaneous Nephrolithotomy, Retrograde Intrarenal Surgery and Shock Wave Lithotripsy for Lower Pole Renal Stones Less Than 2 cm in Maximum Diameter. J Urol, 2020. 204: 427.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32150506/
373. Barone, B., *et al*. Retrograde intra renal surgery versus percutaneous nephrolithotomy for renal stones >2 cm. A systematic review and meta-analysis. Minerva Urol Nefrol, 2020. 72: 441.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32083423/
374. Torricelli, F.C.M., *et al*. Renal Stone Features Are More Important Than Renal Anatomy to Predict Shock Wave Lithotripsy Outcomes: Results from a Prospective Study with CT Follow-Up. J Endourol, 2020. 34: 63.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31595801/
375. Madbouly, K., *et al*. Impact of lower pole renal anatomy on stone clearance after shock wave lithotripsy: fact or fiction? J Urol, 2001. 165: 1415.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11342888/
376. Abdelhamid, M., *et al*. A Prospective Evaluation of High-Resolution CT Parameters in Predicting Extracorporeal Shockwave Lithotripsy Success for Upper Urinary Tract Calculi. J Endourol, 2016. 30: 1227.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27597174/
377. Gupta, N.P., *et al*. Infundibulopelvic anatomy and clearance of inferior caliceal calculi with shock wave lithotripsy. J Urol, 2000. 163: 24.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10604306/
378. Torricelli, F.C., *et al*. Impact of renal anatomy on shock wave lithotripsy outcomes for lower pole kidney stones: results of a prospective multifactorial analysis controlled by computerized tomography. J Urol, 2015. 193: 2002.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25524240/
379. Sumino, Y., *et al*. Predictors of lower pole renal stone clearance after extracorporeal shock wave lithotripsy. J Urol, 2002. 168: 1344.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12352389/
380. Chiong, E., *et al*. Randomized controlled study of mechanical percussion, diuresis, and inversion therapy to assist passage of lower pole renal calculi after shock wave lithotripsy. Urology, 2005. 65: 1070.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15922429/

381. Chan, L.H., *et al*. Primary SWL Is an Efficient and Cost-Effective Treatment for Lower Pole Renal Stones Between 10 and 20 mm in Size: A Large Single Center Study. J Endourol, 2017. 31: 510.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28355100/
382. Hyams, E.S., *et al*. Flexible ureterorenoscopy and holmium laser lithotripsy for the management of renal stone burdens that measure 2 to 3 cm: a multi-institutional experience. J Endourol, 2010. 24: 1583.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20629566/
383. Riley, J.M., *et al*. Retrograde ureteroscopy for renal stones larger than 2.5 cm. J Endourol, 2009. 23: 1395.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19694527/
384. Akman, T., *et al*. Comparison of percutaneous nephrolithotomy and retrograde flexible nephrolithotripsy for the management of 2-4 cm stones: a matched-pair analysis. BJU Int, 2012. 109: 1384.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22093679/
385. Assimos, D.G., *et al*. The role of open stone surgery since extracorporeal shock wave lithotripsy. J Urol, 1989. 142: 263.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2746742/
386. Segura, J.W. Current surgical approaches to nephrolithiasis. Endocrinol Metab Clin North Am, 1990. 19: 919.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2081519/
387. Honeck, P., *et al*. Does open stone surgery still play a role in the treatment of urolithiasis? Data of a primary urolithiasis center. J Endourol, 2009. 23: 1209.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19538063/
388. Bichler, K.H., *et al*. Indications for open stone removal of urinary calculi. Urol Int, 1997. 59: 102.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9392057/
389. Paik, M.L., *et al*. Is there a role for open stone surgery? Urol Clin North Am, 2000. 27: 323.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10778474/
390. Alivizatos, G., *et al*. Is there still a role for open surgery in the management of renal stones? Curr Opin Urol, 2006. 16: 106.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16479213/
391. Basiri, A., *et al*. Comparison of safety and efficacy of laparoscopic pyelolithotomy versus percutaneous nephrolithotomy in patients with renal pelvic stones: a randomized clinical trial. Urol J, 2014. 11: 1932.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25433470/
392. Prakash, J., *et al*. Retroperitoneoscopic versus open mini-incision ureterolithotomy for upper- and mid-ureteric stones: a prospective randomized study. Urolithiasis, 2014. 42: 133.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24272062/
393. Al-Hunayan, A., *et al*. Management of solitary renal pelvic stone: laparoscopic retroperitoneal pyelolithotomy versus percutaneous nephrolithotomy. J Endourol, 2011. 25: 975.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21612433/
394. Skolarikos, A., *et al*. Laparoscopic urinary stone surgery: an updated evidence-based review. Urol Res, 2010. 38: 337.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20396871/
395. Giedelman, C., *et al*. Laparoscopic anatrophic nephrolithotomy: developments of the technique in the era of minimally invasive surgery. J Endourol, 2012. 26: 444.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22142215/
396. Wang, X., *et al*. Laparoscopic pyelolithotomy compared to percutaneous nephrolithotomy as surgical management for large renal pelvic calculi: a meta-analysis. J Urol, 2013. 190: 888.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23454154/
397. Singh, V., *et al*. Prospective randomized comparison of retroperitoneoscopic pyelolithotomy versus percutaneous nephrolithotomy for solitary large pelvic kidney stones. Urol Int, 2014. 92: 392.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24135482/
398. Kumar, A., *et al*. A Prospective Randomized Comparison Between Laparoscopic Ureterolithotomy and Semirigid Ureteroscopy for Upper Ureteral Stones >2 cm: A Single-Center Experience. J Endourol, 2015. 29: 1248.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25177768/
399. Torricelli, F.C., *et al*. Semi-rigid ureteroscopic lithotripsy versus laparoscopic ureterolithotomy for large upper ureteral stones: a meta - analysis of randomized controlled trials. Int Braz J Urol, 2016. 42: 645.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27564273/

400. Hossein, S.M., *et al*. Stented Versus Stentless Laparoscopic Ureterolithotomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Laparoen Adv Surg Tech, 2017. 27: 1269.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28631946/
401. Mao, T., *et al*. Efficacy and safety of laparoscopic pyelolithotomy versus percutaneous nephrolithotomy for treatment of large renal stones: a meta-analysis. J Int Med Res, 2021. 49: 300060520983136.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33472474/
402. Xiao, Y., *et al*. Perioperative and long-term results of retroperitoneal laparoscopic pyelolithotomy versus percutaneous nephrolithotomy for staghorn calculi: a single-center randomized controlled trial. World J Urol, 2019. 37: 1441.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30361956/
403. Muller, P.F., *et al*. Robotic stone surgery - Current state and future prospects: A systematic review. Arab J Urol, 2018. 16: 357.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30140470/
404. Coptcoat, M.J., *et al*. The steinstrasse: a legacy of extracorporeal lithotripsy? Eur Urol, 1988. 14: 93.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3360043/
405. Lucio, J., 2nd, *et al*. Steinstrasse predictive factors and outcomes after extracorporeal shockwave lithotripsy. Int Braz J Urol, 2011. 37: 477.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21888699/
406. Moursy, E., *et al*. Tamsulosin as an expulsive therapy for steinstrasse after extracorporeal shock wave lithotripsy: a randomized controlled study. Scand J Urol Nephrol, 2010. 44: 315.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20560802/
407. Resim, S., *et al*. Role of tamsulosin in treatment of patients with steinstrasse developing after extracorporeal shock wave lithotripsy. Urology, 2005. 66: 945.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16286100/
408. Rabbani, S.M. Treatment of steinstrasse by transureteral lithotripsy. Urol J, 2008. 5: 89.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18592460/
409. Chew, B.H., *et al*. Natural History, Complications and Re-Intervention Rates of Asymptomatic Residual Stone Fragments after Ureteroscopy: a Report from the EDGE Research Consortium. J Urol, 2016. 195: 982.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26585680/
410. Candau, C., *et al*. Natural history of residual renal stone fragments after ESWL. Eur Urol, 2000. 37: 18.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10671779/
411. Olvera-Posada, D., *et al*. Natural History of Residual Fragments After Percutaneous Nephrolithotomy: Evaluation of Factors Related to Clinical Events and Intervention. Urology, 2016. 97: 46.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27421779/
412. Portis, A.J., *et al*. Confident intraoperative decision making during percutaneous nephrolithotomy: does this patient need a second look? Urology, 2008. 71: 218.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18308087/
413. Tokas, T., *et al*. Uncovering the real outcomes of active renal stone treatment by utilizing non-contrast computer tomography: a systematic review of the current literature. World J Urol, 2017. 35: 897.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27738806/
414. Omar, M., *et al*. Contemporary Imaging Practice Patterns Following Ureteroscopy for Stone Disease. J Endourol, 2015. 29: 1122.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25963170/
415. Rippel, C.A., *et al*. Residual fragments following ureteroscopic lithotripsy: incidence and predictors on postoperative computerized tomography. J Urol, 2012. 188: 2246.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23083650/
416. Gokce, M.I., *et al*. Comparison of imaging modalities for detection of residual fragments and prediction of stone related events following percutaneous nephrolitotomy. Int Braz J Urol, 2015. 41: 86.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25928513/
417. Beck, E.M., *et al*. The fate of residual fragments after extracorporeal shock wave lithotripsy monotherapy of infection stones. J Urol, 1991. 145: 6.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1984100/
418. El-Nahas, A.R., *et al*. Predictors of clinical significance of residual fragments after extracorporeal shockwave lithotripsy for renal stones. J Endourol, 2006. 20: 870.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17144853/

419. Buchholz, N.P., *et al*. Minor residual fragments after extracorporeal shockwave lithotripsy: spontaneous clearance or risk factor for recurrent stone formation? J Endourol, 1997. 11: 227.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9376838/
420. McKnoulty, M., *et al*. Spontaneous renal fornix rupture in pregnancy and the post partum period: a systematic review of outcomes and management. BMC Urology, 2020. 20: 116.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32753038/
421. Tsai, Y.L., *et al*. Comparative study of conservative and surgical management for symptomatic moderate and severe hydronephrosis in pregnancy: a prospective randomized study. Acta Obstet Gynecol Scand, 2007. 86: 1047.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17712643/
422. Mokhmalji, H., *et al*. Percutaneous nephrostomy versus ureteral stents for diversion of hydronephrosis caused by stones: a prospective, randomized clinical trial. J Urol, 2001. 165: 1088.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11257644/
423. Dai, J.C., *et al*. Nephrolithiasis in Pregnancy: Treating for Two. Urology, 2021. 151: 44.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32866511/
424. Ngai, H.Y., *et al*. Double-J ureteric stenting in pregnancy: A single-centre experience from Iraq. Arab J Urol, 2013. 11: 148.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26558073/
425. Ishii, H., *et al*. Current status of ureteroscopy for stone disease in pregnancy. Urolithiasis, 2014. 42: 1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24374899/
426. Teleb, M., *et al*. Definitive ureteroscopy and intracorporeal lithotripsy in treatment of ureteral calculi during pregnancy. Arab J Urol, 2014. 12: 299.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26019966/
427. Ramachandra, M., *et al*. Safety and feasibility of percutaneous nephrolithotomy (PCNL) during pregnancy: A review of literature. Turk J Urol, 2020. 46: 89.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32134719/
428. Holmes, D.G., *et al*. Long-term complications related to the modified Indiana pouch. Urology, 2002. 60: 603.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12385916/
429. Yang, W.J., *et al*. Long-term effects of ileal conduit urinary diversion on upper urinary tract in bladder cancer. Urology, 2006. 68: 324.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16904445/
430. Assimos, D.G. Nephrolithiasis in patients with urinary diversion. J Urol, 1996. 155: 69.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7490901/
431. Cohen, T.D., *et al*. Long-term incidence and risks for recurrent stones following contemporary management of upper tract calculi in patients with a urinary diversion. J Urol, 1996. 155: 62.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7490899/
432. Deliveliotis, C., *et al*. Shockwave lithotripsy for urinary stones in patients with urinary diversion after radical cystectomy. J Endourol, 2002. 16: 717.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12542873/
433. Ramachandra, M.N., *et al*. Challenges of Retrograde Ureteroscopy in Patients with Urinary Diversion: Outcomes and Lessons Learnt from a Systematic Review of Literature. Urol Int, 2018. 101: 249.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29614503/
434. Stein, J.P., *et al*. Complications of the afferent antireflux valve mechanism in the Kock ileal reservoir. J Urol, 1996. 155: 1579.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8627827/
435. Matlaga, B.R., *et al*. Computerized tomography guided access for percutaneous nephrostolithotomy. J Urol, 2003. 170: 45.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12796641/
436. Hensle, T.W., *et al*. Preventing reservoir calculi after augmentation cystoplasty and continent urinary diversion: the influence of an irrigation protocol. BJU Int, 2004. 93: 585.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15008735/
437. Raj, G.V., *et al*. The incidence of nephrolithiasis in patients with spinal neural tube defects. J Urol, 1999. 162: 1238.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10458475/
438. Gros, D.A., *et al*. Urolithiasis in spina bifida. Eur J Pediatr Surg, 1998. 8 Suppl 1: 68.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9926338/
439. Kondo, A., *et al*. [Urolithiasis in those patients with myelodysplasia]. Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi, 2003. 94: 15.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12638200/

440. Rendeli, C., *et al*. Latex sensitisation and allergy in children with myelomeningocele. Childs Nerv Syst, 2006. 22: 28.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15703967/
441. Christman, M.S., *et al*. Morbidity and efficacy of ureteroscopic stone treatment in patients with neurogenic bladder. J Urol, 2013. 190: 1479.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23454151/
442. Klingler, H.C., *et al*. Urolithiasis in allograft kidneys. Urology, 2002. 59: 344.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11880067/
443. Cheungpasitporn, W., *et al*. Incidence of kidney stones in kidney transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. World J Transplant, 2016. 6: 790.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28058231/
444. Harper, J.M., *et al*. Risk factors for calculus formation in patients with renal transplants. Br J Urol, 1994. 74: 147.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7921929/
445. Challacombe, B., *et al*. Multimodal management of urolithiasis in renal transplantation. BJU Int, 2005. 96: 385.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16042735/
446. Rifaioglu, M.M., *et al*. Percutaneous management of stones in transplanted kidneys. Urology, 2008. 72: 508.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18653217/
447. Gupta, M., *et al*. Treatment of stones associated with complex or anomalous renal anatomy. Urol Clin North Am, 2007. 34: 431.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17678992/
448. Minon Cifuentes, J., *et al*. Percutaneous nephrolithotomy in transplanted kidney. Urology, 1991. 38: 232.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1887537/
449. Wyatt, J., *et al*. Treatment outcomes for percutaneous nephrolithotomy in renal allografts. J Endourol, 2009. 23: 1821.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19814697/
450. Lu, H.F., *et al*. Donor-gifted allograft urolithiasis: early percutaneous management. Urology, 2002. 59: 25.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11796274/
451. Del Pizzo, J.J., *et al*. Ureteroscopic evaluation in renal transplant recipients. J Endourol, 1998. 12: 135.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9607439/
452. Basiri, A., *et al*. Ureteroscopic management of urological complications after renal transplantation. Scand J Urol Nephrol, 2006. 40: 53.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16452057/
453. Reeves, T., *et al*. Donor and post-transplant ureteroscopy for stone disease in patients with renal transplant: evidence from a systematic review. Curr Opin Urol, 2019. 29: 548.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30855381/
454. Parkhomenko, E., *et al*. Percutaneous Management of Stone Containing Calyceal Diverticula: Associated Factors and Outcomes. J Urol, 2017. 198: 864.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28483573/
455. Bas, O., *et al*. Management of calyceal diverticular calculi: a comparison of percutaneous nephrolithotomy and flexible ureterorenoscopy. Urolithiasis, 2015. 43: 155.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25249328/
456. Gaur, D.D. Retroperitoneal endoscopic ureterolithotomy: our experience in 12 patients. J Endourol, 1993. 7: 501.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8124346/
457. Gaur, D.D., *et al*. Retroperitoneal laparoscopic pyelolithotomy. J Urol, 1994. 151: 927.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8126827/
458. Locke, D.R., *et al*. Extracorporeal shock-wave lithotripsy in horseshoe kidneys. Urology, 1990. 35: 407.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2336770/
459. Lavan, L., *et al*. Outcomes of ureteroscopy for stone disease in anomalous kidneys: a systematic review. World J Urol, 2020. 38: 1135.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31101967/
460. Chen, H., *et al*. No Wound for Stones <2 cm in Horseshoe Kidney: A Systematic Review of Comparative Studies. Urol Int, 2019. 103: 249.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31096234/

461. Salvi, M., *et al*. Active treatment of renal stones in pelvic ectopic kidney: systematic review of literature. Minerva Urol Nefrol, 2020. 72: 691.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32298068/
462. Gelet, A., *et al*. Endopyelotomy with the Acucise cutting balloon device. Early clinical experience. Eur Urol, 1997. 31: 389.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9187895/
463. Faerber, G.J., *et al*. Retrograde treatment of ureteropelvic junction obstruction using the ureteral cutting balloon catheter. J Urol, 1997. 157: 454.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8996330/
464. Berkman, D.S., *et al*. Treatment outcomes after endopyelotomy performed with or without simultaneous nephrolithotomy: 10-year experience. J Endourol, 2009. 23: 1409.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19694529/
465. Nakada, S.Y., *et al*. Retrospective analysis of the effect of crossing vessels on successful retrograde endopyelotomy outcomes using spiral computerized tomography angiography. J Urol, 1998. 159: 62.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9400437/
466. Skolarikos, A., *et al*. Ureteropelvic obstruction and renal stones: etiology and treatment. Urolithiasis, 2015. 43: 5.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25362543/
467. Ward, J.B., *et al*. Pediatric Urinary Stone Disease in the United States: The Urologic Diseases in America Project. Urology, 2019. 129: 180.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31005657/
468. Matlaga, B.R., *et al*. Epidemiologic insights into pediatric kidney stone disease. Urol Res, 2010. 38: 453.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20967433/
469. Alfandary, H., *et al*. Increasing Prevalence of Nephrolithiasis in Association with Increased Body Mass Index in Children: A Population Based Study. J Urol, 2018. 199: 1044.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29061537/
470. Novak, T.E., *et al*. Sex prevalence of pediatric kidney stone disease in the United States: an epidemiologic investigation. Urology, 2009. 74: 104.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19428065/
471. Bevill, M., *et al*. The Modern Metabolic Stone Evaluation in Children. Urology, 2017. 101: 15.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27838366/
472. Kovacevic, L., *et al*. From hypercalciuria to hypocitraturia--a shifting trend in pediatric urolithiasis? J Urol, 2012. 188: 1623.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22910255/
473. Cambareri, G.M., *et al*. National multi-institutional cooperative on urolithiasis in children: Age is a significant predictor of urine abnormalities. J Pediatr Urol, 2015. 11: 218.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26119451/
474. Braun, D.A., *et al*. Prevalence of Monogenic Causes in Pediatric Patients with Nephrolithiasis or Nephrocalcinosis. Clin J Am Soc Nephrol, 2016. 11: 664.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26787776/
475. Kant, A.K., *et al*. Contributors of water intake in US children and adolescents: associations with dietary and meal characteristics--National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. Am J Clin Nutr, 2010. 92: 887.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20685949/
476. Cogswell, M.E., *et al*. Vital signs: sodium intake among U.S. school-aged children - 2009-2010. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2014. 63: 789.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25211544/
477. Clark, M.A., *et al*. Nutritional quality of the diets of US public school children and the role of the school meal programs. J Am Diet Assoc, 2009. 109: S44.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19166672/
478. Andrioli, V., *et al*. Infant nephrolithiasis and nephrocalcinosis: Natural history and predictors of surgical intervention. J Pediatr Urol, 2017. 13: 355 e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28729176/
479. Sas, D.J., *et al*. Clinical, demographic, and laboratory characteristics of children with nephrolithiasis. Urolithiasis, 2016. 44: 241.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26467033/
480. Telli, O., *et al*. What happens to asymptomatic lower pole kidney stones smaller than 10 mm in children during watchful waiting? Pediatr Nephrol, 2017. 32: 853.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28070668/

481. Dos Santos, J., *et al*. Outcome Analysis of Asymptomatic Lower Pole Stones in Children. J Urol, 2016. 195: 1289.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26926554/
482. Dincel, N., *et al*. Are small residual stone fragments really insignificant in children? J Pediatr Surg, 2013. 48: 840.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23583144/
483. Tian, D., *et al*. The efficacy and safety of adrenergic alpha-antagonists in treatment of distal ureteral stones in pediatric patients: A systematic review and meta-analysis. J Pediatr Surg, 2017. 52: 360.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27837990/
484. Barreto, L., *et al*. Medical and surgical interventions for the treatment of urinary stones in children. Cochrane Database Syst Rev, 2018. 6: CD010784.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29859007/
485. Lu, P., *et al*. The clinical efficacy of extracorporeal shock wave lithotripsy in pediatric urolithiasis: a systematic review and meta-analysis. Urolithiasis, 2015. 43: 199.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25721456/
486. Dogan, H.S., *et al*. A new nomogram for prediction of outcome of pediatric shock-wave lithotripsy. J Pediatr Urol, 2015. 11: 84 e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25812469/
487. Alsagheer, G., *et al*. Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) monotherapy in children: Predictors of successful outcome. J Pediatr Urol, 2017. 13: 515 e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28457667/
488. Zeng, G., *et al*. Treatment of renal stones in infants: comparing extracorporeal shock wave lithotripsy and mini-percutaneous nephrolithotomy. Urol Res, 2012. 40: 599.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22580634/
489. Badawy, A.A., *et al*. Extracorporeal shock wave lithotripsy as first line treatment for urinary tract stones in children: outcome of 500 cases. Int Urol Nephrol, 2012. 44: 661.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22350835/
490. Jee, J.Y., *et al*. Efficacy of extracorporeal shock wave lithotripsy in pediatric and adolescent urolithiasis. Korean J Urol, 2013. 54: 865.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24363869/
491. Cevik, B., *et al*. Procedural sedation and analgesia for pediatric shock wave lithotripsy: a 10 year experience of single institution. Urolithiasis, 2018. 46: 363.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28642966/
492. Kumar, A., *et al*. A Single Center Experience Comparing Miniperc and Shockwave Lithotripsy for Treatment of Radiopaque 1-2 cm Lower Caliceal Renal Calculi in Children: A Prospective Randomized Study. J Endourol, 2015. 29: 805.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25633506/
493. Wang, H.H., *et al*. Shock wave lithotripsy vs ureteroscopy: variation in surgical management of kidney stones at freestanding children's hospitals. J Urol, 2012. 187: 1402.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22341283/
494. Jurkiewicz, B., *et al*. Ureterolithotripsy in a paediatric population: a single institution's experience. Urolithiasis, 2014. 42: 171.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24368682/
495. Elsheemy, M.S., *et al*. Holmium:YAG laser ureteroscopic lithotripsy for ureteric calculi in children: predictive factors for complications and success. World J Urol, 2014. 32: 985.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23979150/
496. Ishii, H., *et al*. Ureteroscopy for stone disease in the paediatric population: a systematic review. BJU Int, 2015. 115: 867.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25203925/
497. Tanriverdi, O., *et al*. Comparison of ureteroscopic procedures with rigid and semirigid ureteroscopes in pediatric population: does the caliber of instrument matter? Pediatr Surg Int, 2010. 26: 733.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20521057/
498. Dogan, H.S., *et al*. Factors affecting complication rates of ureteroscopic lithotripsy in children: results of multi-institutional retrospective analysis by Pediatric Stone Disease Study Group of Turk Pediatr Urol Soc. J Urol, 2011. 186: 1035.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21784482/
499. Gokce, M.I., *et al*. Effect of Prestenting on Success and Complication Rates of Ureterorenoscopy in Pediatric Population. J Endourol, 2016. 30: 850.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27189236/

500. Ellison, J.S., *et al*. Risk factors for repeat surgical intervention in pediatric nephrolithiasis: A Pediatric Health Information System database study. J Pediatr Urol, 2018. 14: 245 e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29580730/
501. Unsal, A., *et al*. Retrograde intrarenal surgery in infants and preschool-age children. J Pediatr Surg, 2011. 46: 2195.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22075358/
502. Erkurt, B., *et al*. Treatment of renal stones with flexible ureteroscopy in preschool age children. Urolithiasis, 2014. 42: 241.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24374900/
503. Suliman, A., *et al*. Flexible ureterorenoscopy to treat upper urinary tract stones in children. Urolithiasis, 2018.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30370467/
504. Xiao, J., *et al*. Treatment of upper urinary tract stones with flexible ureteroscopy in children. Can Urol Assoc J, 2018.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30169147/
505. Tiryaki, T., *et al*. Ureteroscopy for treatment of ureteral stones in children: factors influencing the outcome. Urology, 2013. 81: 1047.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23465154/
506. Mokhless, I.A., *et al*. Retrograde intrarenal surgery monotherapy versus shock wave lithotripsy for stones 10 to 20 mm in preschool children: a prospective, randomized study. J Urol, 2014. 191: 1496.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24679882/
507. Saad, K.S., *et al*. Percutaneous Nephrolithotomy vs Retrograde Intrarenal Surgery for Large Renal Stones in Pediatric Patients: A Randomized Controlled Trial. J Urol, 2015. 194: 1716.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26165587/
508. Pelit, E.S., *et al*. Comparison of Mini-percutaneous Nephrolithotomy and Retrograde Intrarenal Surgery in Preschool-aged Children. Urology, 2017. 101: 21.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27818164/
509. Bas, O., *et al*. Comparison of Retrograde Intrarenal Surgery and Micro-Percutaneous Nephrolithotomy in Moderately Sized Pediatric Kidney Stones. J Endourol, 2016. 30: 765.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26983791/
510. Chen, Y., *et al*. Percutaneous nephrolithotomy versus retrograde intrarenal surgery for pediatric patients with upper urinary stones: a systematic review and meta-analysis. Urolithiasis, 2018.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29368009/
511. Cicekbilek, I., *et al*. Effect of percutaneous nephrolithotomy on renal functions in children: assessment by quantitative SPECT of (99m)Tc-DMSA uptake by the kidneys. Ren Fail, 2015. 37: 1118.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26067745/
512. Celik, H., *et al*. Comparison of the results of pediatric percutaneous nephrolithotomy with different sized instruments. Urolithiasis, 2017. 45: 203.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27155829/
513. Dombrovskiy, V., *et al*. Percutaneous Nephrolithotomy in Children: Analysis of Nationwide Hospitalizations and Short-Term Outcomes for the United States, 2001-2014. J Endourol, 2018. 32: 912.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30113212/
514. Senocak, C., *et al*. Predictive factors of bleeding among pediatric patients undergoing percutaneous nephrolithotomy. Urolithiasis, 2018. 46: 383.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28702679/
515. Jones, P., *et al*. Role of Minimally Invasive Percutaneous Nephrolithotomy Techniques-Micro and Ultra-Mini PCNL (<15F) in the Pediatric Population: A Systematic Review. J Endourol, 2017. 31: 816.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28478724/
516. Guven, S., *et al*. Percutaneous nephrolithotomy in children in different age groups: data from the Clinical Research Office of the Endourological Society (CROES) Percutaneous Nephrolithotomy Global Study. BJU Int, 2013. 111: 148.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22578216/
517. Onal, B., *et al*. Factors affecting complication rates of percutaneous nephrolithotomy in children: results of a multi-institutional retrospective analysis by the Turkish pediatric urology society. J Urol, 2014. 191: 777.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24095906/
518. Aghamir, S.M., *et al*. Comparing Bleeding Complications of Double and Single Access Totally Tubeless PCNL: Is It Safe to Obtain More Accesses? Urol Int, 2016. 96: 73.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26021886/

519. Iqbal, N., *et al*. Comparison of outcomes of tubed versus tubeless percutaneous nephrolithotomy in children: A single center study. Turk J Urol, 2018. 44: 56.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29484229/
520. Samad, L., *et al*. Does percutaneous nephrolithotomy in children cause significant renal scarring? J Pediatr Urol, 2007. 3: 36.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18947696/
521. Modi, P.K., *et al*. Pediatric hospitalizations for upper urinary tract calculi: Epidemiological and treatment trends in the United States, 2001-2014. J Pediatr Urol, 2018. 14: 13 e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28966022/
522. Agrawal, V., *et al*. Laparoscopic management of pediatric renal and ureteric stones. J Pediatr Urol, 2013. 9: 230.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22498008/
523. Srivastava, A., *et al*. Laparoscopic Ureterolithotomy in Children: With and Without Stent - Initial Tertiary Care Center Experience with More Than 1-Year Follow-Up. Eur J Pediatr Surg, 2017. 27: 150.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26878339/
524. Lee, R.S., *et al*. Early results of robot assisted laparoscopic lithotomy in adolescents. J Urol, 2007. 177: 2306.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17509345/
525. Dai, J.C., *et al*. National Trends in CT Utilization and Estimated CT-related Radiation Exposure in the Evaluation and Follow-up of Stone Patients. Urology, 2019. 133: 50.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31404583/
526. Vassileva, J., *et al*. Radiation exposure of patients during endourological procedures: IAEA-SEGUR study. J Radiol Prot, 2020.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33086202/
527. Yecies, T., *et al*. Identifying and managing the risks of medical ionizing radiation in endourology. Can J Urol, 2018. 25: 9154.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29524969/
528. Jindal, T. The risk of radiation exposure to assisting staff in urological procedures: a literature review. Urol Nurs, 2013. 33: 136.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23930446/
529. Vassileva, J., *et al*. Radiation Exposure of Surgical Team During Endourological Procedures: International Atomic Energy Agency-South-Eastern European Group for Urolithiasis Research Study. J Endourol, 2021. 35: 574.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32791856/
530. Pierce, D.A., *et al*. Radiation-related cancer risks at low doses among atomic bomb survivors. Radiat Res, 2000. 154: 178.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10931690/
531. Preston, D.L., *et al*. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998. Radiat Res, 2007. 168: 1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17722996/
532. Pearce, M.S., *et al*. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. Lancet, 2012. 380: 499.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22681860/
533. Mathews, J.D., *et al*. Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians. BMJ, 2013. 346: f2360.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23694687/
534. Berrington de González, A., *et al*. Projected cancer risks from computed tomographic scans performed in the United States in 2007. Arch Intern Med, 2009. 169: 2071.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20008689/
535. Brenner, D.J., *et al*. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. N Engl J Med, 2007. 357: 2277.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18046031/
536. Wrixon, A.D. New ICRP recommendations. J Radiol Prot, 2008. 28: 161.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18495983/
537. Kim, C.H., *et al*. Are Urologists Performing Semi-rigid Ureteroscopic Lithotripsy Safe From Radiation Exposure? A Guidance to Reduce the Radiation Dose. Urology, 2016. 95: 54.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27289024/

538. Singh, V., *et al*. Prospective randomized comparison between fluoroscopy-guided ureteroscopy versus ureteroscopy with real-time ultrasonography for the management of ureteral stones. Urol Ann, 2016. 8: 418.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28057984/
539. Mohey, A., *et al*. Fluoroless-ureteroscopy for definitive management of distal ureteral calculi: randomized controlled trial. Can J Urol, 2018. 25: 9205.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29524976/
540. Subiela, J.D., *et al*. Systematic Review and Meta-Analysis Comparing Fluoroless Ureteroscopy and Conventional Ureteroscopy in the Management of Ureteral and Renal Stones. J Endourol, 2021. 35: 417.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33076706/
541. Peng, L., *et al*. Fluoroless versus conventional ureteroscopy for urinary stones: a systematic review and meta-analysis. Minerva Urol Nephrol, 2021. 73: 299.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33016033/
542. Parks, J.H., *et al*. A single 24-hour urine collection is inadequate for the medical evaluation of nephrolithiasis. J Urol, 2002. 167: 1607.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11912373/
543. Nayan, M., *et al*. Variations between two 24-hour urine collections in patients presenting to a tertiary stone clinic. Can Urol Assoc J, 2012. 6: 30.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22396364/
544. Williams, J.C., Jr., *et al*. Urine and stone analysis for the investigation of the renal stone former: a consensus conference. Urolithiasis, 2021. 49: 1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33048172/
545. Ferraz, R.R., *et al*. Preservation of urine samples for metabolic evaluation of stone-forming patients. Urol Res, 2006. 34: 329.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16896690/
546. Porowski, T., *et al*. Assessment of Lithogenic Risk in Children Based on a Morning Spot Urine Sample. J Urol, 2010. 184: 2103.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20850811/
547. Coe, F.L., *et al*. Kidney stone disease. J Clin Invest, 2005. 115: 2598.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16200192/
548. Norman, R.W., *et al*. When should patients with symptomatic urinary stone disease be evaluated metabolically? J Urol, 1984. 132: 1137.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6502804/
549. Urine evaluation (in: Evaluation of the stone former), In: 2ND International Consultation on Stone Disease, H.M. Assimos D. Chew B, Hautmann R, Holmes R, Williams J, Wolf JS, Editor. 2007, Health Publications.
https://www.researchgate.net/publication/260000334
550. Hesse A, *et al*. Urinary Stones: Diagnosis, Treatment and Prevention of Recurrence., In: Uric acid stones. 2002, S Karger AG,: Basel.
https://www.karger.com/Article/Pdf/232951
551. Tiselius, H.G. Standardized estimate of the ion activity product of calcium oxalate in urine from renal stone formers. Eur Urol, 1989. 16: 48.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2714318/
552. Ackermann, D., *et al*. Use of the computer program EQUIL to estimate pH in model solutions and human urine. Urol Res, 1989. 17: 157.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2749945/
553. Kavanagh, J.P., *et al*. Why does the Bonn Risk Index discriminate between calcium oxalate stone formers and healthy controls? J Urol, 2006. 175: 766.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16407047/
554. Rodgers A.L., *et al*. JESS: What can it teach us?, In: Proceedings of Renal Stone Disease 1st Annual International Urolithiasis Research Symposium, 2-3 November 2006., A.P. Evan, Jr, Editor. 2007, American Institute of Physics: Melville, New York
https://ui.adsabs.harvard.edu/abs/2007AIPC..900..183R/abstract
555. Hoppe, B., *et al*. Diagnostic examination of the child with urolithiasis or nephrocalcinosis. Pediatr Nephrol, 2010. 25: 403.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19104842/
556. Sarica, K., *et al*. The effect of calcium channel blockers on stone regrowth and recurrence after shock wave lithotripsy. Urol Res, 2006. 34: 184.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16463053/

557. Fink, H.A., *et al*. Medical management to prevent recurrent nephrolithiasis in adults: a systematic review for an American College of Physicians Clinical Guideline. Ann Intern Med, 2013. 158: 535.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23546565/
558. Borghi, L., *et al*. Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: a 5-year randomized prospective study. J Urol, 1996. 155: 839.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8583588/
559. Bao, Y., *et al*. Water for preventing urinary stones. Cochrane Database Syst Rev, 2012: Cd004292.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22696340/
560. Siener, R., *et al*. Dietary risk factors for hyperoxaluria in calcium oxalate stone formers. Kidney Int, 2003. 63: 1037.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12631085/
561. Wabner, C.L., *et al*. Effect of orange juice consumption on urinary stone risk factors. J Urol, 1993. 149: 1405.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8501777/
562. Gettman, M.T., *et al*. Effect of cranberry juice consumption on urinary stone risk factors. J Urol, 2005. 174: 590.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16006907/
563. Shuster, J., *et al*. Soft drink consumption and urinary stone recurrence: a randomized prevention trial. J Clin Epidemiol, 1992. 45: 911.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1624973/
564. Ferraro, P.M., *et al*. Soda and other beverages and the risk of kidney stones. Clin J Am Soc Nephrol, 2013. 8: 1389.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23676355/
565. Kocvara, R., *et al*. A prospective study of nonmedical prophylaxis after a first kidney stone. BJU Int, 1999. 84: 393.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10468751/
566. Hess, B., *et al*. Effects of a 'common sense diet' on urinary composition and supersaturation in patients with idiopathic calcium urolithiasis. Eur Urol, 1999. 36: 136.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10420035/
567. Ebisuno, S., *et al*. Results of long-term rice bran treatment on stone recurrence in hypercalciuric patients. Br J Urol, 1991. 67: 237.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1902388/
568. Hiatt, R.A., *et al*. Randomized controlled trial of a low animal protein, high fiber diet in the prevention of recurrent calcium oxalate kidney stones. Am J Epidemiol, 1996. 144: 25.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8659482/
569. Dussol, B., *et al*. A randomized trial of low-animal-protein or high-fiber diets for secondary prevention of calcium nephrolithiasis. Nephron Clin Pract, 2008. 110: c185.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18957869/
570. Turney, B.W., *et al*. Diet and risk of kidney stones in the Oxford cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). Eur J Epidemiol, 2014. 29: 363.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24752465/
571. Asplin, J.R. The management of patients with enteric hyperoxaluria. Urolithiasis, 2016. 44: 33.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26645872/
572. Ferraro, P.M., *et al*. Total, Dietary, and Supplemental Vitamin C Intake and Risk of Incident Kidney Stones. Am J Kidney Dis, 2016. 67: 400.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26463139/
573. Fink, H.A., *et al*. Diet, fluid, or supplements for secondary prevention of nephrolithiasis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Eur Urol, 2009. 56: 72.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19321253/
574. Borghi, L., *et al*. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. N Engl J Med, 2002. 346: 77.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11784873/
575. Curhan, G.C., *et al*. Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones in women. Ann Intern Med, 1997. 126: 497.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9092314/
576. von Unruh, G.E., *et al*. Dependence of oxalate absorption on the daily calcium intake. J Am Soc Nephrol, 2004. 15: 1567.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15153567/

577. Harris, S.S., *et al*. Effects of Hydration and Calcium Supplementation on Urine Calcium Concentration in Healthy Postmenopausal Women. J Am Coll Nutr, 2015. 34: 340.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25856469/
578. Coe F.M., *et al*. Hyperuricosuric calcium stone disease, In: Kidney Stones: Medical and Surgical Management, F.M. Coe FL, Pak CYC, Parks JH, Preminger GM, Editor. 1996, Lippincott-Raven: Philadelphia.
https://www.geneeskundeboek.nl/kidney-stones-9789351529422
579. Coe, F.L. Hyperuricosuric calcium oxalate nephrolithiasis. Adv Exp Med Biol, 1980. 128: 439.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7424690/
580. Siener, R., *et al*. The role of overweight and obesity in calcium oxalate stone formation. Obes Res, 2004. 12: 106.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14742848/
581. Madore, F., *et al*. Nephrolithiasis and risk of hypertension. Am J Hypertens, 1998. 11: 46.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9504449/
582. Madore, F., *et al*. Nephrolithiasis and risk of hypertension in women. Am J Kidney Dis, 1998. 32: 802.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9820450/
583. Pearle, M.S., *et al*., Medical management of urolithiasis. In: 2ND International Consultation on Stone Disease, ed. K.S. Denstedt J. 2008.
https://www.researchgate.net/publication/260000334
584. Barcelo, P., *et al*. Randomized double-blind study of potassium citrate in idiopathic hypocitraturic calcium nephrolithiasis. J Urol, 1993. 150: 1761.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8230497/
585. Hofbauer, J., *et al*. Alkali citrate prophylaxis in idiopathic recurrent calcium oxalate urolithiasis--a prospective randomized study. Br J Urol, 1994. 73: 362.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8199822/
586. Ettinger, B., *et al*. Potassium-magnesium citrate is an effective prophylaxis against recurrent calcium oxalate nephrolithiasis. J Urol, 1997. 158: 2069.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9366314/
587. Lojanapiwat, B., *et al*. Alkaline citrate reduces stone recurrence and regrowth after shockwave lithotripsy and percutaneous nephrolithotomy. Int Braz J Urol, 2011. 37: 611.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22099273/
588. Phillips, R., *et al*. Citrate salts for preventing and treating calcium containing kidney stones in adults. Cochrane Database Syst Rev, 2015: CD010057.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26439475/
589. Favus, M.J., *et al*. The effects of allopurinol treatment on stone formation on hyperuricosuric calcium oxalate stone-formers. Scand J Urol Nephrol Suppl, 1980. 53: 265.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6938003/
590. Ettinger, B., *et al*. Randomized trial of allopurinol in the prevention of calcium oxalate calculi. N Engl J Med, 1986. 315: 1386.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3534570/
591. Smith, M.J. Placebo versus allopurinol for renal calculi. J Urol, 1977. 117: 690.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/875139/
592. Pearle, M.S., *et al*. Meta-analysis of randomized trials for medical prevention of calcium oxalate nephrolithiasis. J Endourol, 1999. 13: 679.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10608521/
593. Cohen, T.D., *et al*. Clinical effect of captopril on the formation and growth of cystine calculi. J Urol, 1995. 154: 164.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7776415/
594. Coulthard, M.G., *et al*. The treatment of cystinuria with captopril. Am J Kidney Dis, 1995. 25: 661.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7702068/
595. Goldfarb, D.S., *et al*. Randomized controlled trial of febuxostat versus allopurinol or placebo in individuals with higher urinary uric acid excretion and calcium stones. Clin J Am Soc Nephrol, 2013. 8: 1960.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23929928/
596. Nouvenne, A., *et al*. New pharmacologic approach to patients with idiopathic calcium nephrolithiasis and high uricosuria: Febuxostat vs allopurinol. A pilot study. Eur J Intern Med, 2013. 24: e64.
https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01024479/full
597. Jarrar, K., Boedeker, R. H. and Weidner, W. Struvite stones: long term follow up under metaphylaxis. Ann Urol (Paris), 1996. 30: 112.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8766146/

598. Ettinger, B., *et al*. Chlorthalidone reduces calcium oxalate calculous recurrence but magnesium hydroxide does not. J Urol, 1988. 139: 679.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3280829/
599. Prien, E.L., Sr., *et al*. Magnesium oxide-pyridoxine therapy for recurrent calcium oxalate calculi. J Urol, 1974. 112: 509.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4414543/
600. Pinheiro, V.B., *et al*. The effect of sodium bicarbonate upon urinary citrate excretion in calcium stone formers. Urology, 2013. 82: 33.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23602798/
601. Hoppe, B., *et al*. The primary hyperoxalurias. Kidney Int, 2009. 75: 1264.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19225556/
602. Borghi, L., *et al*. Randomized prospective study of a nonthiazide diuretic, indapamide, in preventing calcium stone recurrences. J Cardiovasc Pharmacol, 1993. 22 Suppl 6: S78.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7508066/
603. Brocks, P., *et al*. Do thiazides prevent recurrent idiopathic renal calcium stones? Lancet, 1981. 2: 124.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6113485/
604. Mortensen, J.T., *et al*. Thiazides in the prophylactic treatment of recurrent idiopathic kidney stones. Int Urol Nephrol, 1986. 18: 265.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3533825/
605. Laerum, E., *et al*. Thiazide prophylaxis of urolithiasis. A double-blind study in general practice. Acta Med Scand, 1984. 215: 383.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6375276/
606. Ohkawa, M., *et al*. Thiazide treatment for calcium urolithiasis in patients with idiopathic hypercalciuria. Br J Urol, 1992. 69: 571.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1638340/
607. Scholz, D., *et al*. Double-blind study with thiazide in recurrent calcium lithiasis. J Urol, 1982. 128: 903.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7176047/
608. Nicar, M.J., *et al*. Use of potassium citrate as potassium supplement during thiazide therapy of calcium nephrolithiasis. J Urol, 1984. 131: 430.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6699979/
609. Fernandez-Rodriguez, A., *et al*. [The role of thiazides in the prophylaxis of recurrent calcium lithiasis]. Actas Urol Esp, 2006. 30: 305.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16749588/
610. Dolin, D.J., *et al*. Effect of cystine-binding thiol drugs on urinary cystine capacity in patients with cystinuria. J Endourol, 2005. 19: 429.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15865542/
611. Chow, G.K., *et al*. Medical treatment of cystinuria: results of contemporary clinical practice. J Urol, 1996. 156: 1576.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8863541/
612. Pak, C.Y., *et al*. Management of cystine nephrolithiasis with alpha-mercaptopropionylglycine. J Urol, 1986. 136: 1003.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3534301/
613. Tekin, A., *et al*. Cystine calculi in children: the results of a metabolic evaluation and response to medical therapy. J Urol, 2001. 165: 2328.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11371943/
614. Pedersen, S.A., *et al*. Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark. J Am Acad Dermatol, 2018. 78: 673.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29217346/
615. Pottegård, A., *et al*. Hydrochlorothiazide use is strongly associated with risk of lip cancer. J Intern Med, 2017. 282: 322.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28480532/
616. Worcester, E.M., *et al*. New insights into the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria. Semin Nephrol, 2008. 28: 120.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18359393/
617. Curhan, G.C., *et al*. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. N Engl J Med, 1993. 328: 833.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8441427/
618. Wolf, H., *et al*. Do thiazides prevent recurrent idiopathic renal calcium oxalate stones? Proc Eur Dial Transplant Assoc, 1983. 20: 477.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6361755/

619. Johansson, G., *et al*. Effects of magnesium hydroxide in renal stone disease. J Am Coll Nutr, 1982. 1: 179.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6764473/
620. Khan, S.R., *et al*. Magnesium oxide administration and prevention of calcium oxalate nephrolithiasis. J Urol, 1993. 149: 412.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8426432/
621. Hesse, A., *et al*. Causes of phosphate stone formation and the importance of metaphylaxis by urinary acidification: a review. World J Urol, 1999. 17: 308.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10552150/
622. Silverberg, S.J., *et al*. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. N Engl J Med, 1999. 341: 1249.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10528034/
623. Mollerup, C.L., *et al*. Risk of renal stone events in primary hyperparathyroidism before and after parathyroid surgery: controlled retrospective follow up study. BMJ, 2002. 325: 807.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12376441/
624. Evan, A.E., *et al*. Histopathology and surgical anatomy of patients with primary hyperparathyroidism and calcium phosphate stones. Kidney Int, 2008. 74: 223.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18449170/
625. Rizzato, G., *et al*. Nephrolithiasis as a presenting feature of chronic sarcoidosis: a prospective study. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis, 1996. 13: 167.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8893387/
626. Garrelfs, S.F., *et al*. Lumasiran, an RNAi Therapeutic for Primary Hyperoxaluria Type 1. N Engl J Med, 2021. 384: 1216.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33789010/
627. Takei, K., *et al*. Oral calcium supplement decreases urinary oxalate excretion in patients with enteric hyperoxaluria. Urol Int, 1998. 61: 192.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9933846/
628. Hoppe, B., *et al*. Diagnostic and therapeutic approaches in patients with secondary hyperoxaluria. Front Biosci, 2003. 8: e437.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12957811/
629. Prezioso, D., *et al*. Dietary treatment of urinary risk factors for renal stone formation. A review of CLU Working Group. Arch Ital Urol Androl, 2015. 87: 105.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26150027/
630. Domrongkitchaiporn, S., *et al*. Dosage of potassium citrate in the correction of urinary abnormalities in pediatric distal renal tubular acidosis patients. Am J Kidney Dis, 2002. 39: 383.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11840381/
631. Maxwell A.P. Genetic renal abnormalities. Medicine, 2007. 35: 386.
https://www.medicinejournal.co.uk/article/S1357-3039(07)00109-0/fulltext
632. Dhayat, N.A., *et al*. Furosemide/Fludrocortisone Test and Clinical Parameters to Diagnose Incomplete Distal Renal Tubular Acidosis in Kidney Stone Formers. Clin J Am Soc Nephrol, 2017. 12: 1507.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28775126/
633. Oliveira, B., *et al*. Genetic, pathophysiological, and clinical aspects of nephrocalcinosis. Am J Physiol Renal Physiol, 2016. 311: F1243.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27605580/
634. Gambaro, G., *et al*. Metabolic diagnosis and medical prevention of calcium nephrolithiasis and its systemic manifestations: a consensus statement. J Nephrol, 2016. 29: 715.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27456839/
635. Mandel, N.S., *et al*. Urinary tract stone disease in the United States veteran population. II. Geographical analysis of variations in composition. J Urol, 1989. 142: 1516.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2585627/
636. Cameron, M.A., *et al*. Uric acid nephrolithiasis. Urol Clin North Am, 2007. 34: 335.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17678984/
637. Kim, S., *et al*. Development of Nephrolithiasis in Asymptomatic Hyperuricemia: A Cohort Study. Am J Kidney Dis, 2017. 70: 173.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28410765/
638. Millman, S., *et al*. Pathogenesis and clinical course of mixed calcium oxalate and uric acid nephrolithiasis. Kidney Int, 1982. 22: 366.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7176335/

639. Pak, C.Y., *et al*. Biochemical distinction between hyperuricosuric calcium urolithiasis and gouty diathesis. Urology, 2002. 60: 789.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12429297/
640. Chou, Y.H., *et al*. Clinical study of ammonium acid urate urolithiasis. Kaohsiung J Med Sci, 2012. 28: 259.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22531304/
641. Wagner, C.A., *et al*. Urinary pH and stone formation. J Nephrol, 2010. 23 Suppl 16: S165.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21170875/
642. Miano, R., *et al*. Stones and urinary tract infections. Urol Int, 2007. 79 Suppl 1: 32.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17726350/
643. Rodman J.S., *et al*. Diagnosis and treatment of uric acid calculi., In: Kidney Stones. Medical and Surgical Management, F.M. Coe FL, Pak CYC, Parks JH, Preminger GM., Editor. 1996, Lippincott-Raven: Philadelphia.
https://www.geneeskundeboek.nl/kidney-stones-9789351529422
644. Low, R.K., *et al*. Uric acid-related nephrolithiasis. Urol Clin North Am, 1997. 24: 135.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9048857/
645. Shekarriz, B., *et al*. Uric acid nephrolithiasis: current concepts and controversies. J Urol, 2002. 168: 1307.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12352383/
646. Wilcox, W.R., *et al*. Solubility of uric acid and monosodium urate. Med Biol Eng, 1972. 10: 522.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5074854/
647. Mattle, D., *et al*. Preventive treatment of nephrolithiasis with alkali citrate--a critical review. Urol Res, 2005. 33: 73.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15875173/
648. Marchini, G.S., *et al*. Gout, stone composition and urinary stone risk: a matched case comparative study. J Urol, 2013. 189: 1334.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23022002/
649. Kramer, G., *et al*. Role of bacteria in the development of kidney stones. Curr Opin Urol, 2000. 10: 35.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10650513/
650. Gettman, M.T., *et al*. Struvite stones: diagnosis and current treatment concepts. J Endourol, 1999. 13: 653.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10608517/
651. Bichler, K.H., *et al*. Urinary infection stones. Int J Antimicrob Agents, 2002. 19: 488.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12135839/
652. Carpentier, X., *et al*. Relationships between carbonation rate of carbapatite and morphologic characteristics of calcium phosphate stones and etiology. Urology, 2009. 73: 968.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19394492/
653. Thompson, R.B., *et al*. Bacteriology of infected stones. Urology, 1973. 2: 627.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4587909/
654. McLean, R.J., *et al*. The ecology and pathogenicity of urease-producing bacteria in the urinary tract. Crit Rev Microbiol, 1988. 16: 37.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3053050/
655. Wong H.Y., *et al*. Medical management and prevention of struvite stones, in Kidney Stones: Medical and Surgical Management, Coe F.M., Pak C.Y.C., Parks J.H., Preminger G.M., Editors. 1996, Lippincott-Raven: Philadelphia.
https://www.geneeskundeboek.nl/kidney-stones-9789351529422
656. Wall, I., *et al*. Long-term acidification of urine in patients treated for infected renal stones. Urol Int, 1990. 45: 336.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2288050/
657. Griffith, D.P., *et al*. Randomized, double-blind trial of Lithostat (acetohydroxamic acid) in the palliative treatment of infection-induced urinary calculi. Eur Urol, 1991. 20: 243.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1726639/
658. Williams, J.J., *et al*. A randomized double-blind study of acetohydroxamic acid in struvite nephrolithiasis. N Engl J Med, 1984. 311: 760.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6472365/
659. Milliner, D.S., *et al*. Urolithiasis in pediatric patients. Mayo Clin Proc, 1993. 68: 241.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8474265/
660. Prot-Bertoye, C., *et al*. CKD and Its Risk Factors among Patients with Cystinuria. Clin J Am Soc Nephrol : CJASN, 2015. 10: 842.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25717071/

661. Kum, F., *et al*. Hypertension and renal impairment in patients with cystinuria: findings from a specialist cystinuria centre. Urolithiasis, 2019. 47: 357.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30805669/
662. Rogers, A., *et al*. Management of cystinuria. Urol Clin North Am, 2007. 34: 347.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17678985/
663. Dello Strologo, L., *et al*. Comparison between SLC3A1 and SLC7A9 cystinuria patients and carriers: a need for a new classification. J Am Soc Nephrol, 2002. 13: 2547.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12239244/
664. Lee, W.S., *et al*. Cloning and chromosomal localization of a human kidney cDNA involved in cystine, dibasic, and neutral amino acid transport. J Clin Invest, 1993. 91: 1959.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8486766/
665. Knoll, T., *et al*. Cystinuria in childhood and adolescence: recommendations for diagnosis, treatment, and follow-up. Pediatr Nephrol, 2005. 20: 19.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15602663/
666. Finocchiaro, R., *et al*. Usefulness of cyanide-nitroprusside test in detecting incomplete recessive heterozygotes for cystinuria: a standardized dilution procedure. Urol Res, 1998. 26: 401.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9879820/
667. Nakagawa, Y., *et al*. Clinical use of cystine supersaturation measurements. J Urol, 2000. 164: 1481.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11025687/
668. Fjellstedt, E., *et al*. Cystine analyses of separate day and night urine as a basis for the management of patients with homozygous cystinuria. Urol Res, 2001. 29: 303.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11762791/
669. Ng, C.S., *et al*. Contemporary management of cystinuria. J Endourol, 1999. 13: 647.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10608516/
670. Biyani, C.S., *et al*. Cystinuria—diagnosis and management. EAU-EBU Update Series 2006. 4: 175.
https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1871259206000384
671. Runolfsdottir, H.L., *et al*. Urinary 2,8-dihydroxyadenine excretion in patients with adenine phosphoribosyltransferase deficiency, carriers and healthy control subjects. Mol Genet Metab, 2019. 128: 144.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31378568/
672. Edvardsson, V.O., *et al*. Comparison of the effect of allopurinol and febuxostat on urinary 2,8-dihydroxyadenine excretion in patients with Adenine phosphoribosyltransferase deficiency (APRTd): A clinical trial. Eur J Intern Med, 2018. 48: 75.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29241594/
673. Matlaga, B.R., *et al*. Drug-induced urinary calculi. Rev Urol, 2003. 5: 227.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16985842/
674. Beltrami, P., *et al*. The endourological treatment of renal matrix stones. Urol Int, 2014. 93: 394.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24969358/
675. Nakagawa, Y., *et al*. A modified cyanide-nitroprusside method for quantifying urinary cystine concentration that corrects for creatinine interference. Clin Chim Acta, 1999. 289: 57.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10556653/
676. Lombardo, R., *et al*. What are the benefits and harms of scheduled follow-up for patients who undergo definitive treatment of upper urinary tract stone disease? PROSPERO, 2020.
https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=205739
677. Schwartz, B.F., *et al*. The vesical calculus. Urol Clin North Am, 2000. 27: 333.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10778475/
678. Kum, F., *et al*. Do stones still kill? An analysis of death from stone disease 1999-2013 in England and Wales. BJU Int, 2016. 118: 140.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26765522/
679. Ramello, A., *et al*. Epidemiology of nephrolithiasis. J Nephrol, 2000. 13 Suppl 3: S45.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11132032/
680. Halstead, S.B. Epidemiology of bladder stone of children: precipitating events. Urolithiasis, 2016. 44: 101.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26559057/
681. Takasaki, E., *et al*. Chemical compositions of 300 lower urinary tract calculi and associated disorders in the urinary tract. Urol Int, 1995. 54: 89.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7538235/
682. Naqvi, S.A., *et al*. Bladder stone disease in children: clinical studies. J Pak Med Assoc, 1984. 34: 94.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6429380/

683. Philippou, P., *et al*. The management of bladder lithiasis in the modern era of endourology. Urology, 2012. 79: 980.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22119259/
684. Lal, B., *et al*. Childhood bladder stones-an endemic disease of developing countries. J Ayub Med Coll Abbottabad, 2015. 27: 17.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26182729/
685. Douenias, R., *et al*. Predisposing factors in bladder calculi: Review of 100 cases. Urology, 1991. 37: 240.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2000681/
686. Smith, J.M., *et al*. Vesical stone: the clinical features of 652 cases. Irish Med J, 1975. 68: 85.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1112692/
687. Millan-Rodriguez, F., *et al*. Urodynamic findings before and after noninvasive management of bladder calculi. BJU International, 2004. 93: 1267.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15180620/
688. Yang, X., *et al*. The value of respective urodynamic parameters for evaluating the occurrence of complications linked to benign prostatic enlargement. Int Urol Nephrol, 2014. 46: 1761.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24811567/
689. Childs, M.A., *et al*. Pathogenesis of bladder calculi in the presence of urinary stasis. J Urol, 2013. 189: 1347.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23159588/
690. Krambeck, A.E., *et al*. Experience with more than 1,000 holmium laser prostate enucleations for benign prostatic hyperplasia. J Urol, 2010. 183: 1105.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20092844/
691. Mebust, W.K., *et al*. Transurethral prostatectomy: immediate and postoperative complications. a cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3,885 patients. 1989. J Urol, 2002. 167: 999.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11908420/
692. Chen, Y., *et al*. Bladder stone incidence in persons with spinal cord injury: Determinants and trends, 1973-1996. Urology, 2001. 58: 665.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11711333/
693. Hall, M.K., *et al*. Renal calculi in spinal cord-injured patient: association with reflux, bladder stones, and foley catheter drainage. Urology, 1989. 34: 126.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2789449/
694. DeVivo, M.J., *et al*. The risk of bladder calculi in patients with spinal cord injuries. Archives of Internal Medicine, 1985. 145: 428.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3977510/
695. Kohler-Ockmore, J., *et al*. Long-term catheterization of the bladder: prevalence and morbidity. Br J Urol, 1996. 77: 347.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8814836/
696. Bansal, A., *et al*. Prospective randomized comparison of three endoscopic modalities used in treatment of bladder stones. Urologia, 2016. 83: 87.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27103095/
697. Kawahara, T., *et al*. Correlation between the operation time using two different power settings of a Ho: YAG laser: laser power doesn't influence lithotripsy time. BMC Res Notes, 2013. 6: 80.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23510531/
698. Liu, G., *et al*. Minimally invasive percutaneous suprapubic cystolithotripsy: An effective treatment for bladder stones with urethral strictures. Int J Clin Exp Med, 2016. 9: 19907.
https://www.researchgate.net/publication/310511853
699. Soliman, N.A., *et al*. Endemic bladder calculi in children. Pediatr Nephrol, 2017. 32: 1489.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27848095/
700. Aurora, A.L., *et al*. Bladder stone disease of childhood. II. A clinico-pathological study. Acta Paediatr Scand, 1970. 59: 385.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5447682/
701. Valyasevi, A., *et al*. Studies of bladder stone disease in Thailand. VI. Urinary studies in children, 2-10 years old, resident in a hypo- and hyperendemic area. Am J Clin Nutr, 1967. 20: 1362.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6074673/
702. Al-Marhoon, M.S., *et al*. Comparison of Endourological and Open Cystolithotomy in the Management of Bladder Stones in Children. J Urol, 2009. 181: 2684.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19375100/
703. Linsenmeyer, M.A., *et al*. Accuracy of bladder stone detection using abdominal x-ray after spinal cord injury. J Spinal Cord Med , 2004. 27: 438.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15648797/

704. Bakin, S., *et al*. Accuracy of ultrasound versus computed tomography urogram in detecting urinary tract calculi. Med J Malaysia, 2015. 70: 238.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26358021/
705. Ahmed, F.O., *et al*. A comparison between transabdominal ultrasonographic and cystourethroscopy findings in adult Sudanese patients presenting with haematuria. Int Urol Nephrol, 2014. 47: 223.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25374263/
706. Babjuk, M., *et al*., EAU Guidelines on Non-musle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS), in European Association of Urology Guidelines 2022 edition. 2022, The European Association of Urology: Arnhem, The Netherlands.
https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/
707. Johnson, E.K., *et al*. Are stone protocol computed tomography scans mandatory for children with suspected urinary calculi? Urology, 2011. 78: 662.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21722946/
708. ICRP. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. Publication 103, 2007. 37: 2.
https://www.icrp.org/publication.asp?id=ICRP%20Publication%20103
709. O'Connor, R.C., *et al*. Nonsurgical management of benign prostatic hyperplasia in men with bladder calculi. Urology, 2002. 60: 288.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12137828/
710. Lopez, J.R., *et al*. Irrigating solutions in bladder stone dissolution. Drug Intell Clin Pharm, 1987. 21: 872.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3678056/
711. Rattan, K.N., *et al*. Catheterless and drainless open suprapubic cystolithotomy in children: A safe procedure. Pediatric Surgery International, 2006. 22: 255.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16416282/
712. Ullah, S., *et al*. Comparison of open vesicolithotomy and cystolitholapaxy. Pak J Med Sci, 2007. 23: 47.
https://www.researchgate.net/publication/286561704
713. Singh, K.J., *et al*. Comparison of three different endoscopic techniques in management of bladder calculi. Indian J Urol, 2011. 27: 10.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21716932/
714. Ozdemir A.T, *et al*. Randomized comparison of the transurethral use of nephroscope via amplatz sheath with cystoscope in transurethral cystolithotripsy of bladder stones in male patients. J Endourol, 2012. 26: A142. [No abstract available].
715. Ener, K., *et al*. The randomized comparison of two different endoscopic techniques in the management of large bladder stones: Transurethral use of nephroscope or cystoscope? J Endourol, 2009. 23: 1151.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19530944/
716. Wu, J.H., *et al*. Combined usage of Ho:YAG laser with monopolar resectoscope in the treatment of bladder stone and bladder outlet obstruction. Pak J Med Sci, 2014. 30: 908.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25097543/
717. Halis, F., *et al*. The comparison of percutaneous and transurethral cystolithotripsy methods simultaneously performed with Transurethral Resection of Prostate in patients with BPH and bladder stone. Kuwait Med J, 2019. 51: 189.
https://acikerisim.sakarya.edu.tr/handle/20.500.12619/7152
718. Razvi, H.A., *et al*. Management of Vesical Calculi: Comparison of Lithotripsy Devices. J Endourol, 1996. 10: 559.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8972793/
719. Ercil, H., *et al*. Comparison of Ho:Yag laser and pneumatic lithotripsy combined with transurethral prostatectomy in high burden bladder stones with benign prostatic hyperplasia. Asian J Surg, 2016. 39: 238.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25937584/
720. Javanmard, B., *et al*. Surgical Management of Vesical Stones in Children: A Comparison Between Open Cystolithotomy, Percutaneous Cystolithotomy and Transurethral Cystolithotripsy With Holmium-YAG Laser. J Lasers Med Sci, 2018. 9: 183.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30809329/
721. Gangkak, G., *et al*. Pneumatic cystolithotripsy versus holmium:yag laser cystolithotripsy in the treatment of pediatric bladder stones: a prospective randomized study. Pediatric Surgery International, 2016. 32: 609.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26879752/

722. Ali, M., *et al*. Shock wave lithotripsy versus endoscopic cystolitholapaxy in the management of patients presenting with calcular acute urinary retention: a randomised controlled trial. World J Urol, 2019. 37: 879.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30105456/
723. Deswanto, I.A., *et al*. Management of bladder stones: The move towards non-invasive treatment. Med J Indonesia, 2017. 26: 128.
https://mji.ui.ac.id/journal/index.php/mji/article/view/1602
724. Bhatia, V., *et al*. A comparative study of cystolithotripsy and extracorporeal shock wave therapy for bladder stones. Int Urol Nephrol, 1994. 26: 27.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8026920/
725. Rizvi, S.A., *et al*. Management of pediatric urolithiasis in Pakistan: experience with 1,440 children. J Urol, 2003. 169: 634.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12544331/
726. Autorino, R., *et al*. Perioperative Outcomes of Robotic and Laparoscopic Simple Prostatectomy: A European-American Multi-institutional Analysis. Eur Urol, 2015. 68: 86.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25484140/
727. Matei, D.V., *et al*. Robot-assisted simple prostatectomy (RASP): does it make sense? BJU Int, 2012. 110: E972.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22607242/
728. Philippou, P., *et al*. Prospective comparative study of endoscopic management of bladder lithiasis: Is prostate surgery a necessary adjunct? Urology, 2011. 78: 43.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21296391/
729. Guo, R.Q., *et al*. Correlation of benign prostatic obstruction-related complications with clinical outcomes in patients after transurethral resection of the prostate. Kaohsiung J Med Sci, 2017. 33: 144.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28254117/
730. Romero-Otero, J., *et al*. Analysis of Holmium Laser Enucleation of the Prostate in a High-Volume Center: The Impact of Concomitant Holmium Laser Cystolitholapaxy. J Endourol, 2019. 33: 564.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30773913/
731. Tangpaitoon, T., *et al*. Does Cystolitholapaxy at the Time of Holmium Laser Enucleation of the Prostate Affect Outcomes? Urology, 2017. 99: 192.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27637344/
732. Romero-Otero, J., *et al*. Critical analysis of a multicentric experience with holmium laser enucleation of the prostate for benign prostatic hyperplasia: outcomes and complications of 10 years of routine clinical practice. BJU Int, 2020. 126: 177.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32020749/
733. Ord, J., *et al*. Bladder management and risk of bladder stone formation in spinal cord injured patients. J Urol, 2003. 170: 1734.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14532765/
734. Bartel, P., *et al*. Bladder stones in patients with spinal cord injury: a long-term study. Spinal Cord, 2014. 52: 295.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24469146/
735. Chen, H., *et al*. Can bladder irrigation reduce the morbidity of bladder stones in patients with spinal cord injury? Open J Urol, 2015. 5: 42.
https://www.researchgate.net/publication/276500148
736. Awad, S.A., *et al*. Long-term results and complications of augmentation ileocystoplasty for idiopathic urge incontinence in women. British J Urol, 1998. 81: 569.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9598629/
737. Blyth, B., *et al*. Lithogenic properties of enterocystoplasty. J Urol, 1992. 148: 575.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1640525/
738. Flood, H.D., *et al*. Long-term results and complications using augmentation cystoplasty in reconstructive urology. Neurourol Urodyn, 1995. 14: 297.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7581466/
739. Hayashi, Y., *et al*. Review of 86 Patients With Myelodysplasia and Neurogenic Bladder Who Underwent Sigmoidocolocystoplasty and Were Followed More Than 10 Years. J Urol, 2006. 176: 1806.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16945655/
740. Husmann, D.A. Long-term complications following bladder augmentations in patients with spina bifida: Bladder calculi, perforation of the augmented bladder and upper tract deterioration. Transl Androl Urol, 2016. 5: 3.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26904407/

741. Nurse, D.E., *et al*. Stones in enterocystoplasties. British J Urol, 1996. 77: 684.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8689111/
742. Shekarriz, B., *et al*. Surgical complications of bladder augmentation: Comparison between various enterocystoplasties in 133 patients. Urology, 2000. 55: 123.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10654908/
743. Welk, B., *et al*. Population based assessment of enterocystoplasty complications in adults. J Urol, 2012. 188: 464.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22704106/
744. Zhang, H., *et al*. Bladder stone formation after sigmoidocolocystoplasty: Statistical analysis of risk factors. J Pediatr Surg, 2005. 40: 407.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15750938/
745. Szymanski K.M., *et al*. Additional Surgeries after Bladder Augmentation in Patients with Spina Bifida in the 21st Century. J Urol, 2020. 203: 1207.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31951496/
746. DeFoor, W., *et al*. Bladder calculi after augmentation cystoplasty: Risk factors and prevention strategies. J Urol, 2004. 172: 1964.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15540766/
747. Hanna, M.K., *et al*. Challenges in salvaging urinary continence following failed bladder exstrophy repair in a developing country. J Pediatr Urol, 2017. 13: 270.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28262536/
748. Inouye, B.M., *et al*. Urologic complications of major genitourinary reconstruction in the exstrophy-epispadias complex. J Pediatr Urol, 2014. 10: 680.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25082713/
749. Lima, S.V.C., *et al*. Nonsecretory Intestinocystoplasty: A 15-Year Prospective Study of 183 Patients. J Urol, 2008. 179: 1113.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18206934/
750. Metcalfe, P.D., *et al*. What is the Need for Additional Bladder Surgery After Bladder Augmentation in Childhood? J Urol, 2006. 176: 1801.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16945653/
751. Novak, T.E., *et al*. Complications of Complex Lower Urinary Tract Reconstruction in Patients With Neurogenic Versus Nonneurogenic Bladder-Is There a Difference? J Urol, 2008. 180: 2629.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18951557/
752. Surer, I., *et al*. Continent urinary diversion and the exstrophy-epispadias complex. J Urol, 2003. 169: 1102.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12576862/
753. Palmer, L.S., *et al*. Urolithiasis in children following augmentation cystoplasty. J Urol, 1993. 150: 726.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8326634/
754. Kronner, K.M., *et al*. Bladder calculi in the pediatric augmented bladder. J Urol, 1998. 160: 1096.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9719284/
755. Silver, R.I., *et al*. Urolithiasis in the exstrophy-epispadias complex. The J Urol, 1997. 158: 1322.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9258206/
756. Ross, J.P.J., *et al*. Pediatric bladder augmentation - Panacea or Pandora's box? Can Urol Assoc J, 2020. 14: E251.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31977304/
757. Kaefer, M., *et al*. Reservoir calculi: a comparison of reservoirs constructed from stomach and other enteric segments. The J Urol, 1998. 160: 2187.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9817364/
758. Wang, K., *et al*. Complications after sigmoidocolocystoplasty: Review of 100 cases at one institution. J Pediatr Surg, 1999. 34: 1672.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10591568/
759. Wagstaff, K.E., *et al*. Blood and urine analysis in patients with intestinal bladders. British J Urol, 1991. 68: 311.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1913074/
760. Breda, A., *et al*. Percutaneous Cystolithotomy for Calculi in Reconstructed Bladders: Initial UCLA Experience. J Urol, 2010. 183: 1989.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20303534/
761. Kisku, S., *et al*. Bladder calculi in the augmented bladder: A follow-up study of 160 children and adolescents. J Pediatr Urol, 2015. 11: 66.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25819600/

762. Szymanski, K.M., *et al*. Cutting for stone in augmented bladders - What is the risk of recurrence and is it impacted by treatment modality? J Urol, 2014. 191: 1375.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24316089/
763. Schlomer, B.J., *et al*. Cumulative incidence of outcomes and urologic procedures after augmentation cystoplasty. J Pediatr Urol, 2014. 10: 1043.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24766857/
764. Turk, T.M., *et al*. Incidence of urolithiasis in cystectomy patients after intestinal conduit or continent urinary diversion. World J Urol, 1999. 17: 305.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10552149/
765. Knap, M.M., *et al*. Early and late treatment-related morbidity following radical cystectomy. Scandinavian J Urol and Nephrology, 2004. 38: 153.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15204405/
766. Arai, Y., *et al*. Orthotopic ileal neobladder in male patients: Functional outcomes of 66 cases. Int J Urol, 1999. 6: 388.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10466450/
767. Badawy, A.A., *et al*. Orthotopic diversion after cystectomy in women: A single-centre experience with a 10-year follow-up. Arab J Urol, 2011. 9: 267.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26579310/
768. Ji, H., *et al*. Identification and management of emptying failure in male patients with orthotopic neobladders after radical cystectomy for bladder cancer. Urology, 2010. 76: 644.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20573379/
769. Madbouly, K. Large orthotopic reservoir stone burden: Role of open surgery. Urol Ann, 2010. 2: 96.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20981195/
770. Miyake, H., *et al*. Experience with various types of orthotopic neobladder in Japanese men: Long-term follow-up. Urol Int, 2010. 84: 34.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20173366/
771. Moeen, A.M., *et al*. Management of neobladder complications: endoscopy comes first. Scandinavian J Urol, 2017. 51: 146.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28635567/
772. Simon, J., *et al*. Neobladder emptying failure in males: incidence, etiology and therapeutic options. J Urol, 2006. 176: 1468.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16952662/
773. Stein, J.P., *et al*. The orthotopic T pouch ileal neobladder: Experience with 209 patients. J Urol, 2004. 172: 584.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15247737/
774. Miyake, H., *et al*. Orthotopic sigmoid neobladder after radical cystectomy: Assessment of complications, functional outcomes and quality of life in 82 Japanese patients. BJU International, 2010. 106: 412.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19888974/
775. Khalil, F., *et al*. Long-term follow-up after ileocaecal continent cutaneous urinary diversion (Mainz i pouch): A retrospective study of a monocentric experience. Arab J Urol, 2015. 13: 245.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26609442/
776. Marien, T., *et al*. Characterization of Urolithiasis in Patients Following Lower Urinary Tract Reconstruction with Intestinal Segments. J Endourol, 2017. 31: 217.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27936931/
777. Davis, W.B., *et al*. Percutaneous imaging-guided access for the treatment of calculi in continent urinary reservoirs. CardioVasc Intervent Radiol, 2002. 25: 119.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11901429/
778. Paez, E., *et al*. Percutaneous treatment of calculi in reconstructed bladder. J Endourol, 2007. 21: 334.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17444782/
779. La Vecchia, C., *et al*. Genital and urinary tract diseases and bladder cancer. Cancer Res, 1991. 51: 629.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1985779/
780. Chung, S.-D., *et al*. A case-control study on the association between bladder cancer and prior bladder calculus. BMC cancer, 2013. 13: 117.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23497224/
781. Jhamb, M., *et al*. Urinary tract diseases and bladder cancer risk: a case-control study. Cancer Causes Contr, 2007. 18: 839.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17593531/

8. ÇIKAR ÇATIŞMASI

All members of the Urolithiasis Guidelines working panel have provided disclosure statements on all relationships that they have that might be perceived to be a potential source of a conflict of interest. This information is available on the European Association of Urology website: http://uroweb.org/guideline/urolithiasis/. This guidelines document was developed with the financial support of the European Association of Urology. No external sources of funding and support have been involved. The EAU is a non-profit organisation, and funding is limited to administrative assistance and travel and meeting expenses. No honoraria or other reimbursements have been provided.

9. KAYNAKLAR

The format in which to cite the EAU Guidelines will vary depending on the style guide of the journal in which the citation appears. Accordingly, the number of authors or whether, for instance, to include the publisher, location, or an ISBN number may vary.

The compilation of the complete Guidelines should be referenced as:
EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam, 2022. ISBN 978-94-92671-16-5.

If a publisher and/or location is required, include:
EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/

References to individual guidelines should be structured in the following way:
Contributors' names. Title of resource. Publication type. ISBN. Publisher and publisher location, year.

Avrupa Üroloji Derneği (EAU)

Ürolojik Enfeksiyonlar Kılavuzu

G. Bonkat (Chair), R. Bartoletti, F. Bruyère, T. Cai,
S.E. Geerlings, B. Köves, S. Schubert, A. Pilatz,
R. Veeratterapillay, F. Wagenlehner
Guidelines Associates: W. Devlies, J. Horváth,
G. Mantica, T. Mezei, B. Pradere,
Guidelines Office: E.J. Smith

Çeviri: Dr. Salih BÜRLUKKARA
Dr. Mehmet ALTAN

© European Association of Urology 2022

European
Association
of Urology

İÇİNDEKİLER SAYFA

1. GİRİŞ 6
   1.1 Amaç ve Hedefler 6
   1.2 Panel Bileşimi 6
   1.3 Mevcut Yayınlar
   1.4 Yayın Geçmişi

2. METOTLAR 6
   2.1 Giriş 6
   2.2 Gözden geçirme 7

3. KILAVUZ 7
   3.1 Sınıflandırma 7
   3.2 Antimikrobiyal yönetim 8
   3.3 Erişkinlerde asemptomatik bakteriüri 9
      3.3.1 Arka plan 9
      3.3.2 Epidemiyoloji, etyoloji ve patofizyoloji 9
      3.3.3 Tanısal değerlendirme 9
      3.3.4 Kanıt özeti 9
      3.3.5 Hastalık yönetimi 9
         3.3.5.1 Tanımlanmış risk faktörleri olmayan hastalar 9
         3.3.5.2 ABÜ ve tekrarlayan İYE'si olan hastalar, aksi takdirde sağlıklı 9
         3.3.5.3 Hamile kadınlar 10
            3.3.5.3.1 ABÜ tedavisi hamile kadınlarda faydalı mıdır? 10
            3.3.5.3.2 Hamilelikte ABÜ? 10
            3.3.5.3.3 Tek doz ve kısa süreli tedavi 10
         3.3.5.4 Tanımlanmış risk faktörleri olan hastalar 10
            3.3.5.4.1 Diyabet hastalığı 10
            3.3.5.4.2 Menopoz sonrası kadınlarda ABÜ 11
            3.3.5.4.3 Yaşlı bakımevi hastaları 11
            3.3.5.4.4 Böbrek nakli olan hastalar 11
            3.3.5.4.5 Disfonksiyonel ve/veya yeniden yapılandırılmış alt üriner sistemi olan hastalar 11
            3.3.5.4.6 İdrar sondası olan hastalar 11
            3.3.5.4.7 Kateter yerleşimi/değişimi uygulanan ABÜ'lu hastalar 11
            3.3.5.4.8 Bağışıklığı baskılanmış ve ağır hastalığı olan hastalar, kandidürili hastalar 12
         3.3.5.5 Ürolojik cerrahi öncesi 12
         3.3.5.6 Ortopedik cerrahi öncesi 12
         3.3.5.7 Farmakolojik yönetim 12
      3.3.6 Takip 12
      3.3.7 ABÜ yönetimi için kanıt ve tavsiyelerin özeti 12
   3.4 Komplike olmayan sistit 13
      3.4.1 Giriş 13
      3.4.2 Epidemiyoloji, etyoloji ve patofizyoloji 13
      3.4.3 Tanısal değerlendirme 13
         3.4.3.1 Klinik tanı 13
         3.4.3.2 Ayırıcı tanı 13
         3.4.3.3 Laboratuvar değerlendirmesi 13
         3.4.3.4 Komplike olmayan sistitin tanısal değerlendirmesi için kanıt ve tavsiyelerin özeti 13
      3.4.4 Hastalık yönetimi 14
         3.4.4.1 Hamilelikte sistit 14
         3.4.4.2 Erkeklerde sistit 14
         3.4.4.3 Böbrek yetmezliği 15
         3.4.4,4 Komplike olmayan sistitin tanısal değerlendirmesi için kanıt ve tavsiyelerin özeti 15

3.4.5 Takip 15
3.5 Tekrarlayan İYE'ler 16
3.5.1 Giriş 16
3.5.2 Tanısal değerlendirme 16
3.5.3 Hastalık yönetimi ve takibi 16
3.5.3.1 Kanıt Özeti 16
3.5.3.2 Davranış değişiklikleri 16
3.5.3.3 Antimikrobiyal olmayan profilaksi 16
3.5.3.3.1 Hormonal replasman 16
3.5.3.3.2 İmmünoaktif profilaksi 16
3.5.3.3.3 Probiyotiklerle profilaksi (Lactobacillus spp.) 17
3.5.3.3.4 Kızılcık ile profilaksi 17
3.5.3.3.5 D-mannoz ile profilaksi 17
3.5.3.3.6 Endovezikal damlatma 17
3.5.3.3.7 Metenamin hippurat 17
3.5.3.4 rİYE'yi önlemek için antimikrobiyaller 18
3.5.3.4.1 Sürekli düşük doz antimikrobiyal profilaksi ve cinsel ilişki sonrası profilaksi 18
3.5.3.4.2 Kendi kendine teşhis ve kendi kendine tedavi 18
3.5.4 rİYE'lerin tanısal değerlendirmesi ve tedavisi için kanıt ve önerilerin özeti 18
3.6 Komplike olmayan piyelonefrit 19
3.6.1 Tanısal değerlendirme 19
3.6.1.1 Klinik tanı 19
3.6.1.2 Ayırıcı tanı 19
3.6.1.3 Laboratuvar değerlendirmesi 19
3.6.1.4 Görüntüleme 19
3.6.2 Komplike olmayan piyelonefritin tanısal değerlendirmesi için kanıt ve tavsiyelerin özeti 19
3.6.3 Hastalık yönetimi 20
3.6.3.1 Ayakta tedavi 20
3.6.3.2 Yatarak tedavi 20
3.6.3.2.1 Komplike olmayan piyelonefrit tedavisi için kanıt ve tavsiyelerin özeti 20
3.6.4 Takip 21
3.7 Komplike İYE'ler 22
3.7.1 Giriş 22
3.7.2 Tanısal değerlendirme 22
3.7.2.1 Klinik değerlendirme 22
3.7.2.2 İdrar kültürü 22
3.7.3 Mikrobiyoloji (spektrum ve antimikrobiyal direnç) 22
3.7.4 cİYE tedavisinin genel ilkeleri 22
3.7.4.1 Antimikrobiyal seçimi 22
3.7.4.2 Antimikrobiyal tedavi süresi 23
3.7.5 Komplike İYE'lerin tedavisi için kanıt ve tavsiyelerin özeti 23
3.8 Kateterle ilişkili İYE'ler 24
3.8.1 Giriş 24
3.8.2 Epidemiyoloji, etiyoloji ve patofizyoloji 24
3.8.3 Tanısal değerlendirme 24
3.8.3.1 Klinik tanı 24
3.8.3.2 Laboratuvar değerlendirmesi 24
3.8.3.3 CA-İYE'nin tanısal değerlendirmesi için kanıt tablosunun özeti ve öneriler 25
3.8.4 Hastalık yönetimi 25
3.8.4.1 Katerizasyonun sınırlandırılması ve uyun katateterin kesilmesi 25
3.8.4.2 Üretral temizleme ve klorheksidin banyosu 25
3.8.4.3 Kalıcı üretral kateterizasyona alternatifler 25
3.8.4.4 Emprenyeli veya kaplamalı kateterler 25
3.8.4.5 Kateterin çıkarılması veya yerleştirilmesi için antibiyotik profilaksisi 26

3.8.4.6 Aralıklı kendi kendine kateterizasyon (TAK) için antibiyotik profilaksisi 26
3.8.4.7 Şüpheli CAİYE için antimikrobiyal tedavi 26
3.8.4.8 CA-İYE'nin hastalık yönetimi ve önlenmesi için öneriler 27
3.9 Ürosepsis 27
3.9.1 Giriş 27
3.9.2 Epidemiyoloji, etiyoloji ve patofizyoloji 28
3.9.3 Tanısal değerlendirme 28
3.9.4 Fizyoloji ve biyokimyasal belirteçler 28
3.9.4.1 Septik yanıtın belirteçleri olarak sitokinler 28
3.9.4.2 Biyokimyasal belirteçler 28
3.9.5 Hastalık yönetimi 29
3.9.5.1 Önleme 29
3.9.5.1.1 Kanıtlanmış veya muhtemel etkinliğin önleyici tedbirleri 29
3.9.5.1.2 Uygun perioperatif antimikrobiyal profilaksi 29
3.9.5.2 Tedavi 29
3.9.5.2.1 Antimikrobiyal tedavi 29
3.9.5.2.2 Kaynak kontrolü 29
3.9.5.2.3 Ek önlemler 30
3.9.5.3 Ürosepsisin tanı ve tedavisi için kanıt ve önerilerin özeti 30
3.10 Üretrit 31
3.10.1 Giriş 31
3.10.2 Epidemiyoloji, etiyoloji ve patofizyoloji 31
3.10.3 Kanıt özeti 31
3.10.4 Tanısal değerlendirme 31
3.10.5 Hastalık yönetimi 32
3.10.5.1 Gonokoksik üretrit 32
3.10.5.2 Nongonokoksik üretrit 32
3.10.6 Takip 33
3.10.7 Üretritin tanısal değerlendirmesi ve antimikrobiyal tedavisi için kanıt ve önerilerin özeti 33
3.11 Bakteriyel prostatit 34
3.11.1 Giriş 34
3.11.2 Kanıt özeti 35
3.11.3 Epidemiyoloji, etiyoloji ve patogenez 35
3.11.4 Tanısal değerlendirme 35
3.11.4.1 Hikaye ve semptomlar 35
3.11.4.2 Semptom anketleri 36
3.11.4.3 Klinik bulgular 36
3.11.4.4 İdrar kültürleri ve eksprese prostat sekresyonu 36
3.11.4.5 Prostat biyopsisi 36
3.11.4.6 Diğer testler 36
3.11.4.7 Ek araştırmalar 36
3.11.4.7.1 Ejakülat analizi 36
3.11.4.7.2 İlk işeme idrar örneği 36
3.11.4.7.3 Prostat spesifik antijen (PSA) 36
3.11.4.8 Bakteriyel prostatit tanısı için kanıt ve önerilerin özeti 36
3.11.5 Hastalık yönetimi 37
3.11.5.1 Antimikrobiyaller 37
3.11.5.2 Antimikrobiyallerin intraprostatik enjeksiyonu 37
3.11.5.3 Kombine tedaviler 37
3.11.5.4 Drenaj ve cerrahi 37
3.11.5.5 Bakteriyel prostatitin hastalık yönetimi için kanıt ve tavsiyelerin özeti 38
3.11.6 Takip 38
3.12 Akut enfektif epididimit 38
3.12.1 Epidemiyoloji, etiyoloji ve patofizyoloji 38
3.12.2 Tanısal Değerlendirme 39

3.12.3 Hastalık yönetimi 39
3.12.4 Kanıt Özeti 39
3.12.5 Tarama 40
3.12.6 Akut enfektif epididimitin tanı ve tedavisi için kanıt ve önerilerin özeti 40
3.13 Fournier gangreni (perine ve dış genital organların nekrotizan fasiiti) 41
3.13.1 Epidemiyoloji, etiyoloji ve patofizyoloji 41
3.13.2 Tanısal değerlendirme 41
3.13.3 Hastalık yönetimi 41
3.13.4 Kanıt özeti 42
3.13.5 Fournier gangreninin hastalık yönetimi için kanıt ve tavsiyelerin özeti 42
3.14 Erkeklerde Human papilloma virüsünün yönetimi 43
3.14.1 Epidemiyoloji 43
3.14.2 Risk faktörleri 43
3.14.3 Transmisyon 43
3.14.4 Klirens 44
3.14.5 Tanı 44
3.14.6 HPV ile ilgili hastalıkların tedavisi 44
3.14.6.1 Kendi kendine uygulamaya uygun tedaviler 44
3.14.6.2 Doktor tarafından uygulanan tedavi 44
3.14.6.3 Anogenital siğillerin tedavisi için kanıt ve tavsiyelerin özeti 44
3.14.7 HPV prevalansını azaltmak için sünnet 45
3.14.8 Terapötik aşı 45
3.14.9 Profilaktik aşı 45
3.15 Peri-Prosedürel antibiyotik profilaksisi 47
3.15.1 Genel ilkeler 47
3.15.1.1 Enfeksiyöz komplikasyonların tanımı 47
3.15.1.2 Asepsi için antibiyotik dışı önlemler 47
3.15.1.3 Ürolojik prosedürlerden önce bakteriüri tespiti 47
3.15.1.4 Uygun ajan seçimi 47
3.15.2 Özel prosedürler ve kanıt sorusu 47
3.15.2.1 Ürodinami 47
3.15.2.2 Sistoskopi 48
3.15.2.3 Üriner taş tedavisi için müdahaleler 48
3.15.2.3.1 Ekstrakorporal şok dalgası litotripsi 48
3.15.2.3.2 Üreteroskopi 48
3.15.2.3.3 Perkütan nefrolitotomi (PNL) 49
3.15.2.4 Prostatın transüretral rezeksiyonu 49
3.15.2.5 Mesanenin transüretral rezeksiyonu 49
3.15.2.6 Midüretral askılar 49
3.15.2.7 Böbrek tümörü ablasyonu 49
3.15.2.8 Prostat biyopsisi 50
3.15.2.8.1 Transperineal prostat biyopsisi 50
3.15.2.8.2 Transrektal prostat biyopsisi 50
3.15.3 Peri-prosedürel antibiyotik profilaksisi için kanıt ve tavsiyelerin özeti 50

4. KAYNAKLAR 53

5. ÇIKAR ÇATIŞMASI 77

6. ATIF BİLGİLERİ 77

1. GİRİŞ

1.1 Amaç ve hedefler

Avrupa Üroloji Derneği (EAU) Ürolojik Enfeksiyon Kılavuzları Paneli, tıp uzmanlarına idrar yolu enfeksiyonları (İYE) ve erkek aksesuar bezi enfeksiyonlarının önlenmesi ve tedavisi için kanıta dayalı bilgiler ve öneriler sağlamak için bu klinik kılavuzları derlemiştir. Bu kılavuzlar ayrıca enfeksiyon kontrolü ve antimikrobiyal yönetimin önemli halk sağlığı yönlerini ele almayı amaçlamaktadır. Pediatrik ürolojik enfeksiyonları [1] ve nörolojik üriner sistem disfonksiyonu olan hastalardaki [2] enfeksiyonları ele alan ayrı EAU kılavuz belgeleri mevcuttur.

Klinik kılavuzların uzmanlara sunulan en iyi kanıtları sunduğu vurgulanmalıdır. Ancak, aşağıdaki kılavuz tavsiyeleri mutlaka en iyi sonucu vermeyebilir. Kılavuzlar, bireysel hastalar için tedavi kararları verirken asla klinik uzmanlığın yerini alamaz, bunun yerine kararlara odaklanmaya yardımcı olur ayrıca kişisel değerleri ve tercihleri/hastaların bireysel koşullarını da hesaba katar. Yönergeler zorunlu değildir ve yasal bir bakım standardı olma iddiasında değildir.

1.2 Panel bileşimi

EAU Ürolojik Enfeksiyon Kılavuzları Paneli, bu alanda özel uzmanlığa sahip çok disiplinli bir ürolog grubundan, bir enfeksiyon hastalıkları uzmanından ve bir klinik mikrobiyologdan oluşur. Bu belgenin hazırlanmasında yer alan tüm uzmanlar, EAU web sitesi Uroweb'de görüntülenebilen potansiyel çıkar çatışması beyanları sunmuştur: http://uroweb.org/guideline/urological-infections/.

1.3 Mevcut yayınlar

Hızlı bir başvuru belgesi olan Cep Kılavuzları, basılı olarak ve iOS ve Android cihazlar için bir uygulama olarak mevcuttur. Bunlar, tam metin versiyonu ile birlikte danışma gerektirebilecek kısaltılmış versiyonlardır. Tüm belgelere EAU web sitesi Uroweb üzerinden erişilebilir: http://uroweb.org/guideline/urological-infections/.

1.4 Yayın geçmişi

Ürolojik Enfeksiyonlar Kılavuzları ilk olarak 2001'de yayınlandı. Bu 2022 belgesi, 2021 yayınının sınırlı bir güncellemesini sunar.

2. YÖNTEMLER

2.1 Giriş

2022 Ürolojik Enfeksiyonlar Rehberi için, 3.5 Tekrarlayan İYE, 3.12 Akut Enfektif Epididimit ve 3.15 Girişim Öncesi Antibiyotik Profilaksisi bölümleri için literatürün yapılandırılmış bir değerlendirmesi yoluyla yeni ve ilgili kanıtlar belirlendi, derlendi ve değerlendirildi. Bu bölümleri kapsayan geniş ve kapsamlı literatür taraması yapılmıştır. Aranan veritabanları Medline, EMBASE ve Cochrane Kütüphanelerini içeriyordu. Kapsanan zaman dilimleri ve her bölüm için belirlenen ve alaka açısından taranan kayıtların sayısı şunlardı:

Bölüm	Kayıt Sayısı	Tarama Zaman Aralığı
3.5 Tekrarlayan İYE	3,583	Limit yok cut-off 31st May 2021
3.12 Akut Enfektif Epididimit	263	Ocak 2017 – 31st May 2021
3.15 Girişim Öncesi Antibiyotik Profilaksisi	927	Ocak 2017 – 31st May 2021

Ayrıntılı arama stratejileri çevrimiçi olarak mevcuttur: http://uroweb.org/guideline/urological-infections/?type= appendices-publications.

EAU Kılavuzlarının 2022 baskısı, modifiye bir GRADE metodolojisini kullanır [3]. Kılavuzdaki her bir tavsiye için, aşağıdakiler gibi bir dizi temel unsuru ele alan bir çevrimiçi güç derecelendirme formu vardır:

1. Tavsiye için var olan kanıtların genel kalitesi, bu metinde kullanılan referanslar, Oxford Kanıta Dayalı Tıp Kanıt Düzeyleri Merkezi'nden değiştirilmiş bir sınıflandırma sistemine göre derecelendirilir [4];
2. Etkinin büyüklüğü (bireysel veya birleşik etkiler);
3. Sonuçların kesinliği (kesinlik, tutarlılık, heterojenlik ve diğer istatistiksel veya çalışmayla ilgili faktörler);
4. İstenen ve istenmeyen sonuçlar arasındaki denge;
5. Hasta değerlerinin ve tercihlerinin müdahale üzerindeki etkisi;
6. Bu Hasta değerlerinin ve tercihlerinin kesinliği.

Bu temel unsurlar, panellerin her bir tavsiyenin güç derecesini tanımlamak için kullandığı temeldir. Her bir tavsiyenin gücü, "güçlü" veya "zayıf" sözcükleri ile temsil edilir [5]. Her önerinin gücü, alternatif yönetim stratejilerinin arzu edilen ve istenmeyen sonuçları, kanıtların kalitesi (tahminlerin kesinliği dahil) ve hasta değerleri ve tercihlerinin doğası ve değişkenliği arasındaki denge ile belirlenir.

Ek bilgiler bu baskının genel Metodoloji bölümünde ve EAU web sitesinde bulunabilir; http://www.uroweb.org/guideline/. EAU Yönergelerini destekleyen derneklerin bir listesi de yukarıdaki adresten çevrimiçi olarak görüntülenebilir.

2.2 Gözden Geçirme

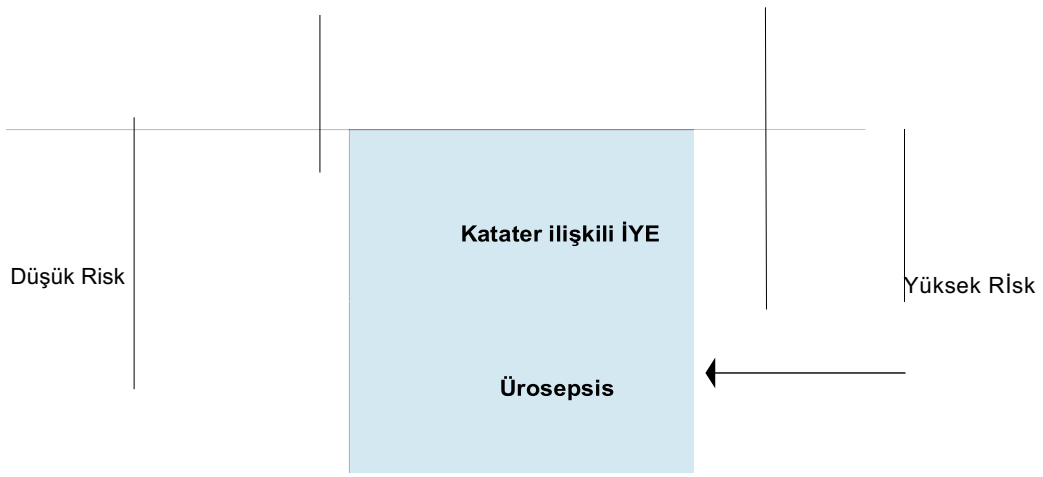
Bu belge, 2019'da yayınlanmadan önce bağımsız hakem incelemesine tabi tutulmuştur.

3. KILAVUZ

3.1 Sınıflandırma

İYE'nin farklı sınıflandırma sistemleri mevcuttur. En yaygın olarak kullanılanlar, Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) [6], Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) [7], Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (ESCMID) [8] tarafından geliştirilenlerdir. ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) [9, 10]. Mevcut İYE kılavuzları, birtakım modifikasyonlarla birlikte sıklıkla komplike olmayan ve komplike İYE kavramını kullanır (Şekil 1). 2011 yılında EAU Üroloji Bölümü, İYE'nin kliniğine, İYE'nin anatomik seviyesine, enfeksiyonun ciddiyetine, risk faktörlerinin sınıflandırılmasına ve uygun antimikrobiyal tedavinin mevcudiyetine dayanan ORENUC sınıflandırma sistemini önerdi. 11].

Şekil 1: Komplike olmayan ve komplike İYE kavramı



EAU Ürolojik Enfeksiyonlar Kılavuzunda aşağıdaki İYE sınıflandırması benimsenmiştir:

İYE Sınıflandırması	
Komplike Olmayan İYE	Akut, sporadik veya tekrarlayan alt (komplike olmayan sistit) ve/veya üst (komplike olmayan piyelonefrit) İYE, idrar yolunda bilinen ilgili anatomik ve fonksiyonel anormallikleri veya komorbiditeleri olmayan hamile olmayan kadınlarla sınırlıdır.
Komplike İYE	Komplike olmayan olarak tanımlanmayan tüm İYE'ler. Daha dar anlamda komplike bir seyir gösterme ihtimali olan hastadaki İYE'ler: tüm erkekler, hamile kadınlar, idrar yolunda ilgili anatomik veya fonksiyonel anormallikleri olan hastalar, kalıcı üriner kateterler, böbrek hastalıkları ve/veya diğer eşlik eden bağışıklık sistemi baskılayıcı hastalıkları olan hastalar. Örnek; Diyabet hastalığı.
Tekrarlayan İYE	Komplike olmayan ve/veya komplike olan; Son altı ayda en az iki kez İYE veya yılda 3 kez İYE nükseleridir.
Katater ilişkili İYE	Kateterle ilişkili üriner sistem enfeksiyonu, mevcut üriner sistem kateterizasyonu olan veya son 48 saat içinde kateteri olan bir kişide meydana gelen İYE'leri ifade eder.
Ürosepsis	Ürosepsis, üriner sistem ve/veya erkek genital organlarından kaynaklanan enfeksiyona karşı düzensiz konak yanıtının neden olduğu yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonu olarak tanımlanır [12].

3.2 Antimikrobiyal Yönetim

Antibiyotik kullanımının hastalara faydaları açık olsa da, aşırı kullanım ve yanlış kullanım, halk sağlığı için ciddi bir tehdit olan üropatojenik bakteriler arasında artan direnç sorununa neden olmuştur [13, 14]. Acil servislerde reçete edilen antibiyotiklerin %20-50'si ya gereksizdir ya da uygunsuzdur [15]. Buna karşılık, dünya çapında bir girişim, Antimikrobiyal Yönetim programlarını sağlık hizmetlerine dahil etmeyi amaçlamaktadır [16]. Antimikrobiyal Yönetim, Clostridium difficile dahil sağlık bakımıyla ilişkili enfeksiyonlar, toksisite, virulan organizmaların seçimi ve dirençli bakteri suşlarının ortaya çıkması gibi antimikrobiyal kullanımın istenmeyen sonuçlarını en aza indirirken, klinik sonuçları optimize etmeyi ve uygun maliyetli tedavi sağlamayı amaçlar [17].

Yönetim programlarının iki ana eylem grubu vardır. İlk grup, kılavuzlara uygun hasta düzeyinde önerilen bakımın kullanılmasını zorunlu kılar. İkinci grup, zorunlu rehberliğe bağlı kalmayı sağlamak için gerekli stratejileri tanımlar. Bunlar, eğitim ve geri bildirim gibi ikna edici eylemleri ve yerel formülerlerle bağlantılı kullanılabilirliği kısıtlamayı içerir. 2017'de güncellenen, hastanede yatan hastalar için antibiyotik reçeteleme uygulamalarını iyileştirmeye yönelik müdahalelerin etkinliğine ilişkin bir Cochrane incelemesi, bu tür müdahalelerin antibiyotik politikasına uyumu artırmada etkili olduğuna ve antibiyotik tedavi süresinin azalmasını sağladığı ve ayrıca hastanede kalış süresini kısaltabileceğine dair yüksek kesinlikte kanıtlar bulmuştur. İnceleme, antibiyotik kullanımının azalmasının mortaliteyi artırdığına dair hiçbir kanıt bulamamıştır [18].

Antimikrobiyal yönetim programlarının önemli bileşenleri şunlardır [19]:

- Antimikrobiyal ajanların en iyi şekilde kullanılması konusunda personelin düzenli eğitimi;
- Yerel, ulusal veya uluslararası yönergelere bağlılık;
- Düzenli hasta takibi ve enfeksiyon hastalıkları uzmanı ve klinik mikrobiyologlarla konsültasyon;
- Uyum ve tedavi sonuçlarının denetimi;
- Performansları ve yerel patojen direnç profilleri hakkında reçete yazanlara düzenli geri bildirim verilmesi

Sağlık kurumlarında çeşitli Antimikrobiyal Yönetim müdahalelerinin etkinliğine ilişkin kanıtların 2016 sistematik incelemesi, dokuz yönetim hedefine ilişkin 145 çalışma belirledi. Kısıtlı antibiyotik seçiminin kullanılması ve de-eskalasyon, intravenöz ile oral geçiş, terapötik ilaç izleme ve yatak başı konsültasyonu dahil rehber odaklı ampirik tedavi, mortalitede %35 (%95 GA %20-46) rölatif risk azalması ile sonuçlandı. De-eskalasyon kullanımı (daha dar spektrumlu bir ajana uyarlama), mortalite için %56'lık bir rölatif risk azalması (%95 GA %34-70) gösterdi [20].

Lokal girişimleri ve denetimi kolaylaştırmak için hastanede yatan komplike İYE'li hastaların tedavisinde antibiyotik kullanımının kalitesine ilişkin bir dizi geçerli, güvenilir ve uygulanabilir belirteç geliştirilmiştir [21]. Bu belirteçlerin Hollanda'da kullanımının hastanede kalış süresini kısalttığı görülmştür [22]. Nisan 2014'ten [20] Şubat 2017'ye kadar Pubmed'in bir literatür taraması, İYE'ler için yönetim programlarıyla ilgili başka rando-

mize kontrollü çalışma (RKÇ) tespit etmedi. Üroloji hastalarında Yönetim programlarının etkinliğini gösteren yüksek düzeyde kanıt sağlayacak çalışmalara acilen ihtiyaç vardır.

3.3 Erişkinlerde asemptomatik bakteriüri

3.3.1 ***Arka Plan***

Asemptomatik bir bireyde üriner bakteri üremesi (asemptomatik bakteriüri - ABÜ) yaygındır ve ortak kolonizasyona karşılık gelir [23]. Klinik çalışmalar, ABÜ'nun süperenfekte semptomatik İYE'ye karşı koruma sağlayabileceğini göstermiştir, bu nedenle ABÜ tedavisi, antimikrobiyal direnci seçme ve potansiyel olarak koruyucu bir ABÜ suşunu yok etme riskinden kaçınmak için yalnızca hasta için kanıtlanmış yararı olan durumlarda yapılmalıdır [24,25]. Bu bölümün amacı, ABÜ'nün ne zaman tedavi edilip edilmemesi gerektiğine karar verme konusunda klinisyene destek olmaktır.

3.3.2 ***Epidemiyoloji, etiyoloji ve patofizyoloji***

Asemptomatik bakteriüri, sağlıklı premenopozal kadınların yaklaşık %1-5'inde görülür. Bu oran sağlıklı yaşlı kadın ve erkeklerde %4-19'a, diyabetli hastalarda %0.7-27'ye, gebe kadınlarda %2-10'a, yaşlı popülasyonlarda %15-50'ye ve omurilik yaralanmalı hastalarda %23-89'a yükselmektedir [26]. Genç erkeklerde asemptomatik bakteriüri nadirdir, ancak tespit edildiğinde kronik bakteriyel prostatit düşünülmelidir. ABÜ'deki bakteri spektrumu, risk faktörlerinin varlığına bağlı olarak komplike olmayan veya komplike İYE'lerde bulunan türlere benzer (bkz. bölüm 3.4 ve 3.7).

3.3.3 ***Tanısal değerlendirme***

İdrar yolu semptomları olmayan bir bireyde asemptomatik bakteriüri, kadınlarda art arda iki numunede [27] ve erkeklerde tek bir numunede [28] > 10^5 cfu/mL bakteri üremesi gösteren orta akım idrar numunesi ile tanımlanır. Kateter ile alınmış tek bir numunede bakteri üremesinin 10^2 cfu/mL olması hem erkeklerde hem de kadınlarda gerçek bakteriüri olarak kabul edilir.[26, 29]. Sistoskopi ve/veya üst üriner sistemin görüntülenmesi, tıbbi öyküde aksi belirtilmedikçe zorunlu değildir. Proteus mirabilis gibi, üreaz üreten bakteriler saptanırsa, idrar yolunda taş oluşumu dışlanmalıdır [30]. Erkeklerde prostat hastalıkları olasılığını araştırmak için parmakla rektal muayene (PRM) yapılmalıdır (bkz. bölüm 3.11).

3.3.4 ***Kanıt özeti***

Ocak 2000'den Kasım 2016'ya kadar sistematik bir literatür taraması, 224'ü tam metin incelemesi için seçilen ve 50'si dahil edilen 3.582 başlık belirledi [31]. Gebeliğin alt grupları için, ürolojik ameliyatlardan önce, menopoz sonrası kadınlar ve yaşlı bakımevi hastaları için sadece üzerinde bir meta-analizin yapıldığı RKÇ'lerden elde edilen veriler dahil edilmiştir [31]. Diğer alt gruplar için RKÇ olmayanlar da metaanalize dahil edildi [31]. Bağışıklığı baskılanmış hastalar; kandidürili hastalar; disfonksiyonel veya opere edilmiş alt üriner sistemi olan hastalar ve kalıcı kateterleri hastalar sistematik inceleme kapsamına alınmadı. Bu gruplar için kılavuz, yapılandırılmış bir literatür taraması kullanılarak güncellendi. Ele alınan kanıt sorusu şuydu: Asemptomatik bakteriürisi olan kişiler için en etkili tedavi nedir?

3.3.5 ***Hastalık yönetimi***

3.3.5.1 Tanımlanmış risk faktörleri olmayan hastalar

Asemptomatik bakteriüri böbrek hastalığına veya hasara neden olmaz [32]. Yalnızca bir prospektif, randomize olmayan çalışmada ABÜ tedavisinin erişkin, diyabetik ve hamile olmayan kadınlarda etkisi araştırıldı [33] ve semptomatik İYE oranında bir fark bulunmadı. Ayrıca, ABÜ tedavisinin çoğu yüksek riskli hasta alt grubunda gereksiz olduğu kanıtlandığından, bu alt grupların sonuçlarının tanımlanmış risk faktörleri olmayan hastalara da uygulanabileceği konusunda panelde fikir birliği vardır. Bu nedenle risk faktörü olmayan hastalarda ABÜ taraması ve tedavisi önerilmemektedir.

3.3.5.2 ABÜ ve tekrarlayan İYE'si olan hastalar, bunun dışında sağlıklı

Bir RKÇ, tanımlanmış risk faktörleri olmaksızın tekrarlayan semptomatik İYE olan kadın hastalarda ABÜ tedavisinin etkisini araştırdı [25] ve ABÜ tedavisinin, tedavi edilmeyen hastalara kıyasla sonraki semptomatik İYE epizodu riskini artırdığını gösterdi (RR 0.28, %95). CI 0.21 ila 0.38; n=673). Spontan gelişen ABÜ'nün bu koruyucu etkisi, tekrarlayan semptomatik İYE'li kadın hastalarda profilaksinin bir parçası olarak değerlendirilebilir; bu nedenle ABÜ tedavisi önerilmez.

3.3.5.3 Gebe kadın

3.3.5.3.1 ABÜ tedavisi gebe kadınlarda faydalı mıdır?

ABÜ'nun antibiyotik tedavilerini plasebo kontrolleri ile veya tedavi uygulanmayan [34-45], farklı antibiyotik dozları ve rejimleri ile karşılaştıran on iki RKÇ belirlendi, çalışmaların on tanesi 1988'den önce ve biri 2015'te yayınlanmıştı. Semptomatik İYE oranı hakkında on bir RKÇ (n = 2,002) bildirilmiştir [34, 36-44, 46].Bu çalışmalarda antibiyotik tedavisi, plaseboya veya tedavi uygulanmamasına kıyasla semptomatik İYE sayısını önemli ölçüde azalttı (ortalama RR 0,22, %95 GA 0,12 ila 0,40).

Altı RKÇ bakteriürinin düzelmesini bildirmiştir [34-36, 38, 41, 43]. Plaseboya kıyasla bakteriürinin çözülmesinde antibiyotik tedavisi etkiliydi (ortalama RR 2.99, %95 GA 1.65 ila 5.39; n=716). Sekiz RKÇ düşük doğum ağırlığı oranınında artış bildirmiştir [34, 36-39, 42, 45, 46]. Antibiyotik tedavisi, plaseboya veya tedavi uygulanmamasına kıyasla daha az düşük doğum ağırlığı oranları ile ilişkilendirilmiştir (ortalama RR 0,58, %95 GA 0,36 ila 0,94; n=1,689). Dört RKÇ erken doğum oranı hakkında rapor verdi [42, 43, 45, 46]. Antibiyotik tedavisi, plaseboya veya tedavi uygulanmamasına kıyasla daha düşük erken doğum oranları ile ilişkilendirildi (ortalama RR 0,34, %95 GA 0,18 ila 0,66; n=854).

Antibiyotik tedavisinin faydalı maternal ve fetal etkilerine dayanarak hamile kadınlar ABÜ için taranmalı ve tedavi edilmelidir. Ancak panel, mevcut çalışmaların çoğunun düşük metodolojik kaliteye sahip olduğunu ve 60'lardan 80'lere kadar olduğunu vurgulamak ister. Tanı ve tedavi protokolleri ile tıbbi hizmetlere erişilebilirlik o zamandan beri önemli ölçüde değişti; bu nedenle, bu öneri için kanıt kalitesi düşüktür. Daha yüksek metodolojik kaliteye sahip daha yeni bir çalışmada, antibiyotik tedavisinin faydalı etkileri o kadar belirgin değildir [46]. Bu nedenle, hamile kadınlar için ulusal tavsiyelere başvurulması tavsiye edilir.

3.3.5.3.2 Gebelikte ABÜ tedavisi için hangi tedavi süresi uygulanmalıdır?

ABÜ'lü gebe kadınlarda farklı antibiyotik tedavilerinin etkinliğini karşılaştıran on altı RKÇ belirlendi [47-62]. Çalışmalar anlamlı derecede heterojendi. Çalışmalar, farklı antibiyotik rejimlerini veya aynı antibiyotik rejimlerini farklı sürelerle karşılaştırdı Tedavi süresi, tek dozdan sürekli tedaviye (doğuma kadar) kadar değişmekteydi. Pratik olarak, Widmer ve ark. tarafından daha önce yayınlanan Cochrane incelemesinde kullanılan gruplama stratejisi, bazı değişikliklerle benimsenmiştir [63]. Karşılaştırma için aşağıdaki tedavi grupları kullanıldı:

1. tek doz (tek gün);
2. kısa dönem (2-7 gün);
3. uzun dönem (8-14 gün);
4. sürekli (doğuma kadar).

Dokuz çalışma tek dozu kısa süreli tedaviyle karşılaştırdı [48, 52, 53, 57-62], bir çalışma tek dozu uzun süreli tedaviyle karşılaştırdı [56] ve bir çalışma uzun süreli tedaviyi sürekli tedaviyle karşılaştırdı [49]. Mevcut uygulamada uzun süreli ve sürekli antibiyotik tedavisi kullanılmadığından, sadece tek doz ile standart kısa süreli tedaviyi karşılaştıran çalışmalar sunulmaktadır.

3.3.5.3.2.1 Tek doz ve kısa süreli tedavi

Üç RKÇ, iki süre arasında anlamlı bir fark olmaksızın semptomatik İYE oranı [52, 61, 62] bildirmiştir (ortalama RR 1.07, %95 GA 0.47 ila 2.47; n=891). Dokuz RKÇ, iki süre arasında anlamlı bir fark olmaksızın ABÜ oranı [48, 52, 53, 57-62] bildirmiştir (ortalama RR 0.97, %95 GA 0.89 ila 1.07; n=1.268). Tedavilerin yan etki oranı hakkında altı RKÇ bildirilmiştir [48, 52, 57, 58, 60, 61]. Tek doz tedavisi, kısa süreli tedaviye kıyasla önemli ölçüde daha az yan etki ile ilişkilendirilmiştir (ortalama RR 0,40, %95 GA 0,22 ila 0,72; n=458). , üç RKÇ, iki süre arasında anlamlı bir fark oluşturmayan erken doğum oranı [52, 54, 62] bildirmiştir (ortalama RR 1.16, %95 GA 0.75 ila 1.78; n=814). Bir RKÇ [62] kısa süreli tedaviye kıyasla tek doz tedavide anlamlı derecede daha fazla düşük doğum ağırlıklı doğum oranı bildirdi. (ortalama RR 1.65, %95 GA 1.06 ila 2.57; n=714).

Veri analizine göre, tek doz tedavi, önemli ölçüde daha düşük yan etki oranıyla, ancak önemli ölçüde daha yüksek bir düşük doğum ağırlığı oranıyla ilişkilendirildi. Bu nedenle gebelikte ABÜ tedavisi için standart kısa süreli tedavi uygulanmalıdır; ancak, bu tavsiyeyi destekleyen bilimsel kanıtların genel kalitesinin düşük olduğu vurgulanmalıdır.

3.3.5.4 Tanımlanmış risk faktörleri olan hastalar

3.3.5.4.1 Diyabet hastalığı

Diyabet, kan şekeri iyi regüle olduğunda bile, daha yüksek ABÜ sıklığıyla ilişkili olarak bildirilmektedir [64]. Bir RKÇ, ABÜ'nun eradike edilmesinin, diyabetes mellituslu hastalarda semptomatik İYE ve enfeksiyöz komplikasyon riskini azaltmadığını göstermiştir. İlk semptomatik atağa kadar geçen süre her iki grupta benzerdi;

ayrıca, tedavi edilmeyen ABÜ, diyabetik nefropati ile korelasyon göstermiyordu [65]. Bu nedenle, kan şekeri iyi regüle olan diyabette ABÜ'nün taranması ve tedavisi önerilmemektedir. Bununla birlikte; kötü kontrollü diyabet, semptomatik İYE ve enfeksiyöz komplikasyonlar için bir risk faktörüdür.

3.3.5.4.2 Menopoz sonrası kadınlarda ABÜ

Yaşlı kadınlarda ABÜ insidansı artmıştır [66]. Dört RKÇ, menopoz sonrası kadın popülasyonunda, farklı antibiyotik dozları ve rejimleri ile ABÜ'nün antibiyotik tedavisini plasebo kontrolleri veya tedavi uygulanmaması ile karşılaştırdı [67-70]. Bu çalışmalardaki kadınlar çoğunlukla huzurevi sakinleriydi ve bu da bu analizin sonuçlarını önyargılı hale getirebilir. Sonuçlar antibiyotik tedavisinin önemli bir faydası olmadığını göstermekle beraber semptomatik İYE oranı (ortalama RR 0,71, %95 GA 0,49 ila 1,05; n=208) ve bakteriüri rezolüsyonu (ortalama RR 1,28, %95 GA 0,50 ila 3,24; n=203) hakkında üç RKÇ bildirilmiştir [52, 61 , 62]. Bu nedenle menopoz sonrası kadınlarda ABÜ tedavi gerektirmez ve menopoz öncesi kadınlarda olduğu gibi yönetilmelidir.

3.3.5.4.3 Yaşlı bakımevi hastaları

Yaşlı bakımevi hastalarında ABÜ oranı %15-50'dir [71]. ABÜ'nün semptomatik İYE'den ayırıcı tanısı, birden fazla hastalığı olan ve mental olarak kötü durumda olan hastalarda zordur ve muhtemelen gereksiz antibiyotik tedavisinin bir nedenidir [72, 73]. Yedi RKÇ, ABÜ'nün antibiyotik tedavisini, farklı antibiyotik dozları ve rejimleri ile yaşlı hastalarda plasebo kontrolleri veya tedavi uygulanmaması ile karşılaştırdı [67-70, 74-76].

Semptomatik İYE oranı hakkında üç RKÇ bildirilmiştir [67, 69, 74]. Antibiyotik tedavisi, plaseboya veya tedavi uygulanmamasına kıyasla semptomatik İYE oranını azaltmada önemli ölçüde faydalı değildi (ortalama RR 0.68, %95 GA 0.46 ila 1.00; n=210). Altı RKÇ bakteriürinin düzelmesini bildirmiştir [67, 69, 70, 74-76]. ABÜ'nün rezolüsyonunda plaseboya kıyasla antibiyotik tedavisinin yararı yoktu (ortalama RR 1.33, %95 GA 0.63 ila 2.79; n=328). Bir RKÇ, bu hasta grubunda ABÜ eradikasyonundan önce ve sonra inkontinans oranlarını karşılaştırdı ve antibiyotik tedavisinin hiçbir etkisi bulamadı [77]. Bu nedenle bu hasta grubunda ABÜ taraması ve tedavisi önerilmemektedir.

3.3.5.4.4 Böbrek nakli olan hastalar

İki RKÇ ve iki retrospektif çalışma, böbrek nakli hastalarında antibiyotik tedavisinin etkisini tedavi görmeme ile karşılaştırdı [78-81]. İki RKÇ'nin meta-analizinde, semptomatik İYE'lerin azaltılması açısından antibiyotik tedavisi faydalı bulunmadı.) (RR 0.86, %95 CI 0.51 ila 1.45; n=200). İki retrospektif çalışma aynı sonuca ulaştı. Ayrıca, 24 aya kadar olan uzun süreli takip sırasında ABÜ klirensi, greft kaybı veya böbrek fonksiyonundaki değişiklik oranında anlamlı bir fark yoktu [78-81]. Bu nedenle böbrek nakli alıcılarında ABÜ tedavisi önerilmemektedir.

3.3.5.4.5 Disfonksiyonel ve/veya yeniden yapılandırılmış alt üriner sistemi olan hastalar

Alt üriner sistem disfonksiyonu (AÜSD) olan hastalar (örn. multipl skleroza bağlı nörojenik mesane hastaları, omurilik yaralanması hastaları, mesane boşalması tam olmayan hastalar, neo-mesane ve ileosistoplastisi olan hastalar, temiz aralıklı kateterizasyon (TAK) kullanan ve ileal konduit, ortotopik mesane ve kontinan rezervuarları olan hastalar) sıklıkla kolonize olurlar [82, 83]. Çalışmalar, bu hasta gruplarında ABÜ tedavisinde hiçbir fayda göstermemiştir [84, 85]. Ayrıca, kendiliğinden ABÜ geliştirmeyen AÜSD hastalarında, bir ABÜ suşu (Escherichia coli 83972) ile kasıtlı kolonizasyon, semptomatik nükslere karşı koruyucu bir etki göstermiştir [84, 85]. Bu hasta gruplarında ABÜ taraması ve tedavisi bu nedenle önerilmez. Bu hasta grupları tekrarlayan semptomatik İYE geliştirirse (bkz. bölüm 3.5), spontan gelişen ABÜ'nün düşük İYE'ye karşı potansiyel koruyucu etkisi herhangi bir tedaviden önce düşünülmelidir.

3.3.5.4.6 Üriner kateteri bulunan hastalar

Kalıcı veya suprapubik kateterleri ve nefrostomisi olan hastalar, antibiyotik tedavisinden fayda görmeksizin, her zaman ABÜ taşıyıcıları haline gelir [86]. Bu, ABÜ'lü ve kalıcı üreteral stentli hastalar için de geçerlidir [87]. Kateterle ilişkili bakteriürinin rutin tedavisi önerilmez. Ayrıntılı öneriler için bölüm 3.8'e bakın.

3.3.5.4.7 Kateter takılması/değişimi uygulanan ABÜ'lü hastalar

Kalıcı üretral kateterlerin komplikasyonsuz takılması/değiştirilmesi yapılan hastalarda ABÜ bir risk faktörü olarak kabul edilmez ve taranmamalı veya tedavi edilmemelidir [88]. Nefrostomi takılmasına/değiştirilmesine ve kalıcı üreteral stentleri olan hastalarda ABÜ, enfeksiyöz komplikasyonlar için bir risk faktörü olarak kabul edilir [89]; bu nedenle işlem öncesi tarama ve tedavi önerilir.

3.3.5.4.8 Bağışıklığı baskılanmış ve ağır hastalığı olan hastalar, kandidürili hastalar
Bu hasta grupları ayrı ayrı ele alınmalı ve ABÜ'nün taranması ve tedavisinin yararı her durumda gözden geçirilmelidir. Asemptomatik kandidürisi olan hastalarda, zorunlu olmamakla birlikte, altta yatan bir bozukluk olabilir. Asemptomatik kandidürinin tedavisi önerilmez [90].

3.3.5.5 Ürolojik cerrahi öncesi
Üriner sisteme girmeyen tanı ve tedavi işlemlerinde ABÜ genellikle bir risk faktörü olarak değerlendirilmez; tarama ve tedavi gerekli görülmez. Öte yandan özellikle endoskopik ürolojik cerrahide üriner trakta girip mukoza defekti oluşturan işlemlerde bakteriüri kesin bir risk faktörüdür.

İki RKÇ [91, 92] ve iki prospektif randomize olmayan çalışma [93, 94] antibiyotik tedavisinin etkisini transüretral prostat veya mesane tümörü rezeksiyonlarından önce tedavi verilmemesiyle karşılaştırdı. Antibiyotik tedavisi, iki RKÇ'nin meta-analizinde tedavi uygulanmamasına kıyasla ameliyat sonrası semptomatik İYE sayısını önemli ölçüde azalttı (ortalama RR 0,20, %95 GA 0,05 ila 0,86; n=167). Ameliyat sonrası ateş ve septisemi oranları, antibiyotik tedavisi durumunda, iki RKÇ'de tedavi uygulanmamasına kıyasla önemli ölçüde daha düşüktü. Elektif endoskopik ürolojik ameliyatlar geçiren omurilik yaralanması olan hastaları içeren bir RKÇ'de, ABÜ'nün tek doz veya üç ila beş günlük kısa süreli ameliyat öncesi antibiyotik tedavisi arasında ameliyat sonrası İYE oranlarında anlamlı bir fark bulunmadı? [95].

Bu nedenle bu tür müdahalelerden önce idrar kültürü alınmalıdır ve ABÜ durumunda ameliyat öncesi tedavi önerilir.

3.3.5.6 Ortopedik cerrahi öncesi
ABÜ tedavisini ortopedik cerrahi (kalça artroplastisi/hemiartroplastisi veya total diz artroplastisi) öncesi tedavi olmaksızın karşılaştıran bir RKÇ (n=471) ve birçok merkezli kohort çalışması (n=303) tanımlandı [96, 97]. Çalışmaların hiçbirinde antibiyotik tedavisinin protez eklem enfeksiyonu açısından yararlı bir etkisi gösterilmedi (sırasıyla %3,8'e karşı %0 ve %3,9'a karşı %4,7). Kohort çalışması, ameliyat sonrası semptomatik İYE oranında anlamlı bir fark olmadığını bildirdi (%0,65'e karşı %2,7) [97]. Bu nedenle artroplasti ameliyatından önce bakteriüri tedavisi önerilmemektedir.

3.3.5.7 Farmakolojik yönetim
ABÜ'yü eradike etme kararı alınırsa, cinsiyete, tıbbi geçmişe ve komplike faktörlerin varlığına bağlı olarak semptomatik komplike olmayan (bölüm 3.4.4.4) veya komplike (bölüm 3.7.5) İYE'de olduğu gibi aynı antibiyotik seçimi ve tedavi süresi verilebilir. Tedavi uyarlanmalı ve ampirik olmamalıdır.

3.3.6 ***İzlem***
ABÜ tedavisi sonrası takibe odaklanan hiçbir çalışma yoktur.

3.3.7 ***ABÜ yönetimi için kanıt ve tavsiyelerin özeti***

Kanıt Özeti	**KD**
Asemptomatik bakteriüri tedavisi aşağıdaki durumlarda faydalı değildir:	
• Risk faktörü olmayan kadınlar;	3b
• Regüle diabetes mellituslu hastalar;	1b
• Menopoz sonrası kadınlar;	1a
• Yaşlı bakımevi hastaları;	1a
• Disfonksiyonel ve / veya rekonstrükte alt üriner sistemi olan hastalar;	2b
• Böbrek nakli olan hastalar;	1a
• Artroplasti ameliyatlarından önceki hastalar.	1b
Asemptomatik bakteriüri tedavisi, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu olan hastalarda zararlıdır.	1b
Asemptomatik bakteriürinin tedavisi, mukozal bütünlüğü bozan ürolojik prosedürlerden önce faydalıdır.	1a
Gebe kadınlarda asemptomatik bakteriüri tedavisinin mevcut kanıtların meta-analizi ile faydalı olduğu bulundu; ancak, çoğu çalışma eskidir. Yakın tarihli bir çalışma, düşük riskli kadınlarda daha düşük piyelonefrit oranları bildirmiştir.	1a

Öneriler	Öneri Gücü
Aşağıdaki durumlarda asemptomatik bakteriüriyi taramayın veya tedavi etmeyin: • Risk faktörü olmayan kadınlar; • Iyi düzenlenmiş diabetes mellituslu hastalar; • Menopoz sonrası kadınlar; • Yaşlı bakımevi hastaları; • Disfonksiyonel ve / veya rekonstrükte alt üriner sistemi olan hastalar; • Böbrek nakli olan hastalar; • Artroplasti ameliyatlarından önceki hastalar; • Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu olan hastalar.	Güçlü
Mukozal bütünlüğü bozan ürolojik prosedürlerden önce asemptomatik bakteriüriyi tarayın ve tedavi edin.	Güçlü
Standart kısa süreli tedavi ile hamile kadınlarda asemptomatik bakteriüriyi tarayın ve tedavi edin.	Zayıf

3.4 Komplike olmayan sistit

3.4.1 ***Giriş***

Komplike olmayan sistit, idrar yolunda bilinen anatomik ve fonksiyonel anormallikler veya komorbiditeleri olmayan, hamile olmayan kadınlarla sınırlı akut, sporadik veya tekrarlayan sistit olarak tanımlanır.

3.4.2 ***Epidemiyoloji, etiyoloji ve patofizyoloji***

Kadınların yaklaşık yarısı, yaşamları boyunca en az bir sistit atağı yaşamaktadır. Neredeyse her üç kadından biri 24 yaşına kadar en az bir sistit atağı geçirir [98]. Risk faktörleri arasında cinsel ilişki, spermisit kullanımı, yeni bir cinsel partner, İYE öyküsü olan bir anne ve çocukluk döneminde İYE öyküsü bulunur. Komplike olmayan sistit vakalarının çoğuna E. coli neden olur.

3.4.3 ***Tanısal değerlendirme***

3.4.3.1 Klinik tanı

Komplike olmayan sistit tanısı, alt üriner sistem semptomlarının (dizüri, sıklık ve sıkışma) mevcudiyeti ve vajinal akıntının olmamasına bağlı olarak yüksek bir olasılıkla konulabilir [99, 100]. Yaşlı kadınlarda genitoüriner semptomlar mutlaka sistit ile ilişkili değildir [101, 102].

3.4.3.2 Ayırıcı tanı

Komplike olmayan sistit, enfeksiyon olmadığı, daha çok kommensal bir kolonizasyon olduğu düşünülen ve açıkça tanımlanmış durumlarda bir risk faktörü olarak kabul edilmedikçe tedavi edilmemesi ve bu nedenle taranmaması gereken ABÜ'den ayırt edilmelidir (bkz. bölüm 3.3).

3.4.3.3 Laboratuvar değerlendirmesi

Komplike olmayan sistitin tipik semptomlarıyla başvuran hastalarda idrar analizi (yani idrar kültürü, dipstick testi, vb.) tanısal doğrulukta yalnızca minimal bir artışa yol açar [103]. Bununla birlikte, teşhis net değilse, dipstick analizi komplike olmayan sistit teşhisi olasılığını artırabilir [104, 105]. Atipik semptomları olan hastalarda ve uygun antimikrobiyal tedaviye yanıt vermeyen hastalarda idrar kültürü alınması önerilir [106, 107].

3.4.3.4 Komplike olmayan sistitin tanısal değerlendirmesi için kanıt ve tavsiyelerin özeti

Kanıt Özeti	KD
Komplike olmayan sistitin doğru teşhisi, alt üriner sistem semptomları geçmişine ve vajinal akıntı veya irritasyon olmamasına dayanabilir.	2b

Öneriler	ÖG
Komplike idrar yolu enfeksiyonları için başka risk faktörü olmayan kadınlarda komplike olmayan sistiti aşağıdakilere dayanarak teşhis edin: • Alt üriner sistem semptomları öyküsü (dizüri, sıklık ve sıkışma); • Vajinal akıntı olmaması.	Güçlü
Akut komplike olmayan sistit teşhisi için dipstick testini kullanın.	Zayıf
Aşağıdaki durumlarda idrar kültürü yapılmalıdır: • Şüpheli akut piyelonefrit; • Tedavi tamamlandıktan sonra dört hafta içinde düzelmeyen veya tekrarlamayan semptomlar; • Atipik semptomlarla başvuran kadınlar; • Hamile kadın.	Güçlü

*3.4.4 **Hastalık yönetimi***

Antimikrobiyal tedavi önerilir çünkü plaseboya kıyasla antimikrobiyallerle tedavi edilen kadınlarda klinik başarı önemli ölçüde daha fazladır [108]. Hafif ve orta derecede semptomları olan kadın hastalarda, bireysel hastalara danışılarak antimikrobiyal tedaviye alternatif olarak semptomatik tedavi (örn. İbuprofen) düşünülebilir [109-112]. Antimikrobiyal tedavi seçiminde [99] şu noktalara dikkat edilmeli:

- Etiyolojik patojenlerin spektrum ve duyarlılık paterni;
- Klinik çalışmalarda belirli bir endikasyon için etkinlik;
- Tolere edilebilirlik ve advers reaksiyonlar;
- Olumsuz ekolojik etkiler;
- Maliyetler;
- Bulunabilirlik.

Bu ilkelere ve Avrupa'daki mevcut duyarlılık modellerine göre, fosfomisin trometamol 3 g tek doz, üç ila beş gün boyunca günde üç kez 400 mg pivmecillinam ve mümkün olduğunda nitrofurantain (örn. beş gün boyunca günde iki kez 100 mg nitrofurantain monohidrat) ile oral tedavi düşünülmelidir [113-116].

Alternatif antimikrobiyaller, tek başına veya bir sülfonamid ile birlikte trimetoprimi içerir. Ko-trimoksazol (üç gün boyunca günde iki kez 160/800 mg) veya trimetoprim (beş gün boyunca günde iki kez 200 mg), yalnızca E. coli için direnç oranları <%20 olduğu bilinenlerde ilk tercih ilaçlar olarak düşünülmelidir [117, 118].

Aminopenisilinler, dünya çapındaki yüksek E. coli direnci nedeniyle artık ampirik tedavi için uygun değildir. Ampisilin/sulbaktam veya amoksisilin/klavulanik asit ve oral sefalosporinler gibi bir beta-laktamaz inhibitörü ile kombinasyon halindeki aminopenisilinler, ekolojik yan etkiler nedeniyle ampirik tedavi için önerilmez, ancak seçilmiş vakalarda kullanılabilir [119, 120].

Önemli uyarı:

11 Mart 2019'da Avrupa Komisyonu, florokinolonların etkisizleştirici ve potansiyel olarak uzun süreli yan etkileri nedeniyle kullanımına ilişkin katı düzenleyici koşullar uygulamaya koydu [121]. Bu yasal olarak bağlayıcı karar tüm AB ülkelerinde geçerlidir. Ulusal yetkililer, bu kararı uygulamaya ve bu antibiyotik sınıfının doğru kullanımını teşvik etmek için tüm uygun önlemleri almaya çağrıldı. Komplike olmayan sistitte, florokinolon yalnızca yaygın olarak önerilen diğer antibakteriyel ajanların kullanılmasının uygun olmadığı düşünüldüğünde kullanılmalıdır [121].

3.4.4.1 Gebelikte sistit

Gebelikte sistit tedavisi için kısa süreli antimikrobiyal tedavi de düşünülebilir [122], ancak tüm antimikrobiyaller hamilelik sırasında uygun değildir. Genel olarak penisilinler, sefalosporinler, fosfomisin, nitrofurantoin (glukoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliği durumunda ve gebeliğin son dönemleri hariç), trimetoprim (ilk trimester hariç) ve sülfonamidler (son trimester hariç) düşünülebilir.

3.4.4.2 Erkeklerde sistit

Erkeklerde prostat tutulumu olmayan sistit nadirdir ve komplike bir enfeksiyon olarak sınıflandırılmalıdır. Bu nedenle, İYE semptomları olan erkeklerde prostat dokusuna nüfus eden antimikrobiyallerle tedavi gereklidir. Duyarlılık testi uygunsa, tercihen trimetoprim sülfametoksazol veya bir florokinolon ile en az yedi günlük bir tedavi süresi önerilir (bkz. bölüm 3.4.4.4) [123].

3.4.4.3 Böbrek yetmezliği

Böbrek yetmezliği olan hastalarda antimikrobiyallerin seçimi böbrek atılımının azalmasından etkilenebilir. Bununla birlikte, çoğu antimikrobiyal, geniş bir terapötik indekse sahiptir. Nefrotoksik potansiyele sahip antimikrobiyaller, örneğin aminoglikozitler hariç, glomerüler filtrasyon hızı (GFR) <20 mL / dak olana kadar doz ayarlaması gerekli değildir. Loop diüretikleri (örneğin furosemid) ve bir sefalosporin kombinasyonu nefrotoksiktir. Nitrofurantoin, tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) 30 ml / dak / 1.73 m2'den az olan hastalarda kontrendikedir, çünkü ilaç birikimi, tedavi başarısızlığı riski ile idrar yolu iyileşmesinin yanı sıra yan etkilerin artmasına neden olur [124].

3.4.4.4 Komplike olmayan sistit için antimikrobiyal tedavi için kanıt ve tavsiyelerin özeti

Kanıt Özeti	**KD**
Komplike olmayan sistit tedavisinde klinik başarı, antimikrobiyallerle tedavi edilen kadınlarda plaseboya göre önemli ölçüde daha fazladır.	1b
Aminopenisilinler, olumsuz ekolojik etkiler, yüksek direnç oranları ve genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz (ESBL) üreten bakteriler için artan seçimleri nedeniyle komplike olmayan sistitte artık antimikrobiyal tedavi için uygun değildir.	3

Öneriler	**ÖG**
Kadınlarda komplike olmayan sistit için birinci basamak tedavi olarak fosfomisin trometamol, pivmesilinam veya nitrofurantoin reçete edin.	Güçlü
Komplike olmayan sistiti tedavi etmek için aminopenisilinler veya florokinolonlar kullanmayın.	Güçlü

Tablo 1: Komplike olmayan sistitte antimikrobiyal tedavi için önerilen rejimler

Antimikrobiyal	**Günlük doz**	**Tedavi süresi**	**Yorumlar**
Kadınlarda ilk seçenek			
Fosfomisin trometamol	3 g SD	1 gün	Sadece komplike olmayan sistiti olan kadınlarda önerilir.
Nitrofurantoin makrokristal	50-100 mg günde 4 kez 5 gün	5 gün	
Nitrofurantoin monohidrat/ makrokristaller	100 mg b.i.d	5 gün	
Nitrofurantoin makrokristal uzatılmış salımlı	100 mg b.i.d	5 gün	
Pivmecillinam	400 mg t.i.d	3-5 gün	
Alternatifler			
Sefalosporinler (örn.sefadroksil)	500 mg b.i.d	3 gün	Veya karşılaştırılabilir
E. coli için yerel direnç paterni < %20 ise			
Trimetoprim	200 mg b.i.d	5 gün	Gebeliğin ilk trimester hariç
Trimetoprim- sülfametoksazol	160/800 mg b.i.d	3 gün	Gebeliğin son trimester hariç
Erkeklerde tedavi			
Trimetoprim- sülfametoksazol	160/800 mg b.i.d	7 gün	Erkeklerle sınırlıdır, florokinolonlar da duyarlılık testlerine göre reçete edilebilir.

SD = tek doz; b.i.d = günde iki kez; t.i.d = günde üç kez

3.4.5 ***Takip***

Asemptomatik hastalarda rutin tedavi sonrası idrar tahlili veya idrar kültürleri endike değildir [26]. Tedavi sonunda semptomları düzelmeyen ve semptomları düzelen ancak iki hafta içinde tekrarlayan kadınlarda idrar kültürü ve antimikrobiyal duyarlılık testi yapılmalıdır [125]. Bu durumda tedavi için, enfekte eden organizmanın kullanılan ajana duyarlı olmadığı varsayılmalıdır. Başka bir ajan kullanarak yedi günlük bir rejimle yeniden tedavi düşünülmelidir [125].

3.5 Tekrarlayan İYE

3.5.1 Giriş

Tekrarlayan İYE'ler (rİYE'ler), son altı ay içinde iki İYE veya yılda üç İYE sıklığı ile komplike olmayan ve/veya komplike İYE'lerin tekrarlarıdır. rİYE'ler hem alt yol enfeksiyonunu (sistit) hem de üst yol enfeksiyonunu (piyelonefrit) içermesine rağmen, tekrarlayan piyelonefrit komplike bir etiyolojiyi düşündürmelidir.

3.5.2 Tanısal değerlendirme

Tekrarlayan İYE'ler yaygındır ve risk faktörleri Tablo 2'de özetlenmiştir. rİYE tanısı idrar kültürü ile doğrulanmalıdır. Sistoskopi, görüntüleme vb. dahil olmak üzere kapsamlı bir rutin çalışma, tanı değeri düşük olduğundan rutin olarak önerilmemektedir [126]. Ancak atipik vakalarda, örneğin böbrek taşı, çıkım obstrüksiyonu, interstisyel sistit veya ürotelyal kanserden şüpheleniliyorsa gecikmeden yapılmalıdır.

Tablo 2: Kadınlarda yaşa bağlı rİYE ilişkileri [71, 101, 127]

Genç ve menopoz öncesi kadınlar	Menopoz sonrası ve yaşlı kadınlar
Cinsel ilişki Spermisit kullanımı Yeni cinsel partner İYE öyküsü olan anne Çocukluk dönemindeki İYE öyküsü Kan grubu antijen salgılama durum	Menopoz öncesi İYE öyküsü Üriner inkontinans Östrojen eksikliğine bağlı atrofik vajinit Sistosel Artmış postvoiding rezidü Kan grubu antijen salgılama durumu Hastanede yatan yaşlı kadınlarda idrar kateterizasyonu ve fonksiyonel durumda bozulma

3.5.3 Hastalık yönetimi ve takibi

rİYE'lerin önlenmesi, risk faktörlerinden kaçınma, antimikrobiyal olmayan önlemler ve antimikrobiyal profilaksi ile ilgili danışmanlığı içerir [125]. Bu müdahaleler bu sırayla denenmelidir. Herhangi bir ürolojik risk faktörü tanımlanmalı ve tedavi edilmelidir. Artmış rezidü idrar, uygun olduğuna karar verildiğinde temiz aralıklı kateterizasyon (TAK) dahil olmak üzere en uygun şekilde tedavi edilmelidir.

3.5.3.1 Kanıt Özeti

31 Mayıs 2021 tarihli geniş bir literatür taraması, tam metin incelemesi için 361'i seçilen 3.604 özet belirledi. Sistematik literatür araştırmalarına dayanan toplam 114 sistematik derleme veya kılavuz ve daha fazla analiz için 131 orijinal yayın seçildi. İncelenen çalışmaların referanslarından on sekiz ilgili yayın daha tespit edildi. Seçilen çalışmalar, önleme yöntemine göre dokuz alt gruptan birine atandı. Ele alınan kanıt sorusu şuydu: Tekrarlayan semptomatik düşük İYE olan kadınlarda hangi müdahaleler nüks oranını azaltır?

3.5.3.2 Davranış değişiklikleri

İYE'li kadınlara, uzun süreli profilaktik ilaç tedavisine başlamadan önce risklerden kaçınmaları (örn. yetersiz hidrasyon, alışılmış ve cinsel ilişki sonrası idrar yapmada gecikme, dışkılamadan sonra arkadan öne silme, duş alma ve sıkı iç çamaşırı giyme) konusunda danışmanlık verilmelidir. Bu yaklaşımlarla ilgili sınırlı kanıt mevcuttur [128, 129]. Bir RKÇ, rİYE'li düşük miktarda sıvı alımı olan (günde < 1.5 L) menopoz öncesi kadınlarda 1.5 L'lik ek sıvı alımının on iki aylık bir süre boyunca sistit ataklarının sayısını ve antibiyotik kullanımını azalttığını buldu [130]

3.5.3.3 Antimikrobiyal olmayan profilaksi

3.5.3.3.1 Hormon replasmanı

Dört meta-analizin sonuçlarına dayanarak, topikal östrojen alımınn (krem veya peser olarak) rİYE'leri önlemede etkili olduğu bulunmuştur [131-134]. Tüm çalışmalar, bu uygulamanın plaseboya göre üstün olduğunu, ancak antibiyotiklere kıyasla daha düşük etkinliğe sahip olduğunu bildirdi. Farmakokinetiği nedeniyle vajinal uygulamanın sistematik bir yan etkisi yoktur, ancak lokal irritasyon ve küçük kanamalar olabilir. Oral östrojenlerin kullanımı, plaseboya kıyasla rİYE profilaksisi için etkili değildi, ayrıca olumsuz bir sistematik yan etki profili ile ilişkilendirildi. Oral kontraseptifler üzerinde rİYE'li menopoz öncesi 30 kadın üzerinde yapılan tek bir prospektif, karşılaştırmalı olmayan çalışma, topikal östrojen alımının faydalı bir etkisi olduğunu bildirdi [135].

3.5.3.3.2 İmmünoaktif profilaksi

Dokuz RKÇ'ye dayanan çeşitli meta-analizler ve sistematik incelemeler, OM-89 ile oral immünoterapinin, kısa süreli takipte (<altı ay) plaseboya kıyasla rİYE'lerin önlenmesinde etkili ve güvenli bir yöntem olduğunu

göstermiştir [132, 136, 137]. Üç küçük RKÇ'nin meta-analizinde, ısıyla öldürülen on üropatojenik bakteri suşu içeren bir vajinal fitil, plaseboya kıyasla rİYE riskini önemli ölçüde azaltmıştır [136-138]. Koruyucu etki, destekleyici tedavi ile daha belirgindi.

3.5.3.3.3 Probiyotiklerle profilaksi (Lactobacillus spp.)

Farklı sonuçlara sahip dört meta-analiz ve on ilgili sistematik inceleme belirlendi [132, 139-151]. İki meta-analiz, plaseboya kıyasla etkili probiyotiklerle rİYE'nin önlenmesi için önemli olumlu etkiler bildirdi [143, 145]. Dört meta-analizin çelişkili sonuçları, farklı Lactobacillus suşlarının ve farklı uygulama rejimlerinin, tedavi sürelerinin ve hasta popülasyonlarının analizinin bir sonucudur. Çoğu çalışma, tüm Lactobacillus suşlarının vajinal flora restorasyonu ve rİYE önlenmesi için etkili olmadığı sonucuna varmıştır. En yüksek etkinlik L. rhamnosus GR-1, L. reuteri B-54, L. reuteri RC-14, L. casei shirota ve L. crispatus CTV-05 [132, 141, 143, 145] ile gösterilmiştir. Bilinen tüm Lactobacilli suşlarını içeren meta-analizler önemli bir tedavi yararı göstermese de [132, 141, 143, 145], etkisiz suşları kullanan çalışmaları hariç tutan duyarlılık analizi, pozitif bir tedavi etkisi ile sonuçlandı [143].

On sistematik incelemeden yedisi, vajinal probiyotiklerle profilaksinin rİYE'nin önlenmesi için yararlı bir klinik etkiye sahip olduğu sonucuna varmıştır [133, 134, 139, 142, 144, 146-149, 151]. Mevcut veriler, panelin probiyotik profilaksisi için başvuru yolu, optimal doz ve tedavi süresi hakkında önerilerde bulunmasına izin vermeyecek kadar düşük kalitedeydi.

3.5.3.3.4 Kızılcık ile profilaksi

82 klinik çalışmayı içeren altı meta-analiz ve birkaç sistematik inceleme tanımlandı [132, 152-156]. Bir Cochrane incelemesi ve meta-analizi, plasebo, su veya tedavi uygulanmaması ile karşılaştırıldığında, kızılcık ürünlerinin genel olarak veya tekrarlayan İYE'si olan kadınlarda semptomatik İYE oluşumunu önemli ölçüde azaltmadığını bulmuştur [152]. Bununla birlikte, takip eden beş meta-analiz, kızılcık içeren ürünlerin tüketiminin belirli hasta popülasyonlarında İYE'lere karşı koruma sağlayabileceği sonucuna varmıştır [132, 153-156]. Meta-analizlerdeki farklı sonuçlar, dahil edilen çalışmaların klinik ve metodolojik heterojenliğine katkıda bulunabilir [157]. Kızılcık ürünlerinin etkinliği belirsiz olsa da paneldeki fikir birliği, klinisyenlerin, olumlu yarar-zarar oranları nedeniyle zayıf kanıt temeli hakkında bilgilendirilmiş kadınlarda rİYE'nin önlenmesi için bunları önerebileceği yönündedir. Ancak uygun doz ve tedavi süresi ile ilgili net bir klinik kanıt yoktur.

3.5.3.3.5 D-mannoz ile profilaksi

Bir RKÇ, bir randomize çapraz geçişli çalışma ve bir prospektif kohort çalışmasını içeren bir meta-analiz, 390 hasta üzerindeki verileri analiz etti ve D-mannozun, plaseboya kıyasla rİYE'nin önlenmesi için etkili olduğunu ve antibiyotik profilaksisiyle karşılaştırılabilir bir etkinliğe sahip olduğunu buldu [158]. Başka bir sistematik derleme, D-mannozun İYE üzerinde önemli bir etkisi olduğu, ancak bu bulguları doğrulamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu sonucuna varmıştır [139].

3.5.3.3.6 Endovezikal tedavi

Hyaluronik asit (HA) ve kondroitin sülfatın (CS) endovezikal instilasyonları, interstisyel sistit, aşırı aktif mesane, radyasyon sistiti tedavisinde ve rİYE'nin önlenmesinde glikozaminoglikan (GAG) tabakasının yenilenmesi için kullanılmıştır [159]. İki RKÇ'ye ve iki RKÇ dışı çalışmaya dayanan bir meta-analiz (n=143), kontrol tedavisine kıyasla HA ve HA-CS tedavisi için hasta/yıl başına İYE oranlarını önemli ölçüde azalttı ve önemli ölçüde daha uzun ortalama İYE nüks süreleri buldu [160]. Ek olarak, HA-CS kullanan iki RKÇ'nin alt grup analizi, hasta/yıl başına önemli ölçüde azalmış bir İYE oranı, önemli ölçüde daha uzun ortalama İYE nüks süresi ve önemli ölçüde daha iyi bir pelvik ağrı ve sıkışma/sıklık (PUF) toplam skoru bildirmiştir. Bununla birlikte, 24 saatlik idrar sıklığı tedaviden sonra önemli ölçüde düzelmedi [160].

İki RKÇ ve altı RKÇ olmayan çalışmayı içeren bir başka meta-analiz (n=800), CS'li veya CS'siz HA kontrol tedavisi ile karşılaştırıldığında, hasta/yıl başına önemli ölçüde daha düşük bir ortalama İYE oranı ve önemli ölçüde daha uzun bir süre ile ilişkili olduğunu buldu. İYE nüksü [161]. Ayrıca, HA-CS tedavisi, PUF toplam ve semptom skorlarında anlamlı olarak daha fazla ortalama azalma ile ilişkilendirildi ve takip sırasında İYE nüksü olan hastaların yüzdesi de daha düşüktü [161].

Randomize kontrollü çalışmalar sadece HA artı CS için mevcut olduğundan, kanıt kalitesi kombinasyon için tek başına HA'dan daha yüksektir.

3.5.3.3.7 Metenamin hippurat

Yüksek düzeyde heterojenliğe sahip on üç çalışmaya dayanan 2012 tarihli bir Cochrane incelemesi, metenamin hippuratın, özellikle kısa süreli profilaksi için kullanıldığında, üriner sistem anormallikleri olmayan hastalarda İYE'yi önlemede etkili olabileceği sonucuna varmıştır [162]. Bununla birlikte, 2021'den altı çalışmaya dayanan bir meta-analiz, çalışmaların rİYE'lerin önlenmesinde metenamin hippurat için bir faydaya yönelik

bir eğilim göstermesine rağmen, metenamin hippurat ile herhangi bir karşılaştırıcının etkinliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını bulmuştur [163]. Bu çelişkili sonuçlar nedeniyle metenamin kullanımına ilişkin herhangi bir öneri yapılamamaktadır.

3.5.3.4 rİYE'yi önlemek için antimikrobiyaller

3.5.3.4.1 Sürekli düşük doz antimikrobiyal profilaksi ve cinsel ilişki sonrası profilaksi

Dört meta-analiz ve çok sayıda sistematik inceleme ve kılavuz belirlendi [134, 164-174]. Mevcut tüm meta-analizler, antibiyotik profilaksinin İYE nükslerine karşı plasebo veya tedavi uygulanmamasına kıyasla en etkili yaklaşım olduğu sonucuna varmaktadır [164-166]. Antimikrobiyaller, daha uzun süreler için sürekli düşük doz profilaksi olarak veya cinsel ilişki sonrası profilaksi olarak verilebilir. İki yaklaşımın etkinliğinde önemli bir fark yoktur. Üç ila on iki aylık tedavi süresini bildiren çalışmalarla birlikte, sürekli antimikrobiyal profilaksinin optimal süresi hakkında bir fikir birliği yoktur. İlacın kesilmesinden sonra, özellikle yılda üç veya daha fazla üriner enfeksiyon geçirenlerde İYE'ler yeniden ortaya çıkma eğilimindedir. Danışmanlıktan sonra ve davranış değişiklikleri ve antimikrobiyal olmayan önlemler başarısız olduğunda hem sürekli düşük doz antimikrobiyal hem de cinsel ilişki sonrası profilaksi önerilmelidir.

Antibiyotikler arasındaki sonuçlardaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ajan seçimi, yerel direnç modellerine dayanmalıdır. Rejimler, günde bir kez 50 mg veya 100 mg nitrofurantoin, on günde bir 3 g fosfomisin trometamol, günde bir kez 100 mg trimetoprim ve gebelik sırasında 125 mg veya 250 mg sefaleksin veya günde bir kez 250 mg sefaklor içerir [125, 175]. Gebeliğin başlangıcından önce sık İYE öyküsü olan gebe kadınlarda İYE riskini azaltmak için post-koital profilaksi düşünülmelidir [176].

3.5.3.4.2 Kendi kendine teşhis ve kendi kendine tedavi

İyi uyumu olan hastalarda, kendi kendine teşhis ve kısa süreli bir antimikrobiyal ajan rejimi ile kendi kendine tedavi düşünülmelidir [177]. Antimikrobiyallerin seçimi sporadik akut komplike olmayan İYE ile aynıdır (bölüm 3.4.4.4).

3.5.4 rİYE'lerin tanısal değerlendirmesi ve tedavisi için kanıt ve önerilerin özeti

Kanıt Özeti	**KD**
Sistoskopi, görüntüleme vb. dahil olmak üzere kapsamlı rutin inceleme, rİYE tanısı için düşük tanısal değerdedir.	3
Artan su alımı, günlük düşük hacimlerde (< 1,5 L) sıvı içen nüks riski yüksek olan menopoz öncesi kadınlarda rİYE'yi önlemek için etkili bir antimikrobiyal koruyucu stratejidir.	3
Vajinal östrojen replasmanı, menopoz sonrası kadınlarda rİYE'yi önlemede etkili olabilir.	1b
İyi bir güvenlik profiline sahip birkaç RKÇ'de rİYE'li kadın hastalarda immünoaktif profilaksinin plasebodan daha etkili olduğu gösterilmiştir.	1a
L. rhamnosus GR-1, L. reuteri B-54 ve RC-14, L. casei shirota veya L. cripatus CTV-05 içeren probiyotikler, vajinal flora restorasyonu ve rİYE'lerin önlenmesi için etkilidir.	1b
Kızılcık ürünlerinin İYE'lerin önlenmesindeki etkinliğine ilişkin mevcut bilimsel kanıtlar bölünmüştür.	1a
Sınırlı kanıtlara dayanarak, D-mannoz, İYE epizodlarının sayısını önemli ölçüde azaltabilir ve seçilmiş hastalarda İYE'nin önlenmesi için etkili bir ajan olabilir.	2
Sınırlı kanıta dayalı olarak intravezikal GAG tedavisi, hasta başına yıllık İYE sayısını azaltabilir ve rİYE epizodları arasındaki zaman aralığını uzatabilir.	2
Hem sürekli düşük doz antimikrobiyal profilaksinin hem de cinsel ilişki sonrası antimikrobiyal profilaksinin rİYE oranını azalttığı gösterilmiştir.	1b
Prospektif bir kohort çalışması, rİYE'li kadınlarda aralıklı kendi kendine başlama tedavisinin etkili, güvenli ve ekonomik olduğunu göstermiştir.	2b

Öneriler	**Öneri Gücü**
İdrar kültürü ile tekrarlayan İYE'yi teşhis edin.	Güçlü
40 yaşından küçük, tekrarlayan İYE'si olan ve risk faktörü olmayan kadınlarda kapsamlı rutin tetkikler (örn. sistoskopi, tam karın ultrasonu) yapmayın.	Zayıf
Tekrarlayan İYE riskini azaltabileceğinden, menopoz öncesi kadınlara artan sıvı alımı konusunda tavsiyelerde bulunun.	Zayıf
Tekrarlayan İYE'yi önlemek için menopoz sonrası kadınlarda vajinal östrojen replasmanı kullanın.	Güçlü

Tüm yaş gruplarında tekrarlayan İYE'yi azaltmak için immünoaktif profilaksi kullanın.	Güçlü
Hastalara, İYE'leri önlemek için vajinal flora rejenerasyonu için etkinliği kanıtlanmış suşlar içeren lokal veya oral probiyotiklerin kullanımı konusunda tavsiyelerde bulunun.	Zayıf
Hastalara tekrarlayan İYE epizodlarını azaltmak için kızılcık ürünlerinin kullanımı konusunda tavsiyelerde bulunun; bununla birlikte, hastalar bunu destekleyen kanıtların kalitesinin çelişkili bulgularla düşük olduğu konusunda bilgilendirilmelidir.	Zayıf
Tekrarlayan İYE epizodlarını azaltmak için D-mannoz kullanın, ancak hastalar, ilk denemelerin sonuçlarını doğrulamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu konusunda bilgilendirilmelidir.	Zayıf
Daha az invaziv önleyici yaklaşımların başarısız olduğu hastalarda tekrarlayan İYE'leri önlemek için endovezikal hyaluronik asit instilasyonları veya hyaluronik asit ve kondroitin sülfat kombinasyonu kullanın. Hastalar, ilk denemelerin sonuçlarını doğrulamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu konusunda bilgilendirilmelidir.	Zayıf
Antimikrobiyal olmayan müdahaleler başarısız olduğunda tekrarlayan İYE'yi önlemek için sürekli veya cinsel ilişki sonrası antimikrobiyal profilaksi kullanın. Hastaları olası yan etkiler konusunda bilgilendirin.	Güçlü
Uyum iyi olan hastalarda kendi kendine uygulanan kısa süreli antimikrobiyal tedavi düşünülmelidir.	Güçlü

3.6 Komplike olmayan piyelonefrit

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

3.6.1 ***Tanısal değerlendirme***

3.6.1.1 Klinik tanı

Piyelonefrit, tipik sistit semptomları olsun veya olmasın ateş (>38°C), titreme, yan ağrısı, bulantı, kusma veya kostovertebral açı hassasiyeti ile tanı konur [178]. Akut piyelonefritli hamile kadınların özel dikkat göstermeleri gerekir, çünkü bu tür bir enfeksiyon sadece anemi, renal ve solunum yetmezliği olan anne üzerinde değil, aynı zamanda erken doğum gibi fetüs üzerinde de olumsuz bir etkiye sahip olabilir [179]

3.6.1.2 Ayırıcı tanı

Komplike olmayan ve komplike çoğunlukla obstrüktif piyelonefriti mümkün olan en kısa sürede ayırt etmek hayati önem taşır, çünkü ikincisi hızla ürosepsise yol açabilir. Bu ayırıcı tanı, uygun görüntüleme tekniği ile yapılmalıdır (bkz. bölüm 3.6.1.4).

3.6.1.3 Laboratuvar değerlendirmesi

Rutin tanı için beyaz ve kırmızı kan hücreleri ile nitritin değerlendirilmesini içeren idrar tahlili önerilir [180]. Ayrıca tüm piyelonefrit vakalarında idrar kültürü ve antimikrobiyal duyarlılık testi yapılmalıdır.

3.6.1.4 Görüntüleme

Ürolitiyazis, böbrek fonksiyon bozuklukları veya yüksek idrar pH'sı olan hastalarda idrar yolu tıkanıklığı veya böbrek taşı hastalığını ekarte etmek için üst idrar yolunun ultrason (US) ile değerlendirilmesi yapılmalıdır [181]. Kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) taraması veya boşaltım ürografisi gibi ek araştırmalar, hasta tedaviden 72 saat sonra ateşli kalırsa veya klinik durumda bozulma varsa hemen düşünülmelidir [181]. Gebe kadınlarda komplike faktörlerin teşhisi için, fetüse radyasyon riskinden kaçınmak için tercihen US veya manyetik rezonans görüntüleme (MRI) kullanılmalıdır [181].

3.6.2 ***Komplike olmayan piyelonefritin tanısal değerlendirmesi için kanıt ve tavsiyelerin özeti***

Kanıt Özeti	**KD**
Tüm piyelonefrit vakalarında idrar tahliline ek olarak idrar kültürü ve antimikrobiyal duyarlılık testi yapılmalıdır.	4
Prospektif bir gözlemsel kohort çalışması, radyolojik görüntülemenin, basit bir klinik tahmin kuralı kullanılarak klinik olarak ilgili bilgi kaybı olmaksızın ateşli İYE olan erişkinlerde seçici olarak uygulanabileceğini bulmuştur.	2b
Hasta 72 saatlik tedaviden sonra ateşli kalırsa veya sepsis gibi komplikasyon şüphesi olan hastalarda kontrastlı BT taraması gibi ek görüntüleme incelemeleri yapılmalıdır	4

Öneriler	Öneri Gücü
Rutin tanı için beyaz ve kırmızı kan hücreleri ve nitritin değerlendirilmesi dahil olmak üzere idrar tahlili yapın (örn. Dipstick testi)	Güçlü
Piyelonefritli hastalarda idrar kültürü ve antimikrobiyal duyarlılık testi yapın.	Güçlü
Acil ürolojik bozuklukları dışlamak için idrar yolunun görüntülenmesini gerçekleştirin.	Güçlü

3.6.3 Hastalık yönetimi

3.6.3.1 Ayakta tedavi

Florokinolonlar ve sefalosporinler, komplike olmayan piyelonefritin oral ampirik tedavisi için önerilebilecek tek antimikrobiyal ajanlardır [182]. Bununla birlikte, oral sefalosporinler, intravenöz sefalosporinlerden önemli ölçüde daha düşük kan ve idrar konsantrasyonlarına ulaşır. Nitrofurantoin, oral fosfomisin ve pivmesilinam gibi diğer ajanlardan etkinlikleriyle ilgili yeterli veri olmadığından kaçınılmalıdır [183]. Florokinolon aşırı duyarlılığı veya bilinen direnç durumunda, diğer kabul edilebilir seçenekler arasında trimetoprim-sülfametoksazol (160/800 mg) veya üropatojenin duyarlı olduğu biliniyorsa oral bir beta-laktam bulunur. Bu tür ajanlar, antimikrobiyal duyarlılık sonuçlarının yokluğunda kullanılırsa, uzun etkili bir parenteral antimikrobiyalin (örn. seftriakson) başlangıç intravenöz dozu uygulanmalıdır. Akut piyelonefrit için ayaktan kısa bir antibiyotik tedavisinin klinik ve mikrobiyolojik başarı açısından daha uzun tedavi sürelerine eşdeğer olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, bu, dört ila altı hafta içinde daha yüksek bir enfeksiyon tekrarlama oranı ile ilişkilidir ve yerel politikalara ve direnç modellerine göre uyarlanması gerekir [184].

3.6.3.2 Yatarak tedavi

Hastanede yatmayı gerektiren komplike olmayan piyelonefriti olan hastalar, başlangıçta intravenöz antimikrobiyal rejim ile tedavi edilmelidir, örn. bir florokinolon, bir aminoglikozid (ampisilinli veya ampisilinsiz) veya geniş spektrumlu sefalosporin veya penisilin [185]. Seftolozan/tazobaktam komplike olmayan piyelonefriti olan hastalarda %90'ın üzerinde bir klinik yanıt oranı elde etmiştir [186, 187]. Ayrıca levofloksasine dirençli patojenler arasında levofloksasine göre önemli ölçüde daha yüksek tedavi oranları göstermiştir [188]. Seftazidime-avibaktam kombinasyonunun, seftazidime dirençli Enterobacterales ve Pseudomonas aeruginosa İYE'lerinin tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir [189].

Yeni antimikrobiyal ajanlar arasında imipenem/silastatin, sefiderokol, meropenem-vaborbactam ve plazomisin bulunur. İmipenem/silastatin bir faz 2 randomize çalışmada araştırılmış ve iyi klinik yanıt oranları göstermiştir [190]. Sefatazidim-avibaktam ve doripenem, seftazidime duyarlı olmayan patojenlere karşı benzer etkinlik gösterdi ve bu durumda karbapenemlere bir alternatif sunabilir [191]. Meropenem-vaborbaktamın bir faz 3 RKÇ'de piperasilin-tazobaktam'dan aşağı olmadığı gösterilmiştir [192]. Mevcut en iyi tedaviye kıyasla %65 iyileşme oranlarıyla karbapenem dirençli Enterobacterales tedavisinde de etkiliydi [193]. Çoklu ilaca dirençli suşlar da dahil olmak üzere Enterobacterales'in neden olduğu cİYE'lerin ve akut piyelonefritin tedavisinde günde bir kez plazomisin meropenemden aşağı değildi [194]. Faz 2 RKÇ'de çok ilaca dirençli Gram negatif enfeksiyonları olan kişilerde komplike İYE tedavisinde sefiderokol imipenem/silastatin'den daha aşağı değildi [195].

Karbapenemler ve yeni geniş spektrumlu antimikrobiyal ajanlar, yalnızca çok ilaca dirençli organizmaların varlığını gösteren erken kültür sonuçları olan hastalarda düşünülmelidir. Bu ajanlar arasındaki seçim, lokal direnç paternlerine dayanmalı ve ilaç duyarlılık sonuçlarına göre optimize edilmelidir. Ürosepsis belirtileri gösteren hastalarda ESBL üreten organizmalar için ampirik antimikrobiyal kapsama garanti edilir [196]. Başlangıçta parenteral tedavi ile tedavi edilen, klinik olarak düzelen ve oral sıvıları tolere edebilen hastalar, oral antimikrobiyal tedaviye geçebilir [197].

3.6.3.2.1 Komplike olmayan piyelonefrit tedavisi için kanıt ve tavsiyelerin özeti

Kanıt Özeti	KD
Florokinolonlar ve sefalosporinler, komplike olmayan piyelonefritin oral ampirik tedavisi için önerilebilecek tek mikrobiyal ajanlardır.	1b
Komplike olmayan piyelonefrit için intravenöz antimikrobiyal rejimler, bir florokinolon, bir aminoglikozit (ampisilinli veya ampisilinsiz) veya geniş spektrumlu bir sefalosporin veya penisilin içerebilir.	1b
Karbapenemler sadece erken kültür sonuçları çoklu ilaca dirençli organizmaların varlığını gösteren hastalarda düşünülmelidir.	4
Uygun antimikrobiyal, lokal direnç paternlerine göre seçilmeli ve ilaç duyarlılık sonuçlarına göre optimize edilmelidir.	3

Öneriler	Öneri Gücü
Hastanede yatmayı gerektirmeyen komplike olmayan piyelonefritli hastaları birinci basamak tedavi olarak kısa süreli florokinolonlarla tedavi edin.	Güçlü
Hastaneye yatmayı gerektiren komplike olmayan piyelonefritli hastaları başlangıçta intravenöz antimikrobiyal rejimle tedavi edin.	Güçlü
Başlangıçta parenteral tedavi ile tedavi edilen, klinik olarak düzelen ve oral sıvıları tolere edebilen hastaları oral antimikrobiyal tedaviye geçirin.	Güçlü
Komplike olmayan piyelonefriti tedavi etmek için nitrofurantoin, oral fosfomisin ve pivmesilinam kullanmayın.	Güçlü

Tablo 3: Komplike olmayan piyelonefritte ampirik oral antimikrobiyal tedavi için önerilen rejimler

Antimikrobiyal	Günlük doz	Tedavi süresi	Yorumlar
Siprofloksasin	500-750 mg b.i.d	7 gün	Florokinolon direnci %10'dan az olmalıdır.
Levofloksasin	750 mg q.d	5 gün	
Trimetoprim sülfametoksazol	160/800 mg b.i.d	14 gün	Bu tür ajanlar ampirik olarak kullanılıyorsa, uzun etkili bir parenteral antimikrobiyalin (örn. seftriakson) başlangıç intravenöz dozu uygulanmalıdır.
Sefpodoksim	200 mg b.i.d	10 gün	
Seftibuten	400 mg q.d	10 gün	

b.i.d = günde iki kez; q.d = her gün.

Tablo 4: Komplike olmayan piyelonefritte ampirik parenteral antimikrobiyal tedavi için önerilen rejimler

Antimikrobiyal	Günlük doz	Yorumlar
Birinci basamak tedavi		
siprofloksasin	400 mg b.i.d	
levofloksasin	750 mg q.d	
sefotaksim	2 g t.i.d	Akut komplike olmayan piyelonefritte monoterapi olarak çalışılmamıştır.
seftriakson	1-2 g q.d	Daha fazla düşük çalışıldı, ancak daha yüksek doz öneriliyor.
İkinci basamak tedavi		
sefepim	1-2 g b.i.d	Daha düşük doz çalışıldı, ancak daha yüksek doz önerilir.
Piperasilin/tazobaktam	2.5-4.5 g t.i.d	
Gentamisin	5 mg/kg q.d	Akut komplike olmayan piyelonefritte monoterapi olarak çalışılmamıştır.
Amikasin	15 mg/kg q.d	
Son satır alternatifleri		
imipenem/silastatin	0.5 g t.i.d	Sadece çok ilaca dirençli organizmaların varlığını gösteren erken kültür sonuçları olan hastalarda düşünün.
meropenem	1 g t.i.d	
Seftolozan/tazobaktam	1.5 g t.i.d	
Seftazidim/avibaktam	2.5 g t.i.d	
Sefiderokol	2 g t.i.d	
Meropenem-vaborbaktam	2 g t.i.d	
plazomisin	15 mg/kg o.d	

b.i.d = günde iki kez; t.i.d = günde üç kez; q.d = her gün; o.d = günde bir kez.

Piyelonefritli gebe kadınlarda, semptomların hafif olması ve yakın takibin mümkün olması koşuluyla, uygun parenteral antimikrobiyallerle ayaktan tedavi de düşünülebilir [198, 199]. Daha şiddetli piyelonefrit vakalarında genellikle hastaneye yatış ve destekleyici bakım gerekir. Klinik iyileşmeden sonra parenteral tedavi, toplam yedi ila on günlük bir tedavi süresi için oral tedaviye de çevrilebilir. Ateşli İYE, piyelonefrit veya tekrarlayan enfeksiyonu olan erkeklerde veya komplikasyon yaratan bir faktörden şüphelenildiğinde, prostat tutulumu sık olduğu için tercihen bir florokinolon ile minimum iki haftalık tedavi süresi önerilir [200].

3.6.4 Takip

Asemptomatik hastalarda tedavi sonrası idrar tahlili veya idrar kültürleri tedavi sonrası endike değildir.

3.7 Komplike İYE'ler

3.7.1 Giriş

Konakla ilgili faktörlerin (örn. altta yatan diyabet veya immünosupresyon) veya idrar yolu ile ilgili spesifik anatomik veya fonksiyonel anormalliklerin (örn. obstrüksiyon, detrusor kas disfonksiyonu nedeniyle kesik işeme) etkili olduğuna inanılan bir bireyde komplike İYE (cİYE) meydana gelir [201-203]. cİYE'lerin yönetimine ilişkin yeni anlayışlar, çoklu ilaca dirençli üropatojenlerin neden olduğu enfeksiyonların da dikkate alınmasını önermektedir [204]. Bir cİYE ile sonuçlandığı genel olarak kabul edilen altta yatan faktörler Tablo 5'te özetlenmiştir. cİYE'nin tanımı, dikkate değer ölçüde heterojen bir hasta popülasyonu ile sonuçlanan çok çeşitli altta yatan koşulları kapsar. Bu nedenle, cİYE'leri olan hastaların çoğuna uygulanabilecek genel yönetim ilkeleri olmasına rağmen, cİYE'lerin değerlendirilmesi ve tedavisine yönelik evrensel bir yaklaşımın yeterli olmadığı kolaylıkla açıktır. Aşağıdaki tavsiyeler, Hollanda Antibiyotik Politikası Çalışma Grubu'nun Stichting Werkgroep Antibiyotikabeleid (SWAB) Yönergelerine dayanmaktadır [205].

Tablo 5: Karmaşık İYE'lerle ilişkili yaygın faktörler [204-207]

İdrar yolunun herhangi bir yerinde tıkanıklık	Erkeklerde İYE
Yabancı cisim	Gebelik
İnkomplet işeme	Diyabet hastalığı
Vezikoüreteral reflü	İmmunsupresyon
Enstrümantasyon öyküsü	Hastane enfeksiyonları
İzole ESBL üreten organizmalar	İzole çoklu ilaca dirençli organizmalar

3.7.2 Tanısal değerlendirme

3.7.2.1 Klinik

Bir cİYE klinik semptomlarla ilişkilidir (örn. dizüri, sıkışma, sıklık, yan ağrısı, kostovertebral açı hassasiyeti, suprapubik ağrı ve ateş), ama bazı klinik durumlarda semptomlar atipik olabilir, örneğin nöropatik mesane rahatsızlıklarında, CA-İYE veya üriner diversiyon ile radikal sistektomi geçirmiş hastalarda. Ayrıca nefrostomili tüm hastalarda atipik bir klinik tablo olabilir. Klinik prezentasyon, ürosepsisin yakın olduğu şiddetli obstrüktif akut piyelonefritten, kateter çıkarılır çıkarılmaz kendiliğinden kaybolabilen postoperatif CA-İYE'ye kadar değişebilir. Klinisyenler ayrıca semptomların, özellikle alt üriner sistem semptomlarının (AÜSS) sadece İYE'lerden değil, aynı zamanda, örneğin, spinal lezyonları ve nörojenik mesaneleri olan hastalarda iyi huylu prostat hiperplazisi ve otonomik işlev bozukluğu gibi diğer ürolojik rahatsızlıklardan da kaynaklandığını bilmelidir. Ürolojik anormalliklerle ilişkili olabilen diabetes mellitus ve böbrek yetmezliği gibi eşlik eden tıbbi durumlar da sıklıkla bir cİYE'de mevcuttur.

3.7.2.2 İdrar kültürü

cİYE olduğundan şüphelenilen hastalarda klinik olarak anlamlı bakteriürinin varlığını veya yokluğunu belirlemek için laboratuvar idrar kültürü önerilen yöntemdir.

3.7.3 Mikrobiyoloji (spektrum ve antimikrobiyal direnç)

Çok çeşitli mikroorganizmalar cİYE'lere neden olur. Spektrum komplike olmayan İYE'lerden çok daha geniştir ve bakterilerin dirençli olma olasılığı (özellikle tedaviyle ilişkili cİYE'de) komplike olmayan İYE'lerde izole edilenlerden daha fazladır [206, 207]. E. coli, Proteus spp., Klebsiella spp., Pseudomonas spp., Serratia spp. ve Enterococcus spp. kültürlerde en sık rastlanan türlerdir. Enterobacterales baskındır (%60-75), özellikle İYE ilk enfeksiyon ise en yaygın patojen E. coli'dir;. Bakteri spektrumu zamanla ve bir hastaneden diğerine değişebilir [208].

3.7.4 cİYE tedavisinin genel ilkeleri

Ürolojik anormalliğin veya altta yatan komplike faktörün uygun yönetimi zorunludur. cİYE için optimal antimikrobiyal tedavi, kliniğin ciddiyetine, lokal direnç paternlerine ve spesifik konak faktörlerine (alerji gibi) bağlıdır. Ek olarak, idrar kültürü ve duyarlılık testi yapılmalı, ampirik tedavi başlanmalı ve ardından izole edilen üropatojene uygun bir antimikrobiyal ajana (oral) geçilmelidir.

3.7.4.1 Antimikrobiyal seçimi

Amoksisilin, ko-amoksiklav, trimetoprim ve trimetoprim-sülfametoksazolün mevcut direnç yüzdeleri göz önüne alındığında, bu ajanların normal bir konakçıda piyelonefritin ampirik tedavisi için uygun olmadığı ve

dolayısıyla tüm cİYE'lerin tedavisi için uygun olmadığı sonucuna varılabilir [209]. Bu durum siprofloksasin ve diğer florokinolonlar için de geçerlidir [209].

Hastaneye yatmayı gerektiren ve sistemik semptomları olan İYE'li hastalar, başlangıçta, amoksisilin içeren veya içermeyen bir aminoglikozid veya ikinci veya üçüncü kuşak sefalosporin veya aminoglikozid içeren veya içermeyen geniş spektrumlu bir penisilin gibi intravenöz bir antimikrobiyal rejimle tedavi edilmelidir [205]. Bu ajanlar arasındaki seçim, yerel direnç verilerine dayandırılmalı ve rejim, duyarlılık sonuçlarına göre uyarlanmalıdır [183]. Bu öneriler sadece piyelonefrit için değil, diğer tüm cUTI'ler için uygundur.

cİYE'lerin tedavisi için, özellikle çoklu ilaca dirençli patojenlerin neden olduğu alternatif rejimler üzerinde çalışılmıştır. Her sekiz saatte bir 1.5 g seftolozan/tazobaktam, faz 3 klinik çalışmaların birleştirilmiş analizinde ESBL üreten Enterobacterales'in neden olduğu cİYE'ler için yüksek klinik kür oranları göstermiştir [210]. Çok ilaca dirençli Gram-negatif enfeksiyonları olan hastalarda cİYE tedavisi için günde üç kez sefiderokol (2 g) günde üç kez imipenem-silastatin (1 g)'dan aşağı değildi [195]. Bir faz 2 RKÇ'de cİYE tedavisi için imipenem/silastatin artı relebaktam (250 veya 125 mg), tek başına imipenem/silastatin kadar etkiliydi [190]. ESBL üreten Enterobacterales için %25'lik bir başlangıç bildiren sistematik bir derlemede, seftazidim/avibaktamın cİYE tedavisinde karbapenemler kadar etkili olduğu gösterilmiştir, ancak seftazidim/avibaktam grubunda daha ciddi advers olaylar bildirilmiştir [211]. Çoklu ilaca dirençli suşlar da dahil olmak üzere Enterobacterales'in neden olduğu cİYE'lerin tedavisinde günde bir kez plazomisinin meropenemden daha az etkili olmadığı gösterilmiştir [194].

Özellikle üroloji bölümüne başvuran hastalardaki yüksek direnç derecesi göz önüne alındığında, özellikle hasta son altı ayda siprofloksasin kullanmışsa, florokinolonlar ampirik antimikrobiyal tedavi olarak olarak uygun değildir [212]. Florokinolonlar, yalnızca hastalık şiddetli olmadığında ve ilk olarak oral tedaviye başlamanın güvenli olduğu kabul edildiğinde veya hastanın beta-laktam antimikrobiyallere karşı anafilaktik reaksiyonu varsa ampirik tedavi olarak önerilebilir. Beş gün boyunca günde bir kez 750 mg intravenöz levofloksasinin, intravenöz yoldan başlayarak günde bir kez 500 mg'lık yedi ila on dört günlük levofloksasin rejiminden daha düşük olmadığı gösterilmiştir ve oral rejime geçilmiştir (klinik semptomların hafifletilmesine dayalı olarak) [213].

3.7.4.2 Antimikrobiyal tedavi süresi

Yedi [214] ila on dört gün (erkekler için prostatitin dışlanamayacağı on dört gün) [215] tedavi genellikle önerilir, ancak süre altta yatan anormalliğin tedavisi ile yakından ilişkili olmalıdır. Hasta hemodinamik olarak stabil ve en az 48 saat ateşsiz olduğunda, uygulanan antibiyotiğe nispi kontrendikasyonlar nedeniyle kısa süreli tedavi istenen hastalarda daha kısa tedavi süresi (örn. yedi gün) düşünülebilir [213].

3.7.5 ***Komplike İYE'lerin tedavisi için kanıt ve tavsiyelerin özeti***

Kanıt Özeti	**KD**
Hastanede yatmayı gerektiren sistemik semptomları olan İYE'si olan hastalar, başlangıçta lokal direnç verilerine ve varsa hastanın önceki idrar kültürü sonuçlarına göre seçilen bir intravenöz antimikrobiyal rejimle tedavi edilmelidir. Rejim, duyarlılık sonucuna göre uyarlanmalıdır.	1b
Florokinolon direnci prevalansının < %10 olduğu düşünülürse ve hastanın üçüncü kuşak sefalosporinler veya bir aminoglikozid için kontrendikasyonları varsa komplike piyelonefritli kadınlarda ampirik tedavi olarak siprofloksasin reçete edilebilir.	2
Penisiline aşırı duyarlılık durumunda, hasta daha önce sistemik anafilaksi geçirmediyse, sefalosporinler yine de reçete edilebilir.	2
Sistemik semptomları olan bir cİYE'li hastalarda, toplumdaki prevalansa, daha önce alınan kültürlere ve hastanın önceki antimikrobiyal maruziyetine bağlı olarak ESBL enfeksiyonu olasılığında artış varsa, ampirik tedavi ESBL'yi kapsamalıdır.	2
Beş gün boyunca günde bir kez 750 mg intravenöz levofloksasin, intravenöz olarak başlayan günde bir kez 500 mg levofloksasin yedi ila on dört günlük rejiminden aşağı değildir ve oral rejime geçilir (klinik semptomların hafiflemesine bağlı olarak).	2

Öneriler	Öneri Gücü
Şunların kombinasyonunu kullanın: • amoksisilin+aminoglikozit; • ikinci nesil sefalosporin+aminoglikozit; • sistemik semptomlarla komplike İYE'nin ampirik tedavisi olarak intravenöz üçüncü kuşak sefalosporin.	Güçlü
Aşağıdaki durumlarda lokal direnç yüzdelerinin < %10 olması koşuluyla siprofloksasin kullanın: • tüm tedavi ağızdan verilir; • hastaların hastaneye yatırılması gerekmez; • hastanın beta-laktam antimikrobiyaller için anafilaksisi varsa kullanılır	Güçlü
Üroloji bölümlerinden gelen hastalarda veya hastalar son altı ay içinde florokinolon kullanmışsa komplike İYE'nin ampirik tedavisi için siprofloksasin ve diğer florokinolonları kullanmayın.	Güçlü
Herhangi bir ürolojik anormalliği ve/veya altta yatan karmaşık faktörleri yönetin.	Güçlü

3.8 Kateterle ilişkili İYE'ler

3.8.1 Giriş

Kateterle ilişkili İYE, üriner sistemi halihazırda kateterize edilmiş veya son 48 saat içinde kateterize edilmiş bir kişide meydana gelen İYE'leri ifade eder. Yayınlanmış birçok çalışmada CA-ABÜ ve CA-İYE'nin ne oranda olduğu hakkında bilgi vermeden CA-bakteriüri terimi kullanıldığından ve bazı çalışmalarda CA-ABÜ veya CA-bakteriüriden söz ederken CA-İYE terimi kullanıldığından üriner kateter literatürü sorunludur. [206].

3.8.2 Epidemiyoloji, etiyoloji ve patofizyoloji

Kateterle ilişkili İYE'ler, ikincil sağlık hizmetleriyle ilişkili bakteriyeminin önde gelen nedenidir. Hastane kaynaklı bakteriyemilerin yaklaşık %20'si üriner sistemden kaynaklanır ve bu durumla ilişkili mortalite yaklaşık %10'dur [216]. 183 hastanede 11.282 hastayı kapsayan çok durumlu bir nokta prevalans araştırması, İYE'nin sağlık hizmetleri kaynaklı enfeksiyonların %12,9'unu oluşturduğunu bildirdi [217]. Kalıcı kateterizasyonla ilişkili bakteriüri insidansı günde %3-8'dir [218-222]. Kateterizasyon süresi, CA-İYE gelişimi için en önemli risk faktörüdür [223, 224]. Sistematik bir inceleme ve meta-analiz, %9.33 prevalans ile 13.79/1000 hastanede yatan hastada ortalama CA-İYE insidansı bildirmiştir [225]. Bu çalışma aynı zamanda CA-İYE için yüksek risk altındaki hastaların kadın olduğunu, kateterizasyon süresinin uzadığını, diyabeti olduğunu ve daha uzun hastanede ve yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) yatış sürelerinin olduğunu göstermiştir [225].

İdrar kateterizasyonu, konak savunma mekanizmalarını bozar ve üropatojenlerin mesaneye daha kolay ulaşmasını sağlar. Kalıcı üriner kateterler, bakteriyel adezinler tarafından tanınan konakçı hücre bağlama reseptörlerinin bağlanması için bir yüzey sağlayarak üropatojenlerle kolonizasyonu kolaylaştırır, böylece mikrobiyal yapışmayı arttırır. Ek olarak, üroepitelyal mukoza hasar görür, bakteriyel adezinler için yeni bağlanma bölgeleri açığa çıkar ve kateter ampulünün altında birikerek mesanede kalan idrar artar [226]. Kateterle ilişkili İYE'ler genellikle polimikrobiyaldir ve çoklu ilaca dirençli üropatojenlerden kaynaklanır.

3.8.3 Tanısal değerlendirmesi

3.8.3.1 Klinik tanı

CA-İYE ile uyumlu belirtiler ve sistemik semptomlar arasında ateşin yeni başlaması veya kötüleşmesi, titreme, mental durum değişikliği, halsizlik veya başka bir neden olmaksızın uyuşukluk, yan ağrısı, kostovertebral açı hassasiyeti, akut hematüri, pelvik rahatsızlık ve kateterleri olanlarda bulunur. Kateter uygulanan hastada, tek başına kokulu veya bulanık idrarın varlığı veya yokluğu, CA-ABÜ'yü CA-İYE'den ayırt etmek için kullanılmamalıdır [205, 206].

3.8.3.2 Laboratuvar teşhisi

Mikrobiyolojik olarak, CA-İYE, üretral, suprapubik veya prezervatif kateteri önceki 48 saat içinde çıkarılmış bir hastadan tek bir kateter idrar örneğinde veya orta akışlı bir idrar örneğinde $>10^3$ cfu / ml'lik bir veya daha fazla bakteri türünün mikrobiyal büyümesi olarak tanımlanır [206]. Kateterize hastalarda piyüri CA-İYE için tanısal değildir. CA-ABÜ'yü CA-İYE'den ayırt etmek için piyüri'nın varlığı, yokluğu veya derecesi kullanılmamalıdır. CA-ABÜ'ye eşlik eden piyüri, antimikrobiyal tedavi için bir endikasyon olarak yorumlanmamalıdır. Semptomatik bir hastada piyüri yokluğu CA-İYE dışında bir tanı önermektedir [206].

3.8.3.3 CA-İYE'nin tanısal değerlendirmesi için kanıt tablosunun özeti ve öneriler

Kanıt Özeti	KD
Kalıcı veya suprapubik kateterleri olan hastalar, antibiyotik tedavisinin hiçbir fayda göstermediği ABÜ taşıyıcıları haline gelir.	1a
Kateter uygulanan hastada, tek başına kokulu veya bulanık idrarın varlığı veya yokluğu, CA-ABÜ'yü CA-İYE'den ayırt etmek için kullanılmamalıdır.	2
Mikrobiyolojik olarak CA-İYE, son 48 saat içinde kateteri çıkarılmış bir hastadan alınan tek bir kateter idrar örneğinde veya orta akım idrar örneğinde bir veya daha fazla bakteri türünün > 10^3 cfu/mL'lik üremesi olarak tanımlanır.	3

Öneriler	Öneri Gücü
Asemptomatik kateterize hastalarda rutin idrar kültürü yapmayın.	Güçlü
Kateterle ilişkili İYE için tek gösterge olarak piyüri kullanmayın.	Güçlü
Kateterle ilişkili asemptomatik bakteriüriyi kateterle ilişkili İYE'den ayırt etmek için tek başına kokulu veya bulanık idrarın varlığını veya yokluğunu kullanmayın.	Güçlü

3.8.4 ***Hastalık yönetimi***

3.8.4.1 Kateterizasyonun sınırlandırılması ve uygun kateterin kesilmesi

Kalıcı kateterler yalnızca klinik olarak endike olduklarında yerleştirilmelidir. (idrar retansiyonunun yönetimi için veya sıvı dengesinin sıkı bir şekilde izlenmesinin gerekli olduğu durumlarda) Kateter kısıtlama protokolleri, CA-İYE oranlarını azaltmak için çok modlu müdahalelerin önemli bir parçasıdır. Hastanelerde hemşire güdümlü protokollerin yanı sıra toplum temelli çok modlu hedefli enfeksiyon programlarının CA-İYE oranlarını azalttığı kanıtlanmıştır [227, 228]. Elektronik hatırlatma sistemleri gibi ek cihazların da hastane ortamlarında (YBÜ dışı olanlar dahil) kateterin hemen çıkarılmasına yardımcı olduğu gösterilmiştir. Bakım evindeki hastalarda İYE'yi azaltmak için kateterizasyonun sınırlandırılmasını içeren on dokuz farklı müdahalenin sistematik bir incelemesi, kateter kullamının kısıtlandırılmasının CA-İYE'yi başarılı şekilde azalttığını bildirmiştir [229]. Bir cerrahi onkoloji ünitesinde 2.800'den fazla hastayı içeren bir başka raporda, artan kateter kompliyansının CA-İYE oranlarında önemli bir azalma ile sonuçlandığı bulunmuştur [230].

3.8.4.2 Üretral temizleme ve klorheksidin banyosu

33 çalışmanın (6.490 hasta) meta-analizinde, farklı üretral temizleme yöntemleri ile dezenfeksiyon karşılaştırılmış CA-İYE insidansında fark bulunamamıştır [231]. Klorheksidin banyolarının (%2 klorheksidin emdirilmiş bezler veya %4 klorheksidin bazlı sabun kullanılarak) CA-İYE'yi azaltmadaki etkinliği tartışmalıdır. 10,783 YBÜ hastasından oluşan bir RKÇ'de, klorheksidin ve kontrol banyo grupları arasında CA-İYE oranlarında hiçbir fark bildirilmemiştir [232]. Bununla birlikte, sadece yoğun bakım hastalarını içeren on beş çalışmanın sistematik bir incelemesi, günlük klorheksidin banyosunun CA-İYE'de anlamlı bir azalma ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (RR 0.68) [233].

3.8.4.3 Kalıcı üretral kateterizasyona alternatifler

Alternatifler arasında aralıklı üretral kateterizasyon (AK) veya suprapubik kateterizasyon bulunur. Jinekolojik cerrahi geçiren hastaların sistematik bir incelemesinde, kalıcı kateterler, AK'na kıyasla daha yüksek semptomatik İYE oranları ile ilişkilendirilmiştir [234]. Doğum sonrası kadınlarda yapılan bir başka meta-analizde, sürekli kateterizasyon ve AK arasında İYE insidansı açısından bir fark olmadığı bildirildi [234]. Huzurevinde kalanlarla ilgili ileriye dönük bir kohort çalışması, suprapubik kateteri olan bireylerin daha az CA-İYE'si olduğunu ancak çoklu ilaca dirençli organizmalarla kolonize olma olasılıklarının daha yüksek olduğunu buldu [235].

Bir Cochrane incelemesi, uzun süreli üriner kateterlerin değiştirilmesi için farklı politikaların hasta sonuçları üzerindeki değerini değerlendirmek için yetersiz kanıt buldu [88]. Kısa vadede üretral (kalıcı veya aralıklı) kateterin suprapubik kateterizasyona karşı rolünü araştıran bir başka Cochrane incelemesi, İYE oranları üzerinde bir etkiye dair sonuçsuz kanıt bulmuştur [236]. Nörojenik mesanesi olan hastalar için, daha ileri bir sistematik inceleme, randomize veya yarı-randomize kontrollü çalışma bulmadı ve bu nedenle farklı kateter tiplerinin kullanımına ilişkin herhangi bir sonuca varılamadı [237]. Bu nedenle, mevcut literatüre dayalı olarak, CA-İYE oranları için AK veya suprapubik kateterizasyonun üretral kateterizasyona göre faydasını gösteren bazı sınırlı çalışmalar olsa da, bu yaklaşımları rutin olarak önermek için yeterli kanıt yoktur [238].

3.8.4.4 Emprenyeli veya kaplamalı kateterler

Hidrofilik kaplı kateterlerin CA-İYE oranlarını düşürmede faydalı olduğu bulunmuştur. AK için hidrofilik kaplı ile PVC (standart) kateterleri karşılaştıran RKÇ'leri araştıran yedi çalışmanın meta-analizi, hidrofilik kateter grubunda İYE sıklığı için istatistiksel olarak daha düşük bir risk oranı (0,84) buldu [239]. Spina bifidalı hastalarda

İYE'nin önlenmesine ilişkin sistematik bir gözden geçirme, AK için tek kullanımlık ve hidrofilik kateterlerin kullanılmasını önermiştir [240].

Gümüş alaşım emdirilmiş kateterler, düşük CA-İYE oranları ile ilişkilendirilmemiştir. 54 YBÜ hastasından oluşan küçük bir RKÇ, gümüş alaşım emdirilmiş grup ile standart silikon foley kateter grubu arasında İYE oranlarında anlamlı bir fark göstermedi [241]. Pelvik organ prolapsusu cerrahisi sırasında suprapubik kateter yerleştirilen hastaların kohort çalışmasında, altı haftada İYE oranında %5'lik bir fark kaydedilmiştir ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır [242]. 26 çalışmanın (12.422 hasta) sistematik bir incelemesi, gümüş alaşım kaplı kateterlerin CA-İYE'de istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ile ilişkili olmadığını ve çok daha pahalı olduğunu bildirdi [243]. Ancak aynı çalışma, nitrofurazon emdirilmiş kateterlerin semptomatik CA-İYE riskini azalttığını bulmuştur; ancak bu sınırda anlamlı bulunmuştur (RR 0,84, %95 CI 0,71 ila 0,99) [243]. Nitrofurazon ile infüze edilen kateterlerin böbrek nakli sonrası kullanımını değerlendiren daha yakın tarihli bir RKÇ (214 hasta), bu kateterlerin kullanımının hiçbir faydasını bulmadı [244]. Ek olarak, başka bir RKÇ, omurilik yaralanması olan 489 hastada İYE'nin azaltılması için gümüş alaşım kaplı kalıcı kateterlerin kullanımı için hiçbir fayda göstermedi [245]. Mikrobiyolojik açıdan, üretral ve suprapubik kateterlerden CA-İYE'ye neden olan organizmalar arasında bir fark olabilir ve bu nedenle idrar kültürü sonuçları tedaviyi yönlendirmek için önemlidir [238].

3.8.4.5 Kateterin çıkarılması veya yerleştirilmesi için antibiyotik profilaksisi

Antibiyotik profilaksisinin yetişkinlerde kalıcı mesane kateterinin çıkarılmasını takiben semptomatik İYE oranını azaltıp azaltmadığı sorusu, çok sayıda RKÇ'nin konusu olmuştur. Bir inceleme ve meta-analiz, 1.520 katılımcıyla yedi RKÇ belirledi. Meta-analiz, profilaksi kullanımı için genel fayda gösterdi RR (%95 GA) = 0.45 (0.28-0.72); ARR %5,8 (%10,5'ten %4,7'ye) ve tedavi için gereken sayı (NNT) 17 [214]. Bireysel denemelerin sonuçları, fayda görmeme olasılığı da dahil olmak üzere beş denemeyle tutarsızdı [214]. Ameliyattan ortalama dokuz gün sonra meydana gelen, kateter çıkarıldığı sırada yedi günlük siprofloksasin (n=80) veya tedavi uygulanmayan (n=80) ile randomize edilen laparoskopik radikal prostatektomi geçiren 172 katılımcıyla yapılan bir RKÇ'de, kateterin çıkarılmasından sonraki dört haftaya kadar kaydedilen enfektif komplikasyonlarda fark yoktu. Profilaksi grubundan (11) tedavisi olmayan gruba göre izole edilenler siprofloksasine dirençliydi (3) [215]. Kateter yerleştirilmesiyle ilgili olarak, sistematik bir inceleme ve meta-analiz, profilaktik antibiyotiklerin, ameliyattan sonra en az 24 saat süreyle mesane drenajı yapılan cerrahi hastalarda bakteriüri ve piyüri, ateş ve idrardaki gram negatif belirteçler gibi diğer enfeksiyon belirtilerini azalttığını göstermiştir [246].

3.8.4.6 Aralıklı kendi kendine kateterizasyon (TAK) için antibiyotik profilaksisi

TAK uygulayan hastalarda antibiyotik profilaksisinin etkisini araştıran bir RKÇ, TAK uygulayan 404 hastadan oluşan bir kohortta, semptomatik antibiyotikle tedavi edilen İYE sıklığının profilaksi kullanılarak %48 oranında azaldığını göstermiştir [247]. Bununla birlikte, İYE tedavisi için kullanılan antibiyotiklere karşı direnç, profilaksi grubundan idrar belirteçlerinde, kontrol grubundan dokuz ila on iki ay sonra olanlara göre daha sıktı.

Literatür, antibiyotik kullanarak CA-İYE'nin azaltılması için bazı faydalar gösterse de, antibiyotiklerin rutin kullanımı, antimikrobiyallerin kullanımının artmasına neden olacaktır. Bazı RKÇ'lerde vurgulandığı gibi, bu strateji artan antimikrobiyal direnç ile ilişkilidir. Antibiyotik kullanımı, antimikrobiyal direncin gelişmesinde ana itici güçtür. Mevcut antimikrobiyal yönetim ilkeleri, İYE'ler önlenebilse bile, kateter değişiklikleri veya TAK için rutin antibiyotik profilaksisi kullanımını desteklemez [238].

3.8.4.7 Şüpheli CA-İYE için antimikrobiyal tedavi

Enfeksiyona neden olan organizmaların geniş spektrumu ve artan antimikrobiyal direnç olasılığı nedeniyle, varsayılan CA-İYE için antimikrobiyal tedaviye başlamadan önce kültür için bir idrar örneği alınmalıdır. Antimikrobiyal tedaviye başlamadan önce yeni yerleştirilmiş kateterden idrar kültürü alınmalıdır [206]. Ürolojide enfeksiyonların küresel prevalansına (GPIU) dayanarak, CA-İYE'deki etken mikroorganizmalar, diğer cİYE'lerdeki neden olan mikroorganizmalar ile karşılaştırılabilir; bu nedenle semptomatik CA-İYE'ler cİYE önerilerine göre tedavi edilmelidir (bkz. bölüm 3.7.5) [248].

Semptomların hızla düzeldiği CA-İYE'li hastalar için önerilen antimikrobiyal tedavi süresi yedi gündür ve hastanın kateterize olup olmadığına bakılmaksızın, yanıt gecikmesi olanlar için on dört günlük tedavi önerilir [206]. Ağır hastalığı olmayan CA-İYE'li hastalarda beş günlük bir levofloksasin rejimi düşünülebilir. Diğer florokinolonlar hakkında böyle bir tavsiyede bulunmak için veriler yetersizdir. Florokinolon direncindeki artışla birlikte, yerel mikrobiyolojik bilgilere dayalı ampirik tedaviye başlamak için mümkün olan yerlerde alternatif antimikrobiyal ajanlar seçilmelidir. Bir çalışmada, kateter değişimi içeren beş günlük bir antibiyotik rejiminin, klinik iyileşme temelinde kateter retansiyonu olan on günlük bir rejimden daha aşağı olmadığı gösterilmiştir [249].

Kalıcı kateter çıkarıldıktan sonra üst üriner sistem semptomları olmaksızın CA-İYE gelişen <65 yaşındaki kadınlar için üç günlük bir antimikrobiyal rejim düşünülebilir. CA-İYE'nin başlangıcında iki hafta bo-

yunca kalıcı bir kateter yerleştirilmişse ve hala endikeyse, semptomların çözülmesini hızlandırmak ve sonraki CA-bakteriüri ve CA-İYE riskini azaltmak için kateter değiştirilmelidir. Kateter kullanımı kesilebilirse, tedaviye rehberlik etmek için antimikrobiyal tedaviye başlamadan önce bir orta akım idrar örneğinin kültürü alınmalıdır [206]. Uzun süreli kalıcı kateterler rutin olarak değiştirilmemelidir. Kateter yerleştirme ve bakım için uygun uygulamalar izlenmelidir [250].

3.8.4.8 CA-İYE'nin hastalık yönetimi ve önlenmesi için öneriler

Kanıt Özeti	**KD**
Bakım evindeki hastalarda kateterin kesilmesi ve kateterizasyonun sınırlandırılması dahil olmak üzere İYE'yi azaltmak için on dokuz farklı müdahalenin sistematik bir incelemesi, başarılı CA-İYE azaltma ve kateter kullanımının azalmasını bildirdi.	1b
AK için hidrofilik kaplı ve PVC (standart) kateterleri karşılaştıran RKÇ'leri araştıran yedi çalışmanın meta analizi, hidrofilik kateter grubunda İYE sıklığı için istatistiksel olarak daha düşük bir risk oranı (0.84) buldu.	1a
Bir meta-analiz, kateterin çıkarılmasından sonra enfektif komplikasyonların azaltılması için profilaksi kullanımının genel faydasını göstermiştir; bununla birlikte, bireysel denemelerde tutarsızlıklar mevcuttur.	1a
Daha sonraki bir RKÇ, kateterin çıkarılmasından sonraki dört haftaya kadar enfektif komplikasyonların azaltılmasında antibiyotik profilaksisinin hiçbir yararı olmadığını buldu.	1b

Öneri	**Öneri Gücü**
Semptomatik kateterle ilişkili İYE'yi komplike İYE önerilerine göre tedavi edin (bkz. bölüm 3.7.5).	Güçlü
Kateterin çıkarıldığı kateterli hastalarda antimikrobiyal tedaviye başlamadan önce idrar kültürü alın.	Güçlü
Genel olarak kateterle ilişkili asemptomatik bakteriüriyi tedavi etmeyin.	Güçlü
Travmatik idrar yolu müdahalelerinden (örn. prostatın transüretral rezeksiyonu) önce kateterle ilişkili asemptomatik bakteriüriyi tedavi edin.	Güçlü
Antimikrobiyal tedaviye başlamadan önce kalıcı kateteri değiştirin veya çıkarın.	Güçlü
Kateter, üretra veya meatusa topikal antiseptikler veya antimikrobiyaller uygulamayın.	Güçlü
Kateterle ilişkili İYE'leri önlemek için profilaktik antimikrobiyaller kullanmayın.	Güçlü
Üretral kateter çıkarıldıktan sonra klinik İYE'yi önlemek için rutin olarak antibiyotik profilaksisi kullanmayın.	Zayıf
Kateterizasyon süresi minimum olmalıdır.	Güçlü
CA-İYE'yi azaltmak için hidrofilik kaplı kateterler kullanın.	Güçlü
Üretral kateter çıkarıldıktan sonra veya aralıklı kendi kendine kateterizasyon yapan hastalarda klinik İYE'yi önlemek için rutin olarak antibiyotik profilaksisi kullanmayın.	Zayıf

3.9 Ürosepsis

3.9.1 Giriş

Ürosepsisi olan hastalar, özellikle bir cİYE durumunda, erken aşamada teşhis edilmelidir. Ateş veya hipotermi, lökositoz veya lökopeni, taşikardi ve takipne ile karakterize sistemik inflamatuar yanıt sendromu (SIRS), bir dizi uyarıcı semptom olarak kabul edilmiştir [251, 252]; bununla birlikte, SIRS artık sepsis terminolojisinde yer almamaktadır (Tablo 6) [12]. Mortalite, sepsis ne kadar şiddetli olursa, önemli ölçüde artar.

Ürosepsisin tedavisi yeterli destekleyici bakımı, uygun ve hızlı antimikrobiyal tedaviyi, ek önlemleri ve idrar yolu bozukluklarının optimal yönetimini içerir [253]. Herhangi bir tıkanıklığın dekompresyonu ile kaynak kontrolü ve idrar yolundaki daha büyük apselerin drenajı esastır [253]. Ürologların hastaları yoğun bakım ve enfeksiyon hastalıkları uzmanlarıyla işbirliği içinde tedavi etmeleri önerilir.

Ürosepsis hem toplum kökenli hem de sağlık bakımıyla ilişkili enfeksiyonlarda görülür. Nozokomiyal ürosepsis, hastane enfeksiyonunu önlemek için kullanılan önlemlerle azaltılabilir, örn. hastanede kalış süresinin azaltılması, kalıcı idrar sondalarının erken çıkarılması, gereksiz üretral kateterizasyondan kaçınılması, kapalı kateter sistemlerinin doğru kullanımı ve çapraz enfeksiyonu önlemek için basit günlük aseptik tekniklere dikkat edilmesi.

Sepsis tanısı, enfeksiyonun klinik kanıtına sistemik inflamasyon belirtileri, organ disfonksiyonu semptomlarının varlığı ve doku anoksisi ile ilişkili kalıcı hipotansiyon eşlik ettiğinde koyulur (Tablo 6).

3.9.2 Epidemiyoloji, etiyoloji ve patofizyoloji

İdrar yolu enfeksiyonlarında klinik tablo, lokalize ve potansiyel sistemik yayılıma bağlı olarak, sınırlı klinik semptomları olan bakteriüriden sepsis veya şiddetli sepsise kadar değişebilir. Bir hastanın çok kısa sürede neredeyse zararsız bir durumdan şiddetli sepsise geçebileceğini belirtmek önemlidir.

Sepsis ile ilişkili ölüm oranları organ kaynağına bağlı olarak değişir [254] ve üriner sistem sepsisi genellikle diğer kaynaklardan [255] daha düşük mortaliteye sahiptir. Sepsis erkeklerde kadınlardan daha yaygındır [256]. Son yıllarda, sepsis insidansı yılda %8,7 arttı [254], ancak sepsis ile ilişkili mortalite azaldı. (toplam hastane içi ölüm oranı 1995'ten 2000'e kadar %27,8'den %17,9'a düştü) [257]. Gram pozitif ve fungal organizmalara bağlı sepsis oranı artmış olsa da, ürosepsiste Gram negatif bakteriler baskın olmaya devam etmektedir [248, 258].

Ürosepsis'te, diğer sepsis türlerinde olduğu gibi, ciddiyet çoğunlukla konakçı yanıtına bağlıdır. Ürosepsis geliştirme olasılığı daha yüksek olan hastalar arasında yaşlı hastalar, şeker hastaları, transplant alıcıları gibi bağışıklığı baskılanmış hastalar ve kanser kemoterapisi veya kortikosteroid alan hastalar bulunur. Ürosepsis ayrıca idrar yolu taşları, idrar yollarında herhangi bir düzeyde tıkanıklık, konjenital üropati, nörojenik mesane bozuklukları veya endoskopik manevralar gibi lokal faktörlere de bağlıdır. Bununla birlikte, tüm hastalar üriner sistem içinde inflamasyonu indükleyebilen bakteri türlerinden etkilenebilir.

3.9.3 Tanısal değerlendirme

Sepsiste sistemik semptomların teşhisi için ya tam Sıralı [Sepsis ile ilgili] Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (SOFA) skoru veya quickSOFA skoru uygulanmalıdır (Tablo 6). Mikrobiyoloji örneklemesi idrara, iki set kan kültürüne [259] ve uygunsa drenaj sıvılarına uygulanmalıdır. Sonografi ve BT taraması gibi görüntüleme incelemeleri erken yapılmalıdır [260].

Tablo 6. Sepsis ve septik şokun tanımı ve kriterleri [12, 251, 252]

Hastalık	Tanım
Sepsis	Enfeksiyona karşı düzensiz konak yanıtının neden olduğu yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonu. Klinik uygulama için, organ işlev bozukluğu, Sıralı [Sepsis ile ilgili] Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (SOFA) puanında 2 veya daha fazla puanlık bir artışla temsil edilebilir. Hızlı tanımlama için bir quickSOFA (qSOFA) skoru geliştirildi: 22/dk veya daha yüksek solunum hızı, mental değişiklik veya 100 mmHg veya daha düşük sistolik kan basıncı
Septik Şok	Septik şok, özellikle derin dolaşım, hücresel ve metabolik anormalliklerin tek başına sepsise göre daha fazla mortalite riski ile ilişkili olduğu bir sepsis alt kümesi olarak tanımlanmalıdır. Septik şoku olan hastalar, hipovolemi yokluğunda ortalama 65 mmHg veya daha yüksek arter basıncını seviyesini korumak için vazopressör gereksinimi ve 2 mmol / L'den (> 18 mg / dL) daha yüksek serum laktat ile klinik olarak tanımlanabilir.

3.9.4 Fizyoloji ve biyokimyasal belirteçler

E. coli en yaygın mikroorganizma olmaya devam etmektedir. Birkaç ülkede, bakteri suşları dirençli veya çoklu dirençli olabilir ve bu nedenle tedavi edilmesi zor olabilir [258].

3.9.4.1 Septik yanıtın belirteçleri olarak sitokinler

Sitokinler sepsis patogenezinde rol oynar [255]. Konağın inflamatuar yanıtının genliğini ve süresini düzenleyen moleküllerdir. Çeşitli bulaşıcı uyaranlara yanıt olarak monositler, makrofajlar ve endotel hücreleri dahil olmak üzere çeşitli hücrelerden salınırlar. Şiddetli sepsiste pro- ve anti-inflamatuar yanıtlar arasındaki karmaşık denge değiştirilir. İlk proinflamatuar mekanizmayı immünosupresif bir faz takip eder. Sepsis, ciddi şekilde tehlikeye girmiş ve patojenleri yok edemeyen bir bağışıklık sistemini veya regüle edilmemiş ve aşırı inflamasyon aktivasyonunu veya her ikisini de gösterebilir. Genetik yatkınlık, birçok hastada sepsisin olası bir açıklamasıdır. Sepsisli hastalarda organ yetmezliği ve ölüm mekanizmaları sadece kısmen anlaşılmıştır [255].

3.9.4.2 Biyokimyasal belirteçler

Prokalsitonin, kalsitoninin aktif olmayan pro-peptididir. Normal olarak, sağlıklı insanlarda seviyeler tespit edilemez. Sistemik belirtileri olan şiddetli jeneralize enfeksiyonlar (bakteriyel, parazitik ve mantar) sırasında prokalsitonin seviyeleri yükselir [261]. Buna karşılık, şiddetli viral enfeksiyonlar veya enfeksiyöz olmayan kaynaklı

enflamatuar reaksiyonlar sırasında, prokalsitonin seviyeleri sadece orta derecede bir artış gösterir veya hiç yükselmez. Orta-bölgesel proadrenomedulline başka bir sepsis belirtecidir. Orta-bölgesel proadrenomedullinin, sepsisin erken evrelerinde hiperdinamik dolaşımın indüklenmesinde ve septik şoka ilerlemede belirleyici bir rol oynadığı gösterilmiştir [262]. Sepsis geliştirmesi muhtemel hastalarda ve bakteriyel enfeksiyona bağlı olmayan ciddi bir inflamatuar durumdan ayırt edilmesinde prokalsitonin izlemesi yararlı olabilir [261, 263]. Ek olarak, serum laktat, organ disfonksiyonunun bir belirtecidir ve sepsiste mortalite ile ilişkilidir [264]. Bu nedenle serum laktat, ciddi enfeksiyonları olan hastalarda da izlenmelidir.

3.9.5 ***Hastalık yönetimi***

3.9.5.1 Önleme

Toplum kökenli ve hastane enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda (%20-40) en sık ölüm nedeni septik şoktur. Ürosepsis tedavisi, kaynak kontrolü (idrar yolunun tıkanması), yeterli yaşam desteği bakımı ve uygun antimikrobiyal tedaviyi içeren bir tedavi kombinasyonunu gerektirir [255, 260]. Böyle bir durumda hastanın en iyi yönetimi için ürologların yoğun bakım ve enfeksiyon hastalıkları uzmanlarıyla işbirliği yapması önerilir.

3.9.5.1.1 Kanıtlanmış veya muhtemel etkinliğin önleyici tedbirleri

Nozokomiyal ürosepsiyi önlemenin en etkili yöntemleri, diğer hastane enfeksiyonlarını önlemek için kullanılanlarla aynıdır [265, 266] ve şunları içerir:

- Yerel ve ulusal önerilere göre çoklu dirençli organizmaları olan hastaların izolasyonu.
- Dirençli suşların seçiminden kaçınmak için yerleşik enfeksiyonların profilaksisi ve tedavisi için antimikrobiyal ajanların ihtiyatlı kullanımı. Antibiyotik ajanlar, hastane ortamında belirli bir enfeksiyon bölgesinde baskın patojenlere göre seçilmelidir.
- Hastanede kalış süresinde azaltma. Ameliyattan önce uzun yatan hasta süreleri, hastane enfeksiyonlarının insidansının artmasına neden olur.
- Hastanın durumunun izin verdiği ölçüde, kalıcı üretral kateterlerin erken çıkarılması. Nozokomiyal İYE'ler, mesane kateterizasyonunun yanı sıra üreteral stentleme ile desteklenir [267]. Kalıcı üreter stenti olan hastaların %100'ünde ve geçici olarak stent takılanların %70'inde görülen stent kolonizasyonunu antibiyotik profilaksisi engellemez.
- Kapalı kateter drenajının kullanılması ve sistem bütünlüğündeki kesintilerin en aza indirilmesi, örn. idrar örneklemesi veya mesanenin yıkanması için.
- Hasta stabilize olana kadar idrar yolu tıkanıklığını gidermek için en az invaziv yöntemlerin kullanılması.
- Koruyucu tek kullanımlık eldivenlerin rutin kullanımı, sık el dezenfeksiyonu ve çapraz enfeksiyonları önlemek için bulaşıcı hastalık kontrol önlemlerinin uygulanması

3.9.5.1.2 Uygun perioperatif antimikrobiyal profilaksi

Uygun perioperatif antimikrobiyal profilaksi için bölüm 3.15'e bakın. Antibiyotiklerin potansiyel yan etkileri, profilaktik bir rejimde uygulanmadan önce düşünülmelidir.

3.9.5.2 Tedavi

Randomize, kontrollü, tek merkezli bir çalışmada, erken amaca yönelik resüsitasyonun, septik şok ile başvuran acil servis hastaları için başlangıçta sağkalımı iyileştirdiği gösterildi [268]. Bununla birlikte, gelişmiş bir acil tıp arka planındaki takip çalışmaları, bu strateji ile olumlu etkiler elde etmemiştir [269-271]. Daha sonraki üç çok merkezli çalışmanın bireysel hasta verileri meta-analizi, erken hedefe yönelik tedavinin normal bakımdan daha iyi sonuçlarla sonuçlanmadığı ve daha yüksek hastanede yatış maliyetleri ile ilişkili olduğu sonucuna varmıştır [272].

3.9.5.2.1 Antimikrobiyal tedavi

İlk ampirik antimikrobiyal tedavi, tüm olası nedensel patojenlere karşı geniş bir antimikrobiyal kapsama sağlamalı ve mevcut olduğunda kültür sonuçlarına göre uyarlanmalıdır [253, 260]. Antimikrobiyal maddelerin dozajı, sepsis sendromlu hastalarda çok önemlidir ve böbrek fonksiyonu için uygun ayarlama ile genellikle yüksek olmalıdır [253]. Antimikrobiyaller, klinik sepsis varsayımından sonra en geç bir saat içinde uygulanmalıdır [253].

3.9.5.2.2 Kaynak kontrolü

Ürosepsisin en sık görülen ürolojik kaynağı üriner sistemde obstrüksiyondur. Obstrüksiyon ve apselerin drenajı ve üriner kateter veya taş gibi yabancı cisimlerin çıkarılması bu nedenle en önemli kaynak kontrol stratejisidir. Bunlar stratejinin temel bileşenleridir. Bu durum mutlak bir acil durumdur.

3.9.5.2.3 Ek önlemler

Sepsis yönetiminde en önemli yardımcı önlemler şunlardır [253, 260]:

- Kristaloidler veya albümin ile sıvı tedavisi, eğer kristaloidler kan basıncını yeterince yükseltmiyorsa: pasif bacak kaldırmanın neden olduğu kalp debisi ve arteriyel nabız basıncındaki değişiklikler, yetişkinlerde sıvı yanıtının öngörücüleridir [273];
- Vazopressör olarak öncelikle norepinefrin, miyokardiyal disfonksiyonda dobutamin kullanılmalıdır;
- Hidrokortizon yalnızca sıvı ve vazopresörler >65 mmHg ortalama arter basıncına ulaşmıyorsa verilmelidir;
- 7-9 g/dL'lik bir hemoglobin düzeyini hedefleyen kan ürünleri verilmelidir;
- Mekanik ventilasyon tidal hacim 6 mL/kg ve plato basıncı <30 cm H2O ve yüksek pozitif ekspiratuar sonu basıncı ile uygulanmalıdır;
- Sedasyon minimal düzeyde verilmeli, nöromüsküler bloke edici ajanlardan kaçınılmalıdır;
- Glikoz seviyeleri <180 mg/dL'de hedeflenmelidir;
- Derin ven trombozunun önlenmesi düşük molekül ağırlıklı heparin ile subkutan olarak verilmelidir;
- Risk altındaki hastalarda proton pompa inhibitörleri kullanılarak stres ülseri profilaksisi uygulanmalıdır;
- Enteral beslenmeye erken başlanmalıdır (<48 saat).

Sonuç olarak, ürolojide sepsis, önemli bir ölüm oranı ile ciddi bir durum olmaya devam etmektedir. Yakın tarihli bir kampanya olan 'Surviving Sepsis Guidelines', önümüzdeki yıllarda mortaliteyi %25 oranında azaltmayı hedefliyor [253, 260, 274]. Semptomların erken tanınması, üriner sistem bozuklukları, obstrüksiyon veya ürolitiazisin zamanında tedavisi ile mortaliteyi azaltabilir. Yeterli yaşam destek önlemleri ve uygun antimikrobiyal tedavi, hasta sağkalımını iyileştirmek için en iyi koşulları sağlar. Sepsisin önlenmesi, hastane enfeksiyonlarından kaçınmak için iyi uygulamalara ve antimikrobiyal profilaksi ve tedavinin ihtiyatlı ve kabul görmüş bir şekilde kullanılmasına bağlıdır.

3.9.5.3 Ürosepsisin tanı ve tedavisi için kanıt ve önerilerin özeti

Kanıt Özeti	**KD**
İlk bir saat içinde uygulanan yüksek doz ampirik antimikrobiyal tedavi, olası tüm patojenlere karşı geniş bir antimikrobiyal kapsama sağlamalı ve uygun olduğunda kültür sonuçlarına göre uyarlanmalıdır. cxv	2b
Teşhis edilmiş ve/veya şüphelenilen bulaşıcı odakları kontrol etmek veya ortadan kaldırmak için kaynak kontrol müdahaleleri mümkün olan en kısa sürede uygulanmalıdır.	3

Öneriler	**Öneri Gücü**
Potansiyel sepsisli hastaları belirlemek için quickSOFA skorunu kullanın.	Güçlü
Antimikrobiyal tedaviye başlamadan önce bir idrar kültürü ve iki set kan kültürü alın.	Güçlü
Klinik sepsis varsayımından sonraki ilk saat içinde parenteral yüksek doz geniş spektrumlu antimikrobiyalleri uygulayın.	Güçlü
İlk ampirik antimikrobiyal tedaviyi kültür sonuçlarına göre uyarlayın.	Güçlü
Yabancı cisimlerin çıkarılması, obstrüksiyonun dekompresyonu ve üriner sistemdeki apselerin drenajı dahil kaynak kontrolünü başlatın.	Güçlü
Derhal yeterli yaşam destek önlemleri sağlayın.	Güçlü

Tablo 7: Ürosepsis için antimikrobiyal tedavi için önerilen rejimler

Antimikrobiyaller	Günlük doz	Tedavi Süresi
Sefotaksim	2 g t.i.d	7-10 gün Yavaş klinik yanıtı olan hastalarda daha uzun süreli tedavi uygundur.
Seftazidim	1-2 g t.i.d	
Seftriakson	1-2 g q.d	
Sefapim	2 g b.i.d	
Piperasilin/Tazobaktam	4.5 g t.i.d	
Seftolozan/Tazobaktam	1.5 g t.i.d	
Seftazidim/Avibaktam	2.5 g t.i.d	
Gentamisin*	5 mg/kg q.d	
Amikasin*	15 mg/kg q.d	
Ertapenem	1 g q.d	
Imipenem/Silastatin	0.5 g t.i.d	
Meropenem	1 g t.i.d	

* Ürosepsiste monoterapi olarak incelenmemiştir
b.i.d = günde iki kez; t.i.d = günde üç kez; q.d = her gün.

3.10 Üretrit

3.10.1 Giriş

Üretrit, enfeksiyöz veya nonenfeksiyöz kökenli olabilir. Üretra inflamasyonu genellikle AÜSS ile kendini gösterir ve alt üriner sistemin diğer enfeksiyonlarından ayırt edilmelidir. Üretral enfeksiyon tipik olarak cinsel temas yoluyla yayılır.

3.10.2 Epidemiyoloji, etiyoloji ve patogenez

Terapötik ve klinik bakış açısından, Neisseria gonorrhoeae'nin neden olduğu gonokoksik üretrit (GU), nongonokoksik üretritten (NGU) ayırt edilmelidir. Nongonokoksik üretrit, birçok enfeksiyöz etiyolojiye sahip olabilen spesifik olmayan bir tanıdır. Etken patojenler arasında Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium, Ureaplasma urealyticum ve Trichomonas vaginalis bulunur. Ureaplasma spp'nin rolü üretrit etkeni patojenler olarak tartışmalıdır. Son veriler, U. parvum'un değil, U. urealyticum'un NGU'da etiyolojik bir ajan olduğunu düşündürmektedir [275]. İzole neden olan patojenlerin prevalansı: C. trachomatis %11-50; M. genitalium %6-50; Üreplazmalar %5-26; T. vajinalis %1-20 ve adenovirüsler %2-4 [276].

Etken ajanlar ya hücre dışı olarak epitel tabakasında kalır ya da epitel içine nüfuz eder (N. gonorrhoeae ve C. trachomatis) ve piyojenik enfeksiyona neden olur. Üretritten kaynaklansa da klamidya ve gonokoklar ürogenital yol boyunca daha fazla yayılarak erkeklerde epididimit veya kadınlarda servisit, endometrit ve salpenjite neden olabilir [277].

Mukopürülan veya pürülan akıntı, dizüri ve üretral kaşıntı üretrit semptomlarıdır. Bununla birlikte, üretranın birçok enfeksiyonu asemptomatiktir.

3.10.3 Kanıt Özeti

Ocak 2014'ten Şubat 2019'a kadar sistematik bir literatür taraması, tam metin incelemesi için 71'i seçilen 488 başlık belirledi. Sistematik literatür araştırmalarına dayanan on üç sistematik derleme veya kılavuz [275-287] ve on yedi orijinal yayın [288-304] daha ileri analizler için seçilmiştir. Ek olarak, gözden geçirilen literatürün referanslarından on bir ilgili yayın daha tanımlanmıştır [305-315]. Ele alınan kanıt soruları şunlardı:

1. Üretritli hastalarda neden olan patojeni saptamanın en iyi yöntemi nedir?
2. Üretritli hastalarda klinik veya mikrobiyolojik kür için en iyi tedavi stratejileri nelerdir?

3.10.4 Tanısal değerlendirme

Semptomatik hastalarda üretrit tanısı, aşağıdaki kriterlerden herhangi birinin varlığına göre yapılabilir [276, 277]:

- Mukoid, mukopürülan veya pürülan üretral akıntı.
- İnflamasyonu gösteren üretral sekresyonların gram veya metilen mavisi boyası. Yüksek güç alanı (HPF) başına beş veya daha fazla polimorfonükleer lökosit (PMNL), üretrit tanısı için tarihsel eşik değerdir. > 2 PMNL/HPF eşiği yakın zamanda daha iyi tanısal doğruluğa dayalı olarak önerildi [292, 305-307], ancak bu diğer çalışmalar tarafından desteklenmedi [291]. Bu nedenle, NGU yönetimine ilişkin 2016 Avrupa Yönergesi [276] ile uyumlu olarak, alternatif eşik seviyelerinin faydası teyit edilene kadar >5 PMNL/HPF eşik seviyesinin kullanılması tavsiye edilir.

- İlk idrar örneğindeki sedimde >10 PMNL/HPF varlığı veya ilk işeme idrarında pozitif bir lökosit esteraz testi.

Üretral sekresyonların Gram boyamasında üretral inflamasyon kanıtı, intraselüler olarak Gram negatif diplokok görülmesi GU'yi gösterir. Nongonokoksik üretrit, üretral sekresyonların boyanması, hücre içi diplokokların yokluğunda enflamasyonu gösterdiğinde doğrulanır. Klinisyenler, üretral inflamasyonun nesnel kanıtını elde etmek ve tedaviye rehberlik etmek için mümkünse her zaman tedavi başlangıcında Gram boyama, mikroskopi ile ilk işeme idrarı, lökosit esteraz testi yapmalıdır [276, 277, 290].

Üretrit kriterlerini karşılayan erkekler, tedavi başlangıcında testleri gonore için negatif olsa bile, C. trachomatis, M. genitalium ve N. gonore için nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT) ile test edilmelidir [276, 279]. NAAT'lerin duyarlılığı ve özgüllüğü, klamidyal ve gonokok enfeksiyonlarının teşhisi için mevcut diğer testlerin herhangi birinden daha iyidir [280, 308]. Gecikmiş tedavi durumunda, bir NAAT gonore için pozitifse, enfektif suşun antimikrobiyal direnç profilini değerlendirmek için tedaviden önce üretral swablar kullanılarak bir kültür yapılmalıdır [277]. N. gonorrhoeae ve C. trachomatis kültürleri esas olarak tedavi başarısızlıklarını değerlendirmek ve mevcut tedaviye direnç gelişimini izlemek için kullanılır. Trichomonas spp. genellikle mikroskobik olarak [277] veya NAAT'lerle [282] tanımlanabilir.

Nongonokoksik üretrit, semptomlar tedaviyi takiben üç ila dört hafta içinde düzelmediğinde kalıcı olarak sınıflandırılır. Bu meydana geldiğinde, tedavinin tamamlanmasından dört hafta sonra T. vaginalis dahil üretrit patojenleri için NAAT'ler yapılmalıdır [276, 293].

3.10.5 ***Hastalık yönetimi***

Şiddetli üretrit için tanı konulduktan sonra ampirik tedavi başlanmalıdır. Hasta semptomları hafifse, NAAT'lerin sonuçlarına göre yönlendirilen gecikmiş tedavi önerilir. Risk altındaki tüm cinsel partnerler hasta gizliliği korunarak değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir [276, 296].

3.10.5.1 Gonokoksik üretrit

GU için, tedavi etkinliğini artırmak ve sefalosporinlere karşı artan direnci engellemek için farklı etki mekanizmalarına sahip iki antimikrobiyalin kullanıldığı bir kombinasyon tedavisi önerilir [277]. Seftriakson 1 g intramüsküler veya intravenöz azitromisin ile 1 g tek doz oral birinci basamak tedavi olarak kullanılmalıdır. Azitromisin, diğer antimikrobiyallere kıyasla olumlu duyarlılık oranları, tek doz rejimine iyi uyumu ve bir C. trachomatis koenfeksiyonu olasılığı nedeniyle önerilir [277]. Azitromisin alerjisi durumunda doksisiklin, seftriakson veya sefiksim ile birlikte kullanılabilir [277]. Seftriakson'a alternatif bir rejim olarak 400 mg'lık bir oral sefiksim dozu önerilir; bununla birlikte, daha az olumlu farmakodinamiğe sahiptir ve direncin ortaya çıkmasına neden olabilir [278, 314].

GU tedavisi için bir dizi alternatif rejim incelenmiştir. Randomize, açık etiketli, karşılaştırmalı olmayan bir klinik çalışmada, intramüsküler gentamisin 240 mg artı oral azitromisin 2 g (n=202) tek doz kombinasyonu ve oral gemifloksasin 320 mg artı oral azitromisin 2 g (n=199) kombinasyonu ile ikili tedavi, sırasıyla %100 ve %99,5 mikrobiyolojik iyileşme oranları ile ilişkilendirilmiştir [310]. Tek doz intramüsküler gentamisin kullanımına odaklanan 2014 tarihli bir sistematik derleme, komplike olmayan gonore tedavisinde bu rejimin etkinliğini ve güvenliğini desteklemek veya reddetmek için yeterli veri olmadığı sonucuna varmıştır [284]. GU'lu erkekleri kaydeden üç prospektif tek kollu çalışmada, uzatılmış salımlı azitromisin 2 g tek doz oral kullanımı sırasıyla %83 (n=36), %93,8 (n=122) ve %90,9 (n=33) mikrobiyolojik kür oranları ile sonuçlanmıştır [300,301.303]. Bununla birlikte, azitromisin monoterapisi, makrolid direnç oranlarını artırma üzerindeki etkisinden dolayı genellikle önerilmemektedir [277]. Kas içi spektinomisin 2 g tek doz, ürogenital gonore enfeksiyonlarında %96'nın üzerinde mikrobiyolojik iyileşme oranları gösterir [311,314]; bu nedenle, mümkün olduğunda geçerli bir tedavi alternatifi olabilir. Randomize bir çalışma, komplike olmayan GU'lu erkeklerde birinci, üçüncü ve beşinci günlerde (n=60) 3 g oral fosfomisin trometamol ile intramüsküler seftriakson 250 mg artı oral azitromisin 1 g tek doz (n=61) karşılaştırdı. Protokol başına analizde klinik ve mikrobiyolojik kür oranları sırasıyla %96,8 ve %95,3 idi [304].

Gonore antimikrobiyal direncindeki dünya çapındaki artış ve çoklu ilaca dirençli gonore suşlarının ortaya çıkışı, kılavuza uyumun önemini vurgulayan, dünya çapında tanınan bir sağlık bakımı krizidir [283, 295, 315].

3.10.5.2 Nongonokoksik üretrit

Tanımlanmış bir patojeni olmayan NGU için, birinci basamak tedavi olarak yedi gün boyunca günde iki kez 100 mg oral doksisiklin kullanılmalıdır. Alternatif olarak, tek doz oral azitromisin birinci gün 500 mg ve iki ila

dört gün arasında 250 mg kullanılabilir. Bu rejim, azitromisin 1 g tek doz tedavisinin artan makrolid direnci gelişimi ile ilişkili olduğu M. genitalium enfeksiyonları için azitromisin 1 g tek doz ile karşılaştırıldığında daha iyi etkinlik sağlar [276, 279, 285, 299]. Bununla birlikte, retrospektif bir kohort çalışması, M. genitalium üretritinde kür oranları ve makrolid direnci seçimi ile ilgili olarak uzatılmış ve 1 g tek doz azitromisin rejimi arasında anlamlı bir fark bulmadı [297]. Makrolide dirençli M. genitalium saptanırsa, yedi ila on dört gün boyunca 400 mg moksifloksasin kullanılabilir [276, 277, 286]. Hem azitromisin hem de moksifloksasin tedavisinden sonra başarısızlık durumunda, pristinamisin (Fransa'da kayıtlı), M. genitalium'a karşı belgelenmiş etkinliği olan tek antimikrobiyal ajandır [279, 298, 309]. Rusya'da on gün boyunca günde üç kez 500 mg josamisin kullanılmaktadır, ancak makrolid dirençli suşları yok etmemektedir [279].

Klamidyal üretrit için azitromisin 1 g tek doz ve yedi gün boyunca günde iki kez 100 mg doksisiklin etkili seçeneklerdir [313]. Bir Cochrane incelemesi, ürogenital C. trachomatis enfeksiyonu olan erkeklerde azitromisinli rejimlerin mikrobiyolojik başarısızlık için muhtemelen doksisiklinden daha az etkili olduğunu, ancak klinik başarısızlık için çok az fark olabileceğini veya hiç fark olmayabileceğini bulmuştur [287]. Ofloksasin veya levofloksasin gibi florokinolonlar, yalnızca diğer ajanların kullanımının mümkün olmadığı seçilmiş vakalarda ikinci basamak tedavi olarak kullanılabilir [312].

U. urealyticum enfeksiyonları için, yedi gün boyunca günde iki kez 100 mg doksisiklinin etkinliği, azitromisin 1 g tek doz tedavisine benzerdir [276, 294]. T. vaginalis'in neden olduğu üretrit için, birinci basamak tedavi olarak oral metronidazol veya tinidazol 2 g tek doz önerilir. Kalıcı veya tekrarlayan T. vaginalis enfeksiyonu için tedavi seçenekleri için Sena ve arkadaşlarının [282] incelemesine bakın.

Kalıcı NGU durumunda tedavi M. genitalium ve T. vaginalis'i kapsamalıdır [276, 277].

3.10.6 Takip

Hastalar, sadece terapötik uyum söz konusu olduğunda, semptomların devam etmesi veya tekrarlamasından şüphelenilmesi durumunda, tedavinin tamamlanmasından sonra patojen eradikasyonunun kontrolü için izlenmelidir. Hastalara, semptomlarının düzelmesi ve cinsel partnerlerinin uygun şekilde tedavi edilmesi koşuluyla, tedaviye başladıktan sonra yedi gün boyunca cinsel ilişkiden kaçınmaları talimatı verilmelidir. Raporlama ve kaynak izleme, ulusal kılavuzlara uygun olarak ve gerektiğinde zührevi hastalıkları uzmanlarıyla iş birliği içinde yapılmalıdır. Yeni bir cinsel yolla bulaşan hastalık teşhisi konan kişiler, sifiliz ve HIV dahil olmak üzere diğer cinsel yolla bulaşan hastalıklar için test yaptırmalıdır [281].

3.10.7 Üretritin tanısal değerlendirmesi ve antimikrobiyal tedavisi için kanıt ve önerilerin özeti

Kanıt Özeti	KD
Üretral akıntının Gram boyaması veya >5 PMNL/HPF ve intraselüler olarak Gram negatif diplokoklar olarak yerleşmiş gonokok gösteren üretral yayma, gonokoksik üretriti gösterir.	3b
İlk işeme idrar örneklerinin doğrulanmış NAAT'leri, klamidyal ve gonokok enfeksiyonlarının teşhisi için mevcut diğer testlerin herhangi birinden daha iyi duyarlılığa ve özgüllüğe sahiptir.	2a
GU için seftriakson ve azitromisin ile ikili tedavi en etkili kombinasyondur.	2a
Erkeklerde ürogenital C. trachomatis enfeksiyonu durumunda, azitromisin mikrobiyolojik başarısızlık için muhtemelen doksisiklinden daha az etkilidir; bununla birlikte, klinik başarısızlık için çok az fark olabilir veya hiç fark olmayabilir.	1a
U.urealyticum enfeksiyonu durumunda, yedi gün boyunca iki kez 100 mg doksisiklin etkinliği, azitromisin 1 g tek doz tedavisine benzer.	2a

Öneriler	Öneri Gücü
Gonokoksik üretriti ön teşhisi için üretral akıntının Gram boyamasını veya üretral yayma yapın.	Güçlü
Klamidyal ve gonokok enfeksiyonlarını teşhis etmek için ampirik tedaviden önce ilk işeme idrar numunesi veya üretral yayma üzerinde nükleik asit amplifikasyon testi (NAAT) gerçekleştirin.	Güçlü
Hafif semptomları olan hastalarda tedavi seçimine rehberlik etmek için NAAT'lerin sonuçları mevcut olana kadar tedaviyi geciktirin.	Güçlü
Enfektif suşun antimikrobiyal direnç profilini değerlendirmek için gonore için NAAT pozitif olan hastalarda tedaviye başlamadan önce üretral sürüntü kültürü yapın.	Güçlü
Yerel direnç verilerine dayalı patojene yönelik bir tedavi kullanın.	Güçlü
Cinsel partnerler hasta mahremiyeti korunarak tedavi edilmelidir.	Güçlü

Tablo 8: Üretritte antimikrobiyal tedavide için önerilen rejimler

Patojen	Antimikro-biyal	Doz & tedavi süresi	Alternatif rejimler
Gonokoksik Enfeksiyon	Seftriakson Azitromisin	1 g i.m. veya i.v.*, TD 1 g p.o., TD	• Sefiksim 400 mg p.o. TD ± Azitromisin 1 g p.o.TD Sefalosporin alerjisi durumunda: • Gentamisin 240 mg i.m TD+Azitromisin 2 g p.o.,TD • Gemifloksasin 320 mg p.o., TD + Azitromisin 2 g p.o.,TD • Spektinomisin 2 g i.m., TD • Fosfomisin trometamol 3 g p.o. 1, 3 ve 5. günlerde Azitromisin alerjisi durumunda, seftriakson veya sefiksim ile kombinasyon halinde: • Doksisiklin 100 mg bid, po, 7 gün
Gonokoksik olmayan enfeksiyon (tanımlanmamış patojen)	Doksisiklin	100 mg, po, 7 gün	Azitromisin 500 mg po, 1. gün, 250 mg po, 4 gün
Chlamydia trachomatis	Azitromisin veya Doksisiklin	1.0-1.5 g po, SD 100 mg teklif, po, 7 gün boyunca	Levofloksasin 500 mg po, qd, 7 gün Ofloksasin 200 mg po, iki kez, 7 gün
Mycoplasma genitalium	Azitromisin	500 mg po, 1. gün, 250 mg po, 4 gün	Makrolid direnci durumunda: Moksifloksasin 400 mg qd, 7-14 gün
Ureaplasma urealyticum	Doksisiklin	100 mg teklif, po, 7 gün	Azitromisin 1.0-1.5 g po, TD
Trichomonas vaginalis	Metronidazol Tinidazol	2 gr po, SD 2 gr po, SD	Metronidazol 500 mg po, teklif, 7 gün
Persistan nongonokoksik üretrit			
Birinci basamak doksisiklinden sonra Birinci basamak azitromisinden sonra	azitromisin + metronidazol moksifloksasin + metronidazol	500 mg po, 1. gün, 250 mg po, 4 gün 400 mg 2 kez, po, 5 gün 400 mg poqd, 7-14 gün 400 mg bidpo, 5 gün	Makrolid dirençli M.genitalium saptanırsa azitromisin yerine moksifloksasin kullanılmalıdır.

TD = tek doz; po = ağızdan; im = kas içi; iv = intravenöz.

* RKÇ'lerin olmamasına rağmen, seftriakson ile intravenöz tedavinin gonore enfeksiyonlarının tedavisi için güvenli ve etkili olduğuna ve hastalar için intramüsküler enjeksiyonun rahatsızlığını önlediğine dair artan kanıtlar vardır [316].

3.11 Bakteriyel Prostatit

3.11.1 Giriş

Bakteriyel prostatit, bakteriyel patojenlerin neden olduğu klinik bir durumdur. Ürologların, doğrulanmış veya enfeksiyon şüphesi olan bakteriyel prostatitin kronik pelvik ağrı sendromundan (CPPS) ayırt edildiği Ulusal Sağlık Enstitüleri'nin (NIH) Ulusal Diyabet, Sindirim ve Böbrek Hastalıkları Enstitüsü (NIDDK) tarafından önerilen sınıflandırmayı kullanmaları önerilir (Tablo 9) [317-319].

Tablo 9: NIDDK/NIH'ye göre prostatit ve CPPS sınıflandırması [317-319]

Tip	Ad ve açıklama
I	Akut bakteriyel prostatit (ABP)
II	Kronik bakteriyel prostatit (KBP)
III	Kronik bakteriyel olmayan prostatit – CNBP
IIIA	İnflamatuar CNBP (menide/EPS/VB3'te beyaz hücreler)
IIIB	Noninflamatuvar CNBP (menide/EPS/VB3'te beyaz hücre yok)
IV	Asemptomatik inflamatuar prostatit (histolojik prostatit)

CPPS = kronik pelvik ağrı sendromu; EPS = eksprese prostat sekresyonu; VB3 = işlenen mesane idrar örneği 3 (prostatik masajdan sonra idrar).

3.11.2 Kanıt Özeti

1980'den Haziran 2017'ye kadar sistematik bir literatür taraması yapıldı. Bir sistematik derleme [320], altı RKÇ [321-326], iki inceleme [327, 328], bir prospektif kohort çalışması [329], iki prospektif kesitsel çalışma [330, 331] ve bir retrospektif kohort çalışması [323], 856 referanstan seçilmiştir.

Geriye dönük bir çalışma [332], dört yıllık bir süre boyunca 1.442 hastada prostatit sendromunda olağandışı patojenlerin potansiyel rolünü araştırdı. Hastaların %74,2'sinde enfeksiyöz bir etiyoloji saptandı; hastaların sırasıyla %37,2, %10,5 ve %5'inde C. trachomatis, T. vaginalis ve U. urealyticum enfeksiyonları bulunurken, E. coli enfeksiyonu vakaların sadece %6,6'sında bulundu. Kesitsel çalışmalar, bakteri suşu ve hedefe yönelik antibiyotik tedavilerini belirlemek için Meares ve Stamey testinin geçerliliğini doğruladı [330, 331]. Kanıt seviyeleri, özellikle atipik suşlar, epidemiyoloji ve antibiyotik tedavileri hakkındaki bilgilerle ilgili olarak iyiydi.

KBP için antimikrobiyal tedavi üzerine sistematik bir derleme [320], toplam 2.196 hastayı içeren on sekiz seçilmiş çalışmadan çoklu antibiyotik rejimlerini karşılaştırdı. Florokinolonların birinci basamak ajanlar olarak rolü, mikrobiyolojik eradikasyon, klinik etkinlik ve yan etkiler açısından levofloksasin, siprofloksasin ve prulifloksasin arasında anlamlı bir fark olmaksızın doğrulanmıştır. Makrolidlerin ve tetrasiklinlerin atipik patojenler üzerindeki etkinliği doğrulandı.

Kombine tedaviler üzerine randomize kontrollü çalışmalar [325, 326], bitkiler/bitkisel özler veya PDE5I'lerin antibiyotiklerle kombinasyonunun, KBP'li hastalarda yaşam kalitesini ve semptomları iyileştirebileceğini göstermiştir; ancak kayıtlı hasta sayısı kesin sonuçlara varmak için yetersizdi.

Bakteriyel prostatit tedavisinin gözden geçirilmesi [327], KBP tedavisinin, enfekte prostat dokusu ve sıvılarına aktif bir antibiyotik taşıma mekanizmasının olmaması nedeniyle engellendiğini göstermiştir. İnceleme, konuyla ilgili 40'tan fazla çalışmaya dayanarak ABP ve KBP tedavisinde farklı bileşiklerin potansiyel etkisinin altını çizdi.

Bir RKÇ, T. vaginalis'in neden olduğu KBP'nin tedavisi için iki farklı metronidazol rejiminin etkilerini karşılaştırdı [324]. On dört gün boyunca günde üç kez 500 mg metronidazolün, vakaların %3.33'ünde klinik başarısızlığı olan hastaların %93,3'ünde mikroorganizma eradikasyonu için etkili olduğu bulundu. Ele alınan kanıt sorusu şuydu: NIDDK/NIH Kategori I veya II prostatiti olan erkeklerde, neden olan patojenin klinik rezolüsyonu ve eradikasyonu için en iyi antimikrobiyal tedavi stratejisi nedir?

3.11.3 Epidemiyoloji, etiyoloji ve patogenez

Prostatit yaygın bir tanıdır, ancak vakaların %10'dan azında kanıtlanmış bakteriyel enfeksiyon vardır [228]. Enterobacterales, özellikle E. coli, ABP'de baskın patojenlerdir [333]. KBP'de türlerin spektrumu daha geniştir ve atipik mikroorganizmaları içerebilir [327]. İmmün yetmezliği veya HIV enfeksiyonu olan hastalarda prostatit etkenleri, M. tuberculosis, Candida spp. ve daha nadir olarak Coccidioides immitis, Blastomyces dermatitidis ve Histoplasma capsulatum gibi patojenlerdir [334]. C. trachomatis gibi tanımlanmış hücre içi bakterilerin önemi belirsizdir [335]; bununla birlikte, iki çalışma, KBP'de nedensel bir patojen olarak olası rolünü vurgulamıştır [336,337].

3.11.4 Tanısal değerlendirme

3.11.4.1 Hikaye ve semptomlar

Akut bakteriyel prostatit genellikle aniden işeme semptomları ve rahatsız edici ancak yetersiz lokalize ağrı ile kendini gösterir. Genellikle halsizlik ve ateş ile ilişkilidir. Transrektal prostat biyopsisi, antibiyotik profilaksisi ve antiseptik önleme prosedürlerine rağmen ABP riskini artırır [321]. Kronik bakteriyel prostatit, en az üç ay süren semptomlarla tanımlanır [338-340]. Baskın semptomlar perine, skrotum, penis ve bacağın iç kısmı dahil olmak üzere çeşitli yerlerde ağrı ve ayrıca AÜSS'dir [317-319].

3.11.4.2 Semptom anketleri

KBP'de semptomların bir sınıflandırma parametresi [341] olarak kullanım için güçlü bir temeli olduğu görülmektedir. Prostatit semptom anketleri bu nedenle ciddiyeti ve tedaviye yanıtı değerlendirmek için geliştirilmiştir [341, 342]. Bunlar, onaylanmış Kronik Prostatit Semptom İndeksini'ni (CPSI) içerir; bununla birlikte, klinik pratikteki yararlılığı belirsizdir [329].

3.11.4.3 Klinik bulgular

ABP'de, PRM'de prostat şiş ve hassas olabilir. Bakteriyemi ve sepsis oluşturabileceğinden prostat masajından kaçınılmalıdır. Nitrit ve lökositler için idrar ölçüm çubuğu testinin pozitif tahmin değeri %95 ve negatif tahmin değeri %70'dir [343]. ABP'de kan kültürü ve tam kan sayımı yararlıdır. Görüntüleme çalışmaları şüpheli bir prostat apsesini saptayabilir [327].

Semptomların daha uzun sürmesi durumunda CPPS ile diğer ürogenital ve anorektal bozukluklar dikkate alınmalıdır. KBP veya CPPS semptomları prostat tüberkülozunu maskeleyebilir. Endemik bölgelerde veya tüberküloz öyküsü olan erkeklerde piyospermi ve hematospermi, ürogenital tüberküloz araştırmasını tetiklemelidir.

3.11.4.4 İdrar kültürleri ve eksprese prostat sekresyonu

ABP'li bir hastanın değerlendirilmesinde en önemli araştırma orta akım idrar kültürüdür [327]. KBP'de, Meares ve Stamey [344] tarafından tarif edildiği gibi, segmentli idrarın ve eksprese prostat sekresyonunun (EPS) kantitatif bakteriyolojik lokalizasyon kültürleri ve mikroskopisi, klinik prostatiti [330, 331] sınıflandırmak için hala önemli araştırmalardır. Meares ve Stamey testinden alınan numunelerin doğru mikrobiyolojik analizi ayrıca C. trachomatis, T. vaginalis ve U. urealiticum gibi atipik patojenlerin varlığı hakkında faydalı bilgiler sağlayabilir [332]. İki kap testinin, dört kap testine [345] benzer tanısal hassasiyet sunduğu gösterilmiştir.

3.11.4.5 Prostat biyopsisi

Prostat biyopsileri rutin tetkik olarak önerilemez ve sepsis riskinin artması nedeniyle tedavi edilmemiş bakteriyel prostatiti olan hastalarda önerilmez.

3.11.4.6 Diğer testler

Transrektal US, endoprostatik apseleri, prostatta kalsifikasyonu ve seminal veziküllerin dilatasyonunu ortaya çıkarabilir; bununla birlikte, prostatit için bir tanı aracı olarak güvenilir değildir [346].

3.11.4.7 Ek araştırmalar

3.11.4.7.1 Ejakülat analizi

Ejakülat semen kültürünün gerçekleştirilmesi, dört kap testinin tanısal faydasını artırır [330]; bununla birlikte, bakteriyel olmayan prostatiti olan erkeklerde semen kültürleri EPS kültürlerinden daha sıklıkla pozitiftir [331]. Mesane çıkışı ve üretral obstrüksiyon her zaman üroflovmetri, retrograd üretrografi veya endoskopi ile düşünülmeli ve ekarte edilmelidir.

3.11.4.7.2 İlk işeme idrar örneği

İlk işeme idrarı, NAAT'ler tarafından erkeklerde ürogenital C. trachomatis enfeksiyonunun teşhisi için tercih edilen örnektir, çünkü invaziv değildir ve yine de enfekte epitel hücrelerinin ve ilişkili C. trachomatis partiküllerinin saptanmasına olanak tanır [347].

3.11.4.7.3 Prostat spesifik antijen (PSA)

Prostat spesifik antijen, sırasıyla ABP ve KBP'li erkeklerin yaklaşık %60'ında ve %20'sinde artmıştır [328]. PSA düzeyi antibiyotik tedavisinden sonra düşer (hastaların yaklaşık %40'ında görülür) ve klinik ve mikrobiyolojik iyileşme ile korelasyon gösterir [322]. Serbest ve toplam PSA ölçümü prostatitte hiçbir pratik tanısal bilgi sağlamaz [348].

3.11.4.8 Bakteriyel prostatit tanısı için kanıt ve önerilerin özeti

Kanıt özeti	**KD**
ABP'li hastalarda nitrit ve lökositler için idrar çubuğu testinin pozitif prediktif değeri %95 ve negatif prediktif değeri %70'dir.	3
Dört kap Meares ve Stamey testi, KBP teşhisi için en uygun testtir. Bir karşılaştırma çalışmasında iki kap testinin benzer tanısal duyarlılık sunduğu gösterilmiştir.	2b
İlk işeme idrarı, erkeklerde NAAT'ler tarafından ürogenital C. trachomatis enfeksiyonunun teşhisi için tercih edilen örnektir.	2b

Transrektal ultrason güvenilir değildir ve prostatitte tanı aracı olarak kullanılamaz.	3
Semen kültürü duyarlılığının yaklaşık %50 olduğu bildirilmektedir; bu nedenle, rutin olarak KBP'nin tanısal değerlendirmesinin bir parçası değildir.	3
Prostat spesifik antijen seviyeleri akut prostatit sırasında yükselebilir; bu nedenle prostatit için pratik tanısal bilgi sunmadığından PSA testinden kaçınılmalıdır.	3

Öneriler	**Öneri Gücü**
Akut bakteriyel prostatitte (AKP) prostat masajı yapmayın.	Güçlü
Klinik olarak ABP şüphesi olan hastalarda nitrit ve lökositleri kontrol etmek için orta akım idrar ölçüm çubuğu alın.	Zayıf
ABP semptomları olan hastalarda tanıyı yönlendirmek ve antibiyotik tedavisini uyarlamak için orta akım idrar kültürü alın.	Zayıf
ABP ile başvuran hastalarda kan kültürü ve tam kan sayımı yapın.	Zayıf
Kronik bakteriyel prostatitli (KBP) hastalarda Chlamydia trachomatis veya Mycoplasmata gibi atipik patojenler için doğru mikrobiyolojik değerlendirme yapın.	Zayıf
KBP'li hastalarda Meares ve Stamey 2- veya 4-kap testini yapın.	Güçlü
Prostat apsesinin varlığını ekarte etmek için seçilmiş vakalarda transrektal ultrason yapın.	Zayıf
KBP'yi teşhis etmek için ejakülatın mikrobiyolojik analizini rutin olarak tek başına yapmayın.	Zayıf

3.11.5 ***Hastalık yönetimi***

3.11.5.1 Antimikrobiyaller

Antimikrobiyaller ABP'de hayat kurtarıcıdır ve KBP'de önerilir. Kültür rehberliğinde antibiyotik tedavileri optimum standarttır; bununla birlikte, ABP'li tüm hastalarda ampirik tedaviler düşünülmelidir.

ABP'de, geniş spektrumlu penisilinler, üçüncü kuşak sefalosporin veya florokinolonlar gibi bakterisidal antimikrobiyallerin yüksek dozlarda parenteral uygulanması tavsiye edilir [349]. Başlangıç tedavisi için, bu antimikrobiyallerin herhangi biri bir aminoglikozid [333-342, 349-353] ile birleştirilebilir. Yardımcı önlemler, yeterli sıvı alımını ve idrar drenajını içerir [228]. Enfeksiyon parametrelerinin normalleştirilmesinden sonra, oral tedavi ile devam edilebilir ve toplam iki ila dört hafta devam ettirilebilir [354].

Florokinolonlar, üropatojenlerin yüksek direnç oranlarına rağmen, olumlu farmakokinetik özellikleri [355], genel olarak iyi güvenlik profilleri ve P.Aeruginosa- C. trachomatis dahil Gram-negatif patojenlere karşı antibakteriyel aktiviteleri nedeniyle KBP'nin ampirik tedavisinde birinci basamak ajanlar olarak önerilmektedir [320 , 356]. Bununla birlikte, artan bakteri direnci bir endişe kaynağıdır. Azitromisin ve doksisiklin, C. trachomatis ve genital mikoplazmata gibi atipik patojenlere karşı aktiftir [323, 332]. Levofloksasin, KBP'li hastalarda C. trachomatis'in önemli bir klirensini göstermedi [357]. Metronidazol tedavisi, T. vaginalis enfeksiyonu olan hastalarda endikedir [324].

Florokinolon tedavisinin süresi en az on dört gün olmalı, azitromisin ve doksisiklin tedavileri ise en az üç ila dört haftaya uzatılmalıdır [323, 332]. KBP'de antimikrobiyaller ilk tanıdan sonra dört ila altı hafta süreyle verilmelidir [327]. Hücre içi bakteri saptanmışsa makrolidler veya tetrasiklinler verilmelidir [320, 355, 358].

3.11.5.2 Antimikrobiyallerin intraprostatik enjeksiyonu

Bu tedavi kontrollü çalışmalarda değerlendirilmemiştir ve düşünülmemelidir [359, 360].

3.11.5.3 Kombine tedaviler

Florokinolonların çeşitli bitki özleri ile bir kombinasyonu, advers olayların oranını artırmadan klinik semptomları hafifletebilir [325]. Bununla birlikte, florokinolonların vardenafil ile bir kombinasyonu, tek başına florokinolon tedavisine kıyasla mikrobiyolojik eradikasyon oranlarını iyileştirmedi veya ağrıyı veya işeme semptomlarını azaltmadı [326].

3.11.5.4 Drenaj ve cerrahi

ABP'li erkeklerin yaklaşık %10'u üreteral veya suprapubik kateterizasyon ile yönetilebilen idrar retansiyonu yaşayacaktır [361]. Bununla birlikte, son kanıtlar suprapubik kateterizasyonun KBP gelişme riskini azaltabileceğini düşündürmektedir [362].

Prostat apsesi durumunda hem drenaj hem de konservatif tedavi stratejileri uygulanabilir görünmektedir [363]; ancak apse boyutu önemli olabilir. Bir çalışmada, apse boşluklarının çapı <1 cm ise konservatif tedavi başarılı olurken, daha büyük apseler tek aspirasyon veya sürekli drenaj ile daha iyi tedavi edildi [364].

3.11.5.5 Bakteriyel prostatitin hastalık yönetimi için kanıt ve tavsiyelerin özeti

Kanıt Özeti	KD
ABP için tedavi rejimi, klinik deneyime ve bir dizi kontrolsüz klinik çalışmaya dayanmaktadır. ABP'li sistemik hastalar için parenteral antibiyotik tedavisi tercih edilir. Enfeksiyon parametrelerinin normalleştirilmesinden sonra, oral tedavi ile devam edilebilir ve toplam iki ila dört hafta devam ettirilebilir.	3
Florokinolonların KBP için antimikrobiyal tedavide birinci basamak ajanlar olarak rolü sistematik bir incelemede doğrulandı ve levofloksasin, siprofloksasin ve prulifloksasin arasında mikrobiyolojik eradikasyon, klinik etkinlik ve yan etkiler açısından önemli bir fark yoktu.	1a
T. vaginalis KBP'li hastaların %93.3'ünde on dört gün boyunca günde üç kez 500 mg metronidazolün eradikasyon için etkili olduğu bulundu.	1b
Zorunlu hücre içi patojenlerin neden olduğu KBP'li hastalarda makrolidler, florokinolonlara kıyasla daha yüksek mikrobiyolojik ve klinik iyileşme oranları göstermiştir.	1a
Klinisyenler antibiyotik seçerken yerel ilaç direnci modellerini dikkate almalıdır.	3

Öneriler	Öneri Gücü
Akut bakteriyel prostatit	
Akut bakteriyel prostatiti komplike İYE önerilerine göre tedavi edin (bkz. bölüm 3.7.5).	Güçlü
Kronik bakteriyel prostatit (KBP)	
KBP için birinci basamak tedavi olarak bir florokinolon (örn. siprofloksasin, levofloksasin) reçete edin.	Güçlü
Hücre içi bakteriler KBP'nin etken maddesi olarak tanımlanmışsa, bir makrolid (örn. azitromisin) veya bir tetrasiklin (örn. doksisiklin) reçete edin.	Güçlü
Trichomonas vaginalis KBP'li hastalarda metronidazol reçete edin.	Güçlü

Tablo 10: Kronik bakteriyel prostatit için antimikrobiyal tedavide önerilen rejimler

Antimikrobiyal	Günlük doz	Tedavi süresi	Yorumlar
Florokinolon	Optimal oral günlük doz	4-6 hafta	
Doksisiklin	100 mg 2x1	10 gün	Sadece C. trachomatis veya mikoplazma enfeksiyonları için
Azitromisin	500 mg 1x1	3 hafta	Sadece C. Trachomatis enfeksiyonu için
Metronidazol	500 mg 3x1	14 gün	Sadece T. vaginalis enfeksiyonu için

3.11.6 ***Takip***

Tedavi sonrası hastalarda semptomların kesilmesi dışında bakteriyel prostatit için onaylanmış tedavi testleri olmadığından rutin idrar tahlili ve/veya idrar kültürü zorunlu değildir [327]. Kalıcı semptomları olan ve cinsel yolla bulaşan bulaşıcı patojenler için tekrarlayan pozitif mikrobiyolojik sonuçları olan hastalarda, hastanın partnerinin/partnerlerinin mikrobiyolojik taraması önerilir. Antibiyotik tedavileri daha uzun süreli, daha yüksek doz ve/veya farklı bileşiklerle tekrarlanabilir [327].

3.12 Akut Enfektif Epididimit

3.12.1 ***Epidemiyoloji, Etiyoloji ve Patofizyoloji***

Epididimit, yılda 10.000 yetişkin erkekte 25 ila 65 vaka arasında değişen sıklıkta görülen bir durumdur ve akut, kronik veya tekrarlayıcı olabilir [365]. Akut epididimit, klinik olarak testis ve skrotal cildi tutabilen epididimde ağrı, şişlik ve sıcaklık artışı ile karakterizedir. Genellikle, hastaların %90'a kadarında uygun tanı ile tanımlanabilen üretra veya mesaneden patojenlerin migrasyonundan kaynaklanır [366]. Genç erkeklerde spermatik kord torsiyonu (testis torsiyonu) en önemli ayırıcı tanıdır.

İzole edilen baskın patojenler Enterobakteriler (tipik olarak E. coli), C. trachomatis ve N. gonorrhoeae'dir [367]. Anal ilişkiye giren ve bakteriüriye neden olan idrar yolu anormallikleri olan erkeklerde, Enterobakterilerin neden olduğu epididimit riski daha yüksektir [368]. Viral prodromal semptomlar ve Sialadenit

varsa kabakulak virüsü düşünülmelidir. Tüberküloz epididimit, tipik olarak kronik epididimit olarak, immün yetmezliği olan ve yüksek prevalanslı ülkelerde ortaya çıkabilir ve sıklıkla skrotal sinüsün boşalmasıyla sonuçlanır. Brusella veya Candida spp. nadir olası patojenlerdir.

3.12.2 ***Tanısal Değerlendirme***

Orta akım idrar örneğinin kültürü yapılmalı ve önceki idrar kültürü sonuçları kontrol edilmelidir. C. trachomatis veya N. gonorrhoeae dahil olmak üzere cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar, ilk işeme idrarı veya üretral sürüntü üzerinde NAAT tarafından tespit edilmelidir. Gram boyama ve mümkün olduğunda N. gonorrhoeae kültürü için üretral sürüntü veya yayma yapılmalıdır [365, 369, 370]. Bu patojenlerin tespiti yerel prosedürlere göre rapor edilmelidir. Muhtemel cinsel yolla bulaşan enfeksiyonları (CYBE) olan tüm hastalara, diğer CYBE taraması için uygun bir kliniğe gitmeleri tavsiye edilmelidir. Enterobacterales'li erkekler alt üriner sistem anormallikleri için araştırma gerektirebilir. Tüberküloz epididimitinden şüpheleniliyorsa, üç ardışık sabah erken idrar numunesi aside dirençli basil (ARB) için kültürlenmeli ve NAAT tarafından M. tuberculosis DNA taraması için gönderilmelidir [371]. Uygunsa, prostat sekresyonu, ejakülat, drenaj yapan bir skrotal fistülden akıntı ve ayrıca ince iğne aspirasyonu ve biyopsi örnekleri mikroskopi, ARB kültürü ve NAAT kullanılarak araştırılmalıdır. Skrotal US, akut epididimit tanısı için tek başına idrar tahlilinden daha doğrudur [372] ve diğer patolojilerin dışlanması için de faydalı olabilir [373].

3.12.3 ***Hastalık yönetimi***

CYBE şüphesi olan erkekler, başkalarına yönelik riskler konusunda bilgilendirilmeli ve enfeksiyon geçene kadar seks yapmamaları tavsiye edilmelidir. Ampirik antimikrobiyal tedavi, en olası patojen ve enfektif epididime penetrasyon derecesi dikkate alınarak seçilmelidir ve yerel patojen duyarlılıklarına ve rehberliğine göre değiştirilmesi gerekebilir. Genel olarak, hem C. trachomatis hem de Enterobacterales başlangıçta kapsanmalı ve rejim, patojen tanımlamasına göre değiştirilmelidir. Doksisiklin ve bazı spesifik florokinolonlar, C. trachomatis veya M. genitalium şüphesi olan hastalarda iyi klinik ve mikrobiyolojik iyileşme oranlarına sahiptir ve her ikisi de oral dozlama ile enfektif erkek genital dokularında yeterli seviyelere ulaşır. Azitromisin gibi makrolid antibiyotikler C. trachomatis'e karşı etkilidir ancak epididimitte test edilmemiştir; bununla birlikte, ilk farmakokinetik çalışmalar, azitromisinin, çoklu dozlarda verildiğinde epididimal dokuya etkili bir şekilde nüfuz edebileceğini düşündürmektedir [374]. Florokinolonlar, direnç artmasına rağmen Enterobacterales'in oral tedavisi için etkili olmaya devam etmektedir ve yerel tavsiye aranmalıdır. Gonore için florokinolonlar düşünülmemelidir. Üçüncü kuşak sefalosporinin tek yüksek parenteral dozu N. gonorrhoeae'ye karşı etkilidir; mevcut direnç modelleri ve yerel halk sağlığı önerileri, ajan seçimine rehberlik etmelidir.

Şiddetli epididimitli erkeklerde antibiyotiklere verilen klinik yanıt yaklaşık üç gün sonra değerlendirilmelidir. Muhtemel veya kanıtlanmış CYBE olan erkekler, tedaviyi kontrol etmek ve temaslıların yerel halk sağlığı tavsiyelerine göre izlenmesini ve tedavisini sağlamak için on dört günde değerlendirilmelidir.

3.12.4 ***Kanıt Özeti***

Bu bölümle ilgili olarak, sistematik incelemelere dayalı dört kılavuz belirlenmiştir [277, 369, 375, 376]. Hiçbir kanıt kalitesi değerlendirmesi ayrıntılı değildi. Yüksek kaliteli bir RKÇ, 40 yaş üstü erkeklerde on günlük bir siprofloksasin kürü klinik tedavi için (%80'e karşı %60) pivampisiline göre daha üstün olduğunu göstermiştir [377]. Geniş bir karşılaştırmalı vaka serisinden elde edilen veriler, genç yaş ve cinsel aktivite öyküsünün, akut epididimitte antibiyotik tedavisine rehberlik etmek için cinsel yolla bulaşan bir patojeni yeterince öngörmediğini ileri sürdü [366].

Mevcut kılavuzlardan [277, 369, 375, 376] ampirik antibiyotik rejimleri ve panel konsensüsü:

1. Akut epididimiti olan ve düşük gonore riski olan (örn. akıntı olmayan) erkeklerde C. trachomatis ve Enterobacterales'i yok etmek için yeterli doz ve süreye sahip tek bir ajan veya iki ajanın kombinasyonu kullanılmalıdır. Uygun seçenekler şunlardır:

    A. C. trachomatis'e karşı on ila on dört gün boyunca günde bir kez oral olarak aktif bir florokinolon *

    veya

    B. Doksisiklin 200 mg ağız yoluyla ve daha sonra on ila on dört gün boyunca günde iki kez 100 mg* artı Enterobacterales'e karşı aktif bir antibiyotik ** on ila on dört gün boyunca*

2. Muhtemel gonore akut epididimiti olan erkekler için, Gonococcus ve C.trachomatis'e karşı aktif olan bir kombinasyon rejimi kullanılmalıdır, örneğin:

    A. Kas içi tek doz 1000 mg seftriakson artı ağız yoluyla 200 mg başlangıç dozu ve ardından on ila on dört gün boyunca günde iki kez 100 mg *

3. Akut epididimitli cinsel yönden aktif olmayan erkeklerde Enterobacterales'i yok etmek için yeterli doz ve süreye sahip tek bir ajan kullanılmalıdır. Uygun seçenek, on ila on dört gün boyunca günde bir kez ağızdan bir florokinolondur*

*Patojen tanımlamasına ve klinik yanıta bağlı olarak.
**Hastaneye yatmayı gerektiren ciddi enfeksiyonu olan erkekler için parenteral bir seçenek gerekecektir.

Apseleri boşaltmak veya dokuyu debride etmek için cerrahi eksplorasyon gerekebilir. Karşılaştırmalı bir kohort çalışması, palpasyonda epididim ve testisin ayrılmamasının ve US'de apse varlığının, ilk antibiyotik tedavisini takiben cerrahi gereksinimi öngörebileceğini bulmuştur [378].

Bir kohort çalışması, semen parametrelerinin epididimit sırasında bozulabileceğini ancak başarılı tedaviyi takiben düzelebileceğini bulmuştur [379]. Karşılaştırmalı klinisyen kohort çalışmaları, epididimitin değerlendirilmesi ve tedavisi için kılavuzlara uyumun, özellikle cinsel sağlık uzmanlarına kıyasla ürologlar [380] ve birinci basamak hekimleri [381] tarafından düşük olduğunu öne sürmektedir.

3.12.5 Tarama

Rastgele seçilmiş 5.000 erkekten oluşan ve 1.033'ü test edilen bir grup dahil olmak üzere C. trachomatis taşıyıcılığına yönelik geniş bir kohort tarama çalışması, dokuz yıllık gözlem boyunca epididimit riskinde azalma açısından hiçbir fayda göstermedi [382].

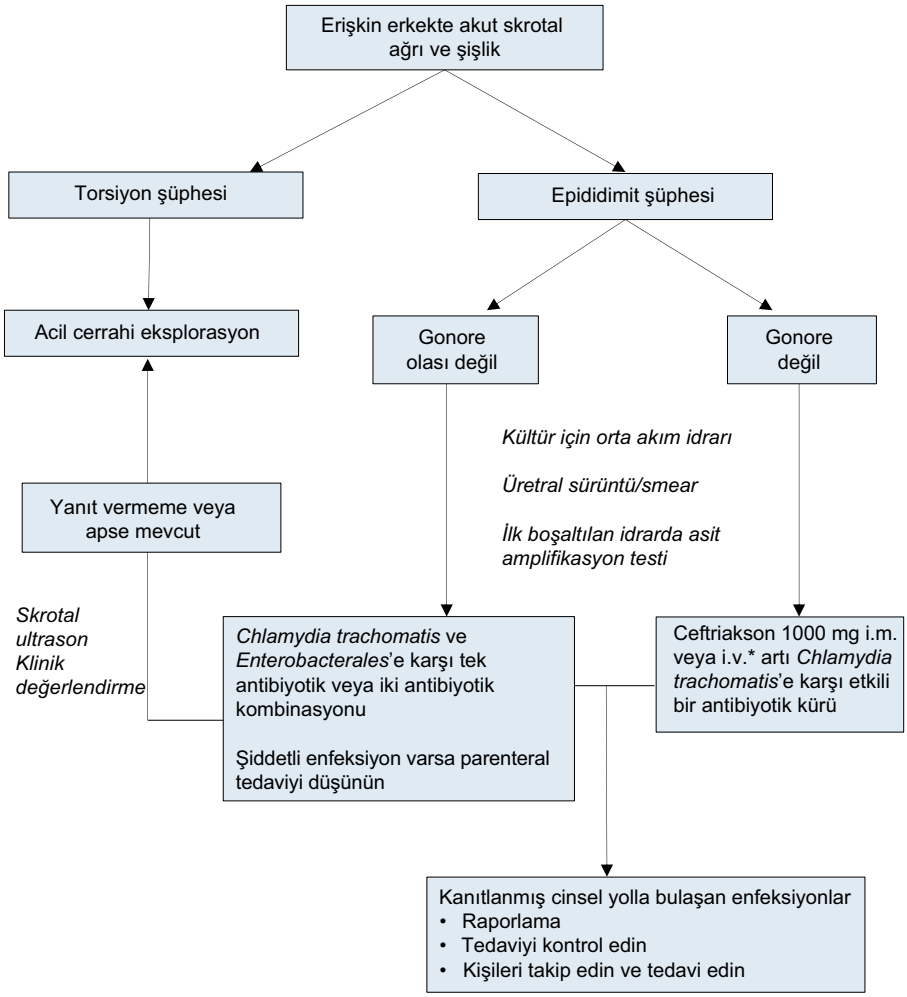
3.12.6 Akut enfektif epididimitin tanı ve tedavisi için kanıt ve önerilerin özeti

Kanıt Özeti	**KD**
Cinsel yönden aktif genç hastalarda hem CYBE hem de Enterobacterales etiyolojik ajanlar olarak düşünülmelidir.	3
40 yaşın üzerindeki hastalarda siprofloksasin ile antibiyotik tedavisi pivmecillinam'dan daha üstündür.	1b
Negatif bir cinsel risk öyküsü, cinsel olarak aktif erkeklerde CYBE'leri dışlamaz.	3

Öneriler	**Öneri Gücü**
Kültür ve nükleik asit amplifikasyon testi ile patojen tanımlaması için orta akım idrar ve ilk işeme idrar örneği alın.	Güçlü
İlk olarak genç cinsel aktif erkeklerde Chlamydia trachomatis ve Enterobacterales'e karşı etkili olan tek bir antibiyotik veya iki antibiyotiğin bir kombinasyonunu reçete edin; cinsel risk faktörleri olmayan yaşlı erkeklerde sadece Enterobacterales düşünülmelidir.	Güçlü
Gonore enfeksiyonu olasılığı varsa, Chlamydia trachomatis'e karşı aktif bir antibiyotiğe ek olarak tek doz 1000 mg seftriakson 1000 mg intramüsküler veya intravenöz* verin.	Güçlü
Patojen tanımlandığında antibiyotik ajanı ayarlayın ve klinik cevaba göre süreyi ayarlayın.	Zayıf
Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar için temaslıların raporlanması ve izlenmesi/tedavisine ilişkin ulusal politikaları izleyin.	Güçlü

*RKÇ'lerin olmamasına rağmen, seftriakson ile intravenöz tedavinin gonore enfeksiyonlarının tedavisi için güvenli ve etkili olduğuna ve hastalarda intramüsküler enjeksiyonun rahatsızlığını önlediğine dair artan kanıtlar vardır [316].

Şekil 2: Akut epididimitli erkekler için tanı ve tedavi algoritması



im = kas içi; iv intravenöz olarak.
** RKÇ'ler olmamasına rağmen, seftriakson ile intravenöz tedavinin gonore enfeksiyonlarının tedavisi için güvenli ve etkili olduğuna ve hastalar için intramüsküler enjeksiyonun rahatsızlığını önlediğine dair artan kanıtlar vardır [316].*

3.13 Fournier Gangreni (perine ve dış genital organların nekrotizan fasiiti)

3.13.1 Epidemiyoloji, Etiyoloji ve Patofizyoloji

Fournier gangreni perine, perianal bölge ve dış genital bölgelerin agresif ve sıklıkla ölümcül polimikrobiyal yumuşak doku enfeksiyonudur [383]. Ortak bir etiyoloji ve yönetim yolunu paylaştığı nekrotizan fasiitin anatomik bir alt kategorisidir.

3.13.2 Tanısal Değerlendirme

Tipik olarak, sepsis ile birlikte skrotum veya perinede ağrılı şişlik vardır [383]. Muayene, çevreleyen eritem ve ödem ile birlikte cildin küçük nekrotik alanlarını gösterir. Palpasyonda krepitasyon ve daha ilerlemiş hastalıkta kötü kokulu bir eksüda oluşur. Oluşum ve mortalite için hasta risk faktörleri arasında bağışıklık sistemi baskılanmış olmak, en yaygın olarak diyabet veya yetersiz beslenme, yakın zamanda üretral veya perineal cerrahi ve yüksek vücut kitle indeksi (VKİ) yer alır. Vakaların %40'a varan kısmında, başlangıç daha sinsidir ve teşhis edilmemiş ağrı genellikle tedavinin gecikmesine neden olur [384]. Özellikle obez hastalarda yüksek bir şüphe indeksi ve dikkatli muayene gereklidir. Bilgisayarlı tomografi veya MRG pararektal tutulumu tanımlamaya yardımcı olabilir, bu da bağırsak diversiyonu ihtiyacını düşündürür [383].

3.13.3 Hastalık yönetimi

İç nekrozun derecesi genellikle dış bulguların gösterdiğinden çok daha fazladır ve sonuç olarak, mortaliteyi azaltmak için suprapubik kateter ile üriner diversiyon ile yeterli, tekrarlanan cerrahi debridman gereklidir [383]. Vaka serilerinden elde edilen fikir birliği, cerrahi debridmanın erken (< 24 saat) ve tam olması gerektiğini, çünkü gecikmiş ve/veya yetersiz cerrahinin daha yüksek mortalite ile sonuçlanabileceğini düşündürmek-

tedir [383]. Tüm olası nedensel organizmaları kapsayan ve inflamatuar dokuya nüfuz edebilen acil ampirik parenteral antibiyotik tedavisi verilmelidir. Önerilen rejim, geniş spektrumlu bir penisilin veya üçüncü kuşak sefalosporin, gentamisin ve metronidazol veya klindamisin içermelidir [383]. Bu daha sonra mikrobiyolojik kültür tarafından yönlendirilerek değiştirilebilir.

3.13.4 ***Kanıt Özeti***

1980'den Temmuz 2017'ye kadar sistematik bir literatür taraması yapıldı. 640 referanstan bir RKÇ [385], iki sistematik inceleme [386, 387], üç derleme [383, 388-390], bir prospektif kohort çalışması [391] ve en az 25 hasta ile iki retrospektif karşılaştırmalı kohort çalışması [392, 393] seçildi. Amerika Birleşik Devletleri'nden üç kayıt çalışması [388-390], sırasıyla 650, 1.641 ve 9.249 vakada %10, %7.5 ve %5 ölüm oranları buldu. İleri yaş, diyabet ve yüksek VKİ daha yüksek risk ile ilişkilendirildi. Prospektif bir kohort çalışması, hastalığa özgü şiddet skorlarının sonucu öngördüğünü, ancak yoğun bakım için jenerik skorlama sistemlerinden üstün olmadığını gösterdi [391]. Ele alınan kanıt soruları şunlardı:

1. Mortaliteyi azaltmak için en iyi antimikrobiyal tedavi stratejisi nedir?
2. Mortaliteyi azaltmak ve iyileşmeye yardımcı olmak için en iyi debridman ve rekonstrüksiyon stratejisi nedir?
3. Sonucu iyileştiren etkili adjuvan tedaviler var mı?

Kanıt sorularıyla ilgili olarak:

A. 168 hastadan oluşan düşük kaliteli bir retrospektif vaka serisi [392], <10 gün parenteral antibiyotik verilen hastalar (80 hasta) ile >10 gün verilen hastalar (88 hasta) arasında mortalite açısından anlamlı bir fark bulmadı.

B. Yara kapatma tekniklerinin sistematik bir incelemesi [387], 425 erkek hastayı içeren 16 vaka serisinden düşük kalitede kanıt buldu. Skrotumun >%50'sini içeren veya skrotumun dışına uzanan defektler için flep veya deri grefti kullanımıyla < %50 skrotal defektler için birincil veya ikincil yara kapatılmasını önerdiler.

C. Hiperbarik oksijen tedavisinin kullanımına ilişkin sistematik bir derleme [386], üç karşılaştırmalı vaka serisini ve dört diğer vaka serisini içeriyordu. Hepsi geriye dönüktü ve 2000'den önce yayınlandı. Tutarlı bir fayda kanıtı bulunamadı; bir RKÇ'de önerildi. Daha yakın tarihli bir karşılaştırmalı vaka serisi [393], on altı hastada hiperbarik oksijen tedavisi kullanımının, böyle bir tedaviyi kullanmayan on iki vakaya kıyasla, mortalitede azalma ve daha az debridman açısından fayda sağladığını öne sürdü (düşük kalitede kanıt). Düşük kaliteli bir RKÇ [385] 30 hastayla, balla ıslatılmış pansuman kullanımının hastanede kalış süresini (28'e karşı 32 gün) Edinburgh kireç solüsyonu (EUSOL) ile ıslatılmış pansumandan daha kısa ile sonuçlandığını buldu. Fournier gangreninde negatif basınçlı (vakum) yara tedavisi kullanımının yararına dair hiçbir kanıt bulunamadı.

3.13.5 ***Fournier Gangreninin hastalık yönetimi için kanıt ve tavsiyelerin özeti***

Kanıt Özeti	**KD**
Tüm olası nedensel organizmaları kapsayan ve inflamatuar dokuya nüfuz edebilen acil ampirik parenteral antibiyotik tedavisi verilmelidir.	3
Yara kapatma tekniklerinin sistematik bir incelemesi, skrotal defektler için skrotumun >%50'sini içeren defektler veya skrotumun dışına yayılım ile flep veya deri grefti kullanımıyla skrotumun <%50'sini içeren defektler için birincil veya ikincil yara kapatılmasını önerdi.	3
Hiperbarik oksijen tedavisi için tutarlı bir yarar kanıtı bulunamadı.	3
Düşük kaliteli bir RKÇ, balla ıslatılan pansumanların, EUSOL ile ıslatılan pansumanlardan daha kısa hastanede kalış süresi ile sonuçlandığını bulmuştur.	3
Fournier gangreninde negatif basınçlı (vakum) yara tedavisi kullanımının yararına dair hiçbir kanıt bulunamadı.	4

Öneriler	**Öneri Gücü**
Fournier kangreni için tedaviye sunumda geniş spektrumlu antibiyotiklerle başlayın, ardından kültür ve klinik cevaba göre iyileştirme yapın.	Güçlü
Fournier'in kangreni için tekrarlayan cerrahi debridmana başvurudan sonraki 24 saat içinde başlayın.	Güçlü
Fournier kangreni için, klinik deneyler bağlamı dışında ek tedaviler kullanmayın.	Zayıf

Tablo 11: Karışık mikrobiyolojik etiyolojiye sahip Fournier Gangreni için antimikrobiyal tedavide önerilen rejimler [394]'ten uyarlanmıştır.

Antimikrobiyal	Dozaj
Piperasilin-tazobaktam+ vankomisin	4,5 g 6-8 saatte bir IV 15 mg/kg 12 saatte bir
imipenem-silastatin	1 g her 6-8 saatte bir IV
meropenem	Her 8 saatte bir 1 gr IV
Ertapenem	Günde bir kez 1 gr
Antibiyotik	Günlük 5 mg/kg
sefotaksim + metronidazol veya klindamisin	6 saatte bir 2 g IV 500 mg her 6 saatte bir IV Her 8 saatte bir 600-900 mg IV
Sefotaksim + fosfomisin + metronidazol	2 g Her 6 h IV 5 g Her 8 h IV 500 mg her 6 saatte bir IV

IV = intravenöz.

3.14 Erkeklerde human papilloma virüsünün yönetimi

3.14.1 Epidemiyoloji

Human papilloma virüsü (HPV), hem onkojenik (düşük ve yüksek riskli varyantlar) hem de onkojenik olmayan virüsleri kapsayan, cinsel yolla en sık bulaşan virüslerden biridir. HPV16, tüm HPV vakalarının %20'sinde saptanan en yaygın onkojenik varyanttır [39]. Yakın tarihli bir meta-analiz, erkeklerde herhangi bir HPV tipinin %49 prevalansını ve yüksek riskli HPV'nin %35'ini ortaya koydu [396]. Kadın genital traktına benzer şekilde, erkek genital yolundaki tüm HPV enfeksiyonlarının yarısı koenfeksiyonlardır (> 2 HPV suşu) [397].

HPV varlığı çalışma ortamına bağlıdır. Üroloji kliniklerine başvuran erkeklerde idrar örneklerinin %6'sında HPV saptanmıştır [398]. Bir meta-analiz, hastaların %4.5-15.2'sinde seminal HPV'nin azalmış erkek fertilitesi ile ilişkili olduğunu bildirmiştir [395]. Fertilite tedavisi için başvuran 430 erkeğin katıldığı bir kesitsel çalışma, semen numunelerinin %14.9'unda HPV tespit etti [399]. Semendeki HPV varlığı, bozulmuş semen kalitesi ile ilişkili değildi [399]. Bununla birlikte, başka bir sistematik inceleme, HPV ile değişen semen parametreleri arasında olası bir ilişki olduğunu ve kadınlarda gebelik sırasında olası düşük veya erken membran rüptürü olduğunu bildirmiştir [400]. HPV6 ve/veya 11, anogenital siğillerin gözlemsel bir çalışmasında saptanan en yaygın genotiplerdi, HPV16 ise anal sitolojinin şiddeti ile ilişkilidir [401]. Onkojenik olmayan HPV enfeksiyonu insidansının erkeklerde kadınlara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir [402]. Erkeklerde, penis kanserlerinin yaklaşık %33'ü ve anal kanserlerin %90'a kadarı, öncelikle HPV16 ile yüksek riskli HPV enfeksiyonlarına atfedilir [403]. EAU Penis Kanseri Yönergeleri, HPV ve penis kanserine ilişkin iki sistematik incelemenin sonuçlarını içeren kapsamlı bir güncellemeyi Mart 2022'de yayınlayacaktır. Oral HPV orofaringeal karsinomlarla ilişkilidir, sırasıyla oral kavite, orofarenks ve farenks kanserlerinin yaklaşık %22.4'ü, %4.4'ü ve %3.5'i HPV'ye atfedilir [403]. Sistematik incelemeler, hastaların %11.4'ünde HPV16 bulunmasıyla birlikte, oral HPV prevalans oranlarının %5,5-7,7 arasında olduğunu bildirmiştir [404, 405].

3.14.2 Risk faktörleri

HPV enfeksiyonu için risk faktörleri arasında erken ilk cinsel ilişki yaşı, cinsel ilişkiye girme, cinsel ilişki sıklığının yüksek olması, sigara içme ve zayıf immünite yer alır [406-410]. Erkeklerle seks yapan erkeklerde (MSM) genel HPV'nin insidansı ve prevalansı, heteroseksüellere kıyasla oldukça yüksekti [404, 407]. Genel olarak, farklı bölgelerdeki HPV prevalansı genç, cinsel olarak aktif yetişkinlerde diğer popülasyon gruplarına kıyasla daha yüksek görünmektedir [406]. Sabit cinsel alışkanlıklar, sünnet ve kondom kullanımı HPV'ye karşı koruyucu faktörlerdir [396, 410-414]. Oral HPV enfeksiyonunun ek risk faktörleri alkol tüketimi, kötü ağız hijyeni ve cinsel davranışlardır (oral ve vajinal) [404, 406]. Partnerin pozitif HIV durumu, fimozis ve HPV durumu da bir dizi çalışmada anogenital HPV durumu ve azalmış klirens ile ilişkilendirilmiştir [411].

3.14.3 Transmisyon

HPV tipik olarak sürekli doğrudan cilt-cilt veya mukozal temas yoluyla yayılır ve vajinal, oral ve anal seks en yaygın bulaşma yoludur [408]. Ek olarak, HPV, tıbbi ortamlardaki ve halka açık ortamlardaki yüzeylerde, nesneden cilde/mukoza bulaşma olasılığını artıran bulunmuştur [415]. HPV bulaşmasının karmaşıklığını anlamak için cinsel olmayan ve penetran olmayan cinsel bulaşma hakkında daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. HPV geçişi, genel ve yüksek riskli erkek popülasyonunda daha yüksek HPV51 ve HPV52 insidansı ve yüksek HPV16 ve HPV18 prevalansı ile genotipten de etkilenebilir [408].

3.14.4 ***Klirens***

HPV'nin klirens süresi 1,3 ila 42,1 ay arasında değişmektedir [416]. Klirens HPV genotipinden, hastaların özelliklerinden ve etkilenen vücut bölgesinden etkilenebilir [407, 411, 416]. HPV16, yüksek riskli HPV varyantlarının en yüksek insidansına sahiptir ve en düşük klirense sahiptir [411].

3.14.5 ***Tanı***

Şu anda erkeklerde HPV için onaylanmış bir test yoktur. Erkeklerde HPV veya HPV ile ilişkili hastalığı kontrol etmek için rutin testler önerilmez. HPV lezyonlarını tanımlamak için fizik muayene yapılmalıdır. Subklinik HPV lezyonlarını teşhis etmek için bir asetik asit testi yapılabilir. Tanı kesin değilse veya kanser şüphesi varsa biyopsi yapılmalıdır. İntraüretral kondilomlar nispeten nadirdir ve genellikle distal üretral meatusla sınırlıdır [417, 418]. Üretrosistoskopi intraüretral veya mesane siğillerinin varlığını teşhis etmek için kullanılabilir [418]; bununla birlikte, üretra içi HPV'nin lokalizasyonu için invaziv tanı araçlarının kullanımına ilişkin yüksek düzeyde kanıt yoktur. Anogenital siğillerin teşhisine ilişkin ayrıntılı öneriler için lütfen anogenital siğillerin tedavisine yönelik IUSTI-Avrupa kılavuzuna bakın [419].

3.14.6 ***HPV ile ilgili hastalıkların tedavisi***

HPV enfeksiyonlarının yaklaşık %90'ı herhangi bir sorun oluşturmaz ve iki yıl içinde vücut tarafından temizlenir. Bununla birlikte, HPV enfeksiyonu anogenital siğiller olarak ortaya çıktığında, HPV ile ilişkili anogenital enfeksiyonun bulaşmasını önlemek ve hastalara verilen rahatsızlığı en aza indirmek için tedavi gereklidir [419]. Mevcut tedavi seçeneklerinden sadece cerrahi tedavi %100'e yaklaşan bir primer klirens oranına sahiptir.

3.14.6.1 Kendi kendine uygulamaya uygun tedaviler

Hasta tarafından uygulanan tedaviler arasında podofillotoksin, salisilik asit, imikimod, polifenon E, 5-florasil ve potasyum hidroksit yer alır [419]. %5 imiquimod kremi, bağışıklığı yeterli hastaların %50'sinde [420] ve yüksek düzeyde aktif antiretroviral tedavi ile başarılı bir şekilde tedavi edilen HIV pozitif hastalarda [421] dış genital veya perianal siğillerin tamamen temizlendiğini göstermiştir. Yayınlanmış RKÇ'lerin bir Cochrane incelemesi, siğillerin tam temizlenmesini sağlamada imikimodun plasebodan üstün olduğunu bulmuştur (RR: 4.03, %95 GA: 2.03-7.99) [422]. Önerilen tedavi programı, on altı hafta boyunca haftada üç kez tüm dış siğillere uygulanan %5 imikimod kremdir [419]. Genital ve/veya perianal siğilleri olan 502 hastayı kapsayan bir RKÇ'de, sinekateşinler %15 ve %10, plasebo için %33.7'ye karşılık hastaların sırasıyla %57.2 ve %56.3'ünde başlangıçtaki ve yeni ortaya çıkan tüm siğillerin tamamen temizlendiğini göstermiştir [423]. Ek olarak, sinekateşinlerin %10'unun lazer CO2 ablatif tedavisinden sonra sıralı tedavi olarak kullanıldığında daha düşük kısa süreli nüks oranları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [424]. Sinekateşinler, tamamen temizlenene kadar veya on altı haftaya kadar günde üç kez uygulanır. Podofillotoksin solüsyonu için %36-83 ve podofillotoksin kremi için %43-70 klirens oranları bildirilmiştir [419]. Bir sistematik inceleme ve meta-analiz, plaseboya göre podofillotoksin %0.5 solüsyonunun etkinliğini doğruladı (RR: 19.86, %95 GA: 3.88–101.65) [425]. Podofillotoksin, lezyonlara üç gün boyunca günde iki kez, ardından dört veya beş haftaya kadar dört dinlenme günü boyunca kendi kendine uygulanır. Bir RKÇ ayrıca %5 potasyum hidroksitin erkeklerde genital siğiller için etkili, güvenli ve düşük maliyetli bir tedavi yöntemi olduğunu göstermiştir [426].

3.14.6.2 Doktor tarafından uygulanan tedavi

Hekim tarafından uygulanan tedaviler arasında kriyoterapi (%79-88 klirens oranı; %25-39 nüks oranı), eksizyon, elektrocerrahi, elektrokoter ve lazer tedavisi (%75 klirens oranı) dahil cerrahi tedavi (%61-94 klirens oranı) yer aldı [427, 428]. Doktor tarafından uygulanan tedaviler, %100'e yakın klirens oranları ile ilişkilidir, ancak aynı zamanda, HPV ile enfekte görünmez lezyonları ortadan kaldıramadıkları için yüksek nüks oranları ile de ilişkilidirler [427, 428]. Bir tedavinin diğerine üstünlüğü hakkında veri mevcut değildir. Bununla birlikte, yakın zamanda yapılan bir sistematik derleme ve meta-analizde değerlendirilen tüm müdahaleler arasında, nüks riskini en aza indirmede cerrahi eksizyon en etkili tedavi olarak göründü [429].

3.14.6.3 Anogenital siğillerin tedavisi için kanıt ve tavsiyelerin özeti

Kanıt Özeti	**KD**
Yayınlanmış RKÇ'lerin bir Cochrane incelemesi, siğillerin tamamen temizlenmesinde imiquimod'un plaseboya göre daha üstün olduğunu bulmuştur.	1b
Bir RKÇ'de sinekateşinler %15 ve %10, plasebo için %33.7'ye karşılık hastaların sırasıyla %57.2 ve %56.3'ünde başlangıçtaki ve yeni ortaya çıkan tüm siğillerde tam bir klirens göstermiştir.	1b
Sistematik bir inceleme ve meta-analiz, podofillotoksin %0.5 solüsyonunun plaseboya göre etkinliğini doğruladı.	1b
Sistematik bir inceleme ve meta-analiz, doktor tarafından uygulanan tüm tedaviler arasında, nüks riskini en aza indirmede cerrahi eksizyonun en etkili gibi göründüğünü bildirdi.	1a

Öneriler	Öneri Gücü
Anogenital siğillerin tedavisi için on altı hafta boyunca haftada üç kez tüm dış siğillere kendi kendine uygulanan imiquimd %5 kremini kullanın.	Güçlü
Tüm dış siğillere günde üç kez tamamen temizlenene kadar veya anogenital siğillerin tedavisi için on altı haftaya kadar %15 veya %10 oranında kendi kendine uygulanan sinekateşinleri kullanın.	Güçlü
Anogenital siğillerin tedavisi için lezyonlara günde iki kez üç gün, ardından dört dinlenme günü, dört veya beş haftaya kadar % 0.5'lik kendi kendine uygulanan podofillotoksin kullanın.	Güçlü
Anogenital siğilleri tedavi etmek için hastayla bilinçli bir görüşmeye dayalı olarak kriyoterapi veya cerrahi tedavi (eksizyon, elektrocerrahi, elektrokoter ve lazer tedavisi) kullanın.	Güçlü

3.14.7 HPV prevalansını azaltmak için sünnet

Erkek sünneti, HIV, sifiliz ve HSV-2 dahil olmak üzere cinsel yolla bulaşan enfeksiyonların insidansını azalttığı gösterilen basit bir cerrahi işlemdir [430]. İki sistematik inceleme ve meta-analiz, erkek sünneti ile erkeklerde genital HPV prevalansı arasında ters bir ilişki olduğunu göstermiştir [414, 416]. Erkek sünnetinin, özellikle HPV aşılama programlarının ve servikal taramanın mevcut olmadığı ülkelerde hem erkek hem de kadınlarda HPV ile ilişkili hastalıkların yükünü azaltması muhtemel, bir defalık ek bir önleyici müdahale olarak düşünülebileceği öne sürülmüştür [416].

Kanıt Özeti	KD
İki sistematik inceleme ve meta-analiz, erkek sünneti ile erkeklerde genital HPV prevalansı arasında ters bir ilişki olduğunu göstermiştir.	1a

Öneriler	Öneri Gücü
HPV ile ilişkili hastalıklar için ek bir defalık önleyici müdahale olarak erkek sünnetini hastalarla tartışın.	Güçlü

3.14.8 Terapötik aşı

HPV'ye karşı bugüne kadar üç farklı aşı ruhsatlandırılmıştır, ancak erkeklerin rutin aşılaması şu anda Avustralya, Kanada, ABD ve Avusturya dahil olmak üzere sadece birkaç ülkede uygulanmaktadır. Erkek aşılamanın amacı, anal ve penis kanserlerinin yanı sıra baş ve boyun kanserlerinin oranını azaltmaktır [403, 431].

Toplam 5,294 hastayı içeren sistematik bir inceleme, kalıcı (en az altı ay) anogenital HPV16 enfeksiyonlarına karşı %46,9 (%28,6-60,8) ve kalıcı oral enfeksiyonlara karşı %88 (%2-98) aşı etkinliğini bildirdi. Anal intraepitelyal neoplazi derece 2 ve 3 lezyonlarına karşı sırasıyla %61.9 (%21,4-82,8) ve %46,8 (%20-77,9) aşı etkinliği gözlendi [403]. Sistematik gözden geçirme, penil intraepitelyal neoplazi derece 2 veya 3'e karşı aşı etkinliğine ilişkin hiçbir anlamlı tahmin bildirmedi ve anal, penil veya baş ve boyun skuamöz hücreli kanserler için hiçbir veri tanımlanmadı [403].

180 erkek hastayı içeren bir faz 3 klinik deneyi, MVA E2 rekombinant aşı virüsünün papilloma virüsü enfeksiyonu ile bağlantılı intraepitelyal lezyonları tedavi etme potansiyelini değerlendirdi [432]. Çalışma, HPV lezyonlarına karşı bağışıklık sistemi uyarımı ve intraepitelyal lezyonlarda gerileme açısından umut verici sonuçlar gösterdi.

Kanıt Özeti	KD
Erkeklerde terapötik HPV aşısının etkinlik ve güvenlik açısından rolü, az sayıda ilgili çalışma ile sınırlıdır.	2
Erkeklerde terapötik HPV aşısı, persistan anogenital HPV16 enfeksiyonuna [(%46,9 (%28,6-60,8)] ve yüksek dereceli anal intraepitelyal lezyonlara [derece 2: %61.9 (%21,4-82,8)); derece 3: %46,8 (%20-77.9)] önerin.	1b

Öneriler	Öneri Gücü
Yüksek dereceli anal intraepitelyal neoplazinin cerrahi olarak çıkarılmasından sonra erkeklere HPV aşısı önerin.	Zayıf

3.14.9 Profilaktik aşı

Sistematik bir inceleme ve meta-analiz, aşılamanın bireyin HPV durumundan bağımsız olarak genital HPV ile ilişkili hastalıklara karşı orta derecede etkili olduğunu bildirmiştir; bununla birlikte, daha önce HPV ile karşılaşmamış erkeklerde daha yüksek aşı etkinliği gözlendi [403]. Cinsel aktivitenin başlangıcından önce aşı kaynaklı

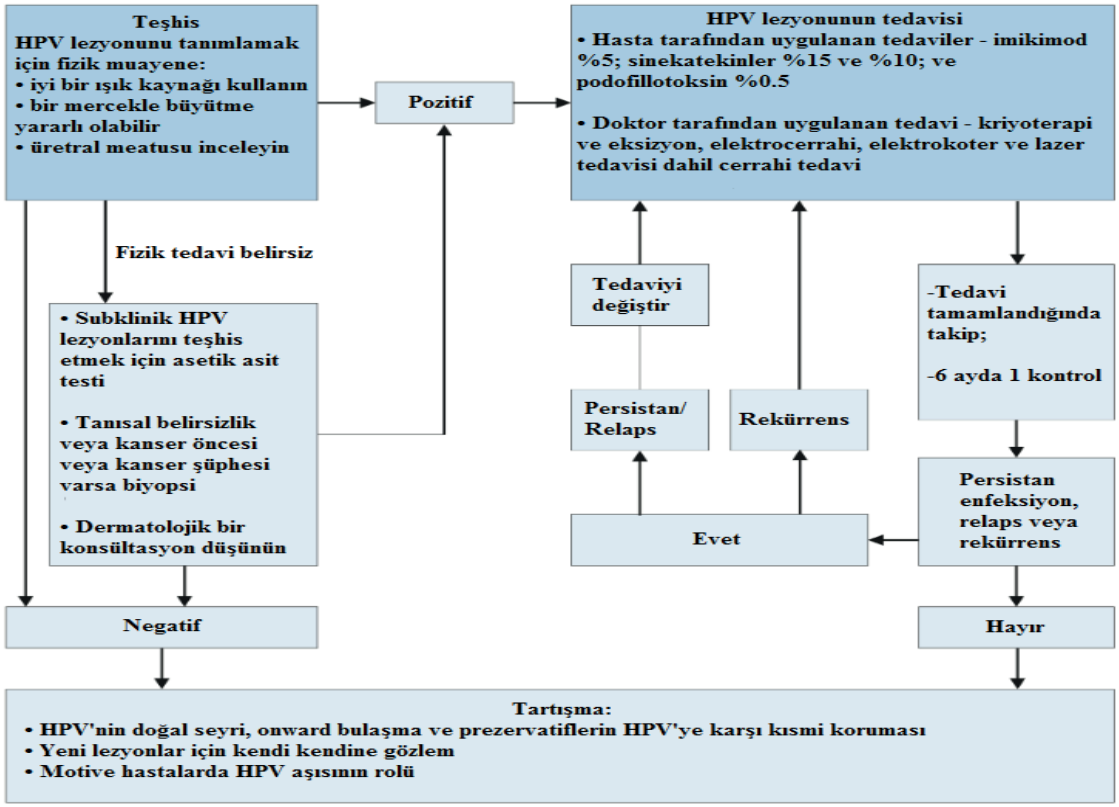
optimum koruma sağlamak amacıyla erkek çocukların erken aşılanmasını desteklemek [403]. 1.124 hastayı içeren bir RKÇ, HPV6/11/16/18 ile ilişkili kalıcı enfeksiyonlara karşı dört değerlikli HPV aşısının plaseboya karşı yüksek etkililiğini göstermiştir [433]. Ayrıca aşı, güçlü bir bağışıklık tepkisi ortaya çıkardı ve aşıyla ilgili hafif yan etkiler, örneğin enjeksiyon bölgesinde ağrı ve şişme ile iyi tolere edildi [433]. Ek olarak, bir Cochrane incelemesi, dörtlü HPV aşısının erkeklerde dış genital lezyonların ve genital siğillerin önlenmesinde etkili göründüğünü göstermiştir [434].

Dört değerlikli HPV aşılarının 2010'da genç yetişkin erkeklerde kullanılması onaylanmasına rağmen aşılama oranları %10-15'te düşük kalmıştır [435]. Bu hasta grubunda aşılamanın önündeki engeller arasında HPV aşıları ve HPV ile ilgili hastalıklar hakkında farkındalık eksikliği, aşı güvenliği ve etkinliği ile ilgili endişeler, aşı alımıyla ilgili ekonomik/maliyet sorunları, HPV enfeksiyon risklerinin ve cinsel aktivitenin hafife alınması yer alır [435]. Sağlık profesyonelleri, genç yetişkin erkekleri ve ailelerini daha sonraki yaşamda belirli kanserlerin insidansını azaltmak için HPV aşısının önemi konusunda eğitmek için bu konularla ilgili kolay anlaşılır ve erişilebilir iletişim kaynakları sağlamalıdır [435, 436].

Kanıt Özeti	**KD**
HPV aşısı erkeklerde dış genital lezyonların ve genital siğillerin önlenmesinde etkilidir.	1a
HPV aşısı, bireyin HPV durumundan bağımsız olarak genital HPV ile ilişkili hastalıklara karşı orta derecede etkilidir; bununla birlikte, daha önce HPV ile karşılaşmamış erkeklerde daha yüksek aşı etkinliği gözlenmiştir.	1a
Adolesan ve genç yetişkin erkekler arasında HPV aşılama engellerinin sistematik bir incelemesi, yan etki korkusu, sınırlı HPV farkındalığı, finansal maliyetler ve cinsel aktivitedeki değişiklikler dahil olmak üzere aşı alımına yönelik bir dizi engel tanımlamıştır.	1b
Elektronik mesajlaşmanın, üniversite öğrencileri arasında HPV aşısının tamamlanmasını ve bilgisini artırıp artıramayacağını değerlendiren bir müdahale çalışması, müdahalenin bilgiyi artırdığı, ancak aşı tamamlamayı artırmadığı sonucuna varmıştır.	2b

Öneriler	**Öneri Gücü**
Cinsel aktivitenin başlangıcından önce aşı kaynaklı optimum koruma sağlamak amacıyla erkek çocuklara erken HPV aşısı yapın.	Güçlü
Genç yetişkin erkeklerde HPV aşılama bilgilerini geliştirmek için çeşitli iletişim stratejileri uygulayın.	Güçlü

Şekil 3: Erkeklerde HPV tedavisi için tanı ve tedavi algoritması



3.15 Peri-Prosedürel Antibiyotik Profilaksisi

3.15.1 ***Genel İlkeler***

3.15.1.1 Enfeksiyöz komplikasyonların tanımı

Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (ECDC) ve CDC'nin her ikisi de enfeksiyöz komplikasyonların değerlendirilmesi için önerilen benzer tanımları sunmuştur [437, 438].

3.15.1.2 Asepsi için antibiyotik dışı önlemler

Cerrahi alan enfeksiyonu (CAE) riskini azaltmak için tasarlanmış bir dizi antibiyotik olmayan önlem vardır, bunların çoğu tarihsel olarak cerrahi rutinin bir parçasıdır. RKÇ'ler tarafından test edilen önlemlerin etkinliği, Cochrane Wounds Group tarafından yürütülen sistematik incelemelerde özetlenmiştir (http://wounds.cochrane.org/news/reviews). Ürolojik cerrahlar ve çalıştıkları kurumlar, hastaların içindeki (mikrobiyom) ve hasta dışındaki (hastane/sağlık bakımıyla ilişkili) patojenlerden enfeksiyon riskini azaltmak için aseptik bir ortamın sürdürülmesini düşünmeli ve izlemelidir. Bu, doğru alet temizleme ve sterilizasyon yöntemlerinin kullanılmasını, ameliyathanelerin ve iyileşme alanlarının sık ve kapsamlı temizliğini ve her türlü kontaminasyonun kapsamlı dezenfeksiyonunu içermelidir. Cerrahi ekip, etkili el yıkama [439], uygun koruyucu giysi giyerek ve asepsiyi koruyarak cerrahiyi gerçekleştirmeye hazırlanmalıdır. Bu önlemler, iyileşme ve koğuş alanlarında gerektiği gibi devam etmelidir.

Hastalar ameliyat öncesi duş almaya teşvik edilmelidir, ancak klorheksidin sabunu kullanımı yararlı görünmemektedir [440]. Kanıt kalitesi düşük olsa da, gerekli herhangi bir epilasyonun en iyi traş yerine kırparak, insizyondan hemen önce yapıldığı görülmektedir [441]. Kanıt incelemesi yarar değil zararı öne sürdüğü için mekanik bağırsak hazırlığı kullanılmamalıdır [442, 443]. Alkollü solüsyonlar veya klorheksidin kullanılarak cilt hazırlığının iyot solüsyonlarından daha düşük CAE oranı ile sonuçlandığına dair bazı zayıf kanıtlar vardır [444]. Yapışkan plastik örtülerin kullanımı üzerine yapılan araştırmalar, CAE'nin azaltılmasında hiçbir fayda kanıtı göstermedi [445].

3.15.1.3 Ürolojik prosedürlerden önce bakteriüri tespiti

Bakteriüriyi tanısal ve terapötik prosedürlerden önce belirlemek, ameliyat öncesi saptanan bakteriüriyi kontrol ederek enfeksiyöz komplikasyon riskini azaltmayı ve prosedürle bağlantılı olarak antimikrobiyal kapsamı optimize etmeyi amaçlar. Kanıtların sistematik bir incelemesi, referans standart olarak idrar kültürü ile farklı indeks testlerinin (dipstick, otomatik mikroskopi, dipslide kültürü ve akış sitometrisi) tanısal doğruluğunu karşılaştıran on sekiz çalışmayı belirledi [446]. Sistematik derleme, erişkin hastalarda ürolojik müdahalelerden önce bakteriüri tanısı için alternatif üriner araştırmaların hiçbirinin şu anda idrar kültürüne alternatif olarak önerilemeyeceği sonucuna varmıştır [446].

3.15.1.4 Uygun ajan seçimi

Ürologlar, yazılı yerel kılavuzlar oluşturmada her bir prosedür türü için yerel patojen prevalansı, antibiyotik duyarlılık profilleri ve virülans hakkında bilgi sahibi olmalıdır. Bu kılavuzlar, literatürün sistematik bir incelemesinin ardından ECDC tarafından tanımlanan beş modaliteyi kapsamalıdır [447]. Ajan ideal olarak enfeksiyon tedavisi için gerekli olabilecek bir ajan olmamalıdır. Deri yara enfeksiyonu riski düşük olduğunda veya hiç olmadığında, eGFR >20 mL/dk olması koşuluyla bir aminoglikozit (gentamisin) olası üropatojenlere karşı koruma sağlamalıdır; ikinci kuşak sefalosporinler bir alternatiftir [448]. Herhangi bir çoklu dirençli organizmanın varlığı, ilaç alerjisi, C. difficile ile ilişkili diyare öyküsü, yakın zamanda antibiyotik maruziyeti, işlem öncesi semptomatik enfeksiyon kanıtı ve serum kreatinin dahil olmak üzere son idrar kültürü sonuçları kontrol edilmelidir. Avrupa'da ve dünya çapında bakteriyel patojenler, bunların duyarlılıkları ve antibiyotik ajanların bulunabilirliği konusunda önemli farklılıklar olduğundan, panel belirli prosedürler için spesifik ajanlar için tavsiyelerde bulunmamaya karar vermiştir.

3.15.2 ***Özel prosedürler ve kanıt sorusu***

Şubat 2017'den (son güncelleme noktası) Haziran 2021'e kadar güncellenmiş bir literatür taraması, spesifik ürolojik prosedürlerden önce antibiyotik profilaksisi kullanmanın yararlarını ve zararlarını araştıran RKÇ'leri, sistematik incelemeleri ve meta-analizleri belirledi. Mevcut kanıtlar, panelin ürodinami, sistoskopi, taş prosedürleri (ekstrakorporeal şok dalgası litotripsi [ESWL], üreteroskopi ve perkütan nefrolitotomi [PNL]), prostatın transüretral rezeksiyonu (TURP) ve mesanenin transüretral rezeksiyonu (TURM) ile ilgili önerilerde bulunmasını sağlamıştır. Nefrektomi ve prostatektomi için bilimsel kanıtlar, panelin antibiyotik profilaksisi lehine veya aleyhine önerilerde bulunmasına izin vermeyecek kadar zayıftı. Genel kanıt sorusu şuydu: Antibiyotik profilaksisi, her bir adlandırılmış prosedür uygulanan hastalarda ameliyat sonrası semptomatik İYE oranını azaltır mı?

3.15.2.1 Ürodinami

Literatür taraması, yalnızca kadınlarda antibiyotik profilaksisi için bir sistematik derleme belirledi [449]. Bu, yazarların profilaktik antibiyotiklerin bakteriüri riskini azalttığını ancak ürodinami sonrası klinik İYE riskini

azaltmadığını bildiren üç RKÇ'yi (n=325) içeriyordu [449]. Önceki bir Cochrane incelemesi, genel olarak düşük kaliteye ve yüksek bias risklerine sahip 973 hastayı içeren dokuz RKÇ belirledi [450]. Klinik İYE'nin sonucu, plaseboya karşı antibiyotik profilaksisi için hiçbir fayda bulunmayan dört çalışmada rapor edildi [RR (%95GA) 0.73 (0.52-1.03)]. Dokuz çalışmanın meta-analizi, antibiyotik kullanımının işlem sonrası bakteriüri oranını azalttığını gösterdi [RR (%95CI) 0.35 (0.22-0.56)] [450].

3.15.2.2 Sistoskopi

Stent çıkarılması için sistoskopi üzerine üç sistematik inceleme ve meta-analiz [451-453] ve bir ek RKÇ [454] belirlendi. Garcia-Perdomo ve diğerleri, toplam 3.038 katılımcı ile yedi RKÇ içermiştir. Semptomatik İYE'nin sonucu, orta düzeyde genel kalitede beş çalışma ile ölçüldü ve meta-analiz, antibiyotik profilaksisi kullanmanın faydasını gösterdi [RR (%95CI) 0.53 (0.31 – 0.90)]; ARR %1.3 (%2.8'den %1.5'e) ve NNT 74 [452]. Carey ve diğerleri., 5107 katılımcı ile yedi RKÇ içeriyordu. Antibiyotik profilaksisi kullanımı için fayda bulan semptomatik bakteriüri sonucunun meta analizine altı çalışma dahil edildi [RR (%95CI) 0.34 (0.27 – 0.47)]; ARR %3.4 (%6'dan %2.6'ya) ve NNT 28 [451]. Zeng ve diğerleri, toplam 7.711 katılımcı ile yirmi RKÇ ve iki yarı RKÇ içermiştir. Semptomatik İYE'nin sonucu, genel kalitesi düşük on bir RKÇ ile ölçüldü ve meta-analiz, antibiyotik profilaksisi kullanmanın olası bir faydasını gösterdi [RR (%95 GA) 0.49 (0.28 – 0.86)] [453]. Sistemik İYE için, antibiyotik profilaksisi, beş RKÇ'de plaseboya veya tedavi uygulanmamasına kıyasla hiçbir etki göstermedi [RR (%95 GA) 1.12 (0.38 - 3.32)]. Ancak profilaktik antibiyotikler bakteriyel direnci artırabilir [(RR (%95 GA) 1.73 (1.04 – 2.87)].

İyi kaynaklara sahip ülkelerde prosedür sonrası İYE riskinin düşük olması, uygulanan prosedürlerin sayısının yüksek olması ve antimikrobiyal direncin artmasına katkıda bulunma riskinin yüksek olması göz önüne alındığında, panel konsensüsü üretrosistoskopi (fleksible/rijid) yapılan hastalarda antibiyotik profilaksisi kullanılmamasını şiddetle tavsiye etmektedir.

3.15.2.3 Üriner taş tedavisi için müdahaleler

3.15.2.3.1 Ekstrakorporal şok dalgası litotripsi

ESWL uygulanan bakteriürisi olmayan hastalar için, en son araştırma tarihleri sırasıyla Kasım 2011 ve Ekim 2012 olan iki sistematik inceleme ve meta-analiz tanımlanmıştır [455, 456] ve bir de RKÇ yapılmıştır [457]. Lu ve ark., toplam 1.364 hastayı içeren dokuz RKÇ'yi incelemiş ve işlem sonrası ateş veya bakteriüri oranını azaltma açısından hiçbir yarar kanıtı bulamamışlardır [455]. Mrkobrada ve ark., toplam 940 katılımcı ile sekiz RKÇ'yi incelemiş ve ateş veya enfeksiyon oranını azaltmak için antibiyotik profilaksisinin yararına dair hiçbir kanıt bulamamıştır [456]. 274 hastayı kapsayan bir RKÇ, 500 mg tek doz levofloksasin kullanılarak işlemden bir hafta sonrasına kadar ateşte azalma olmadığını ve bakteriüri oranında bir fark olmadığını buldu [457]. Yine başka bir RKÇ (n=600), plaseboya karşı üç gün süreyle 200 mg ofloksasin kullanarak işlemden iki hafta sonra İYE ve pozitif idrar kültürü oranlarında hiçbir fark bulmadı [457].

Bakteriürisi olan veya komplikasyon riski yüksek olduğu düşünülen hastalar için, üreter stentli 56 hastada ESWL'den üç gün önce ve dört gün sonra ofloksasin veya trimetoprim-sülfametoksazol kullanımını karşılaştıran bir RKÇ belirlendi [458]. Yedi günde klinik İYE oranında bir fark (olay yok) ve ESWL sonrası bakteriüride fark bulamadılar.

3.15.2.3.2 Üreteroskopi

Son arama tarihi Haziran 2017 olan 4,591 hastayı içeren on bir RKÇ'yi içeren güncellenmiş bir sistematik inceleme ve meta-analiz belirlendi [459]. Meta-analiz, ameliyat öncesi antibiyotik profilaksisi alan hastalarda ameliyat sonrası piyüri ve bakteriüri oranlarının anlamlı olarak daha düşük olduğunu bulmuştur (OR: 0.42, %95 GA 0.25-0.69 ve OR: 0.25, %95 CI 0.11-0.58). Beş çalışmada postoperatif ateşli İYE (aİYE) değerlendirildi ve antibiyotik profilaksisi alan veya almayan hastalar arasında aİYE oranlarında fark bulunmadı (OR: 0.82, %95 GA 0.40–1.67). Bununla birlikte, ameliyat öncesi antibiyotik profilaksisi grubunda (OR: 1.75, %95 GA 1.22–2.50) ameliyat sonrası ateş açısından anlamlı derecede daha yüksek bir risk rapor edilmiştir. Ameliyat öncesi antibiyotik profilaksisinin tipine ilişkin bir alt grup analizi, tek doz oral ve intravenöz antibiyotikler arasında hiçbir fark bulmadı [459].

URS sonrası SIRS insidansı üzerine farklı siprofloksasin bazlı antibiyotik profilaksi rejimlerini karşılaştıran bir RKÇ, sıfır doz rejimi dahil olmak üzere rejimler arasında SIRS insidansında hiçbir fark olmadığını bulmuştur [460]. Bununla birlikte, taş boyutu >200 mm^2 olduğunda antibiyotik profilaksisi almayan hastalarda SIRS riski daha yüksekti [460]. Ameliyattan önce iki oral doz 3 g fosfomisin trometamin kullanımını standart yaklaşımla karşılaştıran başka bir RKÇ, enfeksiyon, bakteriüri veya ateş insidansında herhangi bir fark bulmadı [461].

Panel tartışması, klinik İYE riskini azaltmada hiçbir yararı olmadığını gösteren düşük kaliteli kanıtlara rağmen, klinisyenler ve hastaların böbrek enfeksiyonunu veya sepsisi önlemek için profilaksi kullanmayı tercih edeceklerini düşündü. İdeal olarak bu, sağlam bir şekilde şekilde tasarlanmış bir klinik çalışmada incelenmelidir.

3.15.2.3.3 Perkütan nefrolitotomi (PNL)

Gerçekleştirilen en büyük sistematik gözden geçirme ve meta-analiz, en son araştırma tarihi Nisan 2019, PNL için antibiyotik profilaksi stratejileri üzerine on üç karşılaştırmalı çalışmada 1.549 hastayı içeriyordu [462]. Ameliyat öncesi tek doz ile karşılaştırıldığında, ameliyat öncesi antibiyotik profilaksisi, ameliyat sonrası sepsis ve ateşi önemli ölçüde azalttı (sırasıyla OR 0,31, %95 CI 0,20-0,50 ve OR 0,26, %95 CI 0,14-0,48) [462]. Benzer şekilde, preoperatif profilaksi verildiğinde pozitif taş kültürü oranı azaldı. Ameliyat sonrası profilaksi alan ve almayan hastalar arasında sepsis oranları açısından fark yoktu; bununla birlikte, ameliyat sonrası antibiyotik profilaksisi alan hastaların ateşi daha yüksekti [462].

PNL'de farklı antibiyotik rejimlerini karşılaştıran dört RKÇ belirlendi [463-466]. Seyrek ve arkadaşları, sulbaktam/ampisilin veya sefuroksim kombinasyonu alan 191 hastada PNL'yi takiben SIRS oranını karşılaştırdılar. SIRS veya ürosepsis oranlarında fark yoktu [463]. Tüzel ve ark., PNL uygulanan 73 hastada, tek doz seftriakson ile seftriakson ve ardından oral üçüncü kuşak sefalosporini ortalama üç gün sonra nefrostomi kateterinin çekilmesinden sonrasına kadar araştırdı. İki antibiyotik rejimi arasında enfeksiyöz komplikasyon oranında hiçbir fark bulamadılar [464]. Taken ve ark., ameliyattan 30 dakika önce uygulanan 1 gr seftriakson ve 1 gr sefazolin uygulamasını karşılaştırdı ve nefrostominin çıkarılmasına kadar devam etti. Gruplar arasında SIRS veya sepsis açısından fark bulamadılar [466]. Omar ve arkadaşları, ameliyattan 30 dakika önce ve 12 saat sonra 200 mg iv siprofloksasin ile 2 mg sefotaksimi karşılaştırdılar ve sefotaksim grubunda daha yüksek ateş oranı buldular [465]. Bununla birlikte, bu sonuçlar yüksek sapma hatası riski ve ameliyat sonrası enfeksiyonla ilgili veri eksikliği nedeniyle sınırlı kalmaktadır. Bu çalışmalar, PNL sonrası klinik enfeksiyona karşı profilaksi için uygun bir ajanın tek dozunun yeterli olduğuna dair orta düzeyde kanıt vermektedir.

3.15.2.4 Prostatın transüretral rezeksiyonu

Araştırma tarihi 2009'a kadar olan 39 RKÇ'nin sistematik bir incelemesi belirlendi [467]. Şubat 2017'de yapılan güncelleme araması, daha fazla ilgili çalışmayı ortaya çıkarmadı. Dahm ve arkadaşları tarafından gözden geçirilen 39 RKÇ'den 1.666 erkeği içeren altı çalışma septik atak riskini ele aldı, on yedi çalışma prosedürle ilgili ateş bildirdi ve 39'u bakteriüriyi araştırdı. Plaseboya kıyasla profilaktik antibiyotik kullanımı, septik epizod için nispi risk azalması gösterdi. Risk azalması) 0.64 (0.55-0.75) ve bakteriüri için 0.37 (0.32-0.41) idi.

3.15.2.5 Mesanenin transüretral rezeksiyonu

Toplam 1.725 katılımcıyla yapılan yedi çalışmayı içeren bir sistematik derleme belirlendi [468]. Antimikrobiyal profilaksi, ameliyat sonrası İYE'ler [OR (%95 GA) 1.55 (0.73 - 3.31)] ve asemptomatik bakteriüri [OR (%95 GA) 0.43 (0.18 – 1.04)] [468] üzerinde anlamlı bir etki göstermedi. İnceleme, tümör boyutu gibi ameliyat sonrası enfeksiyon için risk faktörlerinin varlığına göre alt grup analizini denemedi. Ameliyat sonrası İYE gelişimi için risk faktörleri, dahil edilen çalışmaların sadece üçü tarafından değerlendirildi ve parametrelerin çoğu, birden fazla çalışma tarafından analiz edilmedi.

Ameliyat sonrası İYE'lerde oral fosfomisin 3 g (ameliyattan önceki gece) ile intravenöz 2 g (ameliyattan 30 dakika önce ve 24 saat sonra) karşılaştıran bir RCT (n=100), tek bir oral fosfomisin uygulamasının TURM sonrası İYE'nin önlenmesinde, daha yüksek risk altında olduğu düşünülen hastalarda bile intravenöz sefoksitin uygulamasından aşağı değildir [469].

Panel tartışması, ameliyat sonrası sepsis geçirme riski yüksek olan TURM uygulanan hastalarda antibiyotik profilaksisi kullanılmasına yönelik zayıf bir önerinin uygun olacağı sonucuna varmıştır.

3.15.2.6 Midüretral askılar

Bir sistematik derleme ve meta-analiz, tek başına orta üretral askı cerrahisi için ameliyat öncesi antibiyotiklerin rolünü değerlendiren bir çalışmayı tanımladı [470]. Çalışmaya antibiyotik profilaksisi (sefazolin) grubunda 29 ve plasebo grubunda 30 kadın dahil edildi ve toplam altı ay takip edildi. Sefazolin ve plasebo grupları arasında yara enfeksiyonları [1 (%3,3) ve 0 (%0)] veya bakteriüri [3 (%10) ve 1 (%3,5)] açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı [470].

3.15.2.7 Böbrek tümörü ablasyonu

2018 tarihli bir sistematik derleme yayın tarihi, 51 çalışmada [471] 6.952 hastayı içeriyordu. Ateş (%60.8), apse (%21.6) ve İYE (%8.1) olmak üzere 74 hastada enfeksiyöz komplikasyon bildirilmiştir. Hastaların %5.4'ünde profilaktik antibiyotik kullanımı bildirilmiştir, ancak bildirim eksikliği nedeniyle enfeksiyöz komplikasyonlarla ilişkisini incelemek mümkün olmamıştır.

3.15.2.8 Prostat biyopsisi

3.15.2.8.1 Transperineal prostat biyopsisi

1.330 hastayı içeren toplam yedi randomize çalışma, biyopsi yolunun enfeksiyöz komplikasyonlar üzerindeki etkisini karşılaştırdı. Enfeksiyöz komplikasyonlar transrektal biyopsiyi (657 erkekte 37 olay) transperineal biyopsiye (673 erkek arasında 22 olay), [RR (%95 GA) 1.81 (1.09 ila 3.00)] [472] ile önemli ölçüde daha yüksekti. Ek olarak, 162.577 hasta ile 165 çalışmayı içeren sistematik bir derleme, transperineal ve transrektal biyopsiler için sırasıyla %0.1 ve %0.9 sepsis oranlarını tanımlamıştır [473]. Son olarak, Birleşik Krallık'ta yapılan toplum temelli bir çalışma (n=73,630) transperineal biyopsiye karşı transrektal biyopsisi olan hastalarda sepsis için daha düşük oranları gösterdi (sırasıyla %1.0 ve %1,4) [474]. Mevcut kanıtlar, olası uygulamadaki zorluklara rağmen transrektal yaklaşımın transperineal yaklaşım lehine terk edilmesi gerektiğini göstermektedir. Bugüne kadar, transperineal prostat biyopsisi için farklı antibiyotik profilaksi rejimlerini araştıran hiçbir RKÇ yayınlanmamıştır.

3.15.2.8.2 Transrektal prostat biyopsisi

1.786 erkeğin dahil olduğu sekiz RKÇ'nin meta-analizi, biyopsi öncesi rektal povidon-iyot preparatının antimikrobiyal profilaksiye ek olarak kullanımının anlamlı derecede daha düşük enfeksiyöz komplikasyon oranıyla sonuçlandığını gösterdi [RR (%95 GA) 0,55 (0,41 ila 0,72)] [472]. Tek RKÇ'ler perineal cilt dezenfeksiyonu için hiçbir yarar kanıtı göstermedi [475], ancak biyopsi sonrası ile karşılaştırıldığında biyopsi öncesi rektal povidon-iyot uygulamanın bir avantajı olduğunu bildirdi [476]. 671 erkek içeren dört RKÇ'nin meta-analizi, transrektal biyopsiden önce lavmanla rektal preparasyonun kullanımını değerlendirdi. Enfeksiyöz komplikasyonlar açısından anlamlı bir avantaj bulunmadı [RR (%95 GA) 0.96 (0.64 ila 1.54)] [472].

3.857 hasta ile 26 RKÇ'nin meta-analizi, lokal anestezinin peri-prostatik enjeksiyonunun kullanımının enjeksiyon yapılmamasından daha fazla enfeksiyöz komplikasyona yol açtığına dair hiçbir kanıt bulamadı [RR (%95 GA) 1.07 (0.77 ila 1.48)] [472]. 2.230 hastayı içeren dokuz RKÇ'nin meta-analizi, genişletilmiş biyopsi şablonlarının standart şablonlarla karşılaştırılabilir enfeksiyöz komplikasyonlar gösterdiğini buldu [RR (%95 GA) 0.80 (0.53 ila 1.22)] [472]. Ek meta-analizler, iğne kılavuzu tipi (tek kullanımlık veya yeniden kullanılabilir), iğne tipi (koaksiyel ve koaksiyel olmayan), iğne boyutu (büyük ve küçük) ve peri-prostatik sinir için enjeksiyon sayısı ile ilgili enfeksiyon komplikasyonlarında fark bulmadı [472].

1.753 hastayla yapılan on bir çalışmanın meta analizi, plasebo/kontrol ile karşılaştırıldığında antimikrobiyal profilaksi kullanıldığında transrektal prostat biyopsisinden sonra enfeksiyonların önemli ölçüde azaldığını gösterdi [RR (%95 CIs) 0.56 (0.40 ila 0.77)] [477].

Florokinolonlar bu ortamda geleneksel olarak antibiyotik profilaksisi için kullanılmıştır; ancak florokinolonların aşırı ve yanlış kullanımı florokinolon direncinde artışa neden olmuştur. Ek olarak, Avrupa Komisyonu, prostat biyopsisi dahil perioperatif antibiyotik profilaksisi endikasyonunun askıya alınmasıyla sonuçlanan florokinolonların kullanımına ilişkin katı düzenleyici koşullar uygulamıştır [121].

Prostat biyopsisini takiben enfeksiyöz komplikasyonların önlenmesi için antibiyotik profilaksisine ilişkin sistematik bir inceleme ve meta-analiz, antibiyotik profilaksisi olarak florokinolonlara izin verilen ülkelerde, minimum bir tam günlük uygulamanın yanı sıra florokinolonlara direnç durumunda hedefe yönelik tedavi veya genişletilmiş proflaksi (iki veya daha fazla farklı antibiyotik sınıfının kombinasyonu) önermektedir [477]. Florokinolon kullanımının askıya alındığı ülkelerde sefalosporinler veya aminoglikozitler, iki RKÇ'nin meta-analizine dayalı bireysel ajanlar olarak kullanılabilir [477]. Üç RKÇ'nin bir meta-analizi, fosfomisin trometamolün florokinolonlardan daha üstün olduğunu bildirdi [RR (%95 GA) 0.49 (0.27 ila 0.87)] [477], ancak randomize olmayan çalışmalarda bildirilen ilgili enfeksiyöz komplikasyonlar nedeniyle rutin genel kullanıma girmemiştir [478]. Başka bir olasılık, bugüne kadar standart bir kombinasyon oluşturulmamış olmasına rağmen, florokinolonlar olmadan genişletilmiş profilaksinin kullanılmasıdır. Son olarak, rektal sürüntü/gaita kültürüne bağlı hedefe yönelik profilaksi önerilir, ancak içeriğinde florokinolon olmayan hiçbir RKÇ mevcut değildir. Enfeksiyon komplikasyonlarını azaltmak için prostat biyopsisi akış şeması için şekil 4'e bakın.

*3.15.3 **Peri-prosedürel antibiyotik profilaksisi için kanıt ve tavsiyelerin özeti***

Kanıt Özeti	**KD**
Klinik İYE'nin sonucu, dolum ve işeme sistometrisini takiben hastalarda plaseboya karşı antibiyotik profilaksisi için hiçbir yarar bulunmaksızın on bir RKÇ'den dördünde rapor edilmiştir.	1b
Orta kalitede beş çalışmanın meta-analizi, sistoskopi yapılan hastalarda semptomatik İYE'nin azaltılması için antibiyotik profilaksisi kullanmanın faydasını gösterdi.	1a
İki meta-analiz, ESWL'yi takiben antibiyotik profilaksisinin, işlem sonrası ateş ve bakteriüri oranını veya bakteriürisi olmayan hastalarda enfeksiyon oranını azaltma açısından hiçbir faydasını bulamadı.	1a

İki meta-analiz, klinik İYE oranını azaltmada üreteroskopi öncesi antibiyotik profilaksisinin yararına dair hiçbir kanıt bulamadı; bununla birlikte bakteriüri oranı azalmıştır.	1a
Beş RKÇ'nin meta-analizi, antibiyotik profilaksisinin PNL'yi takiben prosedür sonrası İYE riskinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ile ilişkili olduğuna dair orta düzeyde kanıt gösterdi.	1a
İki RKÇ, PNL sonrası klinik enfeksiyona karşı profilaksi için uygun bir ajanın tek dozunun yeterli olduğu sonucuna varmıştır.	1b
39 RKÇ'nin sistematik bir incelemesi, antibiyotik profilaksinin TURP uygulanan erkeklerde enfeksiyöz komplikasyon oranını azalttığı sonucuna varmıştır.	1b
İki RKÇ'nin sistematik bir incelemesi, TURM uygulanan hastalarda antibiyotik profilaksisi için hiçbir fayda bulmadı.	1b
1330 hastayı içeren yedi çalışmanın meta-analizi, transrektal biyopsiye kıyasla transperineal biyopsi yapılan hastalarda enfeksiyöz komplikasyonların önemli ölçüde azaldığını göstermiştir.	1a
1.786 erkeğin dahil olduğu sekiz RKÇ'nin meta-analizi, transrektal biyopsi öncesi rektal povidon-iyot preparatının antimikrobiyal profilaksiye ek olarak kullanımının, önemli ölçüde daha düşük enfeksiyöz komplikasyon oranı ile sonuçlandığını göstermiştir.	1a
1.753 hastayla yapılan on bir çalışmayı kapsayan bir meta-analiz, plasebo/kontrol ile karşılaştırıldığında antimikrobiyal profilaksi kullanıldığında transrektal biyopsiden sonra enfeksiyonların önemli ölçüde azaldığını göstermiştir.	1a

Öneriler	Öneri Gücü
Aşağıdaki işlemlerde, semptomatik üriner sistem enfeksiyon oranını azaltmak için antibiyotik profilaksisi kullanmayın: • Ürodinami; • Sistoskopi; • Vücut dışı şok dalgası taş kırma.	Güçlü
Üreteroskopiyi takiben semptomatik üriner enfeksiyon oranını azaltmak için antibiyotik profilaksisi kullanın.	Zayıf
Perkütan nefrolitotomiyi takiben klinik üriner enfeksiyon oranını azaltmak için tek doz antibiyotik profilaksisi kullanın.	Güçlü
Prostatın transüretral rezeksiyonu uygulanan erkeklerde enfeksiyöz komplikasyonları azaltmak için antibiyotik profilaksisi kullanın.	Güçlü
Mesanenin transüretral rezeksiyonu uygulanan yüksek riskli hastalarda enfeksiyöz komplikasyonları azaltmak için antibiyotik profilaksisi kullanın.	Zayıf
Enfeksiyöz komplikasyon riskinin daha düşük olması nedeniyle transperineal yaklaşımı kullanarak prostat biyopsisi yapın.	Güçlü
Transperineal biyopsi için perineal derinin rutin cerrahi dezenfeksiyonunu kullanın.	Güçlü
Transrektal prostat biyopsisinden önce erkeklerde povidon-iyot ile rektal temizleme kullanın.	Güçlü
Avrupa Komisyonu'nun EMEA/H/A-31/1452 hakkındaki nihai kararına uygun olarak prostat biyopsisi için florokinolonları kullanmayın.	Güçlü
Rektal sürüntü veya dışkı kültürüne dayalı hedef profilaksi kullanın; genişletilmiş profilaksi (iki veya daha fazla farklı antibiyotik sınıfı); veya transrektal biyopsi için antibiyotik profilaksisi için alternatif antibiyotikler (örn. fosfomisin trometamol, sefalosporin, aminoglikozit).	Zayıf

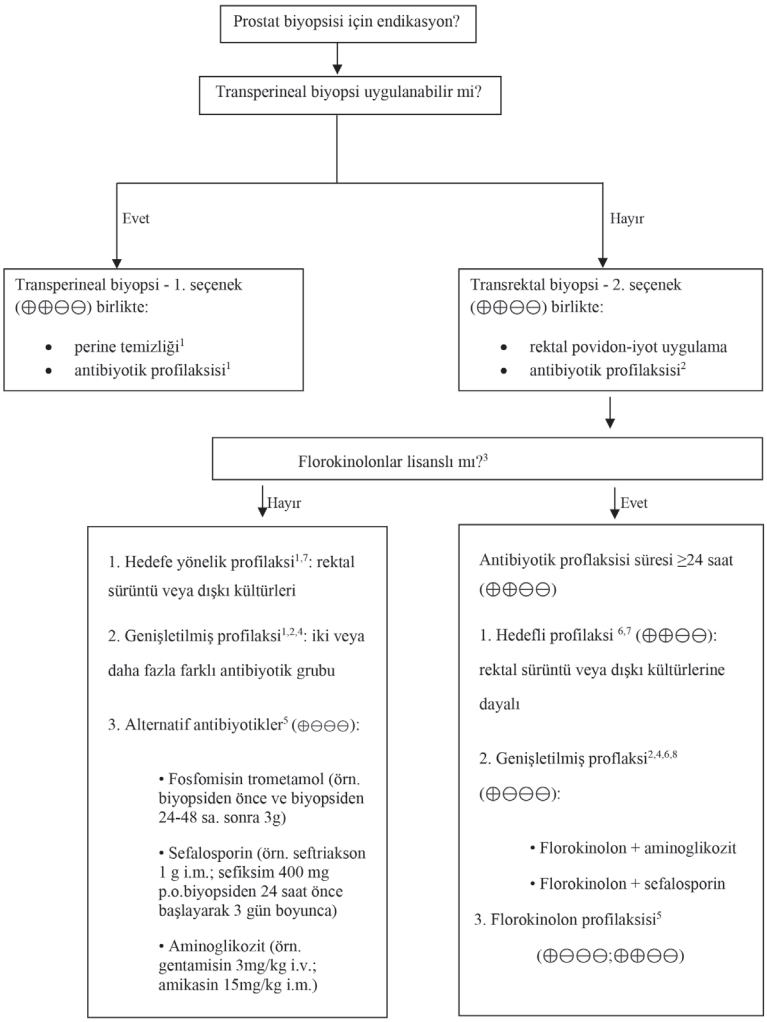
Tablo 12: Ürolojik prosedürlerden önce antimikrobiyal profilaksi için önerilen rejimler.
Bölüm 3.15.1.4'te belirtildiği gibi, panel belirli prosedürlerde belirli ajanlar için tavsiyelerde bulunmamaya karar vermiştir, aşağıda listelenenler sadece olası seçenekleri temsil etmektedir. Ürologlar, her bir prosedür tipi için yerel patojen prevalansı, antibiyotik duyarlılık profilleri ve virülansı hakkındaki bilgilerine dayanarak spesifik bir antimikrobiyal seçmelidir.

Prosedür	Profilaksi önerilir	Antibiyotik
Ürodinami	Hayır	Yok
Sistoskopi	Hayır	
ESWL	Hayır	

Üreteroskopi	Evet	Trimetoprim Trimetoprim-sülfametoksazol Sefalosporin 2. veya 3. grup Aminopenisilin + bir beta-laktamaz inhibitörü
Perkütan Nefrolitotomi	Evet (tek doz)	
TUR-P	Evet	
TUR-M	Evet, ameliyat sonrası sepsis geçirme riski yüksek olan hastalarda.	
Transrektal prostat biyopsisi	Evet	1. Hedefe yönelik profilaksi - rektal süründü veya dışkı kültürüne dayalı. 2. Arttırılmış profilaksi - iki veya daha fazla farklı antibiyotik sınıfı. 3. Alternatif antibiyotikler • fosfomisin trometamol (örn. biyopsiden önce 3 g ve biyopsiden 24-48 saat sonra 3 g) • sefalosporin (örn. seftriakson 1 g im; biyopsiden 24 saat önce başlayarak 3 gün boyunca 400 mg po sefiksim) • aminoglikozit (örn. gentamisin 3mg/kg iv; amikasin 15mg/kg im)

im = kas içi; iv intravenöz; po = ağızdan.

Şekil 4: Enfeksiyöz komplikasyonları azaltmak için prostat biyopsisi akış şeması



1. RKÇ mevcut değil, ancak makul seçenek.
2. Yerel antimikrobiyal direnç hakkında bilgi sahibi olun.
3. Yan etkileri nedeniyle Avrupa Komisyonu tarafından yasaklanmıştır.

4. Antimikrobiyal Yönetim ilkeleriyle çelişir.
5. Fosfomisin trometamol (3 RKÇ), sefalosporinler (2 RKÇ), aminoglikozitler (2 RKÇ).
6. Hedefe yönelik ve genişletilmiş profilaksiyi karşılaştıran yalnızca bir RKÇ.
7. Başlangıçta florokinolon direnci durumunda alternatif antibiyotikler kullanmak için tanıtıldı.
8. Çeşitli şemalar: florokinolon artı aminoglikozit (3 RKÇ); ve florokinolon artı sefalosporin (1 RKÇ).
9. Hedefe yönelik ve genişletilmiş profilaksiden önemli ölçüde daha düşük.

Biyopsi sonrası enfeksiyonların nasıl azaltılacağına dair önerilen iş akışı. GRADE Çalışma Grubu kanıt dereceleri. Yüksek kesinlik: (⊕⊕⊕⊕) gerçek etkinin, etki tahmininkine yakın olduğundan çok emin. Orta kesinlik: (⊕⊕⊕⊖) etki tahmininden orta düzeyde emin: gerçek etkinin etkinin tahminine yakın olması muhtemeldir, ancak büyük ölçüde farklı olma olasılığı vardır. Düşük kesinlik: (⊕⊕⊖⊖) etki tahminine olan güven sınırlıdır: gerçek etki, etki tahmininden önemli ölçüde farklı olabilir. Çok düşük kesinlik: (⊕⊖⊖⊖) etki tahminine çok az güven: gerçek etkinin, etki tahmininden önemli ölçüde farklı olması muhtemeldir. Şekil Pilatz ve diğerleri, [479]'dan Elsevier'in izniyle çoğaltılmıştır.
im = kas içi; iv intravenöz; po = ağızdan.

4. KAYNAKLAR

1. Radmayr, C., *et al*. EAU Guidelines on Paediatric Urology. In: EAU Guidelines, edition presented at the annual EAU Congress Amsterdam 2022. ISBN 978-94-92671-16-5.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25477258/
2. Blok, B., *et al*. EAU Guidelines on Neuro-urology. In: EAU Guidelines, edition presented at the annual EAU Congress Amsterdam 2022. ISBN 978-94-92671-16-5.
https://uroweb.org/guideline/neuro-urology/
3. Guyatt, G.H., *et al*. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? BMJ, 2008. 336: 995.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18456631/
4. Phillips B, *et al*. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick March 2009. 1998.
https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/
5. Guyatt, G.H., *et al*. Going from evidence to recommendations. BMJ, 2008. 336: 1049.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18467413/
6. Horan, T.C., *et al*. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. Am J Infect Control, 2008. 36: 309.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18538699/
7. Rubin, R.H., *et al*. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. Infectious Diseases Society of America and the Food and Drug Administration. Clin Infect Dis, 1992. 15 Suppl 1: S216.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1477233/
8. Rubin, R.H., *et al*. General guidelines for the evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. Taukirchen, Germany., 1993: 240. [No abstract available].
9. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry Uncomplicated Urinary Tract Infections — Developing Antimicrobial Drugs for Treatment. 2015.
https://www.fda.gov/media/129531/download
10. U.S. Department of Health and Human Services, F.a.D.A., Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Complicated Urinary Tract Infections: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry 2018.
https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/complicated-urinary-tract-infections-developing-drugs-treatment
11. Johansen, T.E., *et al*. Critical review of current definitions of urinary tract infections and proposal of an EAU/ESIU classification system. Int J Antimicrob Agents, 2011. 38 Suppl: 64.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22018988/
12. Singer, M., *et al*. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA, 2016. 315: 801.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26903338/
13. Bell, B.G., *et al*. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. BMC Infect Dis, 2014. 14: 13.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24405683/

14. WHO. Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014.
https://www.who.int/publications/i/item/9789241564748
15. Hulscher, M.E., *et al*. Antibiotic prescribing in hospitals: a social and behavioural scientific approach. Lancet Infect Dis, 2010. 10: 167.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20185095/
16. Goff, D.A., *et al*. A global call from five countries to collaborate in antibiotic stewardship: united we succeed, divided we might fail. Lancet Infect Dis, 2017. 17: e56.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27866945/
17. Dellit, T.H., *et al*. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. Clin Infect Dis, 2007. 44: 159.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17173212/
18. Davey, P., *et al*. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. Cochrane Database Syst Rev, 2017. 2: CD003543.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28178770/
19. Cefai, C., *et al*. Antimicrobial stewardship: systems and processes for effective antimicrobial medicine use. NICE Guidelines, 2015.
https://www.nice.org.uk/guidance/ng15
20. Schuts, E.C., *et al*. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis, 2016. 16: 847.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26947617/
21. Hermanides, H.S., *et al*. Development of quality indicators for the antibiotic treatment of complicated urinary tract infections: a first step to measure and improve care. Clin Infect Dis, 2008. 46: 703.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18230045/
22. Spoorenberg, V., *et al*. Appropriate antibiotic use for patients with urinary tract infections reduces length of hospital stay. Clin Infect Dis, 2014. 58: 164.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24158412/
23. Lutay, N., *et al*. Bacterial control of host gene expression through RNA polymerase II. J Clin Invest, 2013. 123: 2366.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23728172/
24. Hansson, S., *et al*. Untreated asymptomatic bacteriuria in girls: II--Effect of phenoxymethylpenicillin and erythromycin given for intercurrent infections. BMJ, 1989. 298: 856.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2497823
25. Cai, T., *et al*. The role of asymptomatic bacteriuria in young women with recurrent urinary tract infections: To treat or not to treat? Clin Infect Dis, 2012. 55: 771.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22677710/
26. Nicolle, L.E., *et al*. Infectious diseases society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. Clin Infect Dis, 2005. 40: 643.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15714408/
27. Kass, E.H. Asymptomatic infections of the urinary tract. Trans Assoc Am Physicians, 1956. 69: 56.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13380946/
28. Gleckman, R., *et al*. Reliability of a single urine culture in establishing diagnosis of asymptomatic bacteriuria in adult males. J Clin Microbiol, 1979. 9: 596.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/383746/
29. Warren, J.W., *et al*. A prospective microbiologic study of bacteriuria in patients with chronic indwelling urethral catheters. J Infect Dis, 1982. 146: 719.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6815281/
30. Kunin CM. Urinary tract infections: detection, prevention and management. 5th ed. Baltimore: Williams and Wilkins., 1997.
31. Koves, B., *et al*. Benefits and Harms of Treatment of Asymptomatic Bacteriuria: A Systematic Review and Meta-analysis by the European Association of Urology Urological Infection Guidelines Panel. Eur Urol, 2017.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28754533/
32. Tencer, J. Asymptomatic bacteriuria--a long-term study. Scand J Urol Nephrol, 1988. 22: 31.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3387908/
33. Asscher, A.W., *et al*. The clinical significance of asymptomatic bacteriuria in the nonpregnant woman. J Infect Dis, 1969. 120: 17.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5803281/
34. Elder, H.A., *et al*. The natural history of asymptomatic bacteriuria during pregnancy: the effect of tetracycline on the clinical course and the outcome of pregnancy. Am J Obstet Gynecol, 1971. 111: 441.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4937729/

35. Elder, H.A., *et al*. Use of sulfasymazine in the treatment of bacteriuria of pregnancy. Antimicrob Agents Chemother (Bethesda), 1966. 6: 142.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4862162/
36. Gold, E.M., *et al*. Asymptomatic bacteriuria during pregnancy. Obstet Gynecol, 1966. 27: 206.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5325600/
37. Kass, E.H. Pyelonephritis and bacteriuria. A major problem in preventive medicine. Ann Intern Med, 1962. 56: 46.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14454174/
38. Kincaid-Smith, P., *et al*. Bacteriuria in Pregnancy. Lancet, 1965. 1: 395.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14238090/
39. Little, P.J. The incidence of urinary infection in 5000 pregnant women. Lancet, 1966. 2: 925.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4162367/
40. Mulla, N. Bacteriuria in pregnancy. Obstet Gynecol, 1960. 16: 89.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14425118/
41. Pathak, U.N., *et al*. Bacteriuria of pregnancy: results of treatment. J Infect Dis, 1969. 120: 91.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5816817/
42. Robertson, J.G., *et al*. The managment and complications of asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Report of a study on 8,275 patients. J Obstet Gynaecol Br Commonw, 1968. 75: 59.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5635245/
43. Thomsen, A.C., *et al*. Antibiotic elimination of group-B streptococci in urine in prevention of preterm labour. Lancet, 1987. 1: 591.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2881132/
44. Williams, G.L., *et al*. Urinary concentrating ability in women with asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Br Med J, 1969. 3: 212.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5792611/
45. Wren, B.G. Subclinical renal infection and prematurity. Med J Aust, 1969. 2: 596.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5388374/
46. Kazemier, B.M., *et al*. Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a prospective cohort study with an embedded randomised controlled trial. Lancet Infect Dis, 2015. 15: 1324.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26255208/
47. Christopher, L.J., *et al*. A trial of hippramine in the treatment of bacteriuria of pregnancy. Ir J Med Sci, 1969. 8: 331.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5806178/
48. Reeves, D.S. Laboratory and clinical studies with sulfametopyrazine as a treatment for bacteriuria in pregnancy. J Antimicrob Chemother, 1975. 1: 171.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1100589/
49. Whalley, P.J., *et al*. Short-term versus continuous antimicrobial therapy for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Obstet Gynecol, 1977. 49: 262.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/320525/
50. Bint, A., *et al*. A comparative trial of pivmecillinam and ampicillin in bacteriuria of pregnancy. Infection, 1979. 7: 290.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/232697/
51. Harris, R.E., *et al*. Single-dose antimicrobial therapy for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. Obstet Gynecol, 1982. 59: 546.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7070725/
52. Bailey, R.R., *et al*. Comparison of single dose with a 5-day course of co-trimoxazole for asymptomatic (covert) bacteriuria of pregnancy. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 1983. 23: 139.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6606421/
53. Masterton, R.G., *et al*. Single-dose amoxycillin in the treatment of bacteriuria in pregnancy and the puerperium--a controlled clinical trial. Br J Obstet Gynaecol, 1985. 92: 498.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3888250/
54. Pedler, S.J., *et al*. Comparative study of amoxicillin-clavulanic acid and cephalexin in the treatment of bacteriuria during pregnancy. Antimicrob Agents Chemother, 1985. 27: 508.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4004191/
55. Campbell-Brown, M., *et al*. Is screening for bacteriuria in pregnancy worth while? Br Med J (Clin Res Ed), 1987. 294: 1579.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3113538/
56. Pregazzi, R., *et al*. [Single-dose antibiotic therapy of asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Results and complications]. Minerva Ginecol, 1987. 39: 289.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3601207/

57. Gerstner, G.J., *et al*. Amoxicillin in the treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a single dose of 3 g amoxicillin versus a 4-day course of 3 doses 750 mg amoxicillin. Gynecol Obstet Invest, 1989. 27: 84.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2659442/
58. Olsen, L., *et al*. Single-dose versus six-day therapy with sulfamethizole for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. A prospective randomised study. Dan Med Bull, 1989. 36: 486.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2680315/
59. Thoumsin, H., *et al*. Single dose fosfomycin trometamol versus multiple dose nitrofurantoin in pregnant women with bacteriuria: preliminary results. Infection, 1990. 18 Suppl 2: S94.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2286469/
60. Bayrak, O., *et al*. Is single-dose fosfomycin trometamol a good alternative for asymptomatic bacteriuria in the second trimester of pregnancy? Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysf, 2007. 18: 525.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16941068/
61. Estebanez, A., *et al*. Fosfomycin in a single dose versus a 7-day course of amoxicillin- clavulanate for the treatment of asymptomatic bacteriuria during pregnancy. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2009. 28: 1457.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19768649/
62. Lumbiganon, P., *et al*. One-day compared with 7-day nitrofurantoin for asymptomatic bacteriuria in pregnancy: A randomized controlled trial. Obstet Gynecol, 2009. 113: 339.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19155904/
63. Widmer, M., *et al*. Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev, 2015: CD000491.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26560337/
64. Zhanel, G.G., *et al*. Asymptomatic bacteriuria in patients with diabetes mellitus. Rev Infect Dis, 1991. 13: 150.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2017615/
65. Harding, G.K., *et al*. Antimicrobial treatment in diabetic women with asymptomatic bacteriuria. N Engl J Med, 2002. 347: 1576.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12432044/
66. Mody, L., *et al*. Urinary tract infections in older women: a clinical review. JAMA, 2014. 311: 844.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24570248/
67. Boscia, J.A., *et al*. Therapy vs no therapy for bacteriuria in elderly ambulatory nonhospitalized women. JAMA, 1987. 257: 1067.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3806896/
68. Abrutyn, E., *et al*. Does asymptomatic bacteriuria predict mortality and does antimicrobial treatment reduce mortality in elderly ambulatory women? Ann Intern Med, 1994. 120: 827.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7818631/
69. Abrutyn, E., *et al*. Does treatment of asymptomatic bacteriuria in older ambulatory women reduce subsequent symptoms of urinary tract infection? J Am Geriatr Soc, 1996. 44: 293.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8600199/
70. Nicolle, L.E., *et al*. Prospective randomized comparison of therapy and no therapy for asymptomatic bacteriuria in institutionalized elderly women. Am J Med, 1987. 83: 27.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3300325/
71. Nicolle, L.E. Asymptomatic bacteriuria in the elderly. Infect Dis Clin North Am, 1997. 11: 647.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9378928/
72. Silver, S.A., *et al*. Positive urine cultures: A major cause of inappropriate antimicrobial use in hospitals? Can J Infect Dis Med Microbiol, 2009. 20: 107.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21119801/
73. Trautner, B.W. Asymptomatic bacteriuria: when the treatment is worse than the disease. Nat Rev Urol, 2011.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22143416/
74. Nicolle, L.E., *et al*. Bacteriuria in elderly institutionalized men. N Engl J Med, 1983. 309: 1420.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6633618/
75. Potts, L., *et al*. A double-blind comparative study of norfloxacin versus placebo in hospitalised elderly patients with asymptomatic bacteriuria. Arch Gerontol Geriatr, 1996. 23: 153.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15374159/
76. Renneberg, J., *et al*. Single-day treatment with trimethoprim for asymptomatic bacteriuria in the elderly patient. J Urol, 1984. 132: 934.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6387184/
77. Ouslander, J.G., *et al*. Does eradicating bacteriuria affect the severity of chronic urinary incontinence in nursing home residents? Ann Intern Med, 1995. 122: 749.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7717597/

78. Moradi, M., *et al*. Effect of antibiotic therapy on asymptomatic bacteriuria in kidney transplant recipients. Urol J, 2005. 2: 32.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17629893/
79. Amari, E.B.E., *et al*. Outcome of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in renal transplant recipients. Nephrol Dialysis Transpl, 2011. 26: 4109.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21592976/
80. Green, H., *et al*. Consequences of treated versus untreated asymptomatic bacteriuria in the first year following kidney transplantation: Retrospective observational study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2013. 32: 127.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22918514/
81. Origuen, J., *et al*. Should asymptomatic bacteriuria be systematically treated in kidney transplant recipients? Results from a randomized controlled trial. Am J Transplant, 2016.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27088545/
82. Nicolle, L.E. Urinary tract infections in patients with spinal injuries. Curr Infect Dis Rep, 2014. 16: 390.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24445675/
83. Wullt, B., *et al*. Bladder, bowel and bugs--bacteriuria in patients with intestinal urinary diversion. World J Urol, 2004. 22: 186.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15309491/
84. Darouiche, R.O., *et al*. Bacterial interference for prevention of urinary tract infection: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial. Clin Infect Dis, 2005. 41: 1531.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16231269/
85. Sunden, F., *et al*. Escherichia coli 83972 bacteriuria protects against recurrent lower urinary tract infections in patients with incomplete bladder emptying. J Urol, 2010. 184: 179.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20483149/
86. Bonkat, G., *et al*. Microbial biofilm formation and catheter-associated bacteriuria in patients with suprapubic catheterisation. World J Urol, 2013. 31: 565.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22926265/
87. Tenke, P., *et al*. European and Asian guidelines on management and prevention of catheter-associated urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents, 2008. 31 Suppl 1: S68.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18006279/
88. Cooper, F.P., *et al*. Policies for replacing long-term indwelling urinary catheters in adults. Cochrane Database Syst Rev, 2016. 7: CD011115.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27457774/
89. Dasgupta, R., *et al*. Preoperative antibiotics before endourologic surgery: current recommendations. J Endourol, 2009. 23: 1567.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19785548/
90. Sobel, J.D., *et al*. Candiduria: a randomized, double-blind study of treatment with fluconazole and placebo. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycoses Study Group. Clin Infect Dis, 2000. 30: 19.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10619727/
91. Grabe, M., *et al*. The effect of a short antibiotic course in transurethral prostatic resection. Scand J Urol Nephrol, 1984. 18: 37.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6202000/
92. Grabe, M., *et al*. Controlled trial of a short and a prolonged course with ciprofloxacin in patients undergoing transurethral prostatic surgery. Eur J Clin Microbiol, 1987. 6: 11.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3569248/
93. Cafferkey, M.T., *et al*. Antibiotics for the prevention of septicaemia in urology. J Antimicrob Chemother, 1982. 9: 471.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7107549/
94. Murphy, D.M., *et al*. Bacteraemia during prostatectomy and other transurethral operations: influence of timing of antibiotic administration. J Clin Pathol, 1984. 37: 673.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6725613/
95. Chong, J.T., *et al*. Pre-procedural antibiotics for endoscopic urological procedures: Initial experience in individuals with spinal cord injury and asymptomatic bacteriuria. J Spinal Cord Med, 2015. 38: 187.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24621035/
96. Cordero-Ampuero, J., *et al*. Are antibiotics necessary in hip arthroplasty with asymptomatic bacteriuria? Seeding risk with/without treatment. Clin Orthopaed Rel Res, 2013. 471: 3822.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23430723/
97. Sousa, R., *et al*. Is asymptomatic bacteriuria a risk factor for prosthetic joint infection? Clin Infect Dis, 2014. 59: 41.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24723280/

98. Foxman, B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. Dis Mon, 2003. 49: 53.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12601337/
99. Wagenlehner, F.M., *et al*. Uncomplicated urinary tract infections. Dtsch Arztebl Int, 2011. 108: 415.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21776311/
100. Stamm, W.E., *et al*. Management of urinary tract infections in adults. N Engl J Med, 1993. 329: 1328.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8413414/
101. Foxman, B., *et al*. Urinary tract infection among women aged 40 to 65: behavioral and sexual risk factors. J Clin Epidemiol, 2001. 54: 710.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11438412/
102. van Buul, L.W., *et al*. The Development of a Decision Tool for the Empiric Treatment of Suspected Urinary Tract Infection in Frail Older Adults: A Delphi Consensus Procedure. J Am Med Dir Assoc, 2018. 19: 757.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29910137/
103. Bent, S., *et al*. Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? JAMA, 2002. 287: 2701.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12020306/
104. Bradbury, S.M. Collection of urine specimens in general practice: to clean or not to clean? J R Coll Gen Pract, 1988. 38: 363.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3256648/
105. Lifshitz, E., *et al*. Outpatient urine culture: does collection technique matter? Arch Intern Med, 2000. 160: 2537.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10979067/
106. Fihn, S.D. Clinical practice. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. N Engl J Med, 2003. 349: 259.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12867610/
107. Foxman, B., *et al*. Epidemiology of urinary tract infections: transmission and risk factors, incidence, and costs. Infect Dis Clin North Am, 2003. 17: 227.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12848468/
108. Falagas, M.E., *et al*. Antibiotics versus placebo in the treatment of women with uncomplicated cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Infect, 2009. 58: 91.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19195714/
109. Gagyor, I., *et al*. Ibuprofen versus fosfomycin for uncomplicated urinary tract infection in women: randomised controlled trial. BMJ, 2015. 351: h6544.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26698878/
110. Vik, I., *et al*. Ibuprofen versus pivmecillinam for uncomplicated urinary tract infection in women-A double-blind, randomized non-inferiority trial. PLoS Med, 2018. 15: e1002569.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29763434/
111. Kronenberg, A., *et al*. Symptomatic treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the ambulatory setting: randomised, double blind trial. BMJ, 2017. 359: j4784.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29113968/
112. Wagenlehner, F.M., *et al*. Non-Antibiotic Herbal Therapy (BNO 1045) versus Antibiotic Therapy (Fosfomycin Trometamol) for the Treatment of Acute Lower Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: A Double-Blind, Parallel-Group, Randomized, Multicentre, Non-Inferiority Phase III Trial. Urol Int, 2018. 101: 327.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30231252/
113. Gupta, K., *et al*. Short-course nitrofurantoin for the treatment of acute uncomplicated cystitis in women. Arch Intern Med, 2007. 167: 2207.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17998493/
114. Lecomte, F., *et al*. Single-dose treatment of cystitis with fosfomycin trometamol (Monuril): analysis of 15 comparative trials on 2,048 patients. Giorn It Ost Gin, 1997. 19: 399.
https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399077X96802095
115. Nicolle, L.E. Pivmecillinam in the treatment of urinary tract infections. J Antimicrob Chemother, 2000. 46 Suppl 1: 35.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11051622/
116. Huttner, A., *et al*. Nitrofurantoin revisited: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. J Antimicrob Chemother, 2015. 70: 2456.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26066581/
117. Gupta, K., *et al*. Outcomes associated with trimethoprim/sulphamethoxazole (TMP/SMX) therapy in TMP/SMX resistant community-acquired UTI. Int J Antimicrob Agents, 2002. 19: 554.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12135847/
118. Warren, J.W., *et al*. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA). Clin Infect Dis, 1999. 29: 745.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10589881/

119. Hooton, T.M., *et al*. Cefpodoxime vs ciprofloxacin for short-course treatment of acute uncomplicated cystitis: a randomized trial. JAMA, 2012. 307: 583.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22318279/
120. Hooton, T.M., *et al*. Amoxicillin-clavulanate vs ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated cystitis in women: a randomized trial. Jama, 2005. 293: 949.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15728165/
121. European Medicines Agency. Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics. Quinolone and fluoroquinolone Article-31 referral, 2019.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/quinolone-fluoroquinolone-article-31-referral-disabling-potentially-permanent-side-effects-lead_en.pdf
122. Vazquez, J.C., *et al*. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev, 2000: CD002256.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10908537/
123. Wagenlehner, F.M., *et al*. Antimicrobials in urogenital infections. Int J Antimicrob Agents, 2011. 38 Suppl: 3.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22019184/
124. Geerts, A.F., *et al*. Ineffectiveness and adverse events of nitrofurantoin in women with urinary tract infection and renal impairment in primary care. Eur J Clin Pharmacol, 2013. 69: 1701.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23660771/
125. Hooton, T.M. Recurrent urinary tract infection in women. Int J Antimicrob Agents, 2001. 17: 259.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11295405/
126. van Haarst, E.P., *et al*. Evaluation of the diagnostic workup in young women referred for recurrent lower urinary tract infections. Urology, 2001. 57: 1068.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11377307/
127. Hooton, T.M., Prevention of recurrent urogenital tract infections in adult women, in EAU/International Consultation on Urological Infections. T, K.G. Naber, A.J. Schaeffer, C.F. Hynes & *et al*., Editors. 2010, European Association of Urology: The Netherlands.
128. Adatto, K., *et al*. Behavioral factors and urinary tract infection. JAMA, 1979. 241: 2525.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/439337/
129. Lumsden, L., *et al*. Effects of an educational intervention on the rate of recurrent urinary tract infections in selected female outpatients. Women Health, 1985. 10: 79.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3984360/
130. Hooton, T.M., *et al*. Effect of Increased Daily Water Intake in Premenopausal Women With Recurrent Urinary Tract Infections: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med, 2018. 178: 1509.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30285042/
131. Chen, Y.Y., *et al*. Estrogen for the prevention of recurrent urinary tract infections in postmenopausal women: a meta-analysis of randomized controlled trials. Int Urogynecol J, 2021. 32: 17.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32564121/
132. Beerepoot, M.A.J., *et al*. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Urol, 2013. 190: 1981.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23867306
133. Leckie, K.J. What is the evidence for the role of oestrogen in the prevention of recurrent urinary tract infections in postmenopausal women? An evidence-based review. J Clin Gerontol Geriatr, 2010. 1: 31.
https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2210833510000298?via%3Dihub
134. Duenas-Garcia, O.F., *et al*. Pharmacological agents to decrease new episodes of recurrent lower urinary tract infections in postmenopausal women. A systematic review. Female Pelvic Med Reconstruct Surg, 2016. 22: 63.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26825411/
135. Pinggera, G.M., *et al*. Effects of local estrogen therapy on recurrent urinary tract infections in young females under oral contraceptives. Eur Urol, 2005. 47: 243.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15661421/
136. Aziminia, N., *et al*. Vaccines for the prevention of recurrent urinary tract infections: a systematic review. BJU Int, 2019. 123: 753.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30378242/
137. Prattley, S., *et al*. Role of Vaccines for Recurrent Urinary Tract Infections: A Systematic Review. Eur Urol Focus, 2020. 6: 593.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31806578/
138. Naber, K.G., *et al*. Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis. Int J Antimicrob Agents, 2009. 33: 111.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18963856/

139. Kranz, J., *et al*. Current Evidence on Nonantibiotic Prevention of Recurrent Urinary Tract Infections. Eur Urol Focus, 2019. 5: 17.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30292420/
140. Abad, C.L., *et al*. The role of Lactobacillus probiotics in the treatment or prevention of urogenital infections - A systematic review. J Chemother, 2009. 21: 243.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19567343/
141. Canales, J., *et al*. Are probiotics effective in preventing urinary tract infection? Medwave, 2018. 18: e7186.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29624569/
142. Falagas, M.E., *et al*. Probiotics for prevention of recurrent urinary tract infections in women: A review of the evidence from microbiological and clinical studies. Drugs, 2006. 66: 1253.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16827601/
143. Grin, P.M., *et al*. Lactobacillus for preventing recurrent urinary tract infections in women: meta-analysis. Can J Urol, 2013. 20: 6607.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23433130/
144. Hanson, L., *et al*. Probiotics for Treatment and Prevention of Urogenital Infections in Women: A Systematic Review. J Midwife Women's Health, 2016. 61: 339.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27218592/
145. Ng, Q.X., *et al*. Use of Lactobacillus spp. to prevent recurrent urinary tract infections in females. Medical Hypotheses, 2018. 114: 49.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29602464/
146. Akgul, T., *et al*. The role of probiotics in women with recurrent urinary tract infections. Turkish J Urol, 2018. 44: 377.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30487041/
147. Andreu, A. Lactobacillus as a probiotic for preventing urogenital infections. Rev Med Microbiol, 2004. 15: 1.
https://journals.lww.com/revmedmicrobiol/Abstract/2004/01000/Lactobacillus_as_a_probiotic_for_preventing.1.aspx
148. Barrons, R., *et al*. Use of Lactobacillus probiotics for bacterial genitourinary infections in women: A review. Clin Ther, 2008. 30: 453.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18405785/
149. Hoesl, C.E., *et al*. The probiotic approach: An alternative treatment option in urology. Eur Urology, 2005. 47: 288.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15716188/
150. Ray, K. Infection: Lactobacillus probiotic could prevent recurrent UTI. Nat Rev Urol, 2011. 8: 292.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21660070/
151. Reid, G., *et al*. Probiotics to prevent urinary tract infections: The rationale and evidence. World J Urol, 2006. 24: 28.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16389539/
152. Jepson, R.G., *et al*. Cranberries for preventing urinary tract infections. Cochrane Database Syst Rev, 2012. 10: CD001321.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23076891/
153. Fu, Z., *et al*. Cranberry Reduces the Risk of Urinary Tract Infection Recurrence in Otherwise Healthy Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Nutr, 2017. 147: 2282.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29046404/
154. Luis, A., *et al*. Can Cranberries Contribute to Reduce the Incidence of Urinary Tract Infections? A Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis of Clinical Trials. J Urol, 2017. 198: 614.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28288837/
155. Wang, C.H., *et al*. Cranberry-containing products for prevention of urinary tract infections in susceptible populations: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med, 2012. 172: 988.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22777630/
156. Tambunan, M.P., *et al*. Cranberries for women with recurrent urinary tract infection: A meta-analysis. Med J Indonesia, 2019. 28: 268.
http://mji.ui.ac.id/journal/index.php/mji/article/view/3299/1579
157. Liska, D.J., *et al*. Cranberries and Urinary Tract Infections: How Can the Same Evidence Lead to Conflicting Advice? Adv Nutr, 2016. 7: 498.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27184277/
158. Lenger, S.M., *et al*. D-mannose vs other agents for recurrent urinary tract infection prevention in adult women: a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol, 2020. 223: 265.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32497610/
159. Damiano, R., *et al*. Prevention of recurrent urinary tract infections by intravesical administration of hyaluronic acid and chondroitin sulphate: a placebo-controlled randomised trial. Eur Urol, 2011. 59: 645.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21272992/

160. De Vita, D., *et al*. Effectiveness of intravesical hyaluronic acid/chondroitin sulfate in recurrent bacterial cystitis: A randomized study. Int Urogynecol J, 2012. 23: 1707.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22614285/
161. Goddard, J.C., *et al*. Intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate for recurrent urinary tract infections: systematic review and meta-analysis. Int Urogynecol J, 2018. 29: 933.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29181550/
162. Lee, B.S., *et al*. Methenamine hippurate for preventing urinary tract infections. Cochrane Database Syst Rev, 2012. 10: CD003265.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23076896/
163. Bakhit, M., *et al*. Use of methenamine hippurate to prevent urinary tract infections in community adult women: a systematic review and meta-analysis. Br J Gen Pract, 2021. 71: e528.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34001538/
164. Nalliah, S., *et al*. The use of chemotherapeutic agents as prophylaxis for recurrent urinary tract infection in healthy nonpregnant women: A network meta-Analysis. Indian J Urol, 2019. 35: 147.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31000921/
165. Ahmed, H., *et al*. Long-term antibiotics for prevention of recurrent urinary tract infection in older adults: Systematic review and meta-analysis of randomised trials. BMJ Open, 2017. 7: e015233.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28554926/
166. Price, J.R., *et al*. Nitrofurantoin vs other prophylactic agents in reducing recurrent urinary tract infections in adult women: a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol, 2016. 215: 548.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27457111/
167. Albert, X., *et al*. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. Cochrane Database Syst Rev (Online), 2004: CD001209.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15266443/
168. Eells, S.J., *et al*. Recurrent urinary tract infections among women: Comparative effectiveness of 5 prevention and management strategies using a markov chain monte carlo model. Clin Infect Dis, 2014. 58: 147.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24065333/
169. Anger, J., *et al*. Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: AUA/CUA/SUFU Guideline. J Urol, 2019. 202: 282.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31042112/
170. Kranz, J., *et al*. The 2017 Update of the German Clinical Guideline on Epidemiology, Diagnostics, Therapy, Prevention, and Management of Uncomplicated Urinary Tract Infections in Adult Patients. Part II: Therapy and Prevention. Urol Int, 2018. 100: 271.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29539622/
171. Epp, A., *et al*. No. 250-Recurrent Urinary Tract Infection. J Obstet Gynaecol Canada, 2017. 39: e422.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28935065/
172. Lichtenberger, P., *et al*. Antimicrobial prophylaxis in women with recurrent urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents, 2011. 38: 36.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22055655/
173. Sen, A. Recurrent cystitis in non-pregnant women. BMJ Clin Evid, 2008. 2008.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19445741/
174. Chew, L.D., *et al*. Recurrent cystitis in nonpregnant women. Western J Med, 1999. 170: 274.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10379218/
175. Rudenko, N., *et al*. Prevention of recurrent lower urinary tract infections by long-term administration of fosfomycin trometamol: Double blind, randomized, parallel group, placebo controlled study. Arzneimittel-Forschung/Drug Research, 2005. 55: 420.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16080282/
176. Pfau, A., *et al*. Effective prophylaxis for recurrent urinary tract infections during pregnancy. Clin Infect Dis, 1992. 14: 810.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1576275/
177. Schaeffer, A.J., *et al*. Efficacy and safety of self-start therapy in women with recurrent urinary tract infections. J Urol, 1999. 161: 207.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10037399/
178. Scholes, D., *et al*. Risk factors associated with acute pyelonephritis in healthy women. Ann Intern Med, 2005. 142: 20.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15630106/
179. Hill, J.B., *et al*. Acute pyelonephritis in pregnancy. Obstet Gynecol, 2005. 105: 18.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15625136/
180. Fulop, T. Acute Pyelonephritis Workup. 2012.
https://emedicine.medscape.com/article/245559-workup

181. van Nieuwkoop, C., *et al*. Predicting the need for radiologic imaging in adults with febrile urinary tract infection. Clin Infect Dis, 2010. 51: 1266.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21034195/
182. Cattrall, J.W.S., *et al*. A systematic review of randomised clinical trials for oral antibiotic treatment of acute pyelonephritis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2018. 37: 2285.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30191339/
183. Gupta, K., *et al*. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. Clin Infect Dis, 2011. 52: e103.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21292654/
184. Berti, F., *et al*. Short versus long course antibiotic therapy for acute pyelonephritis in adults: A systematic review and meta-analysis. Italian J Med, 2018. 12: 39.
https://www.italjmed.org/index.php/ijm/article/view/itjm.2018.840/1079
185. Hooton, T.M. Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection. N Engl J Med, 2012. 366: 1028.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22417256/
186. Arakawa, S., *et al*. The efficacy and safety of tazobactam/ceftolozane in Japanese patients with uncomplicated pyelonephritis and complicated urinary tract infection. J Infect Chemother, 2019. 25: 104.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30420153/
187. Armstrong, E.S., *et al*. Outcomes of high-dose levofloxacin therapy remain bound to the levofloxacin minimum inhibitory concentration in complicated urinary tract infections. BMC Infect Dis, 2016. 16: 710.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27887579/
188. Huntington, J.A., *et al*. Efficacy of ceftolozane/tazobactam versus levofloxacin in the treatment of complicated urinary tract infections (cUTIs) caused by levofloxacinresistant pathogens: Results from the ASPECT-cUTI trial. J Antimicrob Chemother, 2016. 71: 2014.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26994090/
189. Carmeli, Y., *et al*. Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections (REPRISE): a randomised, pathogen-directed, phase 3 study. Lancet Infect Dis, 2016. 16: 661.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27107460/
190. Sims, M., *et al*. Prospective, randomized, double-blind, Phase 2 dose-ranging study comparing efficacy and safety of imipenem/cilastatin plus relebactam with imipenem/cilastatin alone in patients with complicated urinary tract infections. J Antimicrob Chemother, 2017. 72: 2616.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28575389/
191. Wagenlehner, F.M., *et al*. Ceftazidime-avibactam Versus Doripenem for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections, Including Acute Pyelonephritis: RECAPTURE, a Phase 3 Randomized Trial Program. Clin Infect Dis, 2016. 63: 754.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27313268/
192. Kaye, K.S., *et al*. Effect of meropenem-vaborbactam vs piperacillin-Tazobactam on clinical cure or improvement and microbial eradication in complicated urinary tract infection the TANGO I randomized clinical trial. JAMA, 2018. 319: 788.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29486041/
193. Wunderink, R.G., *et al*. Effect and Safety of Meropenem-Vaborbactam versus Best-Available Therapy in Patients with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: The TANGO II Randomized Clinical Trial. Infect Dis Ther, 2018. 7: 439.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30270406/
194. Wagenlehner, F.M.E., *et al*. Once-Daily Plazomicin for Complicated Urinary Tract Infections. N Engl J Med, 2019. 380: 729.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30786187/
195. Portsmouth, S., *et al*. Cefiderocol versus imipenem-cilastatin for the treatment of complicated urinary tract infections caused by Gram-negative uropathogens: a phase 2, randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet Infect Dis, 2018. 18: 1319.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30509675/
196. Pitout, J.D. Infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae: changing epidemiology and drug treatment choices. Drugs, 2010. 70: 313.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20166768/
197. Mombelli, G., *et al*. Oral vs intravenous ciprofloxacin in the initial empirical management of severe pyelonephritis or complicated urinary tract infections: a prospective randomized clinical trial. Arch Intern Med, 1999. 159: 53.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9892331/

198. Millar, L.K., *et al*. Outpatient treatment of pyelonephritis in pregnancy: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol, 1995. 86: 560.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7675380/
199. Wing, D.A., *et al*. A randomized trial of three antibiotic regimens for the treatment of pyelonephritis in pregnancy. Obstet Gynecol, 1998. 92: 249.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9699761/
200. Ulleryd, P., *et al*. Ciprofloxacin for 2 or 4 weeks in the treatment of febrile urinary tract infection in men: a randomized trial with a 1 year follow-up. Scand J Infect Dis, 2003. 35: 34.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12685882/
201. Reyner, K., *et al*. Urinary obstruction is an important complicating factor in patients with septic shock due to urinary infection. Am J Emerg Med, 2016. 34: 694.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26905806/
202. Heyns, C.F. Urinary tract infection associated with conditions causing urinary tract obstruction and stasis, excluding urolithiasis and neuropathic bladder. World J Urol, 2012. 30: 77.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21720861/
203. Spoorenberg, V., *et al*. [Better antibiotic use in complicated urinary tract infections; multicentre cluster randomised trial of 2 improvement strategies]. Ned Tijdschr Geneeskd, 2016. 160: D460.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27438395/
204. Bader, M.S., *et al*. An update on the management of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance. Postgrad Med, 2017. 129: 242.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27712137/
205. Geerlings, S.E., *et al*. SWAB Guidelines for Antimicrobial Therapy of Complicated Urinary Tract Infections in Adults. SWAB Guidelines, 2013.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17100128/
206. Hooton, T.M., *et al*. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis, 2010. 50: 625.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20175247/
207. Peterson, J., *et al*. Identification and pretherapy susceptibility of pathogens in patients with complicated urinary tract infection or acute pyelonephritis enrolled in a clinical study in the United States from November 2004 through April 2006. Clin Ther, 2007. 29: 2215.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18042477/
208. Bader, M.S., *et al*. Management of complicated urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance. Postgrad Med, 2010. 122: 7.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21084776/
209. Wagenlehner, F., *et al*. The Global Prevalence of Infections in Urology Study: A Long-Term, Worldwide Surveillance Study on Urological Infections. Pathogens, 2016. 5.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26797640/
210. Popejoy, M.W., *et al*. Efficacy of ceftolozane/tazobactam against urinary tract and intra-abdominal infections caused by ESBL-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae: A pooled analysis of Phase 3 clinical trials. J Antimicrob Chemother, 2017. 72: 268.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27707990/
211. Sternbach, N., *et al*. Efficacy and safety of ceftazidime/avibactam: A systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother, 2018. 73: 2021.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29659836/
212. van der Starre, W.E., *et al*. Risk factors for fluoroquinolone-resistant Escherichia coli in adults with community-onset febrile urinary tract infection. J Antimicrob Chemother, 2011. 66: 650.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21123286/
213. Ren, H., *et al*. Treatment of complicated urinary tract infection and acute pyelonephritis by short-course intravenous levofloxacin (750 mg/day) or conventional intravenous/oral levofloxacin (500 mg/day): prospective, open-label, randomized, controlled, multicenter, non-inferiority clinical trial. Int Urol Nephrol, 2017. 49: 499.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28108978/
214. Wagenlehner, F.M., *et al*. Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: A randomised, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI). The Lancet, 2015. 385: 1949.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25931244/
215. Rudrabhatla, P., *et al*. Stopping the effective non-fluoroquinolone antibiotics at day 7 vs continuing until day 14 in adults with acute pyelonephritis requiring hospitalization: A randomized non-inferiority trial. PLoS ONE, 2018. 13: e0197302.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29768465/

216. Gould, C.V., *et al*. Guideline for prevention of catheter-associated urinary tract infections 2009. Infect Control Hosp Epidemiol, 2010. 31: 319.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20156062/
217. Magill, S.S., *et al*. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. New Engl J Med, 2014. 370: 1198.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24670166/
218. Garibaldi, R.A., *et al*. Factors predisposing to bacteriuria during indwelling urethral catheterization. N Engl J Med, 1974. 291: 215.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4834750/
219. Kunin, C.M., *et al*. Prevention of catheter-induced urinary-tract infections by sterile closed drainage. N Engl J Med, 1966. 274: 1155.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5934951/
220. Hartstein, A.I., *et al*. Nosocomial urinary tract infection: a prospective evaluation of 108 catheterized patients. Infect Control, 1981. 2: 380.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6795141/
221. Warren, J.W., *et al*. Fever, bacteremia, and death as complications of bacteriuria in women with long-term urethral catheters. J Infect Dis, 1987. 155: 1151.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3572035/
222. Classen, D.C., *et al*. Prevention of catheter-associated bacteriuria: clinical trial of methods to block three known pathways of infection. Am J Infect Control, 1991. 19: 136.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1863002/
223. Saint, S., *et al*. Preventing catheter-related bacteriuria: should we? Can we? How? Arch Intern Med, 1999. 159: 800.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10219925/
224. Maki, D.G., *et al*. Engineering out the risk for infection with urinary catheters. Emerg Infect Dis, 2001. 7: 342.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11294737/
225. Li, F., *et al*. Risk factors for catheter-associated urinary tract infection among hospitalized patients: A systematic review and meta-analysis of observational studies. J Adv Nurs, 2019. 75: 517.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30259542/
226. Jacobsen, S.M., *et al*. Complicated catheter-associated urinary tract infections due to Escherichia coli and Proteus mirabilis. Clin Microbiol Rev, 2008. 21: 26.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18202436/
227. Durant, D.J. Nurse-driven protocols and the prevention of catheter-associated urinary tract infections: A systematic review. Am J Infect Contr, 2017. 45: 1331.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28982611/
228. Mody, L., *et al*. A targeted infection prevention intervention in nursing home residents with indwelling devices a randomized clinical trial. JAMA Internal Med, 2015. 175: 714.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25775048/
229. Meddings, J., *et al*. Systematic review of interventions to reduce urinary tract infection in nursing home residents. J Hospital Med, 2017. 12: 356.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28459908/
230. Kachare, S.D., *et al*. Toward eliminating catheter-associated urinary tract infections in an academic health center. J Surg Res, 2014. 192: 280.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25150082/
231. Cao, Y., *et al*. Comparison of the preventive effect of urethral cleaning versus disinfection for catheter-associated urinary tract infections in adults: A network meta-analysis. Int J Infect Dis, 2018. 76: 102.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30243912/
232. Noto, M.J., *et al*. Chlorhexidine bathing and health care-associated infections: A randomized clinical trial. JAMA, 2015. 313: 369.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25602496/
233. Huang, H.P., *et al*. The efficacy of daily chlorhexidine bathing for preventing healthcare-associated infections in adult intensive care units. Korean J Int Med, 2016. 31: 1159.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27048258/
234. Li, M., *et al*. The effect of bladder catheterization on the incidence of urinary tract infection in laboring women with epidural analgesia: a meta-analysis of randomized controlled trials. Int Urogynecol J, 2019. 30: 1419.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30834958/
235. Gibson, K.E., *et al*. Indwelling urethral versus suprapubic catheters in nursing home residents: determining the safest option for long-term use. J Hospital Infect, 2019. 102: 219.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30056015/

236. Kidd, E.A., *et al*. Urethral (indwelling or intermittent) or suprapubic routes for short-term catheterisation in hospitalised adults. Cochrane Database Syst Rev, 2015. 2015: CD004203.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26661940/
237. Jamison, J., *et al*. Catheter policies for management of long term voiding problems in adults with neurogenic bladder disorders. Cochrane Database Syst Rev, 2013. 18.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24249436
238. Kranz, J., *et al*. Catheter-Associated Urinary Tract Infections in Adult Patients. Dtsch Arztebl Int, 2020. 117: 83.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32102727/
239. Rognoni, C., *et al*. Intermittent catheterisation with hydrophilic and non-hydrophilic urinary catheters: systematic literature review and meta-analyses. BMC Urol, 2017. 17: 1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28073354/
240. Tradewell, M., *et al*. Systematic review and practice policy statements on urinary tract infection prevention in adults with spina bifida. Transl Androl Urol, 2018. 7: S205.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29928619/
241. Akcam, F.Z., *et al*. An investigation of the effectiveness against bacteriuria of silver-coated catheters in short-term urinary catheter applications: A randomized controlled study. J Infect Chemother, 2019.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31030965/
242. Singh, R., *et al*. Randomized controlled trial of silver-alloy-impregnated suprapubic catheters versus standard suprapubic catheters in assessing urinary tract infection rates in urogynecology patients. Int Urogynecol J, 2019. 30: 779.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30145671/
243. Lam, T.B.L., *et al*. Types of indwelling urethral catheters for short-term catheterisation in hospitalised adults. Cochrane Database Syst Rev, 2014. 2014: CD004013.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25248140/
244. Menezes, F.G., *et al*. A randomized clinical trial comparing Nitrofurazone-coated and uncoated urinary catheters in kidney transplant recipients: Results from a pilot study. Transpl Infect Dis, 2019. 21: e13031.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30451342/
245. Bonfill, X., *et al*. Efficacy and safety of urinary catheters with silver alloy coating in patients with spinal cord injury: a multicentric pragmatic randomized controlled trial. The ESCALE trial. Spine J, 2017. 17: 1650.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28578163/
246. Lusardi, G., *et al*. Antibiotic prophylaxis for short-term catheter bladder drainage in adults. The Cochrane Database Syst Rev, 2013. 7: CD005428.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23824735/
247. Pickard, R., *et al*. Continuous low-dose antibiotic prophylaxis to prevent urinary tract infection in adults who perform clean intermittent self-catheterisation: The AnTIC RCT. Health Tech Assess, 2018. 22: 1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29766842/
248. Cek, M., *et al*. Healthcare-associated urinary tract infections in hospitalized urological patients--a global perspective: results from the GPIU studies 2003-2010. World J Urol, 2014. 32: 1587.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24452449/
249. Darouiche, R.O., *et al*. Short versus long course of antibiotics for catheter-associated urinary tract infections in patients with spinal cord injury: a randomized controlled noninferiority trial. Arch Phys Med Rehabil, 2014. 95: 290.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24035770/
250. Saint, S., *et al*. Preventing Catheter-Associated Urinary Tract Infections. N Engl J Med, 2016. 375: 1298.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27682041/
251. Bone, R.C., *et al*. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. Chest, 1992. 101: 1644.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1303622/
252. Levy, M.M., *et al*. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med, 2003. 31: 1250.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12682500/
253. Dellinger, R.P., *et al*. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. Intensive Care Med, 2013. 39: 165.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23361625/
254. Martin, G.S., *et al*. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. N Engl J Med, 2003. 348: 1546.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12700374/
255. Hotchkiss, R.S., *et al*. The pathophysiology and treatment of sepsis. N Engl J Med, 2003. 348: 138.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12519925/

256. Rosser, C.J., *et al*. Urinary tract infections in the critically ill patient with a urinary catheter. Am J Surg, 1999. 177: 287.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10326844/
257. Brun-Buisson, C., *et al*. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. Intensive Care Med, 2004. 30: 580.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14997295/
258. Tandogdu, Z., *et al*. Antimicrobial resistance in urosepsis: outcomes from the multinational, multicenter global prevalence of infections in urology (GPIU) study 2003-2013. World J Urol, 2016. 34: 1193.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26658886/
259. Wilson, M.L., *et al*. Principles and rocedures for blood cultures; Approved Guideline. Clin Lab Stand Inst, 2007.
https://clsi.org/media/1448/m47a_sample.pdf
260. Howell, M.D., *et al*. Management of Sepsis and Septic Shock. JAMA, 2017. 317: 847.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28114603/
261. Brunkhorst, F.M., *et al*. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis, and septic shock. Intensive Care Med, 2000. 26 Suppl 2: S148.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18470710/
262. Angeletti, S., *et al*. Procalcitonin, MR-Proadrenomedullin, and Cytokines Measurement in Sepsis Diagnosis: Advantages from Test Combination. Dis Markers, 2015. 2015: 951532.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26635427/
263. Harbarth, S., *et al*. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. Am J Respir Crit Care Med, 2001. 164: 396.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11500339/
264. Mikkelsen, M.E., *et al*. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. Crit Care Med, 2009. 37: 1670.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19325467/
265. Carlet, J., *et al*. Guideliness for prevention of nosocomial infections in intensive care unit. Arnette Ed Paris 1994: 41. [No abstract available].
266. Riedl, C.R., *et al*. Bacterial colonization of ureteral stents. Eur Urol, 1999. 36: 53.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10364656/
267. DeGroot-Kosolcharoen, J., *et al*. Evaluation of a urinary catheter with a preconnected closed drainage bag. Infect Control Hosp Epidemiol, 1988. 9: 72.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3343502/
268. Rivers, E., *et al*. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med, 2001. 345: 1368.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11794169/
269. Mouncey, P.R., *et al*. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. N Engl J Med, 2015. 372: 1301.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25776532/
270. Investigators, A., *et al*. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. N Engl J Med, 2014. 371: 1496.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25272316/
271. Pro, C.I., *et al*. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. N Engl J Med, 2014. 370: 1683.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24635773/
272. Investigators, P., *et al*. Early, Goal-Directed Therapy for Septic Shock - A Patient-Level Meta-Analysis. N Engl J Med, 2017. 376: 2223.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28320242/
273. Monnet, X., *et al*. Prediction of fluid responsiveness: an update. Ann Intensive Care, 2016. 6: 111.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27858374/
274. Dellinger, R.P., *et al*. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med, 2004. 32: 858.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15090974/
275. Zhang, N., *et al*. Are Ureaplasma spp. a cause of nongonococcal urethritis? A systematic review and meta-analysis. PLoS ONE, 2014. 9: e113771.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25463970/
276. Horner, P.J., *et al*. 2016 European guideline on the management of non-gonococcal urethritis. Int J STD AIDS, 2016. 27: 928.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27147267/
277. Workowski, K.A., *et al*. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015. Centers for Disease Control and Prevention, 2015. 64: 1.
https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6403a1.htm

278. Bartoletti, R., *et al*. Management of Urethritis: Is It Still the Time for Empirical Antibiotic Treatments? Eur Urol Focus, 2019. 5: 29.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30318465/
279. Jensen, J.S., *et al*. 2016 European guideline on Mycoplasma genitalium infections. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2016. 30: 1650.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27505296/
280. Miller, J.M., *et al*. A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2018 Update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. Clin Infect Dis, 2018. 67: e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29955859/
281. Wagenlehner, F.M.E., *et al*. The Presentation, Diagnosis, and Treatment of Sexually Transmitted Infections. Deutsches Arzteblatt Int, 2016. 113: 11.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26931526/
282. Sena, A.C., *et al*. Persistent and recurrent Trichomonas vaginalis infections: Epidemiology, treatment and management considerations. Exp Rev Anti-Infect Ther, 2014. 12: 673.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24555561/
283. Shigemura, K., *et al*. History and epidemiology of antibiotic susceptibilities of Neisseria gonorrhoeae. Current Drug Targets, 2015. 16: 272.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25410409/
284. Hathorn, E., *et al*. The effectiveness of gentamicin in the treatment of Neisseria gonorrhoeae: A systematic review. Syst Rev, 2014. 3: 104.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25239090/
285. Lau, A., *et al*. The efficacy of azithromycin for the treatment of genital mycoplasma genitalium: A systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis, 2015. 61: 1389.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26240201/
286. Manhart, L.E., *et al*. Efficacy of Antimicrobial Therapy for Mycoplasma genitalium Infections. Clin Infect Dis, 2015. 61: S802.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26602619/
287. Paez-Canro, C., *et al*. Antibiotics for treating urogenital Chlamydia trachomatis infection in men and non-pregnant women. Cochrane Database Syst Rev, 2019. 2019: CD010871.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30682211/
288. Atkinson, L.M., *et al*. 'The waiting game': are current chlamydia and gonorrhoea near-patient/point-of-care tests acceptable to service users and will they impact on treatment? Int J STD AIDS, 2016. 27: 650.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26092579/
289. Harding-Esch, E.M., *et al*. Impact of deploying multiple point-of-care tests with a sample first' approach on a sexual health clinical care pathway. A service evaluation. Sexually Transmitted Infections, 2017. 93: 424.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28159916/
290. Mensforth, S., *et al*. Auditing the use and assessing the clinical utility of microscopy as a point-of-care test for Neisseria gonorrhoeae in a Sexual Health clinic. Int J STD AIDS, 2018. 29: 157.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28705094/
291. Moi, H., *et al*. Microscopy of Stained Urethral Smear in Male Urethritis; Which Cutoff Should be Used? Sex Trans Dis, 2017. 44: 189.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28178118/
292. Sarier, M., *et al*. Microscopy of Gram-stained urethral smear in the diagnosis of urethritis: Which threshold value should be selected? Andrologia, 2018. 50: e13143.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30238498/
293. Falk, L., *et al*. Time to eradication of Mycoplasma genitalium after antibiotic treatment in men and women. J Antimicrob Chemother, 2015. 70: 3134.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26283670/
294. Khosropour, C.M., *et al*. Efficacy of standard therapies against Ureaplasma species and persistence among men with nongonococcal urethritis enrolled in a randomised controlled trial. Sexually Transmitted Infections, 2015. 91: 308.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25616607/
295. Kirkcaldy, R.D., *et al*. Neisseria gonorrhoeae Antimicrobial Susceptibility Surveillance - The Gonococcal Isolate Surveillance Project, 27 Sites, United States, 2014. Morbidity and mortality weekly report. Surveillance summaries (Washington, D.C. : 2002), 2016. 65: 1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27414503/

296. Ong, J.J., *et al*. Should female partners of men with non-gonococcal urethritis, negative for Chlamydia trachomatis and Mycoplasma genitalium, be informed and treated? Clinical outcomes from a partner study of heterosexual men with NGU. Sex Trans Dis, 2017. 44: 126.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28079749/
297. Read, T.R.H., *et al*. Azithromycin 1.5g over 5 days compared to 1g single dose in urethral mycoplasma genitalium: Impact on treatment outcome and resistance. Clin Infect Dis, 2017. 64: 250.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28011607/
298. Read, T.R.H., *et al*. Use of pristinamycin for Macrolide-Resistant mycoplasma genitalium infection. Emerging Infect Dis, 2018. 24: 328.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29350154/
299. Salado-Rasmussen, K., *et al*. Mycoplasma genitalium testing pattern and macrolide resistance: A Danish nationwide retrospective survey. Clin Infect Dis, 2014. 59: 24.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24729494/
300. Soda, M., *et al*. Evaluation of the microbiological efficacy of a single 2-gram dose of extended-release azithromycin by population pharmacokinetics and simulation in Japanese patients with gonococcal urethritis. Antimicrobial Agents Chemother, 2018. 62: e01409.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29038284/
301. Takahashi, S., *et al*. Clinical efficacy of a single two Gram dose of azithromycin extended release for male patients with urethritis. Antibiotics, 2014. 3: 109.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27025738/
302. Unemo, M., *et al*. Five-day azithromycin treatment regimen for mycoplasma genitalium infection also effectively eradicates chlamydia trachomatis. Acta Dermato-Venereologica, 2015. 95: 730.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25823977/
303. Yasuda, M., *et al*. A single 2 g oral dose of extended-release azithromycin for treatment of gonococcal urethritis. J Antimicrob Chemother, 2014. 69: 3116.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24948703/
304. Yuan, Z., *et al*. Randomized controlled clinical trial on the efficacy of fosfomycin trometamol for uncomplicated gonococcal urethritis in men. Clin Microbiol Infect, 2016. 22: 507.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27064136/
305. Berntsson, M., *et al*. Viral and bacterial aetiologies of male urethritis: findings of a high prevalence of Epstein-Barr virus. Int J STD AIDS, 2010. 21: 191.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20215624/
306. Couldwell, D.L., *et al*. Ureaplasma urealyticum is significantly associated with non-gonococcal urethritis in heterosexual Sydney men. Int J STD AIDS, 2010. 21: 337.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20498103/
307. Rietmeijer, C.A., *et al*. Recalibrating the Gram stain diagnosis of male urethritis in the era of nucleic acid amplification testing. Sex Transm Dis, 2012. 39: 18.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22183839/
308. Centers for Disease, C., *et al*. Recommendations for the laboratory-based detection of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae--2014. MMWR Recomm Rep, 2014. 63: 1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24622331/
309. Bissessor, M., *et al*. Macrolide resistance and azithromycin failure in a Mycoplasma genitalium-infected cohort and response of azithromycin failures to alternative antibiotic regimens. Clin Infect Dis, 2015. 60: 1228.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25537875/
310. Kirkcaldy, R.D., *et al*. The efficacy and safety of gentamicin plus azithromycin and gemifloxacin plus azithromycin as treatment of uncomplicated gonorrhea. Clin Infect Dis, 2014. 59: 1083.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25031289/
311. Kojima, M., *et al*. Single-dose treatment of male patients with gonococcal urethritis using 2g spectinomycin: microbiological and clinical evaluations. Int J Antimicrob Agents, 2008. 32: 50.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18539003/
312. Lanjouw, E., *et al*. 2015 European guideline on the management of Chlamydia trachomatis infections. Int J STD AIDS, 2016. 27: 333.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26608577/
313. Lau, C.Y., *et al*. Azithromycin versus doxycycline for genital chlamydial infections: a meta-analysis of randomized clinical trials. Sex Transm Dis, 2002. 29: 497.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12218839/
314. Moran, J.S., *et al*. Drugs of choice for the treatment of uncomplicated gonococcal infections. Clin Infect Dis, 1995. 20 Suppl 1: S47.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7795109/

315. Unemo, M., *et al*. Antimicrobial resistance in Neisseria gonorrhoeae in the 21st century: past, evolution, and future. Clin Microbiol Rev, 2014. 27: 587.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24982323/
316. Muratani, T., *et al*. Single dose 1 g ceftriaxone for urogenital and pharyngeal infection caused by Neisseria gonorrhoeae. Int J Urol, 2008. 15: 837.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18665871/
317. Alexander, R.B., *et al*. Elevated levels of proinflammatory cytokines in the semen of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Urology, 1998. 52: 744.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9801092/
318. Alexander, R.B., *et al*. Chronic prostatitis: results of an Internet survey. Urology, 1996. 48: 568.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8886062/
319. Zermann, D.H., *et al*. Neurourological insights into the etiology of genitourinary pain in men. J Urol, 1999. 161: 903.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10022711/
320. Perletti, G., *et al*. Antimicrobial therapy for chronic bacterial prostatitis. Cochrane Database Syst Rev, 2013: CD009071.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23934982/
321. Dadashpour. M, *et al*. Acute Prostatitis After Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy: Comparing Two Different Antibiotic Prophylaxis Regimen. Biomed Pharmacol J, 2016. 9: 593.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov//
322. Schaeffer, A.J., *et al*. Treatment of chronic bacterial prostatitis with levofloxacin and ciprofloxacin lowers serum prostate specific antigen. J Urol, 2005. 174: 161.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15947609/
323. Skerk, V., *et al*. Comparative analysis of azithromycin and ciprofloxacin in the treatment of chronic prostatitis caused by Chlamydia trachomatis. Int J Antimicrob Agents, 2003. 21: 457.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12727080/
324. Vickovic, N., *et al*. Metronidazole 1.5 gram dose for 7 or 14 days in the treatment of patients with chronic prostatitis caused by Trichomonas vaginalis: A randomized study. J Chemother, 2010. 22: 364.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21123162/
325. Cai, T., *et al*. Serenoa repens associated with Urtica dioica (ProstaMEV) and curcumin and quercitin (FlogMEV) extracts are able to improve the efficacy of prulifloxacin in bacterial prostatitis patients: results from a prospective randomised study. Int J Antimicrob Agents, 2009. 33: 549.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19181486/
326. Aliaev Iu, G., *et al*. [Wardenafil in combined treatment of patients with chronic bacterial prostatitis]. Urologiia, 2008: 52.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19256057/
327. Lipsky, B.A., *et al*. Treatment of bacterial prostatitis. Clin Infect Dis, 2010. 50: 1641.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20459324/
328. Wise, G.J., *et al*. Atypical infections of the prostate. Curr Prostate Rep, 2008. 6: 86.
https://link.springer.com/article/10.1007/s11918-008-0014-2
329. Turner, J.A., *et al*. Validity and responsiveness of the national institutes of health chronic prostatitis symptom index. J Urol, 2003. 169: 580.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12544311/
330. Zegarra Montes, L.Z., *et al*. Semen and urine culture in the diagnosis of chronic bacterial prostatitis. Int Braz J Urol, 2008. 34: 30.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18341719/
331. Budia, A., *et al*. Value of semen culture in the diagnosis of chronic bacterial prostatitis: a simplified method. Scand J Urol Nephrol, 2006. 40: 326.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16916775/
332. Skerk, V., *et al*. The role of unusual pathogens in prostatitis syndrome. Int J Antimicrob Agents, 2004. 24 Suppl 1: S53.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15364308/
333. Schneider, H., *et al*. The 2001 Giessen Cohort Study on patients with prostatitis syndrome--an evaluation of inflammatory status and search for microorganisms 10 years after a first analysis. Andrologia, 2003. 35: 258.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14535851/
334. Naber, K.G., *et al*., Prostatitits, epididymitis and orchitis, In: Infectious diseases, D. Armstrong & J. Cohen, Editors. 1999, Mosby: London.
335. Badalyan, R.R., *et al*. Chlamydial and ureaplasmal infections in patients with nonbacterial chronic prostatitis. Andrologia, 2003. 35: 263.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14535852/

336. Berger, R.E., Epididymitis., In: Sex Trans Dis, K.K. Holmes, P.-A. Mardh, P.F. Sparling & P.J. Wiesner, Editors. 1984, McGraw-Hill: New York.
337. Robinson, A.J., *et al*. Acute epididymitis: why patient and consort must be investigated. Br J Urol, 1990. 66: 642. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2265337/
338. Schaeffer, A.J. Prostatitis: US perspective. Int J Antimicrob Agents, 1999. 11: 205. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10394972/
339. Krieger, J.N., *et al*. NIH consensus definition and classification of prostatitis. Jama, 1999. 282: 236. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10422990/
340. Workshop Committee of the national institute of diabetes and digestive and kidney diease (NIDDK), Chronic prostatitis workshop. 1995: Bethesda, Maryland.
341. Krieger, J.N., *et al*. Chronic pelvic pains represent the most prominent urogenital symptoms of "chronic prostatitis". Urology, 1996. 48: 715. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8911515/
342. Nickel, J.C. Effective office management of chronic prostatitis. Urol Clin North Am, 1998. 25: 677. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10026774/
343. Etienne, M., *et al*. Performance of the urine leukocyte esterase and nitrite dipstick test for the diagnosis of acute prostatitis. Clin Infect Dis, 2008. 46: 951. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18288905/
344. Meares, E.M., *et al*. Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. Invest Urol, 1968. 5: 492. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4870505/
345. Nickel, J.C., *et al*. How does the pre-massage and post-massage 2-glass test compare to the Meares-Stamey 4-glass test in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome? J Urol, 2006. 176: 119. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16753385/
346. Doble, A., *et al*. Ultrasonographic findings in prostatitis. Urol Clin North Am, 1989. 16: 763. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2683305/
347. Papp, J.R., *et al*. Recommendations for the Laboratory-Based Detection of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae — 2014. MMWR Recomm Rep, 2014. 63: 1. https://www.researchgate.net/publication/262047016
348. Polascik, T.J., *et al*. Prostate specific antigen: a decade of discovery--what we have learned and where we are going. J Urol, 1999. 162: 293. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10411025/
349. Wagenlehner, F.M., *et al*. Bacterial prostatitis. World J Urol, 2013. 31: 711. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23519458/
350. Gill, B.C., *et al*. Bacterial prostatitis. Curr Opin Infect Dis, 2016. 29: 86. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26555038/
351. Wagenlehner, F.M., *et al*. Prostatitis: the role of antibiotic treatment. World J Urol, 2003. 21: 105. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12687400/
352. Krieger, J.N. Recurrent lower urinary tract infections in men. J New Rem Clin, 1998. 47: 4. [No abstract available].
353. Litwin, M.S., *et al*. The National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index: development and validation of a new outcome measure. Chronic Prostatitis Collaborative Research Network. J Urol, 1999. 162: 369. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10411041/
354. Schaeffer, A.J., *et al*. Summary consensus statement: diagnosis and management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Eur Urol 2003. 43: 1. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12521576/
355. Bjerklund Johansen, T.E., *et al*. The role of antibiotics in the treatment of chronic prostatitis: a consensus statement. Eur Urol, 1998. 34: 457. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9831786/
356. Cai, T., *et al*. Clinical and microbiological efficacy of prulifloxacin for the treatment of chronic bacterial prostatitis due to Chlamydia trachomatis infection: results from a prospective, randomized and open-label study. Methods Find Exp Clin Pharmacol, 2010. 32: 39. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20383345/
357. Smelov, V., *et al*. Chlamydia trachomatis survival in the presence of two fluoroquinolones (lomefloxacin versus levofloxacin) in patients with chronic prostatitis syndrome. Andrologia, 2005. 37: 61. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16026425/
358. Ohkawa, M., *et al*. Antimicrobial treatment for chronic prostatitis as a means of defining the role of Ureaplasma urealyticum. Urol Int, 1993. 51: 129. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8249222/

359. Jimenez-Cruz, J.F., *et al*. Treatment of chronic prostatitis: intraprostatic antibiotic injections under echography control. J Urol, 1988. 139: 967.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3283385/
360. Mayersak, J.S. Transrectal ultrasonography directed intraprostatic injection of gentamycin-xylocaine in the management of the benign painful prostate syndrome. A report of a 5 year clinical study of 75 patients. Int Surg, 1998. 83: 347.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10096759/
361. Hua, L.X., *et al*. [The diagnosis and treatment of acute prostatitis: report of 35 cases]. Zhonghua Nan Ke Xue, 2005. 11: 897.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16398358/
362. Yoon, B.I., *et al*. Acute bacterial prostatitis: how to prevent and manage chronic infection? J Infect Chemother, 2012. 18: 444.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22215226/
363. Ludwig, M., *et al*. Diagnosis and therapeutic management of 18 patients with prostatic abscess. Urology, 1999. 53: 340.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9933051/
364. Chou, Y.H., *et al*. Prostatic abscess: transrectal color Doppler ultrasonic diagnosis and minimally invasive therapeutic management. Ultrasound Med Biol, 2004. 30: 719.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15219951/
365. Çek, M., *et al*. Acute and Chronic Epididymitis in EAU-EBU Update Series. Eur Urol Suppl 2017. 16: 124.
https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1569905617300568
366. Pilatz, A., *et al*. Acute epididymitis revisited: impact of molecular diagnostics on etiology and contemporary guideline recommendations. Eur Urol, 2015. 68: 428.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25542628/
367. Harnisch, J.P., *et al*. Aetiology of acute epididymitis. Lancet, 1977. 1: 819.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/67333/
368. Fujisawa, M., *et al*. Risk factors for febrile genito-urinary infection in the catheterized patients by with spinal cord injury-associated chronic neurogenic lower urinary tract dysfunction evaluated by urodynamic study and cystography: a retrospective study. World J Urol, 2020. 38: 733.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30949801/
369. Street, E., *et al*. The 2016 European guideline on the management of epididymo-orchitis. IUSTI, 2016.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28632112/
370. Chirwa, M., *et al*. United Kingdom British association for sexual health and HIV national guideline for the management of epididymo-orchitis, 2020. Int J STD AIDS, 2021.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34009058/
371. Abbara, A., *et al*. Etiology and management of genitourinary tuberculosis. Nat Rev Urol, 2011. 8: 678.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22157940/
372. Martin, K., *et al*. Assessing the utility of ultrasound and urinalysis for patients with possible epididymo-orchitis - a retrospective study. Open Access Emerg Med, 2020. 12: 47.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32214857/
373. Capet, J., *et al*. Is follow-up ultrasound necessary after acute epididymitis? A retrospective analysis from a large university hospital. Scan J Urol, 2018. 52: 445.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30600755/
374. Sadahira, T., *et al*. Clinical pharmacokinetics of oral levofloxacin and sitafloxacin in epididymal tissue. J Infect Chemother, 2017. 23: 214.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28089362/
375. Street, E., *et al*. BASHH 2010 United Kingdom national guideline for the management of epididymo-orchitis. 2010.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21729951/
376. Fifer, H., *et al*. 2018 UK national guideline for the management of infection with Neisseria gonorrhoeae. Int J STD AIDS, 2020. 31: 4.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31870237/
377. Eickhoff, J.H., *et al*. A double-blind, randomized, controlled multicentre study to compare the efficacy of ciprofloxacin with pivampicillin as oral therapy for epididymitis in men over 40 years of age. BJU Int, 1999. 84: 827.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10532980/
378. Banyra, O., *et al*. Acute epididymo-orchitis: Relevance of local classification and partner's follow-up. Centr Eur J Urol, 2019. 72: 324.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31720038/
379. Pilatz, A., *et al*. Impact of bacterial epididymitis on semen quality after antibiotic treatment. J Urol, 2012. 1): e443.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/70720788/

380. Haddadeen, C., *et al*. Comparative regional audit of urology and genito-urinary departments in the management of acute epididymo-orchitis. HIV Medicine, 2010. 11: 45.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/70186144/
381. Nicholson, A., *et al*. Management of epididymo-orchitis in primary care: Results from a large UK primary care database. Brit J Gen Pract, 2010. 60: e407.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20883615/
382. Andersen, B., *et al*. Impact of intensified testing for urogenital Chlamydia trachomatis infections: a randomised study with 9-year follow-up. Sex Transm Infect, 2011. 87: 156.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21097811/
383. Chennamsetty, A., *et al*. Contemporary diagnosis and management of Fournier's gangrene. Ther Adv Urol, 2015. 7: 203.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26445600/
384. Eke, N. Fournier's gangrene: a review of 1726 cases. Br J Surg, 2000. 87: 718.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10848848/
385. Subrahmanyam, U., *et al*. Honey dressing beneficial in treatment of fournier's gangrene. Indian J Surg, 2004. 66: 75.
https://tspace.library.utoronto.ca/retrieve/4733/IndianJournalofSurgery_2004_66_2_75_12453.pdf
386. Jallali, N., *et al*. Hyperbaric oxygen as adjuvant therapy in the management of necrotizing fasciitis. Am J Surg, 2005. 189: 462.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15820462/
387. Karian, L.S., *et al*. Reconstruction of Defects After Fournier Gangrene: A Systematic Review. Eplasty, 2015. 15: e18.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26171090/
388. Furr, J., *et al*. Contemporary Trends in the Inpatient Management of Fournier's Gangrene: Predictors of Length of Stay and Mortality Based on Population-based Sample. Urology, 2017. 102: 79.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27693572/
389. Kim, S.Y., *et al*. A Contemporary Analysis of Fournier Gangrene Using the National Surgical Quality Improvement Program. Urology, 2015.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25770725/
390. Sorensen, M.D., *et al*. Fournier's Gangrene: Epidemiology and Outcomes in the General US Population. Urol Int, 2016. 97: 249.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27172977/
391. Roghmann, F., *et al*. Is there a need for the Fournier's gangrene severity index? Comparison of scoring systems for outcome prediction in patients with Fournier's gangrene. BJU Int, 2012. 110: 1359.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22494217/
392. Lauerman, M., *et al*. Less is More? Antibiotic duration and outcomes in fournier's gangrene. J Trauma Acute Care Surg, 2017.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28538648/
393. Li, C., *et al*. Hyperbaric oxygen therapy as an adjuvant therapy for comprehensive treatment of Fournier's gangrene. Urol Int, 2015. 94: 453.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25677386/
394. Stevens, D.L., *et al*. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the infectious diseases society of America. Clin Infect Dis, 2014. 59: 147.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24947530/
395. Lyu, Z., *et al*. Human papillomavirus in semen and the risk for male infertility: A systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis, 2017. 17: 714.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29121862/
396. Rodriguez-alvarez, M.I., *et al*. Prevalence and risk factors of human papillomavirus in male patients: A systematic review and meta-analysis. Int J Environmental Res Public Health, 2018. 15: 2210.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30309014/
397. Vaccarella, S., *et al*. Clustering of human papillomavirus (HPV) types in the male genital tract: The HPV in men (HIM) study. J Infect Dis, 2011. 204: 1500.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21908729/
398. Nakashima, K., *et al*. Risk factors for human papillomavirus detection in urine samples of heterosexual men visiting urological clinics in Japan. J Infect Chemother, 2018. 24: 713.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29759898/
399. Luttmer, R., *et al*. Presence of human papillomavirus in semen in relation to semen quality. Human Reprod, 2016. 31: 280.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26724799/
400. Souho, T., *et al*. Human papillomavirus infection and fertility alteration: A systematic review. PLoS ONE, 2015. 10: e0126936.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25992782/

401. Azevedo J, *et al*. Epidemiology of human papillomavirus on anogenital warts in Portugal - The HERCOLES study. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2017. 31: 1342.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28485812/
402. Wei, F., *et al*. Sex Differences in the Incidence and Clearance of Anogenital Human Papillomavirus Infection in Liuzhou, China: An Observational Cohort Study. Clin Infect Dis, 2020. 70: 82.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30852604/
403. Harder, T., *et al*. Efficacy, effectiveness and safety of vaccination against human papillomavirus in males: A systematic review. BMC Med, 2018. 16: 110.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30016957/
404. Shigeishi, H., *et al*. Risk Factors for Oral Human Papillomavirus Infection in Healthy Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med Res, 2016. 8: 721.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27635177/
405. Tam, S., *et al*. The epidemiology of oral human papillomavirus infection in healthy populations: A systematic review and meta-analysis. Oral Oncol, 2018. 82: 91.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29909908/
406. Dalla Torre D, *et al*. The impact of sexual behavior on oral HPV infections in young unvaccinated adults. Clin Oral Invest, 2016. 20: 1551.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26526324/
407. Geskus Rb, *et al*. Incidence and clearance of anal high-risk human papillomavirus in HIV-positive men who have sex with men: estimates and risk factors. AIDS (London, England), 2016. 30: 37.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26355673/
408. Hebnes, J.B., *et al*. Prevalence of genital human papillomavirus among men in Europe: Systematic review and meta-analysis. J Sex Med, 2014. 11: 2630.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25088239/
409. Kaderli, R., *et al*. The impact of smoking on HPV infection and the development of anogenital warts. Int J Colorectal Dis, 2014. 29: 899.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24935346/
410. Liu, M., *et al*. Transmission of genital human papillomavirus infection in couples: a population-based cohort study in rural China. Sci Rep, 2015. 5: 10986.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26204471/
411. Taylor, S., *et al*. The incidence, clearance and persistence of non-cervical human papillomavirus infections: A systematic review of the literature. BMC Infect Dis, 2016. 16: 293.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27301867/
412. Albero, G., *et al*. Male circumcision and prevalence of genital human papillomavirus infection in men: A multinational study. BMC Infect Dis, 2013. 13: 18.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23327450/
413. Lam, J.U., *et al*. Condom use in prevention of Human Papillomavirus infections and cervical neoplasia: systematic review of longitudinal studies. J Med screening, 2014. 21: 38.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24488594/
414. Larke, N., *et al*. Male circumcision and human papillomavirus infection in men: A systematic review and meta-analysis. J Infect Dis, 2011. 204: 1375.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21965090/
415. Liu, Z., *et al*. Penises not required: a systematic review of the potential for human papillomavirus horizontal transmission that is non-sexual or does not include penile penetration. Sex Health, 2016. 13: 10.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26433493/
416. Albero, G., *et al*. Male circumcision and genital human papillomavirus: a systematic review and meta-analysis. Sex Trans Dis, 2012. 39: 104.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22249298/
417. Zaak, D., *et al*. Recurrence of condylomata acuminata of the urethra after conventional and fluorescence-controlled Nd:YAG laser treatment. Urology, 2003. 61: 1011.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12736026/
418. Vives, A., *et al*. Urethral condylomas in men: experience in 123 patients without previous treatment. Int J STD AIDS, 2016. 27: 39.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25712107/
419. Gilson, R., *et al*. 2019 IUSTI-Europe guideline for the management of anogenital warts. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2020. 34: 1644.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32735077/
420. Edwards, L., *et al*. Self-administered topical 5% imiquimod cream for external anogenital warts. HPV Study Group. Human PapillomaVirus. Arch Dermatol, 1998. 134: 25.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9449906/

421. Saiag, P., *et al*. Imiquimod 5% cream for external genital or perianal warts in human immunodeficiency virus-positive patients treated with highly active antiretroviral therapy: an open-label, noncomparative study. Br J Dermatol, 2009. 161: 904.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19466962/
422. Grillo-Ardila, C.F., *et al*. Imiquimod for anogenital warts in non-immunocompromised adults. Cochrane Database Syst Rev, 2014: CD010389.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25362229/
423. Tatti, S., *et al*. Sinecatechins, a defined green tea extract, in the treatment of external anogenital warts: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol, 2008. 111: 1371.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18515521/
424. Puviani, M., *et al*. Efficacy of sinecatechins 10% as proactive sequential therapy of external genital warts after laser CO2 ablative therapy: The PACT study (post-ablation immunomodulator treatment of condylomata with sinecatechins): a randomized, masked outcome assessment, multicenter trial. Int J STD AIDS, 2019. 30: 131.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30236042/
425. Werner, R.N., *et al*. Self-administered interventions for anogenital warts in immunocompetent patients: a systematic review and meta-analysis. Sex Transm Infect, 2017. 93: 155.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27803240/
426. Camargo, C.L., *et al*. A prospective, open, comparative study of 5% potassium hydroxide solution versus cryotherapy in the treatment of genital warts in men. An Bras Dermatol, 2014. 89: 236.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24770498/
427. Kodner, C.M., *et al*. Management of genital warts. Am Fam Physician, 2004. 70: 2335.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15617297/
428. Scheinfeld, N., *et al*. An evidence-based review of medical and surgical treatments of genital warts. Dermatol Online J, 2006. 12: 5.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16638419/
429. Barton, S., *et al*. Effectiveness of topical and ablative therapies in treatment of anogenital warts: a systematic review and network meta-analysis. BMJ Open, 2019. 9: e027765.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31676644/
430. Tobian, A.A., *et al*. Male circumcision for the prevention of HSV-2 and HPV infections and syphilis. N Engl J Med, 2009. 360: 1298.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19321868/
431. Schmeler, K.M., *et al*. Expanding the benefits of HPV vaccination to boys and men. Lancet, 2016. 387: 1798.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27203488/
432. Rosales, R., *et al*. Regression of human papillomavirus intraepithelial lesions is induced by MVA E2 therapeutic vaccine. Human Gene Therapy, 2014. 25: 1035.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25275724/
433. Mikamo, H., *et al*. Efficacy, safety, and immunogenicity of a quadrivalent HPV vaccine in Japanese men: A randomized, Phase 3, placebo-controlled study. Vaccine, 2019. 37: 1651.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30797638/
434. Bergman, H., *et al*. Comparison of different human papillomavirus (HPV) vaccine types and dose schedules for prevention of HPV-related disease in females and males. Cochrane Database Syst Rev, 2019. 2019: CD013479.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31755549/
435. Dibble, K.E., *et al*. A systematic literature review of HPV vaccination barriers among adolescent and young adult males. J Adolescent Young Adult Oncol, 2019. 8: 495.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31090474/
436. Richman A.R., *et al*. A randomized intervention study to evaluate whether electronic messaging can increase HPV vaccine uptake and knowledge. J Lower Genital tract Dis, 2016. 20: S28.
https://journals.lww.com/jlgtd/Fulltext/2016/04001/2016_ASCCP_Poster_Presentation_Abstracts.2.aspx
437. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2016 – Healthcare-associated infections acquired in intensive care units. 2016.
https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/healthcare-associated-infections-intensive-care-units-annual-epidemiological-0
438. CDC. Procedure-associated Module 9: Surgical Site Infection (SSI) Event. 2017.
https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/9pscssicurrent.pdf
439. Tanner, J., *et al*. Surgical hand antisepsis to reduce surgical site infection. Cochrane Database Syst Rev, 2016: CD004288.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26799160/
440. Webster, J., *et al*. Preoperative bathing or showering with skin antiseptics to prevent surgical site infection. Cochrane Database Syst Rev, 2015: CD004985.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25927093/

441. Tanner, J., *et al*. Preoperative hair removal to reduce surgical site infection. Cochrane Database Syst Rev, 2011: CD004122.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22071812/
442. Arnold, A., *et al*. Preoperative Mechanical Bowel Preparation for Abdominal, Laparoscopic, and Vaginal Surgery: A Systematic Review. J Minim Invasive Gynecol, 2015. 22: 737.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25881881/
443. Guenaga, K.F., *et al*. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. Cochrane Database Syst Rev, 2011: CD001544.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21901677/
444. Dumville, J.C., *et al*. Preoperative skin antiseptics for preventing surgical wound infections after clean surgery. Cochrane Database Syst Rev, 2015: CD003949.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25897764/
445. Webster, J., *et al*. Use of plastic adhesive drapes during surgery for preventing surgical site infection. Cochrane Database Syst Rev, 2015: CD006353.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25901509/
446. Bonkat, G., *et al*. Non-molecular Methods to Detect Bacteriuria Prior to Urological Interventions: A Diagnostic Accuracy Systematic Review. Eur Urol Focus, 2017. 3: 535.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29627196/
447. ECDC. Systematic review and evidence-based guidance on perioperative antibiotic prophylaxis. 2013.
https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/Perioperative%20antibiotic%20prophylaxis%20-%20June%202013.pdf
448. Antibacterial prophylaxis in surgery: 2 - Urogenital, obstetric and gynaecological surgery. Drug Ther Bull, 2004. 42: 9.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38220205/
449. Benseler, A., *et al*. Antibiotic prophylaxis for urodynamic testing in women: a systematic review. Int Urogynecol J, 2021. 32: 27.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32845398/
450. Foon, R., *et al*. Prophylactic antibiotics to reduce the risk of urinary tract infections after urodynamic studies [Systematic Review]. Cochrane Database Syst Rev, 2012. 10: 10.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23076941/
451. Carey, M.M., *et al*. Should We Use Antibiotic Prophylaxis for Flexible Cystoscopy? A Systematic Review and Meta-Analysis. Urol Int, 2015. 95: 249.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26138144/
452. Garcia-Perdomo, H.A., *et al*. Efficacy of antibiotic prophylaxis in cystoscopy to prevent urinary tract infection: a systematic review and meta-analysis. Int Braz J Urol, 2015. 41: 412.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26200530/
453. Zeng, S., *et al*. Antimicrobial agents for preventing urinary tract infections in adults undergoing cystoscopy. Cochrane Database Syst Rev, 2019. 2: CD012305.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30789676/
454. Bradshaw, A.W., *et al*. Antibiotics are not necessary during routine cystoscopic stent removal: A randomized controlled trial at UC San Diego. Urol Ann, 2020. 12: 373.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33776335/
455. Lu, Y., *et al*. Antibiotic prophylaxis for shock wave lithotripsy in patients with sterile urine before treatment may be unnecessary: A systematic review and meta-analysis. J Urol, 2012. 188: 441.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/52059642/
456. Mrkobrada, M., *et al*. CUA Guidelines on antibiotic prophylaxis for urologic procedures. Can Urol Assoc J, 2015. 9: 13.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25737749/
457. Hsieh, C.H., *et al*. The Effectiveness of Prophylactic Antibiotics with Oral Levofloxacin against Post-Shock Wave Lithotripsy Infectious Complications: A Randomized Controlled Trial. Surg Infect, 2016. 17: 346.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26910613/
457a. Shafi, H., et al. Antibiotic prophylaxis in the prevention of urinary tract infection in patients with sterile urine before extracorporeal shock wave lithotripsy. Caspain J Intern Med, 2018. 9: 296.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30197776/
458. Liker, Y., *et al*. The role of antibiotics in patients with increased risk of infection during extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) treatment. Marmara Med J, 1996. 9: 174.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26377368/
459. Deng, T., *et al*. Antibiotic prophylaxis in ureteroscopic lithotripsy: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. BJU Int, 2018. 122: 29.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29232047/

460. Zhao, Z., *et al*. Recommended antibiotic prophylaxis regimen in retrograde intrarenal surgery: evidence from a randomised controlled trial. BJU Int, 2019. 124: 496.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31136070/
461. Qiao, L.D., *et al*. Evaluation of perioperative prophylaxis with fosfomycin tromethamine in ureteroscopic stone removal: an investigator-driven prospective, multicenter, randomized, controlled study. Int Urol Nephrol, 2018. 50: 427.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29290000/
462. Yu, J., *et al*. Antibiotic prophylaxis in perioperative period of percutaneous nephrolithotomy: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. World J Urol, 2020. 38: 1685.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31562533/
463. Seyrek, M., *et al*. Perioperative prophylaxis for percutaneous nephrolithotomy: Randomized study concerning the drug and dosage. J Endourol, 2012. 26: 1431.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22612061/
464. Tuzel, E., *et al*. Prospective comparative study of two protocols of antibiotic prophylaxis in percutaneous nephrolithotomy. J Endourol, 2013. 27: 172.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22908891/
465. Omar, M., *et al*. Ciprofloxacin infusion versus third generation cephalosporin as a surgical prophylaxis for percutaneous nephrolithotomy: a randomized study. Centr Eur J Urol, 2019. 72: 57.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31011442/
466. Taken, K., *et al*. Comparison of Ceftriaxone and Cefazolin Sodium Antibiotic Prophylaxis in Terms of SIRS/ Urosepsis Rates in Patients Undergoing Percutaneous Nephrolithotomy. J Urol Surg, 2019. 6: 111.
https://www.researchgate.net/publication/333236810
467. Dahm, P., *et al*. Evidence-based Urology. BMJ Books London, 2010: 50.
468. Bausch, K., *et al*. Antimicrobial Prophylaxis for Postoperative Urinary Tract Infections in Transurethral Resection of Bladder Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Urol, 2021. 205: 987.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33284673/
469. Yang, J., *et al*. Prospective, randomized controlled study of the preventive effect of fosfomycin tromethamine on post-transurethral resection of bladder tumor urinary tract infection. Int J Urol, 2018. 25: 894.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29999216/
470. Sanaee, M.S., *et al*. Urinary tract infection prevention after midurethral slings in pelvic floor reconstructive surgery: A systematic review and meta-analysis. Acta Obstet Gynecol Scand, 2019. 98: 1514.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31112286/
471. Crawford, D., *et al*. Infectious Outcomes from Renal Tumor Ablation: Prophylactic Antibiotics or Not? Cardiovasc Intervent Radiol, 2018. 41: 1573.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30062444/
472. Pradere, B., *et al*. Non-antibiotic Strategies for the Prevention of Infectious Complications following Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Urol, 2021. 205: 653.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33026903/
473. Bennett, H.Y., *et al*. The global burden of major infectious complications following prostate biopsy. Epidemiol Infect, 2016. 144: 1784.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26645476/
474. Berry, B., *et al*. Comparison of complications after transrectal and transperineal prostate biopsy: a national population-based study. BJU Int, 2020. 126: 97.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32124525/
475. Taher, Y., *et al*. MP48-11 Prospective randomized controlled study to assess the effect of perineal region cleansing with povidone iodine before transrectal needle biopsy of the prostate on infectious complications. Urology 84, S306
https://www.auajournals.org/doi/full/10.1016/j.juro.2015.02.1685
476. Yu, L., *et al*. Impact of insertion timing of iodophor cotton ball on the control of infection complications after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. Nat Med J China, 2014. 94: 609.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24762693/
477. Pilatz, A., *et al*. Antibiotic prophylaxis for the prevention of infectious complications following prostate biopsy: A Systematic Review and Meta-analysis. J Urol, 2020. 204: 224.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32105195/
478. Carignan, A., *et al*. Effectiveness of fosfomycin tromethamine prophylaxis in preventing infection following transrectal ultrasound-guided prostate needle biopsy: Results from a large Canadian cohort. J Glob Antimicrob Resist, 2019. 17: 112.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30553114/

479. Pilatz, A., *et al*. European Association of Urology Position Paper on the Prevention of Infectious Complications Following Prostate Biopsy. Eur Urol, 2020.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33172721/

5. ÇIKAR ÇATIŞMASI

EAU Ürolojik Enfeksiyonlar Kılavuz İlkeleri Panelinin tüm üyeleri, potansiyel bir çıkar çatışması kaynağı olarak algılanabilecek tüm ilişkileri hakkında açıklama beyanları sunmuştur. Bu bilgilere EAU web sitesi aracılığıyla genel olarak erişilebilir: http://www.uroweb.org/guidelines/. Bu Kılavuz İlkeler, EAU'nun mali desteğiyle geliştirilmiştir. Hiçbir dış finansman ve destek kaynağı dahil edilmemiştir. EAU, kâr amacı gütmeyen bir kuruluştur ve finansman, idari yardım, seyahat ve toplantı masrafları ile sınırlıdır. Herhangi bir ücret veya başka bir geri ödeme yapılmamıştır.

6. ATIF BİLGİLERİ

EAU Yönergelerine atıf yapılacak format, atıfın göründüğü derginin stil rehberine bağlı olarak değişecektir. Buna göre, yazar sayısı veya örneğin yayıncının, yerin veya bir ISBN numarasının dahil edilip edilmeyeceği değişebilir.
Tüm Kılavuz İlkelerin derlenmesine şu şekilde atıfta bulunulmalıdır:
EAU Yönergeleri. Ed. EAU Yıllık Kongresi Amsterdam, Hollanda 2022'de sunuldu. ISBN 978-94-92671-16-5
Bir yayıncı ve/veya konum gerekliyse şunları ekleyin:
EAU Kılavuz Ofisi, Arnhem, Hollanda. http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/
Bireysel kılavuzlara yapılan referanslar aşağıdaki şekilde yapılandırılmalıdır:
Katkıda bulunanların adları. Kaynağın başlığı. Yayın türü. ISBN'si. Yayıncı ve yayıncı konumu, yıl.

Avrupa Üroloji Derneği (EAU)

Ürolojik Travma Kılavuzu

N.D. Kitrey (Chair), F. Campos-Juanatey, P. Hallscheidt,
E. Serafetinidis, D.M. Sharma, M. Waterloos.
Guidelines Associates: K. Zimmermann.
Guidelines Office: E.J. Smith

Çeviri: Dr. Emre GÜDÜK
Dr. Mostafa SULTANI AFGHAN

© European Association of Urology 2022

European Association of Urology

İÇİNDEKİLER SAYFA

1. GİRİŞ 5
1.1 Amaç ve hedefler 5
1.2 Panel içeriği 5
1.3 Mevcut yayınlar 5
1.4 Yayın Tarihi 5

2. METOTLAR 5
2.1 Kanıt kaynakları 5
2.2 Hakem değerlendirmesi 6

3. EPİDEMİYOLOJİ, SINIFLAMA VE GENEL YAKLAŞIM İLKELERİ 6
3.1 Tanım ve Epidemiyoloji 6
3.2 Travma Sınıflandırılması 6
3.3 Genel Yaklaşım 6
3.3.1 İlk değerlendirme 6
3.3.2 Büyük travma merkezlerindeki çoklu travma yönetimi sağkalımı artırır 7
3.3.3 Hasar kontrol 7
3.3.4 Kitlesel yaralanma olayları ve Triyaj 7
3.3.5 Tromboprofilaksinin ve yatak istirahatinin rolü 7
3.3.6 Antibiyotik kullanımı 7
3.3.7 Üriner sistem kateterizasyonu 7

4. ÜROGENİTAL TRAVMA KILAVUZLARI 8
4.1 Renal travma 8
4.1.1 Epidemiyoloji etiyoloji ve patofizyoloji 8
4.1.2 Değerlendirme 8
4.1.3 Görüntüleme: Radyolojik değerlendirme kriterleri 9
4.1.3.1 Bilgisayarlı tomografi 9
4.1.3.2 Ultrasonografi (USG) 9
4.1.3.3 İntravenöz piyelografi (İVP) 9
4.1.3.4 Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI) 9
4.1.3.5 Radyonükleid taramalar 9
4.1.4 Hastalığa yaklaşım 9
4.1.4.1 Cerrahi-dışı yaklaşımlar 9
4.1.4.1.1 Künt böbrek yaralanmaları 10
4.1.4.1.2 Penetran böbrek yaralanmaları 10
4.1.4.1.3 Selektif anjioembolizasyon 10
4.1.4.1.4 Üriner katetrizasyon 11
4.1.4.1.5 Kontrol görüntüleme (erken) 11
4.1.4.2 Cerrahi yaklaşım 11
4.1.4.2.1 Renal eksplorasyon cerrahi endikasyon 11
4.1.4.2.2 Cerrahi bulgular ve rekonstrüksiyon 11
4.1.5 Takip 11
4.1.5.1 Komplikasyon 12
4.1.6 İatrojenik böbrek yaralanmları 12
4.1.7 Renal travmanın değerlendirilmesi ve yaklaşımı için kanıt ve önerilerin özeti 12
4.1.8 Tedavi algoritması 14
4.2 Üreteral Travma 15
4.2.1 İnsidans 15
4.2.2 Epidemiyoloji, etiyoloji ve patofizyoloji 15
4.2.3 Tanı 16
4.2.3.1 Klinik tanı 16
4.2.3.2 Radyolojik tanı 16
4.2.4 İatrojenik travmanın önlenmesi 16
4.2.5 Yönetim 16
4.2.5.1 Proksimal ve orta üreter yaralanması 17
4.2.5.2 Distal üreter yaralanması 17

4.2.5.3 Uzun segment üreter yaralanması 17
4.2.5.4 Kalıcı Üriner diversiyon/nefrektomi 17
4.2.6 Üreter travmasına yaklaşımda kanıt ve önerilerin özeti 17
4.2.7 Tedavi algoritmaları 18
4.3 Mesane Travması 19
4.3.1 Sınıflandırma 19
4.3.2 Epidemiyoloji, etiyoloji ve patofizyoloji 19
4.3.2.1 İatrojenik mesane travması(İMT) 19
4.3.3 Tanısal değerlendirme 20
4.3.3.1 Sistografi 20
4.3.3.2 Sistoskopi 20
4.3.3.3 Ultrason 20
4.3.4 Önleme 20
4.3.5 Hastalık yönetimi 21
4.3.5.1 Konservatif yönetim 21
4.3.5.2 Cerrahi yönetim 21
4.3.5.2.1 Künt iatrojenik olmayan travma 21
4.3.5.2.2 Penetran iatrojenik olmayan travma 21
4.3.5.2.3 İatrojenik mesane travması 21
4.3.6 Takip 21
4.3.7 Mesane yaralanması için kanıt ve önerilerin özeti 22
4.4 Üretral Travma 22
4.4.1 Epidemiyoloji, etiyoloji ve patofizyoloji 22
4.4.1.1 Anterior erkek üretral yaralanmaları 22
4.4.1.2 Posterior erkek üretral yaralanmaları 23
4.4.1.3 Kadın üretral yaralanmaları 23
4.4.2 Değerlendirme 23
4.4.2.1 Klinik bulgular 23
4.4.2.2 Üretrografi 23
4.4.2.3 Sisto-üretroskopi 24
4.4.2.4 Ultrason ve manyetik rezonans görüntüleme 24
4.4.3 Hastalık yönetimi 24
4.4.3.1 Erkek anterior üretra yaralanmaları 24
4.4.3.1.1 Acil eksplorasyon ve üretral rekonstrüksiyon 24
4.4.3.1.2 Üriner diversiyon 24
4.4.3.2 Erkek posterior üretra yaralanmaları 25
4.4.3.2.1 Acil servis yönetimi 25
4.4.3.2.2 Erken üretral tedavi (yaralanma sonrası 6 haftadan kısa bir süre içinde) 25
4.4.3.2.2.1 Acil üretroplasti 25
4.4.3.2.2.2 Erken üretroplasti 25
4.4.3.2.2.3 Erken re-aligment 25
4.4.3.2.3 Ertelenmiş yönetim (yaralanmadan sonra 3 aydan daha uzun bir süre) 26
4.4.3.2.4 İatrojenik posterior yaralanma 26
4.4.3.3 Kadın üretral yaralanmalar 26
4.4.4 Üretral travmanın değerlendirilmesi ve yönetimi kanıt ve önerilerin özeti 27
4.4.5 Tedavi algoritması 28
4.5 Genital travma 29
4.5.1 Epidemiyoloji, etiyoloji ve patofizyoloji 29
4.5.2 Tanısal değerlendirme 30
4.5.2.1 Hasta öyküsü ve fiziksel muayene 30
4.5.3 Görüntüleme 30
4.5.4 Hasta yönetimi 31
4.5.4.1 Hayvan ısırıkları 31
4.5.4.2 İnsan ısırıkları 31
4.5.4.3 Künt penil travma 31
4.5.4.4 Penil frakür 31

4.5.4.5 Penetran penil travma 31
4.5.4.6 Penil avülsiyon yaralanmaları ve penil amputasyon 32
4.5.4.7 Testiküler dislokasyon 32
4.5.4.8 Hematosel 32
4.5.4.9 Testiküler rüptür 32
4.5.4.10 Penetran skrotal travma 32
4.5.5 Komplikasyonlar 33
4.5.6 Takip 33
4.5.7 Genital travmalarının değerlendirilmesi ve yönetimi için kanıt ve önerilerin özeti 33

5. REFERANSLAR 34

6. ÇIKAR ÇATIŞMASI 51

7. KAYNAK BİLGİLERİ 51

1. GİRİŞ

1.1 Amaç ve hedefler

Avrupa Üroloji Derneği (AÜD) ürolojik travma kılavuzları Paneli erişkinlerde ürolojik travmaya yaklaşım açısından tıp uzmanlarına yardımcı olmak için bu kılavuzları hazırlamıştır. Pediatrik travmalar EAU Pediatrik Üroloji Kılavuzlarında ele alınmıştır

Klinik kılavuzların uzmanlara mevcut en iyi kanıtları sunduğu, fakat kılavuz önerilerini takip etmenin mutlaka en iyi sonucu vermeyeceği vurgulanmalıdır. Kılavuzlar hastalar için bireysel tedavi kararı verirken asla klinik tecrübenin yerini tutamazlar ancak kararların verilmesine hastanın kişisel değerleri ve tercihleri/koşulları da hesaba katılarak yardımcı olurlar. Kılavuzlar zorunlu değildir ve yasal tedavi standardı iddiası yoktur.

1.2 Panel içeriği

EAU Ürolojik Travma Kılavuzları Paneli, hepsi ürolojik travma konusunda özel bir uzmanlığa sahip bir grup evrensel ürologdan ve bir girişimsel radyologdan oluşur. Kılavuzun oluşturulmasında yer alan tüm uzmanlar potansiyel çıkar çatışması beyanlarında bulunmuşlardır, bu beyanlar EAU websitesi Uroweb'de görüntülenebilir: http://uroweb.org/guideline/urological-trauma/?type=panel.

1.3 Mevcut yayınlar

Pratik bir başvuru belgesi olan Cep kılavuzları, hem basılı metin hem de İOS ve Android cihazlar için uygulama olarak mevcuttur. Bunlar kısaltılmış metinlerdir ve tam metin versiyonlarına başvurmak gerekebilir. Bunun yanında Avrupa ürolojisindeki çeşitli bilimsel yayınlar, bir dizi tercüme edilmiş sürümler ve bilimsel dergiler de mevcuttur [2-5]. Tüm dokümanlar EAU websitesinde görüntülenebilir: http://uroweb.org/guideline/urological-trauma/

1.4 Yayın tarihi

Ürolojik travma kılavuzları ilk olarak 2003'te yayınlandı. EAU kılavuzları için standart prosedür, gelecek güncellemelere rehberlik etmesi amacıyla bu alanda yeni yayınlanmış literatürün yıllık olarak değerlendirilmesini içermektedir. 2022 Ürolojik Travma Kılavuzlarının tüm bölümleri tamamıyla günceldir.

2. METOTLAR

2.1 Kanıt kaynakları

2022 Ürolojik Travma Kılavuzları için yapılandırılmış bir literatür değerlendirmesi vasıtasıyla yeni ve alakalı kanıtlar tanımlanmış, karşılaştırılmış ve derlenmiştir. Ürolojik Travma Kılavuzlarının tüm bölümlerini de içeren kapsamlı ve geniş bir literatür taraması yapılmıştır. 1 Nisan 2020 ve 1 Mayıs 2021 tarihleri arasını kapsayan, Medline, EMBASE ve Cochrane kütüphanelerinden veriler araştırılmıştır. Toplam 1412 özgün yayın tanımlanmış, alınmış ve uygunluk açısından taranmıştır. Ayrıntılı bir arama stratejisi çevrimiçi mevcuttur: http://uroweb.org/guideline/urological-trauma/?type=appendices-publications. Tespit edilen yayınların çoğunluğu vaka sunumları ve retrospektif vaka serilerinden oluşuyordu. Yüksek güçlü randomize kontrollü çalışmaların (RKÇ) olmaması anlamlı sonuçlar elde edilmesini zorlaştırmaktadır. Panel bu kritik, sınırlayıcı durumu göz önünde bulundurmaktadır.

Kılavuzlardaki her bir öneri için modifiye GRADE metodolojisine dayanan eşlik eden çevrimiçi bir kanıt gücü derecelendirme formu vardır [6,7]. Her bir güç derecelendirme formu bir dizi kilit unsuru ele alır, bunlar;

1. Öneriler için mevcut olan kanıtların genel kalitesi, bu metinde kullanılan referanslar Oxford Kanıta Dayalı Tıp Kanıt Düzeyleri Merkezi'nden elde edilen bir sınıflama sistemine göre derecelendirilir.
2. Etkinin büyklüğü(bireysel ya da kombine etkiler)
3. Sonuçların kesinliği (kesinlik,tutarlılık,heterojenlik ve diğer istatistiksel veya çalışmayla ilgili faktörler)
4. İstenen ve istenmeyen sonuçlar arasındaki denge
5. Hasta değerlerinin ve tercihlerinin müdahale üzerindeki etkisi
6. Bu hasta değer ve tercihlerinin kesinliği

Bu kilit noktalar her bir önerinin güç derecelendirmesini tanımlamak için panelin kullandığı temellerdir. Her önerinin kanıt gücü "güçlü" veya "zayıf" kelimeleriyle belirlenmiştir [9]. Her önerinin gücü, alternatif yönetim stratejilerinin arzu edilen ve istenmeyen sonuçları, kanıtların kalitesi (tahminlerin kesinliği dahil) ve hasta değerleri ve tercihlerinin doğası ve değişkenliği arasındaki denge ile belirlenir.

Ek bilgiler bu metnin genel metodoloji bölümünde ve çevrimiçi olarak EAU websitesinde (http://www.uroweb.org/guideline/) bulunabilir. Ayrıca EAU kılavuzlarını destekleyen derneklerin bir listesi de yukarıdaki adresten çevrimiçi olarak görüntülenebilir.

2.2 Hakem değerlendirmesi

Ürolojik Travma Kılavuzları 2019'da yayınlanmadan önce hakem tarafından incelenmiştir.

3. EPİDEMİYOLOJİ,SINIFLAMA VE GENEL YAKLAŞIM İLKELERİ

3.1 Tanım ve Epidemiyoloji

Travma fiziksel bir hasar veya dıştan gelen bir etken sebebiyle canlı dokuda meydana gelen yara olarak tanımlanır. Travma dünya üzerindeki ölümlerde altıncı önde gelen sebeplerdendir ki bu tüm mortalitelerin %10'una karşılık gelir. Her yıl yaklaşık beş milyon ölüme neden olur ve milyonlarca kişide de sakatlığa sebep olmaktadır [10,11].

Travma sebebiyle görülen ölümlerin yaklaşık yarısı 15-45 yaşları arası kişilerdir, travma bu yaş gruplarında önde gelen ölüm sebebidir [12]. Travma sebebiyle ölüm özellikle motorlu araç kazaları (MAK) ve kişiler arası şiddet başta olmak üzere erkeklerde iki kat daha yaygındır. Bu yüzden travma önemli sosyal ve ekonomik maliyeti olan ciddi bir halk sağlığı problemidir. Coğrafi bölgeler ve düşük, orta ve yüksek gelirli ülkeler arasında travmatik yaralanmaların sebepleri ve etkilerinde önemli farklılıklar bulunmaktadır. Alkol ve madde bağımlılığının da kişilerarası şiddeti, çocuk istismarını, cinsel tacizi ve motorlu araç kazalarını tetikleyerek travmatik yaralanmaların oranında artışa sebep olduğu vurgulanmalıdır.

3.2 Travmanın sınıflandırılması

Travmatik yaralanmalar Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından kasıtlı (kişilerarası şiddet ilişkili, savaş ilişkili, kendi şahsına yönelik) ve kasıtsız yaralanmalar (motorlu araç kazaları, düşmeler, diğer ev içi kazalar vs) olarak sınıflandırılır. Kasıtlı travmalar dünya üzerindeki travmaya bağlı ölümlerin yaklaşık yarısına denk gelmektedir [11]. Kasıtsız kazanın spesifik bir türü olan iyatrojenik travma ise sağlık çalışanları tarafından gerçekleştirilen terapötik veya tanısal işlemler esnasında olan travmadır. Travmatik olaylar yaralanmanın temel mekanizmasına göre bir cisim deriyi deldiğinde olan penetran travma ile künt travmalar olarak sınıflandırılır. Penetran travma ayrıca merminin hızına göre şu şekilde de sınıflandırılır;

1. Yüksek hızlı mermiler(örn tüfek mermileri,800-1000m/sn)
2. Orta hızlı mermiler(örn tabanca mermileri,200-300m/sn)
3. Düşük hızlı maddeler(örn bıçak yaralanması)

Yüksek hızlı mermi atan silahlar, merminin kendi trajesinden(yolu) çok daha büyük bir alanda tahribata sebep olan geçici bir ekspansif kavitasyon yarattıklarından daha fazla hasar bırakırlar. Hâlbuki düşük hızlı mermi yaralanmalarında hasar genellikle mermi trajesi ile sınırlı kalır. Patlamalar sonucu gerçekleşen yaralanmalar ise hem künt hem de penetran travmayı ve yanıkları içeren kompleks bir travma sebebidir.

En yaygın kullanılan derecesine göre sınıflandırma sistemi, AAST (American Association for the Surgery of Trauma) yaralanma skorlama ölçeğidir [13]. Renal travmaya yaklaşımda yararlıdır fakat diğer ürolojik organlar için yaralanmalar genel olarak anatomik yerleri ve şiddetiyle (kısmi/tam) tanımlanırlar.

3.3 Genel yaklaşım ilkerleri

3.3.1 Ilk değerlendirilme

Bir travma hastasının ilk acil değerlendirmesi bu kılavuzların odak noktasının ötesindedir. Genellikle travma yaşam desteği (TYD) prensiplerine göre acil tıp uzmanı veya travma uzmanı sağlık personeli tarafından yapılır. Detaylı ileri inceleme kesitsel görüntüleme, laboratuvar analizi ve ilgili cerrahi girişimleri içermektedir. Tek organ yaralanmasına yaklaşım aşağıdaki bölümlerde incelenecektir. Tetanoz aşı durumu tüm penetran travmalar için sorgulanmalıdır.

3.3.2 Büyük travma merkezlerindeki çoklu travma yöntimi sağkalımı artırır

Ürolojik travma sıklıkla çoklu travmalı hastalarda ciddi yaralanmalarla ilişkilidir [14]. Sivil travma ağlarından, askeri çatışmalardan ve kitlesel yaralanma olaylarından alınan dersler, travma bakımından birçok ilerleme sağlamıştır [15,16]. Bunlar, hasar kontrol ilkelerinin kabul edilmesini ve travmanın özel travma ekipleri tarafından görevlendirilen büyük travma merkezlerinde merkezileştirilmesini içerir. Bakımın bu merkezlerde yeniden düzenlenmesinin mortaliteyi %25 ve yatış süresini 4 gün kısalttığı gösterilmiştir [15]. Ürologlar sağkalımı artırmada ve bu tür hastalarda morbiditeyi azaltmada nihai amaçlarıyla çoklu travmadaki rollerini giderek daha iyi anlamaktadırlar.

3.3.3 Hasar kontrol

Hasar kontrolü, ağır yaralanmış hastalar için travmanın ölümcül triyadının (hipotermi, koagülopati, asidoz) sonuçlarını ortaya koyan hayat kurtarıcı bir stratejidir [17-19]. Üç aşamalı bir yaklaşımın ilkini kanamanın hızlıca kontrolü ve yara kontaminasyonunun engellenmesi oluşturur. İkinci aşaması ise vücut sıcaklığını, koagülasyonu ve doku oksijenasyonunu normal hale getirmek amaçlarıyla yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) yapılan resüsitasyonu içerir. Son aşama klinik durumu stabil olan hastalarda daha fazla zamana ihtiyaç duyulan rekonstrüktif prosedürlerin yapılacağı belirli cerrahileri içermektedir [20]. Ürolojik girişimlerde yönetim aşamasına tam dikkat gerekir. Geçici kısa önlemler ve sonrasında da definitif cerrahi gereklidir. Organ koruyucu işlemler gibi kompleks rekonstrüktif prosedürlere girişilmez. Hasar kontrol kararı travma ekibiyle istişare edildikten sonra klinik travma şefi tarafından alınır.

Ürolojik travma vakaları arasında şüpheli renal kanama veya üretra/mesane yaralanmalı pelvik kırık sebebiyle hemodinamisi stabil olmayan hastalar vardır. Üreter, mesane veya üretral kateterizasyon vasıtasıyla geçici idrar drenajı ve abdominal tamponlama (kompreslerle bası oluşturularak ciddi kanamaların kontrol edilmesi) seçenekleri tedavinin değerli ögeleridir.

3.3.4 Kitlesel yaralanma olayları ve triyaj

Kitlesel bir yaralanma olayı yaralanan insan sayısının ve yaralanma ciddiyetlerinin kurum veya personel kapasitesini aştığı bir olaydır [21]. Triyaj, iletişim ve hazırlıklı olmak başarılı bir sonuç almak için önemli bileşenlerdendir.

Kitlesel yaralanma olaylarında triyaj zor ahlaki ve etik değerlendirmeleri gerektirir. Afet triyajı, acil müdahele ile kurtarılabilecek birkaç kritik yaralı bireyin, yaşamı tehdit edici olmayan, tedavisi ertelenebilecek diğer birçok yaralıdan ve sağkalımları bu şartlar altında mümkün olmayacak kadar çok şiddetli yaralanan bireylerden ayırt edilmesini gerektirir [22,23].

3.3.5 Tromboprofilaksinin ve yatak istirahatinin rolü

Travma hastaları derin ven trombozu (DVT) açısından yüksek risk altındadırlar. Sekonder kanama ile ilgili endişeler, bu riskin artmasına neden olan travma sonrası uzamış yatak istirahati sonuçlanmaktadır. Alınacak profilaksi önlemleri trombozu azaltır ve sistemik bir incelemeden sonra önerilmektedir [24]. Fakat kanıtların gücü yüksek değildir ve mortalite veya pulmoner emboli riskini azalttığına dair bir kanıt henüz yoktur [25]. Varis çorapları ve düşük molekül ağırlıklı heparinler tercih edilmektedir. Sekonder kanama riskinin düşük olduğu düşünülmektedir ve mobilize olmak isteyen hastalarda sıkı yatak istirahati uygulaması da pratikte azalmıştır.

3.3.6 Antibiyotik kullanımı

Büyük travmalarda tek doz antibiyotik uygulamaları yaygındır. Antibiyotiklere devam endikasyonu yaralanma derecesine, eşlik eden diğer yaralanmalara ve girişim gerekliliğine göre değerlendirilir. İdrar ekstravazasyonu olan hastalarda antibiyotik kullanımına devam edilmesine dair bir eğilim vardır fakat bunun için bir kanıt yoktur. Evre 1-3 renal travma gibi hafif travmalarda antibiyotik kullanımından kaçınılmalıdır, düzenli antibiyotik tedavisine devam edilen hastalar antibiyotiğin kesilmesi açısından düzenli olarak değerlendirilmelidir.

3.3.7 Üriner kateterizasyon

Uzun süreli kateterizasyon tüm mesane ve üretra yaralanmaları için gereklidir. Düşük evreli renal hasarı olan stabil hastalarda ise kateterizasyona gerek yoktur. Monitorizasyona veya üreter stentine ihtiyaç duyulan ağır hematürili hastalar kateterizasyondan fayda görürler. Hematüri rengi açıldığında ve klinik tablo düzeldiğinde kateter çıkarılabilir. Mümkün olan en kısa kateterizasyon periyodu önerilmektedir.

4. ÜROGENİTAL TRAVMA KLAVUZLARI

4.1 Renal travma

4.1.1 Epidemiyoloji, etiyoloji and patofizyoloji

Renal travma tüm travma vakalarının yaklaşık %5'ini oluşturur. [26]. En sık genç erkeklerde görülür ve genel insidansı 100.000'de 4.9'dur [27]. Çoğu yaralanma, başarılı bir organ koruma stratejisi ile ameliyatsız yönetilebilir [28-31].

Künt travmalar motorlu araç kazalarından, düşmelerden, spor yaralanmalarından ve saldırılardan kaynaklanmaktadır [32]. Sonuç olarak böbrek ve/veya hiler yapılar doğrudan hasar görür. Daha az yaygın olarak ani deselerasyon hilumun veya üreteropelvik bileşkenin (ÜPB) vasküler yapılarını etkileyen bir avülsiyon yaralanmasına neden olabilir.

Penetran yaralanmalar ise bıçak veya ateşli silah yaralanmalarından kaynaklanır. Künt travmadan daha şiddetli ve daha az tahmin edilebilir olma eğilimindedirler. Prevalans kentsel alanlarda daha yüksektir [33]. Penetran yaralanma parankim, vasküler pediküller veya toplayıcı sistemde doğrudan doku parçalanmasına neden olur. Yüksek hızlı mermiler ve saçmalar çok büyük bir parankimal hasar potansiyeline sahiptir ve çoğunlukla çoklu organ travmalarıyla ilişkilidirler [34].

En yaygın olarak kullanılan sınıflandırma sistemi AAST'ninkidir. Geçerliliği kabul edilmiş bir sistemdir, morbiditeyi ve müdahale ihtiyacını öngörür [35, 36]. Bu sınıflama ürolojik travmalarda en yararlı sistem olmaya devam etmektedir fakat evre 1-4 yaralanmaların çoğunluğu artık konservatif olarak yönetilmektedir. Konu hakkındaki tartışmalar, erken anjiyografik embolizasyon, cerrahi onarım veya nefrektomiden kuvvetle muhtemel fayda görecek ileri evre yaralanmaları tanımlayan sınıflama sistemlerinin güncellemesi etrafında toplanmıştır [29, 37].

Tablo 4.1.1: AAST Böbrek Yaralanması Derecelendirme Sistemi

Derece *	Yaralanma türü	Yaralanma açıklama
1	Hematom veya kontüzyon	Parankim laserasyonu olmaksızın subkapsüler genişlemeyen hematom veya parankimal kontüzyon.
2	Hematom	Gerota fasyasına ulaşan genişlemeyen perirenal hematom.
	Laserasyon	Derinliği <1cm renal parankim laserasyonu, idrar ekstravaszasyonu yok.
3	Laserasyon	Toplayıcı sistem rüptürü veya idrar ekstravazasyonu olmaksızın derinliği >1cm böbrek parankim laserasyonu.
4	Laserasyon	Idrar ektravazasyonu ile toplayıcı sisteme uzanan parankim laserasyonu. Renal pelvis laserasyonu ve/veya komplet üroteropelvik kopma
	Vasküler	Segmental renal ven veya arter yaralanması. Aktif kanama olmaksızın damar trombozuna bağlı segmental veya komplet böbrek enfraktüsü(leri).
5	Laserasyon	Parçalanmış böbrek,tanımlanabilir renal parankimal anatomi kaybıyla birlikte.
	Vasküler	Ana renal arter veya ven laserasyonu veya renal hilumun avulsiyonu. Aktif kanaması olan devaskülarize böbrek.

** Bilateral yaralanmalarda 3. Dereceye kadar bir derece daha artırın.*
Not: AAST böbrek hasarı ölçeği 2018'de güncellenmiştir ve Tablo 4.1.1'de sunulmuştur; bununla birlikte, bu metinde yer alan tüm referanslar, AAST 1989 böbrek yaralanma derecelendirme sistemine dayanmaktadır. 2018 yaralanma derecelendirme sistemi, kanamayı ve tedavi müdahalesi ihtiyacını tahmin etmede önceki derecelendirme sisteminden daha iyi performansa sahip değildir ve mevcut önerilerin geçerliliğini etkilemez. [4238].

4.1.2 Değerlendirme

Renal travması olan stabil hastaların değerlendirilmesi artık genellikle üroloğun gelmesinden önce yapılan travma protokollü bilgisayarlı tomografi (BT) taramasına dayanmaktadır [39, 40]. Hasta değerlendirilirken tüm parametrelerin dikkate alınması ve bu parametreler net olmadığında görüntüleme endikasyonlarının araştırılması önemlidir. Flank bölgeye alınan doğrudan bir darbe veya yüksek enerjili travmalar (düşmeler, yüksek hızlı motorlu araç kazaları) yaralanmanın göstergelerindendir. Önceden var olan böbrek hastalığında [41] veya soliter böbrek yaralanmalarında [42] daha detaylı düşünmek gerekir. Hidronefroz gibi önceden mevcut olan böbrek hastalığı travmayı takiben yaralanmayı daha olası hale getirir [43].

Vital bulgular ilk değerlendirme boyunca kaydedilmelidir ve durumun aciliyetine dair en güvenilir bulguları verir. Fizik muayenede vücudun yanlarında morluklar, bıçak yaraları, mermi giriş-çıkış delikleri ve karında hassasiyet saptanabilir.

Tam idrar tetkiki, hematokrit ve bazal kreatinin seviyesi bilinmelidir. Hematüri (görünen veya görünmeyen) anahtar bulgudur, ancak UPB'nin parçalanması, pedikül hasarları, segmental arteryel trombozlar

ve bazı bıçak yaraları gibi büyük yaralanmalarda hematüri olmayabilir [44, 46]. Travma öyküsüyle uyumlu olmayan hematüri, önceden mevcut olan bir patolojiyi düşündürebilir [47]. İdrar dipstik hematüriyi hızlıca değerlendirir fakat %3-10 kadar yanlış negatif sonuçlar verebilir [48]. Yüksek bazal kreatinin seviyesi genellikle önceden var olan bir böbrek patolojisini yansıtır.

4.1.3 ***Görüntüleme: Radyolojik değerlendirme kriterleri***

Görüntülemenin amacı renal hasarı evrelemek, varsa önceden mevcut olan renal patolojiyi kanıtlamak, kontralateral böbreğin varlığını göstermek ve diğer organlara dair yaralanmaları tanımlamaktır. Potansiyel olarak acil girişim gerektirebilecek olan stabil olmayan hastalarda ilk görüntüleme yöntemini hastanın hemodinamisi belirleyecektir. Orta ve ağır travmalı hastaların çoğunluğuna acile girişlerinden kısa bir süre sonra BT çekilmiş olacaktır. Herhangi bir görüntülemesi olmayan hastalarda renal görüntüleme endikasyonları şunlardır [32, 49-52];

- Makroskopik hematüri;
- Mikroskopik hematüri ve hiportansiyon epizodları
- Hızlı deselerasyon yaralanması öyküsü ve/veya eşlik eden ciddi yaralanma varlığı;
- Penetran travma;
- Böbrek travmasını gösteren klinik bulgular; Yan ağrısı, abrazyonlar, kırık kaburgalar, abdominal distansiyon ve/veya abdominal kitle ve hassasiyet.

4.1.3.1 Bilgisayarlı tomografi

BT stabil hastalarda tercih edilen bir görüntüleme yöntemidir. Hızlıdır, yaygın olarak bulunur, kontralateral böbrek varlığını ve böbrek hasarının derecesini doğru bir şekilde belirleyebilir [53] ve diğer organlardaki eş zamanlı yaralanmaları gösterebilir. İdeal olarak üç aşamalı bir çalışma olarak gerçekleştirilir [54];

1. Arteryel fazda: Vasküler hasarı ve aktif kontrast ekstravazyonunun varlığını değerlendirir.
2. Nefrografi fazında: Parankim kontüzyonları ve laserasyonları en iyi şekilde gösterir.
3. Gecikmiş fazda(5dk): Toplayıcı sistem/üreter yaralanmalarını tanımlar.

Pratikte, travma hastalarına genellikle standart tüm vücut görüntüleme protokolleri uygulanır ama renal yolların geç faz görüntülemesi rutin olarak yapılmaz. Böbrek yaralanmasının tam olarak değerlendirilemediği düşünülüyorsa geç faz görüntüleme önerilir. Travma hastalarında görülen kontrast kaynaklı nefropati oranları düşüktür [55].

4.1.3.2 Ultrsonugrafi (USG)

Ciddi yaralanması olan bir hastanın ilk muayenesinde, hemoraji veya hipovoleminin sebebi olarak hemoperitoneumu tespit etmek amacıyla FAST (Travmaya Odaklı Sonografik Değerlendirme) kullanılır. Fakat solid organ yaralanmalarında duyarlılığının az olması, uygulayan kişiye bağımlı olması, hasarı iyi bir şekilde tanımlayamaması ve tanısal olarak BT'nin altında kalması sebebiyle rutin olarak kullanılmaz, takip için kullanılabilecek bir seçenektir [56-58].

4.1.3.3 İntravenöz piyelografi(IVP)

İntravenöz piyelografi yerini BT'ye bırakmıştır ve sadece BT bulunmadığında yapılmalıdır [50]. Preoperatif görüntülemeyi dahi kaldıramayacak, stabil olmayan hastalarda fonksiyone bir kontralateral böbrek varlığını doğrulamak için tek çekim intraoperatif IVP kullanılabilir [59]. Teknik 2 ml/kg radyokontrast maddenin intravenöz puşe verilmesini takiben 10 dakika sonra çekilen tek düz bir röntgenden oluşur. Çekilen röntgenin kalitesi genellikle zayıftır. Kontralateral (etkilenmemiş) böbreğin palpasyonu fonksiyonunun faydalı bir göstergesidir [18].

4.1.3.4 Menyetik resonans görüntüleme (MRI)

Renal travmada MRG'nin tanısal doğruluğu BT'ninkiyle benzerdir [60, 61] fakat akut travmalarda MRG'nin lojistik zorlukları bu görüntüleme yöntemini kullanışsız hale getirmektedir.

4.1.3.5 Radyonükleid taramalar

Renal travma hastalarının acil değerlendirmesinde radyonükleer taramalar rol oynamamaktadır. Uzun vadede skar alanının, fonksiyon kaybının veya obstrüksiyonun tespit edilmesi açısından kontrol görüntülemeleri kullanılabilir [62].

4.1.4 ***Hastalığa yaklaşım***

4.1.4.1 Cerrahi dışı yaklaşım

Renal travmaya cerrahi-dışı yaklaşımda bir "bakım paketinden" bahsedilebilir; konservatif tedaviyle başlayan, minimal invazif ve/veya gerekirse eksplorasyon cerrahisiyle devam edebilen adım adım bir yaklaşım paketi. Farklı merkezlerdeki mevcut girişimlere göre "bakım paketi" algoritmasının değişkenlik gösterebileceği belirtilmelidir, bununla birlikte girişimsel tedavilerde eskalasyonun önemi de vurgulanmalıdır [29]. Bu yaklaşım ileri evre böbrek yaralanmalarında gereken nefrektomi oranlarının zamanla azalmasıyla sonuçlanmıştır [63].

4.1.4.1.1 Künt böbrek yaralanmaları

Tüm böbrek yaralanmalarının yönetimi için hemodinamik stabilite ilk kriterdir. Çoğu vaka için cerrahi-dışı yaklaşım tedavi seçeneği haline gelmiştir. Stabil hastalarda cerrahi-dışı yaklaşım yatak istirahati, kan tahlili takipleri, düzenli gözlem ve endikasyon oldukça kontrol görüntülemeleri içerir. Primer konservatif yaklaşım nefrektomi oranlarında düşüş ve ani veya uzun vadeli morbiditede azalma ile ilişkilidir [64].

Evre 1-3 yaralanmalar nonoperatif olarak yönetilir [65, 66]. Evre 4 yaralanmalar da çoğunlukla konservatif olarak tedavi edilir ama akabinde bir girişim gerekliliği yüksektir [67]. Künt travma sonrası fonksiyone bir böbrekten kaynaklanan persistan idrar kaçağı sıklıkla stent konulmasına ve/veya perkütan drenaja yanıt verir [68].

Evre 5 yaralanmalar sıklıkla hemodinamik instabilite ve eşlik eden büyük organ yaralanmalarıyla başvururlar [69, 70]. Bu nedenle cerrahi eksplorasyon ve nefrektomi oranları yüksektir. Fakat birçok çalışma artık evre 4-5 yaralanmaları olan hastalarda konservatif yaklaşımını desteklemektedirler [29, 30, 71-75]. Benzer olarak tek taraflı ana arteriyel yaralanmalar veya arteriyel tromboz genellikle hemodinamisi stabil olan hastalarda cerrahisiz yönetilir, cerrahi bilateral arter hasarları veya soliter fonksiyonel böbrekteki hasarlar için gerçekleştirilmektedir [76]. Hastaneye ulaşmadan önceki uzamış iskemi ise genellikle geri dönüşümsüz hasar ve böbrek kaybıyla sonuçlanır.

Bir çalışmada ileri evre renal travmalarda kanamayı kontrol altına almak için bir girişim gerekip gerekmeyeceğini öngören bir normogram dizayn edilmiştir. Çalışmaya göre girişim riskini artıran faktörler şunlardır; hematom boyutunun >12 cm olması, penetran travma, vasküler radyokontrast madde kaçağı, hematomun pararenal yayılımı, eşlik eden yaralanmalar ve şok [77].

4.1.4.1.2 Penetran böbrek yaralanmaları

Penetran batın yaraları bilindiği üzere cerrahi olarak tedavi edilmektedir. Fakat stabil hastalarda detaylı bir değerlendirmeyi takiben penetran karın yaralanmalarında selektif cerrahi dışı yönetimi artık kabul edilmiştir [67, 78-80].

Böbrek yaralanmalarında yaranın yeri, hemodinamik stabilite ve tanısal görüntüleme girişim açısından esas belirleyici faktörlerdendir. Anterior aksiller hattın arkasında olan düşük dereceli bıçak yaralarının çoğunluğu stabil hastalarda konservatif yaklaşımla yönetilebilir [81]. Stabil hastalarda bıçaklı yaralanma kaynaklı olan evre 3 ve daha ileri yaralanmalar cerrahisiz izlenebilir fakat klinik seyir daha öngörülemez olduğundan ve yüksek gecikmiş cerrahi girişim oranlarıyla ilişkili olduğundan daha yakın bir gözlem gerekmektedir [81, 82]. İleri evre yaralanmalar, eşlik eden abdominal yaralanmalar ve ateşli silah yaralanmalarının konservatif yaklaşımla yönetimi büyük ihtimalle başarısızlıkla sonuçlanır. [80]. Genel olarak stabil hastalarda penetran yaralanmalara konservatif yaklaşım bıçak yaralanmalarında %50'ye ve ateşli silah yaralanmalarında %40'a varan başarı ile sonuçlanır [30, 83-86].

4.1.4.1.3 Selektif anjioembolizasyon

Anjiyoembolizasyonun (AE) hemodinamik stabil hastalarda künt renal travmanın cerrahi dışı yönetiminde anahtar rolü bulunmaktadır [87-89]. Hangi hastalara AE gerektiğinin tanımlanması için doğrulanmış kriterler hâlihazırda mevcut değildir ve renal travmada AE'nin kullanımına dair halen farklı görüşler vardır. AE ihtiyacını gösteren kabul edilmiş BT bulguları aktif radyokontrast madde ekstravazasyonu, arteriyovenöz fistül ve psödoanevrizmalarıdır[90]. Hem aktif radyokontrast madde ekstravazyonu hem de büyük bir hematomun (derinliği >25 mm olan) olması AE için kabul gören endikasyonlardır.[90, 91].

Böbrek hasarının tüm evrelerinin cerrahisiz yaklaşımı için anjiyoembolizasyondan yararlanılmıştır, bununla birlikte ileri evre renal travmalarda (ATCD>3) AE'nin yararlı olma ihtimali daha yüksektir. [87-89]. Algoritmaya AE'nin de dâhil edildiği ileri evre renal travmalara cerrahi dışı yaklaşım evre 3 yaralanmalarda %94,9'a, evre 4'lerde %89'a ve evre 5'lerde %52'ye kadar başarılı olabilmektedir. Renal hasarın evresinin artması başarısız AE riski ve tekrar girişim ihtiyacı ile ilişkili bulunmuştur [92]. Selektif AE başarısızlığının önemli belirleyicileri arasında gross hematüri, hemodinamik instabilite, evre 5 travma ve idrar ekstravazasyonu sayılabilir [93].

Embolizasyon tekrarı hastaların %67'sinde nefrektomiyi önler. Başarısız embolizasyondan sonra açık cerrahi genellikle nefrektomiyle sonuçlanır [92, 94]. Parankimal enfarkt ve iyotlu kontrast madde kullanımına dair endişelere rağmen, renal travmayı takiben gelişen akut böbrek hasarının oluşumunu veya gidişatını AE etkilememektedir [95]. İleri evre yaralanmalar için AE'nin yüksek bir başarı oranı olduğu ve uzun dönem takiplerinde renal fonksiyonlarda bir değişiklik olmaksızın böbrek fonksiyonlarını büyük oranda koruduğu gösterilmiştir [96]. Şiddetli çoklu travmada veya yüksek cerrahi riski bulunan bir travmada, ana arter ya temal tedavi tedavi olarak ya da daha kontrollü bir nefrektominin bir basamağı olarak embolize edilebilir.

Penetran renal travmada AE'nin kullanımını destekleyen kanıtlar nadirdir. Bir çalışma AE'nin başarısız olma olasılığının üç kat daha fazla olduğunu bulmuştur [78]. Bununla birlikte AE penetran renal travmadan kaynaklanan akut kanama, AVF ve psödoanevrizmaların başarılı bir şekilde tedavi edilmesinde de kullanılmıştır [97].

4.1.4.1.4 Üriner kateterizasyon

Düşük evre yaralanması olan stabil hastalarda kateterizasyon gerekli değildir. Monitorizayon veya stent takılmasını gerektiren, şiddetli makroskopik hematürisi olan hastalar ise kateterizasyondan fayda görmektedir. Eğer stent konulmuşsa kateterizasyonu uzun süre tutmak gerekir. Hematüri açıldığında ve hasta mobilize olduğunda kateter çıkarılmalıdır.

4.1.4.1.5 Kontrol görüntüleme (Erken)

Ateş gözlenen, açıklanamayan hematokrit düşüşü veya ciddi yan ağrısı olan hastalara bilgisayarlı tomografi çekilmelidir. İleri evre yaralanmada ve penetran travmada gözden kaçabilecek komplikasyonların riskini en aza indirmek için travmadan 2-4 gün sonra kontrol görüntüleme tavsiye edilmektedir. Klinik takiplerinde stabil seyrettikleri sürece evre 1-3 yaralanmaları olan hastalarda kontrol görüntüleme güvenle atlanabilir [98].

4.1.2.2 Cerrahi yaklaşım

4.1.4.2.1 Renal eksplorasyon cerrahi endikasyonları

Eksplorasyon için güçlü bir endikasyon başlangıç sıvı replasmanlarına geçici cevap alınması ya da hiç cevap alınmamasıdır [78, 79]. Resusitasyona ve AE'ye yönelik artan bir eğilim vardır [99]. Eksplorasyon kararında etyoloji ve hasarın derecesi, transfüzyon gerekliliği, eşlik eden abdominal hasarların eksplorasyon ihtiyacı, laparatomide genişleyen veya pulsatil olan bir perirenal hematom görülmesi gibi etmenler etkilidir [100]. Evre 5 vasküler hasar ise eksplorasyon için mutlak endikasyondur [35].

4.1.4.2.2 Cerrahi bulguları ve rekonstrüksiyon

Künt travmalarda genel eksplorasyon oranları düşüktür [101]. Renal travmayı takiben eksplorasyonun amacı kanamanın kontrolü ve böbreği korumaktır. Pek çok seride cerrahi için transperitoneal yaklaşım tavsiye edilmektedir. [102, 103]. Retroperitona girilmesi ve perinefrik fasya içinde sınırlı hematomun manipüle etmeden bırakılması önerilir; intraoperatif kanama durumunda laparatomik kompreslerle fossanın geçici olarak sıkıca tamponlanması böbreği koruyabilir [104]. Pediküle ya aort üzerinden inferior mezenterik venin hemen medialinden posterior parietal peritondan bir insizyonla, ya da büyük damarlara komşu şekilde psoas kası fasyasının düzlemi boyunca künt bir şekilde disseksiyonla ulaşılır ve doğrudan hiluma vasküler bir klemp yerleştirilir. [104].

Eşlik eden yaralanmalar için eksplorasyon yapılırken tespit edilen stabil hematomlara dokunulmamalıdır. Santral veya büyüyen hematomlar renal pediküller, aort, vena cava yaralanmalarını gösterir ve potansiyel olarak hayatı tehdit edicidir, daha detaylı inceleme gerektirir [105].

Renal rekonstrüksiyonun uygulanabilirliği cerrahi esnasında değerlendirilmelidir. Eksplorasyon sürecinde nefrektomiye giden hastaların genel oranı yaklaşık %30'dur [106]. Diğer intraabdominal yaralanmalar da nefrektomi ihtimalini artırmaktadır [107]. Mortalite genel olarak yaralanmanın şiddetiyle ilişkili olup sıklıkla böbrek hasarının sonucu değildir. [108]. Yüksek hızlı mermi yaralanmaları rekonstrüksiyonu zorlaştırır ve genellikle nefrektomiye ihtiyaç duyulur [109]. Nefrektomi artmış mortalite riski ile bağımsız ilişkili olduğundan mümkün olduğunca nefrektomiden kaçınılmalıdır [110].

Renorafi en sık kullanılan rekonstrüktif tekniktir. Geniş cansız dokuların varlığında parsiyel nefrektomi gündeme gelir. Hasarlı toplayıcı sistem üzerindeki parankimin kapatılması kabul edilebilir olsa da toplayıcı sistemin su sızdırmaz, sıkı şekilde dikilmesi arzu edilir.

Hemostatik ajan ve fleplerin kullanımı rekonstruksiyona yardımcı olur [111]. Tüm vakalarda ipsilateral retroperitonun drenajı önerilir.

Vasküler hasarların onarımı nadiren etkilidir [112]. Vasküler onarım soliter böbreği veya bilateral yaralanması olan hastalarda yapılmalıdır [113]. Ana arter hasarı için nefrektomi vasküler onarımla benzer sonuçlara sahiptir ve kısa vadede tedavi sonrası renal fonksiyonları kötüleştirmez. Ana renal arter kanaması veya diseksiyonu da stentle yönetilebilir.

4.1.5 ***Takip***

Komplikasyon riski etiyoloji, hasar derecesi ve tedavi şekliyle ilgilidir [114, 115]. Takipte fizik muayene, tam idrar tetkiki, tanısal görüntülemeler, kan basıncı ölçümleri ve serum kreatinini bakılması yararlıdır [69]. Potansiyel komplikasyonlar primer olarak görüntülemeyle saptanır ancak kontrol görüntüleme düşük evre komplikasyonsuz hasarlar için önerilmez. Daha fazla iyonize radyasyondan kaçınmak amacıyla hasar sonrası anatomiyi incelemek için ultrason kullanılabilir. Nükleer taramalar ise böbrek hasarı ve rekonstrüksiyonu takiben fonksiyonel iyileşmeyi değerlendirmede yararlıdır [62]. Renovasküler hipertansiyonu dışlamak için yıllık kan basıncı ölçümleri önerilir [116].

4.1.5.1 Komplikasyonlar

Erken (<1 ay) komplikasyonlar şunlardır; kanama, enfeksiyon, perinefritik apseler, sepsis, üriner fistül, hipertansiyon, üriner ekstravazasyon ve ürinom gelişimidir. Geç komplikasyonlar ise kanama, hidronefroz, taş oluşumu, kronik piyelonefrit, hipertansiyon, arteriyovenöz fistüller ve psödoanevrizma gelişimidir. Elektif anjiyografik embolizasyon tedavisi tercihinde kanama hayatı tehdit edici olabilir [117]. Perinefritik apse formasyonu ise ilk olarak perkütan drenaj ile tedavi edilir [101].

Hipertansiyon nadirdir [118, 119], perirenal hematomun dıştan basısı (Page böbrek), kronik kompressif skar oluşumu, renal arter trombozu, segmental arteryal trombozis, renal arter stenozu (Goldblatt böbrek) veya arteriyovenöz fistüllerden kaynaklı olarak akut hipertansiyon gelişebilir. Arteriyografi gerekebilir. Hipertansiyon devam ediyorsa medikal tedavi dahil olmak üzere iskemik parankimal segmentin eksizyonu, vasküler rekonstrüksiyon veya nefrektomi tedavileri endikedir. [116].

Arteriyovenöz fistüller genellikle geç başlangıçlı ciddi bir hematüriyle gelirler, sık olarak da penetran bir travma öyküsü vardır. Perkütan embolizasyon sıklıkla semptomatik AVF'ler için etkilidir ama büyük fistüllere cerrahi gerekebilir [120]. Künt travmayı takiben psödoanevrizma gelişimi ise nadir bir komplikasyondur.

4.1.6 ***İyatrojenik böbrek yaralanmaları***

Morbidite ve mortaliteyi en aza indirmek için iyatrojenik renal travmanın hızlıca tanınması ve tedavi edilmesi gerekir. İyatrojenik böbrek yaralanmasının en sık sebepleri arasında böbreğe yapılan perkütan işlemler, taş cerrahisi, kanser cerrahisi (laparoskopik yada açık) ve transplantasyon bulunur [3]. Tanı ve tedavi daha önce ana hatlarıyla belirtilen ilkeleri içerir.

4.1.7 ***Renal travmanın değerlendirilmesi ve yönetimi için kanıt ve önerilerin özeti***

Kanıt özeti	**KD**
Başvuru sırasındaki vital bulgular, durumun aciliyetinin en güvenilir göstergesidir.	3
Soliter böbreği ve bilinen böbrek hastalığı olan hastalara özellikle dikkat edilmelidir	4
Hematüri böbrek travmasını takiben önemli bir bulgudur;ancak bazı durumlarda mevcut olmayabilir.	3
Multiple fazlı BT taraması,böbrek yaralanmalarının teşhisi ve evrelemesi için en iyi yöntemdir.(hemodinamik olarak stabil hastalarda).	3
Hemodinamik stabilite, konservatif tedavi için hasta seçiminde birincil kriterdir.	3
Selektif anjioembolizasyon,acil abdominal operayson için başka endikasyon yoksa renal hasardan dolayı aktif kanaması olan hastalarda etkilidir.	3
Kanama kontrol altındaysa ve yeterli renal parankim dokusu varsa renal rekonstrüksiyon denenmelidir	3
Iyatrojenik böbrek yaralanmaları prosedüre bağlıdır(%1,8-1,5); En sık görülen yaralanmalar vaskülerdir.	3
Renal travmanın uzun vadeli sonuçlarıyla ilgili sınırlı literatür mevcuttur. Mevcut takip fizik muayene, idrar tahlili, tanısal görüntüleme, serum kreatinin ve ayrıca renovasküler hipertansıyonu teşhis etmek için yıllık kan basıncı kontrolünü içerir.	4

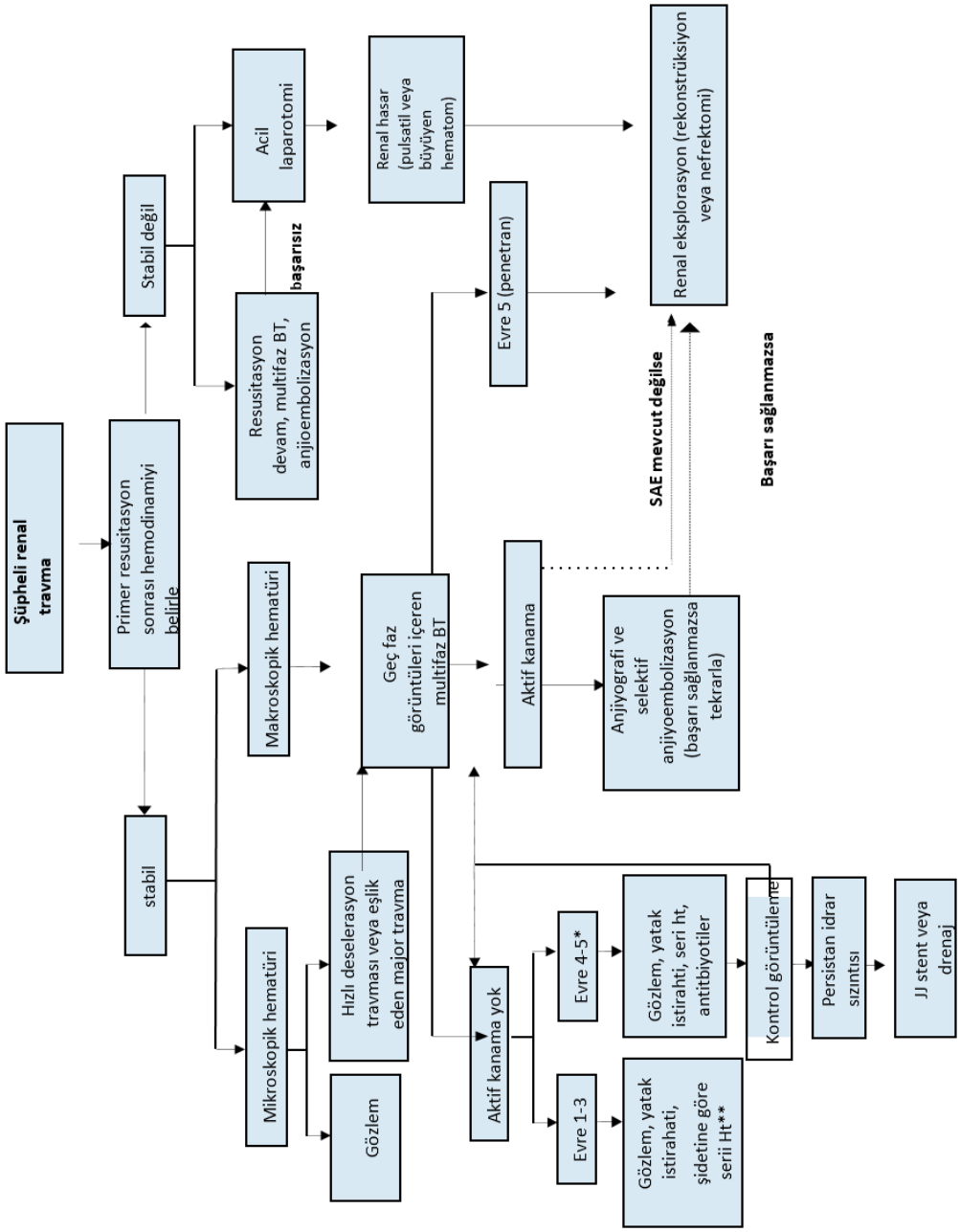
Öneriler	**Öneri gücü**
Değerlendirilme	
Başvuru sırasında hemodinamik stabiliteyi değerlendirin.	Güçlü
Geçirilmiş böbrek cerrahisini ve bilinen mevcut böbrek anormalliklerini kaydedin (üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu, soliter böbrek, litiyazis).	Güçlü
Renal yaralanma şüphesi olan bir hastada hematüri testi yapın.	Güçlü
Travma hastalarında aşağıdakilerden birisi eşlik ediyorsa çok fazlı bilgisayarlı tomografi taraması yapın: • Makroskopik hematüri; • Mikroskopik hematüri ve hipotasiyon epizodu; • Hızlı deselerasyon yaralanması öyküsü ve/veya eşlik eden ciddi yaralanma varlığı; • Penetran yaralanma • Böbrek travmasını gösteren klinik bulgular; yan ağrısı ,sıyrıklar,kırık kaburgalar, abdominal distansiyon ve /veya kitle ve hassasiyet	Güçlü
Yönetim	
Künt renal travmalı stabil hastalar, gerektiğinde yakın monitarizasyon ve gerektiğinde yeniden görüntüleme ile konservatif olarak yönetilmelidir.	Güçlü
Stabil hastalarda izole, derece 1-4 bıçak yaralarını ve düşük hızlı ateşli silah yaralarını ameliyat etmeden yönetin.	Güçlü

Aktif renal kanaması olan fakat başka endikasyonlarla acil abdominal ameliyat gerekmeyen hastalar için selektif anjioembolizasyon kullanın.	Güçlü
Aşağıdakilerin varlığıda renal eksplorasyon yapın: • Persistan hemodinamik instabilite; • Derece 5 vasküler veya penetran yaralanma; • Genişleyen veya pulsatil perirenal hematom.	Güçlü
Kanama kontrol altındaysa ve yeterli miktarda böbrek parankimi varsa renal rekonstrüksiyonu deneyin.	Zayıf
Yüksek dereceli ve penetran yaralanmalarda ve ateş, kötüleşen yan ağrısı veya hemotokrit düşüşü durumunda görüntülemeyi tekrarlayın.	Güçlü
Majör böbrek hasarından yaklaşık üç ay sonra aşağıdakileri takip edin • Fizik muayene; • Idrar tahlili; • Nükleer sintigrafi dahil olmak üzere bireyselleştirilmiş radyolojik inceleme; • Kan basıncı ölçümü; • Böbrek fonsiyon testleri.	Zayıf
Renovasküler hipertansiyonu teşhis etmek için yıllık olarak kan basıncını ölçün.	Güçlü

4.1.8 ***Tedavi Algoritması***

Renal travma yönetimi

Şekil 4.1.1 Renal travamanın yönetimi



** derece 5 delici yaralanmalar hariiç.*

*** Tüm penetran yaralanmalarda antibiyotik uygulamalıdır.*

--- Hemodinamik olarak stabil değilse.

BT = bilgisayarlı tomografi; Ht = hematokrit; SAE = selektifi anjioembolizasyon.

4.2 Üreteral travma

4.2.1 İnsidans

Üreterler küçük boyutlu, mobil olduklarından ve kemik pelvis, vertebra ve kas gibi yapılara komşu olduklarından ötürü yaralanmalara karşı korunaklıdırlar, bu nedenle üreter travmaları göreceli olarak nadir görülmektedir. Üreteral yaralanmanın en sık sebebi iyatrojenik yaralanmalardır (yaklaşık %80) [121]. Laparoskopik, endoskopik veya açık cerrahilerde görülür ve sıklıkla cerrahi esnasında gözden kaçar. Üreterlere herhangi bir travma ciddi sekellerle sonuçlanabilir [122].

4.2.2 Epidemiyoloji, etiyoloji ve patofizyoloji

Genel olarak üreteral travma üriner sistem travmalarının %1-2.5'unu oluşturur [121, 123-125], modern savaşlardaki yaralanmalarda daha yüksek oranlar görülebilir [126]. Penetran eksternal üreteral travmalarının esas nedeni ateşli silah yaralanmalarıdır, hem sivil hem de askeri modern serilerin çoğunu oluşturmaktadır. [121, 123, 127]. Üreterlere yönelik eksternal travma vakalarının yaklaşık üçte biri ise, çoğunluğu motorlu araç kazaları kaynaklı olmak üzere, künt travmalardır [124, 125].

Tüm penetran abdominal yaralanma vakalarında üreteral hasardan şüphelenilmelidir, özellikle de vakaların %2-3'ünde görüldüğü için ateşli silah yaralanmalarında [121]. Ayrıca renal pelvisin üreterden ayrılma ihtimalinin olduğu deselerasyon mekanizmalı (örn hızla giden bir aracın bir direk ya da ağaca çarpmasıyla oluşan sürücü ya da yolcunun direkt olarak travmaya maruz kalmadığı ama momentumdan dolayı travma yaşadığı mekanizma) künt travmalarda da şüphelenilmelidir [121]. Eksternal üreteral yaralanmaların üreteral lokalizasyona göre dağılımı seriler arasında değişkenlik göstermektedir ama proksimal üreterde daha sıklıkla görülmektedir [123-125].

İyatrojenik üreteral travma çeşitli mekanizmalar sonucunda oluşabilir; sütur nedeniyle ligasyonu veya bükülmesi(kinking), klempleme, parsiyel veya tam transeksiyon, termal hasar veya devaskülarizasyon sebebiyle iskemi gibi çeşitli mekanizmalar olabilir[127-129]. Genellikle distal üreterde görülür [121, 127,128,130]. Jinekolojik cerrahiler iyatrojenik travmanın en sık sebebidir (Tablo 4.2.1) ama özellikle abdominoperineal rezeksiyon ve alt anterior rezeksiyon da olmak üzere kolorektal cerrahilerde de görülebilir [131, 132]. Ürolojik iyatrojenik travma insidansı teknik, donanım ve cerrahi tecrübede gelişmeler sayesinde son 20 yıldır azalmaktadır [127, 133]. Robot yardımlı kolorektal cerrahi işlemlerde üreteral hasar oranında önemli bir azalma izlenmektedir [134]. Bununla birlikte minimal invazif laparoskopik/robotik histerektomi tekniklerinde üreteral yaralanma oranı fazla düşmemiştir [135-137].

Üreteroskopi, iyatrojenik üreter travmaların bazı serilerde %71,6 sıklıkla görülebilen yaygın bir sebebidir [138]. Üreteroskopik sonrası lezyon skalası (The post-ureteroscopic lesion scale - PULS) ile üreteroskopi esnasındaki intraoperatif travmatik bulgular standardize edilebilir [139]. Kontrastsız BT'de normalden daha küçük bir proksimal üreter çapı, üreteral giriş kılıfı (access sheat) yerleştirilmesi esnasında oluşabilen ileri evre üreter hasarı anlamına gelebilir [140]. Küçük bir randomize kontrollü çalışmada (RKÇ) preoperatif 3 gün boyunca silodosin 8 mg verilmesinin üreteral giriş kılıfı yerleştirilmesine bağlı evre 2 ve daha ileri yaralanmaları önemli ölçüde azalttığı görülmüştür [141]. Erkek cinsiyet, uzun cerrahi süreleri ve üretral giriş kılıfı yerleştirme süreleri ileri evre üreter yaralanması için predispozan faktörlerdir.[138].

İyatrojenik travma açısından risk faktörleri normal anatomiyi bozan durumları içermektedir, örn; ilerlemiş malignite, önceki cerrahi veya radyasyon öyküsü, divertikülit, endometriozis, anatomik anomaliler ve aşırı kanama [127, 131, 142, 143]. Anlaşılmayan üreter yaralanmaları ise bildirildiğinden daha yaygındır ve cerrahi operasyon esnasında yaralanmaların tamamına tanı konulamaz [122].

Tablo 4.2.1: Çeşitli prosedürlerde görülen üreter yaralanması insidansı

Prosedür	Yüzde %
Jinekolojik [130, 144-146]	
Acil sezaryan doğum	0.01 – 0.06
Vajinal histerektomi	0.02 – 0.5
Abdominal histerektomi	0.03 – 2.0
Laparoskopik histerektomi	0.13 – 6.0
Ürojinekolojik(anti-inkontinans/prolapsus)	1.7 – 4.3
Kolorektal [129, 134, 144, 147, 148]	0.15 – 10
Üreteroskopi [133]	
Mukozal abrazyon	0.3 – 4.1
Ureter perforasyonu	0.2 – 2.0
İnvajinasyon/avülasiyon	0 – 0.3
Non-seminom germ hücreli tümörler için kemoterapi sonrası lenf nodu diseksiyonu	0.02
Radikal prostatektomi [150]	
Açık retropubik	0.05 – 1.6
Robot destekli	0.05 – 0.4

4.2.3 ***Tanı***

Üreteral travmanın tanısı zordur, bu yüzden şüpheci yaklaşılmalıdır. Penetran eksternal travmada tanı genellikle laparatomi esnasında intraoperatif olarak konur [151] ve çoğu künt travma ve iyatrojenik vakalarda tanı konulması gecikir [127, 130, 152].

4.2.3.1 ***Klinik tanı***

Eksternal üreteral travma genellikle ciddi karın ve pelvis yaralanmalarına eşlik eder. Penetran travma genellikle vasküler ve intestinal yaralanmalarla ilişkiliyken, künt travma pelvis kemik hasarlarıyla ve lumbosakral spinal yaralanmalarla ilişkilidir [124, 125]. Hematüri hastaların sadece %50-75'inde görüldüğünden üreter yaralanmalarının güvenilir olmayan, zayıf bir göstergesidir [121, 127, 153].

İyatrojenik hasar primer işlem esnasında üreteral yaralanmayı dışlamak için intravenöz boyalar (örn indigo karmin) enjekte edilerek fark edilebilir. Erken fark edilmesi acil onarımı kolaylaştırır ve daha iyi sonuçlar elde edilir [142, 151]. Fakat ureteral travmalar gözden kaçabilir, fark edildiklerinde hastalarda üst üriner sistemde obsturksiyon, üriner fistül ve sepsis gelişmiş olabilir. Gecikmiş tanının karakteristik klinik bulguları şunlardır; yan ağrısı, üriner inkontinans, vajenden veya drenden idrar sızıntısı, hematüri, ateş, üremi veya ürinoma. Tanı atlandığında komplikasyon oranı da artar [121, 126, 152].

4.2.3.2 Radyolojik tanı

Çoklu faz BT travma hastaları için temel görüntüleme tekniğidir. Genelde BT çoğu merkezde bulunur ve pelvis ve abdomendeki tüm yapılar multifazik olarak değerlendirilebilir. Üreter yaralanmasından şüphelenildiğinde bilgisayarlı tomografi ürografi (BTÜ) tercih edilebilir [154]. Geç fazda, kontrast maddenin ekstravazyonu üreter travmasının ayırt edici bir göstergesidir. Bununla birlikte genellikle hidronefroz, asit, ürinoma veya hafif üreteral dilatasyon görülebilir. Tanı koymanın zor olduğu vakalarda retrograd veya antegrad ürografi, ön tanıyı doğrulamak için en uygun radyolojik seçenektir [127]. İntravenöz pyelografi, özellikle de tek doz IVP, hastaların %60'ına kadarında negatif olabildiğinden tanı koymada güvenilir değildir. [121,127].

4.2.4 ***İyatrojenik travmanın önlenmesi***

Üreterlere yönelik iyatrojenik travmanın önlenmesi üreterlerin görsel olarak tanımlanmasına ve operasyon esnasında üreter çevresi diseksiyonlarda dikkatli olunmasına bağlıdır [127-129]. Preoperatif profilaktik üreteral stent yerleştirilmesi gözle görülmesine ve palpasyona yardımcı olur ve komplike vakalarda veya önceden cerrahi öyküsü olan hastalarda [157] kullanılır (büyük bir kohort çalışmasına göre %4) [155, 156]. Ayrıca stent muhtemelen cerrahi esnasında üreter hasarını farketmeyi kolaylaştırması açısından da avantajlıdır [128] ama üreterin yaralanma olasılığında bir azalma ile ilişkili değildir [148]. Belirgin dezavantajlarının yanı sıra (potansiyel komplikasyonlar, artan cerrahi süresi ve maliyeti), stent üreterin yerini değiştirebilir ve esnekliğini azaltabilir [128, 147]. Üreterlere retrograd indosiyanin yeşili damlatılmasının kompleks robotik kolorektal cerrahilerde üreterlerin güvenli bir şekilde tanımlanmasını ve korunmasını sağladığı gösterilmiştir [158, 159].

4.2.5 ***Yönetim***

Üreteral travmanın yönetimi yaralanmanın niteliği, şiddeti ve lokasyonu ile ilgili birçok faktöre bağlıdır. Operasyon esnasında bir ligasyon hasarının hemen tanınması de-ligasyon ve stent konulmasıyla halledilebilir. Parsiyel yaralanmalar ise stent ile veya bir nefrostomi tüpü aracılığıya üriner diversiyon oluşturularak hemen onarılabilir. Stent yerleştirmek kanalizasyon sağladığından yararlıdır ve striktür riskini azaltabilir [127, 160]. Diğer yandan stent takılması üreter yaralanmasının şiddetini artırma potansiyeli olduğundan iyice düşünülmelidir. Gecikmiş onarıma kıyasla ikinci veya üçüncü bir prosedür ihtiyacını önemli derecede azalttığından komplet üreter yaralanmasının hemen onarımı genellikle tavsiye edilir [160]. Üreter her iki uçta da mobilize edilir ve spatüle edilerek uç uca anastomozu yapılır. Üretero-üreterostomi ya da üreterin reimplantasyonu teknikleri ile yapılan primer onarımı, iyatrojenik yaralanma sırasında laparoskopik olarak güvenli bir şekilde gerçekleştirilebilir ve orta vadede iyi sonuçlar elde edilebilir [161]. Stabil olmayan travma vakalarında; üreter ligasyonu, üriner diversiyon (örn nefrostomi yoluyla) ve gecikmiş onarım ile "hasar kontrol" yaklaşımı tercih edilir [162]. Ulusal bir travma veri tabanı çalışması hem stabil hem de stabil olmayan hastalarda hafif ve şiddetli künt travmatik üreter yaralanmalarının çoğunluğunun nefrostomi veya stent takılmasıyla tedavi edildiğini bildirmiştir [163]. Üreter rekonstrüksiyonu stabil olmayan hastalarda yüksek dereceli yaralanmalarda daha sık uygulanmıştır. Eşlik eden travmatik yaralanmalar için yapılan tanısal laparotomi acil üreteral rekonstrüksiyonu açısından bir prediktif faktör olmuştur [163]. Geç tanı almış yaralanmalar genellikle öncelikle nefrostomi tüpü veya stent konulması yaklaşımıyla tedavi edilir. [127].

Geç tanı almış üreter yaralanmalarının dilatasyon olsun ya da olmasın internal stent konularak endoürolojik tedavisi çoğu vakada ilk adımdır. Ya perkütan nefrostomi ile anterograd olarak ya da retrograd olarak yapılır ve %14-19 arasında değişen bir başarı oranına sahiptir [164-166]. Başarı sağlanamazsa açık veya robot yardımlı laparoskopik cerrahi gereklidir [167]. Bir üreter yaralanmasının herhangi bir cerrahi onarımı için temel ilkeler Tablo 4.2.2'de verilmiştir. Ateşli silah yaralanmaları için yaralanmanın "patlayıcı(blast) etkisinden" dolayı geniş bir debridman yapılması kuvvetle önerilir.

4.2.5.1 Proksimal veya orta üreter yaralanması

2-3 cm'den kısa yaralanmalar genellikle primer üreteroüreterostomi ile tedavi edilebilirler. [121]. Bu yaklaşım uygun olmadığında ise üreterokalikostomi düşünülmelidir. Geniş bir ekstra-renal pelvis ve üreteropelvik bileşkede darlık olması durumunda, Culp-DeWeerd'e göre spiral pelvik flep bir seçenek olabilir [168]. Geniş üreter kaybında, üreterin proksimal güdüğünün orta hat boyunca transpoze edildiği ve kontralateral üretere anastomoz edildiği transüreteroüreterostomi geçerli bir seçenektir. Bildirilen stenoz oranı %4'tür ve vakaların %10'unda tekrar girişim veya revizyon gerekli olmuştur [169].

4.2.5.2 Distal üreter yaralanması

Distal yaralanmalar en iyi üreteral reimplantasyon (üreteroneosistostomi) ile tedavi edilir çünkü primer travma genellikle distal üretere giden kan akımını bozabilir. Literatürde reflülü veya reflüsüz (refluxing vs non-refluxing) üreteral reimplantasyon sorusuna hala yanıt bulunamamıştır. Klinik olarak anlamlı reflü riskine karşı üreteral obstrüksiyon riski iyice düşünülmelidir.

Aradaki boşluğu kapatmak ve anastomozu gerilimden korumak için genellikle ipsilateral psoas tendonu ve mesane arasında bir psoas bağlantısına (psoas hitch) ihtayaç duyulur. Kontralateral superior vezikal pedikül mesane mobilitesini iyileştirmek için ayrılabilir. Bildirilen başarı oranı gayet yüksektir (%97) [169]. Geniş orta-alt üreter yaralanmasında, büyük boşluk tübülerize L şeklinde bir mesane flebi ile (Boari flebi) kapatılabilir. Zaman alıcı bir işlemdir ve genellikle akut şartlarda uygun değildir. Bunun da başarı oranı %81-88 olarak bildirilmektedir [170].

4.2.5.3 Uzun segment üreter yaralanması

Uzun bir üreter yaralanması genellikle ileum (ileal interpozisyon grefti) olmak üzere bağırsakların bir bölümü kullanılarak onarılabilir. Fakat renal fonksiyon bozukluğu ve bilinen intestinal hastalığı olan hastalarda bu işlemden kaçınmak gerekir. Takipte hiperkloremik metabolik asidoz açısından serum biyokimyasına bakmak gerekir [171]. Uzun dönem komplikasyonlar arasında anastomotik striktür (%3) ve fistüller (%6) yer alır [172]. Diğer bir seçenek ise uzun bir Boari flep ile birlikte nefropeksi olabilir. Geniş üreter kayıplarında veya üreter onarımı için birkaç defa girişim geçirmiş vakalarda böbrek pelvise yerleştirilebilir. (ototransplantasyon). Renal damarlar iliak damarlara anastomoz edilir ve üreteral reimplantasyon gerçekleştirilir [173, 174].

Uzun segment üreter yaralanmaları için ototransplantasyona alternatif olarak özellikle rekonstrüksiyon ile başarı sağlanamamış vakalarda bukkal mukoza üreteroplasti diğer bir seçenek olabilir. Genel başarı oranı %90'dır ama tecrübe kısıtlıdır [175].

4.2.5.4 Kalıcı üriner diversiyon/nefrektomi

Erken veya geç onarımları takiben hastaların %38'e varan kısmında girişim ya da kalıcı üreter kateteri veya nefrostomi tüpüyle palyatif yaklaşım gerektiren sekonder üreter striktürleri [176] gelişmektedir [160, 177]. Dahası, bazı serilerde başarı sağlanamayan onarımların %10 kadarında nefrektomiye giden renal parankim hasarı veya fonksiyon kaybı görülmektedir [160, 176].

Tablo 4.2.2: Üreter yaralanmasının cerrahi onarım prensipleri

Nekrotik dokunun debridmanı
Üreter uçlarının spatülasyonu
Emilebilir sütürler kullanılarak su geçirmez, gerilimsiz mukozadan mukozaya anastomoz
İnternal stent yerleştirilmesi
Eksternal drenaj
Periton veya omentum ile hasar alanının izolasyonu

4.2.6 Üreteral travmanın yönetiminde kanıt ve önerilerin özeti

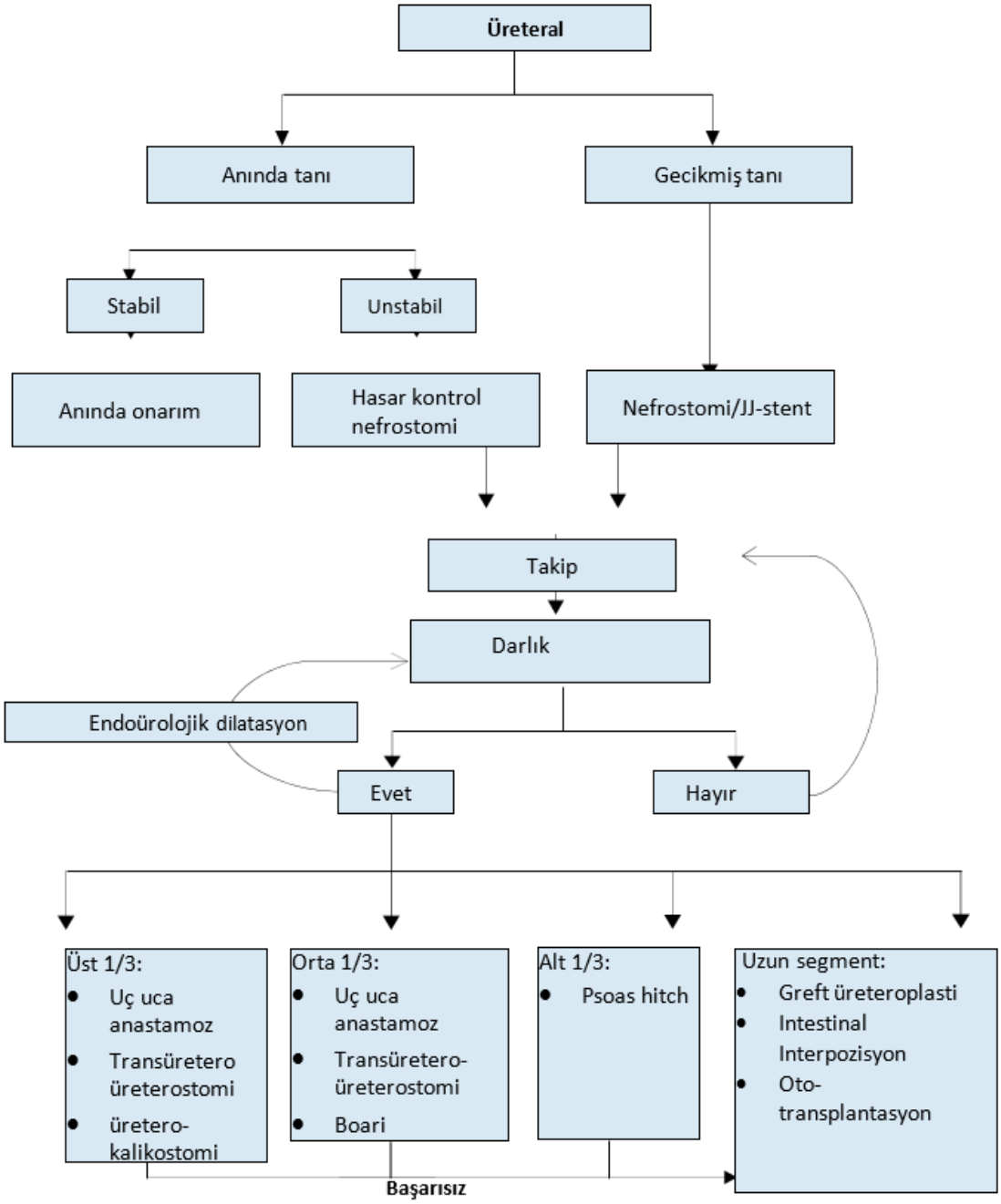
Kanıtların özeti	**KD**
İatrojenik üreter travması, üreter yaralanmasının en yaygın nedenidir.	3
Ateşli silah yaralanmaları penetran üreter yaralanmalarının çoğunluğunu oluştururken, MTKlar künt yaralanmaların çoğundan sorumludur.	3
Üreter travmasına genellikle ciddi abdominal ve pelvik yaralanmalar eşlik eder.	3
Hematüri, üreter yaralanmasının güvenilir olmayan, zayıf bir göstergesidir.	3
Ameliyat öncesi profilaktik stentler üreter yaralanmasını önlemez, ancak üreterin tanınmasına yardımcı olabilirler.	2
Küçük üreter fistüllerinin ve darlıklarının endoürolojik tedavisi güvenli ve etkilidir.	3
Majör üreter yaralanması, geçici üriner diversiyonu takiben üreter rekontrüksiyonu gerektirir.	3

Öneriler	Öneri gücü
Abdominal ve pelvik cerrahi sırasında üreter travmasını önlemek için üreterleri görsel olarak tanımlayın.	Güçlü
Tüm abdominal penetran travmalarda ve deselerasyon tipi künt travmalarda eşlik eden üreter yaralanması olup olmadığına dikkat edin.	Güçlü
Yüksek riskli vakalarda ameliyat öncesi profilaktik stent kullanın.	Güçlü
Ameliyat sırasında tespit edilen iatrojenik üreter yaralanmalarını hemen onarın.	Güçlü
Geç tanı konulmuş iatrojenik üreter yaralanmalarını, nefrostomi tüpü/ JJ stentler ile üriner diversiyon oluşturarak tedavi edin	Güçlü
Üreteral darlıkları, etkilenen segmentin yeri ve uzunluğuna göre üreteral rekonstrüksiyonla yönetin.	Güçlü

4.2.7 Tedavi algoritmaları

Üreter yaralanmalarının tedavisi

Şekil 4.2.1: Üreter yaralanmalarının tedavisi



4.3 Mesane travması

4.3.1 Sınıflama

Mesane travmaları primer olarak yaralanmanın yerine göre sınıflandırılır; intraperitoneal, ekstraperitoneal ve kombine intra-ekstraperitoneal [178], çünkü sınıflandırma tedaviye yön verecektir [179]. Mesane travması etiyolojiye göre de kategorize edilebilir; iyatrojenik olmayan (penetran ve künt) ve iyatrojenik (eksternal ve internal).

4.3.2 Epidemiyoloji, etiyoloji ve patofizyoloji

Motorlu araç kazaları künt mesane travmalarının en sık sebebidir, bunu düşmeler ve diğer kazalar izler. Esas mekanizma pelvik ezilme ve alt abdomene darbelerdir [124, 178, 180]. Künt mesane travması olan hastaların çoğunda eşlik eden pelvik kırıklar (%60-90) ve diğer karıniçi yaralanmalar (%44-68.5) vardır [181, 182]. Pelvik fraktür vakaların %3'ünde mesane yaralanması oluşmaktadır [124, 183] ama ciddi pelvik yaralanma durumlarında bu oran %26,5'lara kadar çıkabilir [184]. Vakaların %5-20'sinde mesane hasarı, üretral hasar ile birlikte görülmektedir [179, 182, 187].

Ekstraperitoneal (%22,4-61.1) ve intraperitoneal (%38,9-65.8) yaralanmaların insidansı serileraresında değişkenlik göstermektedir [186]. Ekstraperitoneal yaralanma hemen hemen her zaman pelvik kırıklarla ilişkilidir [180, 182]. Ekstraperitoneal yaralanma genellikle pelvik çemberin distorsiyonu, mesane tabanının yakınında (fasiyal eklerinde) anterolateral mesane duvarının kesilmesiyle veya karşı taraftan bir darbe nedeniyle oluşur. En yüksek mesane yaralanma riski pelvik çemberin >1 cm deplase parçalanmalarında, simfizis pubisin >1 cm diastazında ve ramus pubis kırıklarında bulunmuştur [124, 179]. İzole bir asetabular kırığının mesane yaralanmasıyla ilişkili olması muhtemel değildir [179, 182, 187]. Nadiren mesane keskin bir kemik parçası tarafından doğrudan delinebilir [179].

İntraperitoneal yaralanma pelvis veya alt abdomene alınan bir darbeye sekonder olarak gergin mesane içindeki basıncın aniden yükselmesi sebebiyle oluşur. Mesanenin kubbesi en zayıf noktasıdır ve rüptürler genellikle bu noktadan olur [179]. Özellikle ateşli silah yaralanmaları olmak üzere penetran travmalar çatışma bölgeleri ve şiddetin çok olduğu kentsel alanlar dışında nadirdir [178, 188, 189]. El yapımı patlayıcılar asimetrik savaşlarda savaş ilişkili mesane travmalarının esas sebebidir [190].

4.3.2.1 İyatrojenik mesane travması

Mesane iyatrojenik yaralanmalardan en çok etkilenen ürolojik organdır [191]. Tablo 4.3.1 çeşitli işlemler sırasında İMT (iyatrojenik mesane yaralanması) insidansını göstermektedir. Eksternal İMT sıklıkla obstetrik ve jinekolojik prosedürler esnasında olur, bunu üroloji ve genel cerrahi operasyonları izler [191]. Esas risk faktörleri geçirilmiş cerrahi, inflamasyon ve malignitedir [191]. Kadında stres tipi idrar inkontinansı için yapılan orta üretral askı operasyonlarının %4,9'u kadarında mesane perforasyonları meydana gelir. Bu oran obturator yolla yapılan cerrahilerde retropubik yolla yapılanlara kıyasla önemli derecede düşüktür [192].

Internal IMT esas olarak mesanenin transüretral rezeksiyonu (TUR-M) esnasında olur. Bildirilmiş risk faktörleri arasında büyük tümörler, ileri yaş, önceden işlem geçirmiş mesane (geçirilmiş TUR-M, intravezikal instilasyonlar) ve mesane kubbesindeki lokalizasyonlar yer alır [193, 194]. Lateral duvardaki tümörler obturatör refleks sebebiyle risk oluşturur [195, 196]. Ekstraperitoneal perforasyonlar intraperitoneallerden daha sıktır [194, 197] ve girişim gerektiren perforasyonlar nadirdir (%0.16-0.57) [193].

Tablo 4.3.1: Çeşitli işlemler esnasındaki iyatrojenik mesane travmasının insidansı

Prosedür	yüzde (%)
Doğum & jinekoloji	
Laparoskopik/Robotik radikal histerektomi (malign) [198]	4.19-4.59
Abdominal radikal histerektomi (malign) [198]	2.37
Histerektomi laparoskopik/abdominal/vajinal (benign) [137, 199]	0.1-2.5
sezaryenle doğum [200]	0.08-0.94
Genel cerrahi	
Abdominal sitoredüktif cerrahi [201]	4.5
Rektal prosedürler [202]	0.27-0.41
Ince/kalın barsak prosedürleri [202]	0.12-0.14
Laparoskopik inguinal herni onarımı [203]	0.04-0.14
Ürolojiye özgü	
Mesanenin transüretral rezeksiyonu [204, 205]	3.5-58
Retropubik erkek askı [206]	8.0-19
Orta üretral askı (retropubik yol) [192, 207]	4.91-5.5
Transvajinal mesh cerrahisi [208]	2.84
Pubovajinal askı [207]	2.8

4.3.3 ***Tanısal değerlendirme***

Mesane hasarının başlıca belirtisi makroskopik hematüridir [179, 180]. Mesanenin görüntülemesi için kesin endikasyonlar şunlardır: makroskopik hematüri ve pelvik kırık veya mikroskopik hematüri ve yüksek riskli pelvik kırık (>1 cm deplase pelvik çember distorsiyonu veya simfizis pubisin >1 cm diastazı) veya posterior üretral yaralanma [179]. Ayrıca künt üretral travmalı veya yüksek Yaralanma Şiddet Skorlaması (YSS) olan hastalarda da mesane travmasından şüphelenilmelidir [211]. Bu mutlak endikasyonların yokluğunda ileri görüntüleme aşağıdakileri içeren klinik belirti ve semptomlara dayanmaktadır [179, 180, 188, 212];

- Idrar çıkışının yetersiz olması veya olmaması
- batın hassasiyeti veya üriner asit sebebiyle abdominal distansiyon ya da batın görüntülemelerinde üriner asite dair bulgular
- intraperitoneal reabsorbsiyondan dolayı üremi ve yüksek kreatinin seviyeleri
- penetran yaralanmalarda alt abdomen, perine veya kalçalarda giriş/çıkış delikleri.

Eksternal iyatrojenik mesane yaralanmasının intraoperatif belirtileri şunlardır: idrar ekstravazasyonu, laserasyonun görülmesi, foley kateterin görülmesi, laparoskopi esnasında idrar torbasında kan veya gaz olması mesane yaralanma bulgusudur [200]. Direkt inspeksiyon mesane bütünlüğünü değerlendirmenin en güvenilir yöntemidir [191]. İntravezikal boya damlatılması daha küçük lezyonların saptanmasına yardımcı olur [213]. Mesane perforasyonu trigona yakınsa üreter orifisleri incelenmelidir [191, 200].

İnternal mesane yaralanması yağlı doku, karanlık alanlar veya bağırsakların sistoskopik olarak tanımlanmasıyla saptanabilir [204]. Ayrıca mesaneyi şişirememe, verilenden az irrigasyon sıvısı dönüşü olması veya abdominal distansiyon ile de saptanabilir [214].

Cerrahi sonrası gözden kaçan mesane travmasına hematüri, karın ağrısı, karın şişliği, ileus, peritonit, sepsis, yara yerinden idrar sızıntısı, azalmış idrar çıkışı veya artmış serum kreatinini ile tanı konulabilir [191, 200]. Histerektomi veya sezaryen esnasında meydana gelen İMT veziko-vajinal veya veziko-uterin fistül ile sonuçlanabilir [200, 215].

4.3.3.1 Sistografi

Sistografi iyatrojenik olmayan mesane travması ve postoperatif şartlarda şüphelenilen bir İMT için tercih edilen tanı modalitesidir [215, 216]. Hem konvansiyonel sistografii hemde bilgisayarlı tomografi(BT) sistografi, %90-95 duyarlılığa ve %100 özgünlüğe sahiptir[180, 217]. Ancak BT sistografi mesane ve mesane boynu yaralanmalarındaki kemik parçalarının ve ayrıca eşlik eden karın yaralanmalarının tanımlanmasında daha üstündür [179, 182].

Sistografi minimum 300-350 mL seyreltilmiş kontrast madde ile mesanenin retrograd yolla doldurulmasıyla yapılmalıdır [216, 218]. BT veya İVP'nin boşaltım fazı sırasında üriner kateterin klemplenmesiyle yapılan pasif mesane dolumu mesane yaralanmasını dışlamak için yeterli değildir [180]. İntraperitoneal ekstravazasyon, karın içinde bağırsak ansları veya abdominal iç organların ana hatlarını gösteren serbest kontrast madde ile vizuaize edilir [219]. Ekstraperitoneal mesane yaralanması tipik olarak peri-vezikal yumuşak dokularda alev şeklinde kontrast madde ekstravazasyon alanları görülerek teşhis edilir. Vajinadaki kontrast madde ise vezikovajinal fistülün bir işaretidir [215].

4.3.3.2 Sistoskopi

Sistoskopi intraoperatif mesane yaralanmalarının saptanmasında tercih edilen bir yöntemdir çünkü laserasyonu direkt olarak gösterebilir ve trigon ve üreter orifislerinin pozisyonuna göre lezyonu lokalize edebilir [219]. Sistoskopi sırasında mesanenin şişmemesi büyük bir perforasyona işarettir. Subüretral retropupik sling operasyonlarını takiben meydana gelen mesane veya üretra perforasyonlarını saptamak için sistoskopi önerilir [192, 210]. Diğer jinekolojik işlemler sırasında rutin intraoperatif sistoskopi kullanımı önerilmez [220], ancak herhangi bir şüpheli mesane yaralanmasında sistoskopi yapmaktan kaçınmamak gerekir.

4.3.3.3 Ultrason

Ultrason tek başına mesane travmasının tanısında yetersizdir, ancak intrapretioneal sıvıyı veya ekstraperitoneal sıvı koleksiyonunu göstermek için kullanılabilir.

4.3.4 ***Korunma***

Mesanenin risk altında olduğu her işlemde üretral kateterizasyon ile mesane boşaltılarak mesane yaralanması riski azaltılır [213, 221. Ayrıca, kateterin balonu mesanenin tanımlanmasına yardımcı olabilir. [213]. Lateral duvardaki tümörler için obturator sinir bloğu veya yeterli kas gevşetici yapılan genel anestezi, TURM operasyonu sırasında oluşan internal mesane travmalarının insidansını azaltabilir.[196]. Bipolar TURM'nin obtrurator

refleks riskini azaltıp azaltmadığına dair çelişkili kanıtlar mevcuttur. [195, 196]. Pelvis koruyucu sistemlerin kulanılması, patlayıcı maddelerin blast mekanizmaları nedeniyle oluşan mesane ve diğer genitoüriner yaralanmaları engeller [190, 222].

4.3.5 ***Hastalık yönetimi***

4.3.5.1 Konservatif yönetim

Klinik gözlem, sürekli mesane drenajı ve antibiyotik profilaksisinden [194] oluşan konservatif tedavi, künt [179, 182, 185] veya iatrojenik travmaya [194] bağlı komplike olmayan ekstraperitoneal yaralanma için standart tedavidir.

Konservatif tedavi, TURM veya diğer operasyonlardan sonra görülen, peritonit ve ileusun olmadığı, non-komplike intraperitoneal yaralanmalar için de tercih edilebilir. [205, 219]. İntraperitoneal dren yerleştirilmesi, özellikle lezyon büyük olduğunda önerilmektedir. [214, 223]. Penetran ekstraperitoneal mesane yaralanmaları (sadece minör ve izole edilmişse) konservatif olarak da tedavi edilebilir [186, 212, 224].

4.3.5.2 Cerrahi tedavi

Mesane kapatma işlemi emilebilir dikişlerle yapılır [186, 191]. Çift kat kapamanın su geçirmez tek kat kapamadan daha üstün olduğuna dair bir kanıt yoktur [182, 186].

4.3.5.2.1 Künt iyatrojenik olmayan travma

Çoğu ekstraperitoneal rüptür konservatif olarak tedavi edilebilir; ancak mesane boynu tutulumu, mesane duvarındaki kemik parçaları, eşlik eden rektal veya vajinal yaralanma veya mesane duvarının sıkışması cerrahi müdahale gerektirmektedir [179, 225]. Pelvik halka kırıklarının açık stabilizasyon ve osteosentetik materyalle internal fiksasyon ile tedavi edilmesi yönünde artan bir eğilim vardır. Bu işlem sırasında, enfeksiyon riskini azaltmak için ekstraperitoneal rüptür eşzamanlı olarak süture edilmelidir [226]. Aynı şekilde, komplikasyon riskini azaltmak ve iyileşme süresini kısaltmak için diğer yaralanmalar için cerrahi eksplorasyon sırasında ekstraperitoneal rüptür süture edilmelidir [185].

İntraperitoneal rüptürler her zaman cerrahi onarım ile yönetilmelidir [179, 182] Çünkü intraperitoneal idrar ekstravazasyonu peritonit, intraabdominal sepsis ve ölüme yol açabilir [181]. Abdominal organlar olası ilişkili yaralanmalar açısından incelenmeli ve varsa idrar boşaltılmalıdır. İntraperitoneal rüptürün laparoskopik süturizasyonu da mümkündür [180].

4.3.5.2.2 Penetran iyatrojenik olmayan travma

Penetran mesane yaralanması acil eksplorasyon, cansız mesane duvarının debridmanı ve primer mesane onarımı ile yönetilir [188, 189]. Mesane duvarını ve distal üreterleri incelemek için orta hat eksploratif sistotomi önerilmektedir [186, 188]. Ateşli silah yaralanmalarında, genellikle fekal diversiyon gerektiren bağırsak ve rektal yaralanmalarla güçlü bir ilişki vardır [188, 212]. Çoğu ateşli silah yaralanması iki transmural yaralanma (giriş ve çıkış yaraları) ile ilişkilidir ve mesane bu iki lezyon için dikkatlice kontrol edilmelidir [188]. Penetran ajan (mermi, bıçak) steril olmadığından antibiyotik tedavisi önerilmektedir [189].

4.3.5.2.3 İyatrojenik mesane travması

İntraoperatif olarak fark edilen perforasyonlar primer olarak kapatılır [227]. Ameliyat sırasında fark edilmeyen mesane yaralanmaları veya internal yaralanmalar bulundukları yere göre tedavi edilmelidir. İntraperitoneal yaralanmalarda standart tedavi cerrahi eksplorasyon ve onarımdır [219]. TURM'den sonra cerrahi eksplorasyon yapılırsa, eşlik eden yaralanmayı dışlamak için bağırsaklar incelenmelidir [193]. Ekstraperitoneal yaralanmalarda, eksplorasyon sadece semptomatik ekstravezikal koleksiyonlarla komplike olan perforasyonlar için gereklidir. Perforasyon kapatılsa da kapatılmasa da koleksiyonun drenajını gereklidir[228]. Orta üretral sling veya transvajinal mesh işlemleri sırasında mesane perforasyonu ile karşılaşılırsa, sling yeniden yerleştirilmeli ve üretral kateter (iki ila yedi gün) takılmalıdır [229].

4.3.6 ***Takip***

Yüksek intravezikal basıncı önlemek ve mesanenin iyileşmesini sağlamak için sürekli mesane drenajı gereklidir [191, 230]. Konservatif olarak tedavi edilen mesane yaralanmaları (travmatik veya eksternal IMT), ekstravazasyonu dışlamak ve uygun mesane iyileşmesini sağlamak için sistografi ile takip edilir [179]. İlk sistografi yaralanmadan yaklaşık on gün sonra planlanır [186]. Devam eden sızıntı durumunda, mesanedeki kemik parçalarını ekarte etmek için sistoskopi yapılmalı ve bir hafta sonra ikinci bir sistografi planlanmalıdır [179].

Sağlıklı bir hastada basit bir yaralanmanın operatif onarımından sonra, kateter sistografi yapılmadan beş ila on gün sonra çıkarılabilir [230, 231]. Kompleks yaralanmalarda (trigone tutulumu, üreterik reimplantasyon) veya bozulmuş yara iyileşmesi risk faktörleri varsa (örneğin steroidler, malnütrisyon) sistografi önerilir [186, 230]. Konservatif olarak tedavi edilen internal iatrojenik mesane travması için, ekstraperitoneal için beş gün ve intraperitoneal perforasyonlar için yedi gün süren kateter drenajı önerilmektedir [194, 197].

4.3.7 *Mesane yaralanması için kanıt ve önerilerin özeti*

Kanıt özeti	KD
Makroskobik hematüri ve pelvis fraktürü birlikteliği mesane yaralanmasının önemli bulgusudur.	3
Sistografi, non-iyatrojenik mesane yaralanmalası ve postoperatif iyatrojenik mesane travması şüphesi için tercih edilen tanısal yöntemdir.	3
Sistografi, mesane minimum 300-350 mL hacimli dilüe edilmiş kontrast madde ile mesaneyi retrograd doldurularak yapılmalıdır. BT veya IVP'nin boşaltım fazında üriner kateteri klemplenerek mesanenin pasif olarak doldurulması mesane hasarını dışlamak için yeterli değildir.	3
Stres üriner inkontinans için yapılan orta üretral sling operasyonları sırasında mesane perforasyonu riski obturator yöntemde retropubik yönteme göre daha düşüktür.	1a
Klinik gözlem, sürekli mesane drenajı ve antibiyotik profilaksisinden oluşan konservatif tedavi, künt travmaya bağlı komplike olmayan ekstraperitoneal yaralanmalarda standart tedavidir.	3
Ekstraperitoneal mesane yaralanmasında; mesane boynu tutulumu, mesane duvarında kemik fragmanı varlığı, eşlik eden rektal veya vajinal yaralanma varlığı veya mesane duvarının kırık kemik uçları arasında sıkışması durumunda komplikasyon riskini azaltmak ve iyileşme süresini kısaltmak için cerrahi müdahale gereklidir.	3
İntraperitoneal mesane travması cerrahi onarım ile yönetilir, çünkü intraperitoneal idrar ekstravazasyonu peritonit, intraabdominal sepsis ve ölüme yol açabilir.	3
Endoürolojik girişimler esnasında gelişen komplike olmayan intraperitoneal mesane yaralanmalarında, peritonit ve ileus yok ise konservatif tedavi uygulanabilir.	3
Kompleks mesane yaralanması (trigone tutulumu, üreterik yeniden implantasyon) veya yara iyileşmesini olumsuz etkileyecek risk faktörleri (örneğin steroidler, malnütrisyon) durumlarında, mesane onarımı yapılmış hastalarda takip döneminde sistografi çekilmelidir.	2a

Öneriler	Öneri gücü
Makroskopik hematüri ve pelvis kırığı varlığında sistografi yapın.	Güçlü
Postoperatif şüpheli iyatrojenik mesane yaralanması durumunda sistografi yapın.	Güçlü
Sistografiyi, seyreltilmiş kontrast madde (300-350 mL) ile mesaneyi aktif retrograd olarak doldurarak yapın.	Güçlü
Retropubik subüretral sling prosedürleri sırasında mesane hasarını dışlamak için sistoskopi yapın.	Güçlü
Komplike olmayan künt ekstraperitoneal mesane yaralanmalarını konservatif olarak yönetin.	Zayıf
Mesane boynu tutulumu ve/veya cerrahi müdahale gerektiren ilişkili yaralanmalarda künt ekstraperitoneal mesane yaralanmalarını operatif olarak yönetin.	Güçlü
Künt intraperitoneal yaralanmalarda cerrahi eksplorasyon ve onarım yapın.	Güçlü
Endoskopik işlemler sırasında komplike olmayan küçük intraperitoneal mesane yaralanmalarını konservatif olarak yönetin.	Zayıf
Kompleks bir yaralanmanın onarımından sonra veya yara iyileşmesi için risk faktörleri olması durumunda mesane duvarı iyileşmesini değerlendirmek için sistografi yapın.	Güçlü

4.4 Üretral travma

4.4.1 *Epidemiyoloji, etyoloji ve patofizyoloji*

4.4.1.1 *Anterior erkek üretral yaralanması*

Bulber üretra, künt travmadan en sık etkilenen bölgedir. Bulber yaralanmalarda, bulbar üretra simfizis pubisle dış darbe arasında komprese olur ve bu da kompresyon bölgesinde üretranın rüptüre olmasına neden olur [232]. Olası nedenler ata biner tarzda(straddle) yaralanmalar veya perineye tekmelerdir. Penil fraktür olgularının yaklaşık %15'i üretral yaralanma ile komplike olabilir [233, 234]. Penetran anterior yaralanmalar nadirdir ve genellikle ateşli silah yaralanmaları, bıçak yaraları, köpek ısırıkları, delinme veya penis amputasyonlarından kaynaklanır [232, 235]. Etkilenen segmente bağlı olarak, penetran yaralanmalar genellikle penis, testis ve / veya pelvik yaralanmalarla ilişkilidir [235]. Yabancı cisimlerin yerleştirilmesi anterior yaralanmanın bir başka nadir nedenidir. Genellikle otoerotik stimülasyonun bir sonucudur veya psikiyatrik bozukluklarla ilişkili olabilir [236].

İyatrojenik yaralanma en sık görülen üretral travma tipidir [237]. Transüretral kateterizasyon sırasında erkek üretral yaralanma insidansı, yerleştirilen 1.000 kateterde 13.4'tür [238]. Kateterin ucu ile yanlış bir pasajın oluşturulması veya üretrada sonda balonunun yanlışlıkla şişirilmesi nedeniyle yaralanmalar meydana gelebilir [238]. Transüretral kateterizasyon sırasında üretral yaralanmayı önlemek için kateter takma eğitim programlarının [239, 240] önemi ve zor üriner kateterizasyon protokollerinin [241] uygulanması gösterilmiştir.

Ön veriler, zorlu kateterizasyon olgularında üretral travmayı önleyebildikleri için bir klavuz tel ile kateterin yerleşetirilmesini veya balon şişirme için bir emniyet valfinin kullanılmasını önermektedir[242, 243]. Penil protez takılması sırasında üretral perforasyon riski %0.1-4'tür. Proksimal üretral yaralanmalar distal yaralanmalara göre daha yaygındır [244].

4.4.1.2 Posterior erkek üretral yaralanmaları

Künt posterior üretral yaralanmalar neredeyse sadece pelvis kırıklarıyla ilişkilidir ve kırık konfigürasyon şiddeti ile risk artar [245]. Bu yaralanmalara pelvik kırık üretral yaralanmaları (PFUI) [232] denir ve esas olarak motorlu araç kazalarından [246] kaynaklanır. Pelvik kırık üretral yaralanmaları parsiyel veya komplet rüptürler olarak ayrılır [245, 246]. Komplet rüptürlerde, ayrılan üretra uçları arasında, skar dokusu ile dolan bir boşluk vardır. Skar dokusu olan boşlukta üretral duvar yoktur ve bu bölgedeki herhangi bir lümen üretral uçlar arasında fistül traktı anlamına gelir. [247]. Mesane boynu ve prostat yaralanmaları nadirdir ve çoğunlukla hem mesane boynunun hem de prostatik üretranın anterior orta hattında görülür [248]. Mesane boynunun komplet transeksiyonu veya prostatın ön kısmının avulsiyonu oldukça nadirdir [248]. Baş, toraks, karın ve/veya omurgada eşlik eden yaralanmalar sıktır (%66'ya kadar) [246].

Pelvis, perine veya kalçaların penetran yaralanmaları (çoğunlukla ateşli silah yaralanmaları) posterior üretraya da zarar verebilir, ancak sivil ortamda son derece nadirdir [245]. Böyle durumlarda eşlik eden intraabdominal yaralanma (yaklaşık% 90) ihtimali yüksektir [188].

Hem künt hem de penetran posterior üretra yaralanmalarında meydana gelen ilişkili yaralanmalar yaşamı tehdit edebilir ve böyle bir durumda hastanın değerlendirilmesi ve tedavisi buna göre yönetilmelidir. [246]. Posterior üretral yaralanmalarda geç morbiditeler hastanın yaşam kalitesi üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olabilirler bunlar arasında darlık gelişimi, inkontinans ve erektil disfonksiyon bulunur [249]. Pelvis frakrtürü üretral yaralanmayı takiben erektil disfonksiyonu olan hastaların havuzlanmış oranı tahmini %34'tür [250].

Vakaların %1-11'inde transanal total mezorektal eksizyon ile iyatrojenik yaralanma bildirilmiştir. Bu yaralanma genellikle parsiyeldir ve membranöz üretrada görülür [251].

4.4.1.3 Kadın üretral yaralanmaları

Kadın üretrasında doğuma bağlı yaralanmalar nadirdir ve vajinal doğum sırasında minör (peri)üretral laserasyonlardan oluşur. Pelvik kırıklar künt travmanın başlıca nedenidir [252]; Bununla birlikte, kadınlarda PFUI'ler nadirdir ve erkeklerden daha az görülür [245]. Bu genellikle vajinanın sağladığı esnekliğe ve kadın üretrasının [252] daha fazla doğal elastikiyetine atfedilir, ayrıca kadınlarda daha az şiddetli ve daha sık stabil pelvik kırıkların sonucu olabilir [179, 246]. Kadınlarda stabil olmayan pelvik kırıklarda, üretral yaralanma için yüksek bir şüphe korunmalıdır [252]. Kadın üretral yaralanmaları iki tipte sınıflandırılır: uzunlamasına veya kısmi (en sık) yaralanmalar ve transvers veya tam yaralanmalar [252]. Eşlik eden mesane veya vajinal yaralanma mümkündür; bu nedenle kadınlarda üriner inkontinans ve üretrovajinal fistül gelişme riski altındadır [246, 252].

Kadın stres üriner inkontinansının tedavisi için sentetik bir subüretral sling takılması, vakaların% 0.2-2.5'inde [253] intraoperatif üretral yaralanma ile komplike hale gelir ve iyatrojenik üretral hasarın önemli bir nedenidir.

4.4.2 ***Değerlendirme***

4.4.2.1 Klinik bulgular

Meadaki kan ana bulgudur, ancak bu bulguların olmaması üretral yaralanma ihtimalini dışlamaz [179, 246]. İdrar yapamama (palpabl şişkin bir mesane ile) klasik bulgularından biridir ve sıklıkla komplet bir rüptür ile ilişkilidir [246, 247]. İnkomplet rüptürlerde hematüri ve idrar yaparken ağrı gözlenebilir. Travmanın yeri ve boyutuna bağlı olarak üriner ekstravazasyon ve kanama skrotal, penil ve/veya perineal şişlik ve ekimoza neden olabilir. Bu klinik semptomlar daha geç(> 1 saat) orataya çıkabilir[247].

Rektal muayene ilişkili bir rektal yaralanmayı (vakaların %5'ine kadar) dışlamak için her zaman yapılmalıdır ve güvenilir bir bulgu olmayan yüksek yerleşimli prostat saptanabilir [179, 247]. Rektal yaralanmanın tespit edilememesi, önemli morbidite ve hatta mortaliteye neden olabilir. Rektal muayenede parmakta kan görülmesi veya laserasyonun palpe edilmesi tanı koydurucudur 179]. Üretral yaralanmanın başka bir işareti, üretral kateterin geçememesi veya zorlanmasıdır [179, 247].

Kadınlarda pelvik fraktür ile birlikte vajinal girişinde kan görülmesi, vajinal laserasyon, üretrroraji, hematüri, labial şişlik ve/veya idrar retansiyonu durumlarında üretral yaralanmalardan şüphelenilmelidir [179, 249]. Vajinal muayene, vajinal laserasyonları değerlendirmek için endikedir [179, 249].

4.4.2.2 Üretrografi

Retrograd üretrografi (RUG), erkek üretral yaralanmasının [179, 254] erken değerlendirilmesinde standarttır ve meatus kapatılırken 20-30 mL kontrast madde enjekte edilerek gerçekleştirilir. Filmler 30° oblik konumda çekilmelidir. Pelvis kırığı pozisyona engel olmadığı sürece görüntü 30 derece oblik pozisyonda alınmalıdır[246]. Stabil olmayan bir hastada, RUG hasta stabilize olana kadar ertelenmelidir [179, 188].

RUG sırasında üretra dışındaki herhangi bir ekstravazasyon üretral yaralanma için patognomoniktir [247]. İnkomplet rüptür için tipik bir görüntü, mesane dolmaya devam ederken meydana gelen üretral ekstravazasyon olmasıdır. Komplet bir rüptürde ise mesane dolumu olmaksızın masif ekstravazasyon mevcuttur [246]. RUG, yaralanma bölgesini (ön ve arka) güvenilir bir şekilde tanımlayabilmesine rağmen, komplet ve parsiyel rüptür arasındaki ayrım her zaman net değildir [246, 255]. Bu nedenle, RUG'a dayalı önerilen herhangi bir sınıflandırma sistemi güvenilir değildir [246, 255]. Kadınlarda kısa üretra ve vulvar ödem yeterli bir üretrografi yapılmasını neredeyse imkansız hale getirir [256].

Ertelenmiş tedaviden önce, RUG ve antegrad sistoüretrografinin kombinasyonu, üretral stenozun yerini ve uzunluğunu değerlendirmek ve mesane boynunun yeterliliğini değerlendirmek için standarttır [246].

4.4.2.3 Sistoüretroskopi

Fleksible sistoüretroskopi, akut üretral yaralanmayı teşhis etmek için değerli bir alternatiftir ve komplet ve parsiyel rüptür arasında ayrım yapabilir [254]. RUG yüksek bir yanlış negatiflik oranı ile ilişkili olduğundan şüpheli penil fraktür ile ilişkili üretral yaralanmada fleksibl sistoüretroskopi RUG'a tercih edilir [257, 258]. Kısa üretranın genellikle yeterli radyolojik görüntülemeyi engellediği kadınlarda, sistoüretroskopi ve vajinoskopi tercih edilen tanı yöntemleridir [179, 252]. Ertelenen tedaviden önce mesane boynunun yetkinliği antegrad sisto-üretrografide net değilse, suprapubik sistoskopi önerilir [246].

4.4.2.4 Ultrason ve manyetik rezonans görüntüleme

Akut fazda, suprapubik kateterin yerleştirilmesine rehberlik etmek için USG kullanılır [246]. Kompleks pelvis kırığına eşlik eden üretral yaralanmalarda, ertelenmiş tedaviden önce yapılan MRG, en uygun cerrahi stratejinin belirlenmesine yardımcı olabilecek değerli ek bilgiler sağlar [259]. Bu bilgiler, distraksiyon defektinin uzunluğu, prostat dislokasyonunun derecesi ve yanlış pasajın varlığı/yokluğu hakkında daha iyi bilgiler içerir [259].

4.4.3 ***Hastalık yönetimi***

4.4.3.1 Erkek anterior üretral yaralanmaları

4.4.3.1.1 Acil eksplorasyon ve üretral rekontrüksiyon

Penil fraktür ile ilgili yaralanmalar [260] ve yaşamı tehdit etmeyen penetran yaralanmalar [249] için endikedir. Küçük laserasyonlar basit onarım ile tamir edilebilir [234]. Geniş doku kaybı olmayan komplet rüptürler anastomotoz onarımı ile tedavi edilir. [234, 235]. Penil fraktür için acil üretral rekonstrüksiyondan sonra vakaların sadece %2'sinde üretral darlık gelişir. [260]. Daha uzun defektler veya belirgin enfeksiyon (özellikle ısırık yaraları) durumunda, üretral marsupiyalizasyon ile aşamalı bir onarım gereklidir [254]. Penetran yaralanmalar, ameliyat sırasında ve sonrasında antibiyotik tedavisi gerektirir [261].

Künt yaralanmalarda acil üretroplasti de uygulanıyor. Acil üretroplasti ile tedavi edilen hastaların uzun dönem sonuçları (patens oranı, potens oranı), başlangıçta suprapubik diversiyon ve ardından gecikmiş üretroplasti ile tedavi edilenlere benzerdir [262]. Acil üretroplastinin temel avantajı, bu stratejinin spontan işeme süresini iki ila altı aydan ortalama üç haftaya kadar önemli ölçüde azaltmasıdır [262, 263]. Acil üretroplasti sırasında spongiozal kontüzyon ve hematom olması nedeniyle, operasyon teknik olarak daha zorlu hale gelmektedir; bu nedenle acil üretroplasti uzman bir üretral cerrah tarafından yapılmalıdır [263].

Penil protez takılması sırasında distal üretranın perforasyonu durumunda bir kateter üzerinden onarılmalıdır; bu durumda ilk prosedürden vazgeçilmelidir [264].

4.4.3.1.2 Üriner diversiyon

Künt anterior üretral yaralanmalar spongiosal kontüzyon ile ilişkilidir. Akut fazda üretral debridman sınırlarının değerlendirilmesi zor olabilir ve sonuç olarak sadece üriner diversiyon ile başlamak mantıklıdır [254].

Üriner diversiyon yapılırsa, terapötik seçenekler suprapubik diversiyon veya üretral katerizasyon ile endoskopik yeniden hizalama denenmesidir. [254]; hangi müdahalenin üstün olduğuna dair çelişkili kanıtlar mevcuttur [262, 263, 265]. Üriner diversiyon parsiyel rüptürler için bir-iki hafta, tam rüptürler için üç hafta sürdürülür [254, 265]. Çinde yapılmış 49 çalışmanın (1.015 hasta) derlemesinde, künt anterior yaralanmaların endoskopik yeniden hizalama için başarı oranı % 57 (aralık: % 0-100) olarak bildirilmiştir [262]. Başarı oranındaki geniş aralık, büyük olasılıkla, incelemede parsiyel ve komplet rüptürlerin ayrıca belirtilmemiş olmasından kaynaklanmaktadır. Komplet rüptürler için, üriner diversiyonla tek başına başarılı bir sonuç elde edilmesi olası değildir (%0-25 potens oranı) [263, 265].

Transüretral veya suprapubik üriner diversiyon, iyatrojenik veya hayatı tehdit eden penetran yaralanmalar için tedavi seçenekleridir [249, 266]. Minör iyatrojenik üretral yaralanmalar ve üretral kontüzyonlar üriner diversiyon gerektirmez [3].

4.4.3.2 Erkek posterior üretral yaralanmaları

4.4.3.2.1 Acil servis yönetimi

Bu yaralanmalar genellikle diğer ciddi yaralanmalarla ilişkili olduğundan, yaşamı tehdit eden yaralanmaların resüsitasyonu ve acil tedavisi mutlak önceliğe sahiptir [246]. Özellikle penetran yaralanmalarda acil ekspolarasyon gerektiren ek yaralanma olasılığı çok yüksektir [188, 267]. Üretral yaralanmanın tedavisi için aciliyet yoktur ve travmadan sonraki ilk saatlerde üriner diversiyon gerekli değildir [247]; Bununla birlikte, aşağıdakiler durumlarda erken üriner diversiyon tercih edilir:

- hemodinamik ve renal fonsiyonun değerli bir göstergesi olan idrar çıkışını monitorize etmek için
- bilinçli hastada semptomatik retansiyonu tedavi etmek
- idrar ekstravasyonunun minimize ederek enfeksiyon ve fibrozisi azaltmak [246].

Acil durumlarda suprapubik kateter takılması kabul edilen bir uygulamadır [247, 267]. Bununla birlikte, eşlik eden mesane yaralanması olan, pelvik hematom nedeniyle mesanenin yer değiştirdiği veya hemodinamik şok nedeniyle idrar çıkış azlığına bağlı mesane dolumunun yetersiz olduğu durumlarda suprapubik kateter uygulaması kolay değildir. Böyle durumlarda deneyimli bir uzman tarafından üretral kateter takılması denenebilir. Nazikçe üretral kateter takılmasının herhangi bir ek hasar oluşturması pek olası değildir [246]. Herhangi bir zorluk yaşanırsa, USG rehberliğinde veya doğrudan görüş altında bir suprapubik kateter yerleştirilmelidir , örneğin ilişkili yaralanmalar için yapılan laparotomi sırasında [246]. Pelvis kırığını stabilize etmek için internal fiksasyon uygulanan hastalarda suprapubik kateter yerleştirilmesi enfeksiyoz komplikasyon riskini artırmaz [268]. Bu nedenle, suprapubik kateter yerleştirilmesinin ortopedik materyallerin enfeksiyonu ve ardından eksplantasyon riskini artıracağı iddiası doğrulanmamaktadır [268].

4.4.3.2.2 Erken üretral tedavi(yaralanma sonrsı altı haftadan kısa bir süre içinde)

Parsiyel yaralanmalarda üriner diversiyon (suprapubik veya transüretral) yeterlidir, çünkü bu yaralanmalar belirgin skar veya darlık olmadan iyileşebilir [247, 249]. Komplet yaralanmalar iyileşmez ve tek başına suprapubik diversiyon durumunda dar segment oluşumu kaçınılmazdır [247, 249]. Bu darlıktan ve uzun bir suprapubik diversiyon periyodundan ve ardından ertelenmiş üretroplastiden kaçınmak için üretral uçlar suture edilebilir(üretroplasti) veya transüretral kateter üzerinden yaklaştırılabilir (realignment).

4.4.3.2.2.1 Acil üretroplasti

Yaralanmadan sonraki 48 saat içinde yapılan üretroplasti, yaygın şişlik ve ekimozlara bağlı yetersiz vizualizasyon ve üretral hasarın derecesinin doğru bir şekilde değerlendirilememesi nedeniyle zordur ve bu durum gereksiz geniş üretral debridmanla sonuçlanabilir. Diğer bir problem ise pelvik hematoma girdikten sonraki şiddetli kanama (ortalama 3 L) riskidir [246]. Ayrıca yüksek impotans (%23), inkontinans (%14) ve darlık (%54) oranları ile 48 saat içinde üretroplasti endike değildir [246].

4.4.3.2.2.2 Erken üretroplasti

Üretroplasti, ilk yaralanmadan iki gün sonra ve altı haftaya kadar, eşlik eden yaralanmalar stabilize edilmişse, distraksiyon defekti kısaysa, perine yumuşaksa ve hastaya litotomi pozisyonunu verilebiliyorsa yapılabilir [269, 270]. Erken üretroplasti yapılması,uzun dönem suprapupik diversiyona bağlı komplikasyonları ve hastaların konforsuz durumunu önler [269, 270]. Sonuçlar (komplikasyonlar, striktür nüksü, inkontinans ve impotans) geciktirilmiş üretroplastiye eşdeğer olduğu için [270-272], yukarıda belirtilen kriterleri karşılayan hastalar için erken üretroplasti bir seçenek olabilir.

Mesane boynunda ve prostatik üretradaki laserasyonlar (künt veya penetran) spesifik oluşumlardır: asla kendiliğinden iyileşmezler, lokal kavitasyona neden olurlar (bir enfeksiyon kaynağı olarak) ve intrinsik sfinkter mekanizmasını bozarlar. (üriner inkontinans riskinde artış ile) [248]. Mümkün olan en kısa sürede yeniden onarılmaıdırlar. [249, 255, 267]. Prostatta ciddi lezyonları olan penetran yaralanmalar için prostatektomi (mesane boynu koruyucu) yapılmalıdır [267].

4.4.3.2.2.3 Erken yeniden hizalama

Stabil bir hasta başka bir nedenle ameliyat olacaksa veya eşlik eden yaralanma yoksa bağımsız bir prosedür olarak yapılabilir [188, 273]. Parsiyel bir yaralanmada, yeniden hizalama ve transüretral kateterizasyon, çevre dokulara idrarın ekstravazasyonunu önler ve böylece inflamatuar yanıtı azaltır. Komplet yaralanmalarda, yeniden hizalamanın amacı, bir darlığı önlemek yerine ciddi distraksiyon yaralanmalarını düzeltmektir [249, 274].].

Yeniden hizalama açık veya endoskopik bir teknikle yapılabilir [274, 275]. Açık teknik, daha uzun operasyon süreleri, daha fazla kan kaybı ve daha uzun hastanede kalış süreleri ile ilişkilidir; bu nedenle artık endoskopik yöntem tercih edilmektedir [262]. Fleksible/rijit sistoskop ve biplanar floroskopi kullanılarak görsel kontrol altında mesaneye bir kılavuz tel yerleştirilir, bunun üzerinden de bir kateter yerleştirilir. Gerekli durumlarda birisi mesaneden antegrad, diğeri üretradan retrograde ilerletilen iki sistoskop kullanılabilir [246].

Kataterizasyon süresi parsiyel rüptürlerde 3 hafta, komplet rüptürlerde ise 6 haftadır, katater alındıktan sonra voiding üretrografi yapılmalıdır. Mesane boynunda sfinkter mekanizmasına zarar verebileceği için balon katater traksiyonundan kaçınılması önemlidir.

Modern endoskopik yeniden hizalama prosedürleriyle, suprapubik diversiyon ile %89-94 [275, 276] olan darlık oranı %44-49 [274, 275]'a düşürülmüştür. Erken yeniden hizalamanın üriner inkontinans (%4,7-5,8) veya erektil disfonksiyon (%16,7-20,5) riskini artırdığına dair hiçbir kanıt yoktur [275, 276].

Erken yeniden hizalama yaklaşımının bir başka potansiyel faydası, bir darlık oluşursa daha kısa olması ve dolayısıyla tedavisinin daha kolay olmasıdır. Yeniden hizalamayı takiben kısa, obliteratif olmayan darlıklar için doğrudan internal üretrotomi yapılabilir. Endoskopik üretral yeniden hizalamadan sonra darlıkların yaklaşık %50'si endoskopik olarak tedavi edilebilir [274]. Bununla birlikte, darlık oluşumu durumunda tekrarlayan endoskopik prosedürler, kesin iyileşme süresini geciktirebilir ve advers olayların (yanlış pasaj, apse oluşumu) insidansını artırabilir [277, 278]. Bunun ışığında, başarısız yeniden hizalama sonrasında tekrarlayan endoskopik tedaviler önerilmez; bunun yerine üretroplasti yapılmalıdır.

Koraitim ve ark., erken (açık) yaklaştırmadan sonra daha kısa bir darlık uzunluğu olduğunu ve bunun bir sonucu olarak üretroplasti sırasında gerilimsiz bir anastomoz sağlamak için karmaşık manevralara daha az ihtiyaç duyulduğunu bulmuştur [279]. Öte yandan, Tausch ve ark., suprapubik diversiyona kıyasla başarısız endoskopik yeniden yaklaştırma sonrasında, eşit darlık uzunluğu ve üretroplastinin daha kolay olmadığını bildirmiştir [277]. Önerilen fayda,, bu nedenle oldukça tartışmalıdır. Ayrıca, başarısız erken yeniden yaklaştırmanın definitif üretroplastinin başarısını tehlikeye atıp atmadığı konusunda çelişkili kanıtlar vardır [246].

İnkontinans, impotans ve yeniden darlık oranlarındaki seriler arasındaki farklılıklar, hasta seçimindeki farklılıklar (ağır ve daha az şiddetli travma), parsiyel ve komplet rüptürlerin bir arada değerlendirilmesi ve takip süresindeki farklılıklar ile açıklanabilir. Ayrıca bu farklılıklar, özellikle üretroplasti olmak üzere diğer tekniklerle karşılaştırmayı zorlaştırmaktadır [179, 274].

4.4.3.2.3 Ertelenmiş yönetim (yaralanmadan sonraki üç aydan daha uzun süre)

Standart tedavi ertelenmiş üretroplasti olmaya devam etmektedir [13, 14]. Üç aylık suprapubik diversiyon ile tedavi edilen komplet bir rüptür durumunda, posterior üretranın obliterasyonu neredeyse kaçınılmazdır [247]. Komplet bir obliterasyonun endoskopik tedavisi başarılı değildir [246]. En az üç aylık suprapubik diversiyondan sonra, pelvik hematom neredeyse her zaman çözülür, prostat daha normal bir pozisyona iner, skar dokusu stabilize olur [269] ve hasta klinik olarak stabildir ve litotomi pozisyonuna alınabilir. [254, 269]. Eşlik eden yaşamı tehdit eden yaralanmalar, penetran membranöz üretral yaralanmaların erken tedavisini sıklıkla engellemektedir. Bu durumlarda, gecikmiş üretroplasti ile suprapubik diversiyon da önerilir [17, 25, 26]. Perineal anastomoz onarımı tercih edilen cerrahi tekniktir, ancak nadir görülen eşlik eden mesane boynu yaralanması veya rektoüretral fistül vakalarında kombine bir abdominoperineal yaklaşım gereklidir [280].

Ertelenmiş üretroplasti için genel başarı oranı %86'dır [246]. Ertelenmiş üretroplasti, erektil işlevi önemli ölçüde etkilemez [281]. Gecikmiş üretroplastiden sonra hastaların küçük bir kısmı (< %7) yeni gelişen erektil disfonksiyon bildirse de, diğerlerinde (%6-20) gecikmiş üretroplastiden sonra erektil disfonksiyon düzelir [246]. Ertelenmiş üretroplastide inkontinans nadirdir (yaklaşık %5) ve genellikle mesane boynunun yetersizliğinden kaynaklanır [246]. Cinsel işlevin değerlendirilmesi ve definitif tedaviye (örn. penil protez) ilişkin karar, bu süre içinde potens potansiyel olarak geri dönebileceği için travmadan iki yıl sonra yapılmalıdır [255, 282].

4.4.3.2.4 Iyatrojenik posterior yaralanmalar

Transanal total mezorektal eksizyon sırasında meydana gelen üretral defektler küçük bir vaka serisinde (n=32) transperineal yaklaşımla direkt sütürüze edilerek onarıldı. Doğrudan onarıma rağmen, %26'sında üretra darlığı, üretral ayrılma, rekto-üretral fistül ve rekto-perineal fistül gibi komplikasyonlar gelişti. Diğer stratejiler hakkında hiçbir kanıt mevcut değildir [251].

4.4.3.3 Kadın üretra yaralanmaları

Kadınlarda pelvis kırığına eşlik eden üretral yaralanmaların acil servis yönetimi erkeklerle aynıdır (bölüm 4.4.3.2.1); ancak, sonraki yönetim farklıdır. Tedavi seçenekleri şunlardır [252]:

- **Erken yeniden hizalama:** Yüksek striktür ve fistül oranı ile ilişkilidir.
- **Erken onarım (yedi günden az veya daha az):** Komplikasyon oranı erken onarımda en düşüktür; bu nedenle, hasta hemodinamik olarak stabil olduğunda bu strateji tercih edilir [249, 252].
- **Gecikmiş onarım (yedi günden fazla):** Gecikmiş onarım genellikle yüksek üriner inkontinans ve vajinal stenoz riskiyle birlikte karmaşık abdominal veya kombine abdominal-vajinal rekonstrüksiyon gerektirir.

Erken onarım için yaklaşım (vajinal, abdominal veya kombine), yaralanmanın konumuna bağlıdır [252]. Proksimal ve orta üretral yaralanmalar, üretral uçların veya laserasyonun primer sütürizasyonu ile sırasıyla retropubik ve transvajinal yolları kullanarak, acil eksplorasyon ve primer onarım gerektirir. Eşlik eden vajinal yırtıklar aynı anda transvajinal olarak onarılır (çift kat kapama). Distal üretra yaralanmaları, sfinkter mekanizmasını bozmadıkları için hipospadiyak bırakılabilir, ancak eşlik eden bir vajinal laserasyon kapatılmalıdır [179, 256]. Sentetik sub-üretral sting yerleştirme sırasında üretral yaralanma olması durumunda, sting yerleştirmeden vazgeçilerek derhal onarım yapılmalıdır [253].

Tablo 4.4.1: Kadınlarda PFUI'ler için farklı tedavi stratejileri için komplikasyon oranları [252]

Onarım türü	Striktür (%)	Fistül (%)	İnkontinans (%)	Vajinal stenoz (%)	Kalıcı üriner diversiyon ihtiyacı (%)
Erken	59	13	0	0	0
Early onarım	3	6	9	0	3
Gecikmeli onarım	3	4	31	4	7

4.4.4 Üretral travmanın değerlendirilmesi ve yönetimi için kanıt ve önerilerin özeti

Kanıt özeti	KD
Üretral kateterizasyonla ilgili personel için üriner kateter yerleştirme konusunda eğitim programlarının uygulanması, kateterle ilgili komplikasyon oranını önemli ölçüde azaltır.	2b
Erkeklerde üretral yaralanma, retrograde üretrografi sırasında kontrast maddenin ekstravazasyonu veya sistoüretroskopi sırasında mukozal laserasyon olarak saptanır.	3
Kadınlarda üretra yaralanmalarında işeme sistoüretrografisi, sistoüretroskopiye göre %50 olguda tanının atlanmasına neden olabilir.	3
İyatrojenik yaralanmalarda transüretral veya suprapubik üriner diversiyon tedavi seçenekleridir.	3
Üriner diversiyon (suprapubik veya transüretral kateter) ile, parsiyel künt anterior üretral rüptürlerden sonra üretral luminal rekanalizasyon meydana gelebilir.	3
Komplet künt anterior üretral rüptürlerin tek başına üriner diversiyon ile tedavi edilmesi pek olası değildir, oysa acil üretroplasti gecikmiş üretroplasti ile karşılaştırıldığında eşit bir başarı oranına sahiptir. Acil üretroplastinin ana avantajı, spontan işeme süresini azaltmaktır.	3
PFUI'ler yaşamı tehdit eden yaralanmalarla ilişkiliyse, üretral yönetimin önceliği yoktur ve başlangıçta üretral veya suprapubik kateterizasyon ile üriner diversiyon yeterlidir..	3
Erken endoskopik yeniden hizalama ile erektil disfonksiyon ve idrar kaçırma riski artmadan, darlık riski %44-49 azaltılabilir.	3
Başarısız yeniden hizalama sonrası tekrar tekrar yapılan endoskopik girişimler iyileşmeyi geciktirir ve komplikasyon oranını artırır.	3
Parsiyel posterior yaralanmalarda üriner diversiyon (suprapupik veya transüretral) yeterlidir çünkü bu tür hasarlar kendiliğinden düzelebilrir.	3
Erkeklerde pelvik frakturlerle birlikte olan üretra yaralanmalarında çok erken üretroplasti (< 48 saat), geç üretroplasti ile karşılaştırıldığında daha yüksek kanama, striktür, inkontinans ve impotans oranları ile ilişkilidir.	3
Pelvik kırıklarla birlikte üretra yaralanması olan şeçilmiş erkek hastalarda erken üretroplasti (iki gün ila altı hafta), geç üretroplasti ile karşılaştırıldığında benzer darlık, inkontinans ve impotans oranları ile ilişkilidir.	3
Erkeklerde pelvik kırıklarla birlikte üretranın tam koptuğu durumlarda suprapupik diversiyon ve geç üretroplasti %86 başarı oranına sahiptir ve idrar kaçırma ve erektil fonskiyon üzerine anlamlı bir olumsuz etkisi yoktur.	2a
Kadın PFUI'de erken onarım en düşük komplikasyon oranına sahiptir.	3

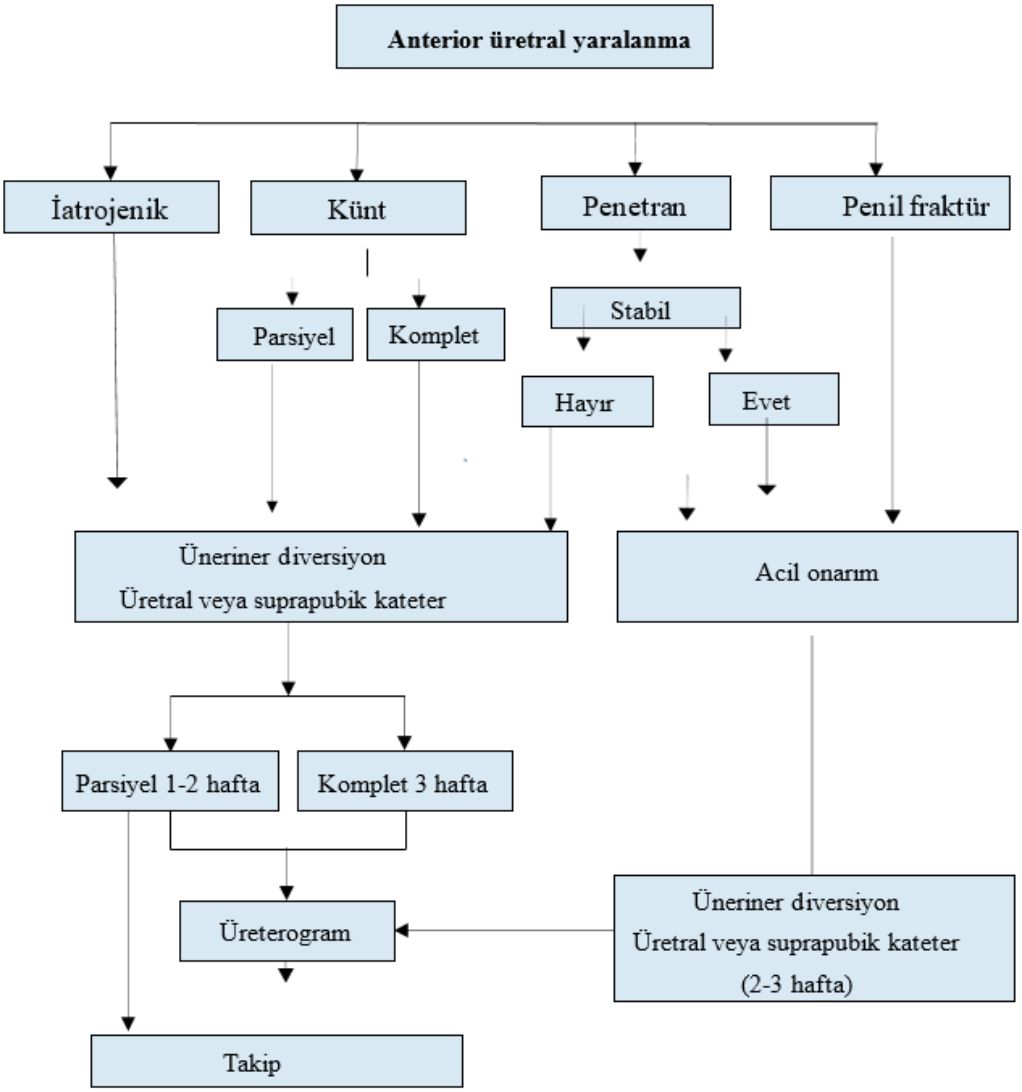
Öneriler	Öneri gücü
Travmatik kateterizasyon riskini azaltmak için uygun eğitimi sağlayın.	Güçlü
Erkek üretra yaralanmalarını flexible sistoüretrografi/ ve veya retrograde üretrografi ile değerlendirin	Güçlü
Kadın üretra yaralanmalarını sistoüretroskopi ve vajinoskopi ile değerlendirin.	Güçlü
İyatrojenik anterior üretral yaralanmaları transüretral veya suprapubik üriner diversiyon ile tedavi edin.	Güçlü

Parsiyel künt ön üretra yaralanmalarını suprapubik veya üretral kateterizasyon ile tedavi edin.	Güçlü
Deneyimli cerrah var ise komplet künt anterior üretral yaralanmalarını acil üretroplasti ile tedavi edin. Aksi takdirde suprapubik diversiyon ve ertelenmiş üretroplasti ile tedavi edin	Zayıf
Hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda pelvik kırık üretra yaralanmalarını (PFUI'ler): başlangıçta transüretral veya suprapubik kateterizasyon ile tedavi edin	Güçlü
Mümkün olduğunda erkeklerde PFUI'lerde erken endoskopik yeniden hizalama gerçekleştirin.	Zayıf
Erkek PFUI için başarısız yeniden hizalama sonrası endoskopik tedavileri tekrarlamayın.	Güçlü
Parsiyel posterior üretral yaralanmaları başlangıçta suprapubik veya transüretral kateter ile tedavi edin.	Güçlü
Erkek PFUI'lerde hemen üretroplasti (<48 saat) yapmayın.	Güçlü
Erkek PFUI'ler için komplet hasarda seçilmiş hastalarda (stabil, kısa aralık, yumuşak perine, litotomi pozisyonu mümkün) erken üretroplasti (iki gün ila altı hafta) gerçekleştirin.	Zayıf
Komplet posterior üretra hasarı olan erkek PFUI'lerini, suprapubik diversiyon ve ertelenmiş üretroplasti (en az 3 ay) ile tedavi edin.	Güçlü
Kadın PFUI'ler için erken onarım (yedi gün içinde) gerçekleştirin (ertelenmiş onarım veya erken yeniden hizalama yapılmaz).	Güçlü

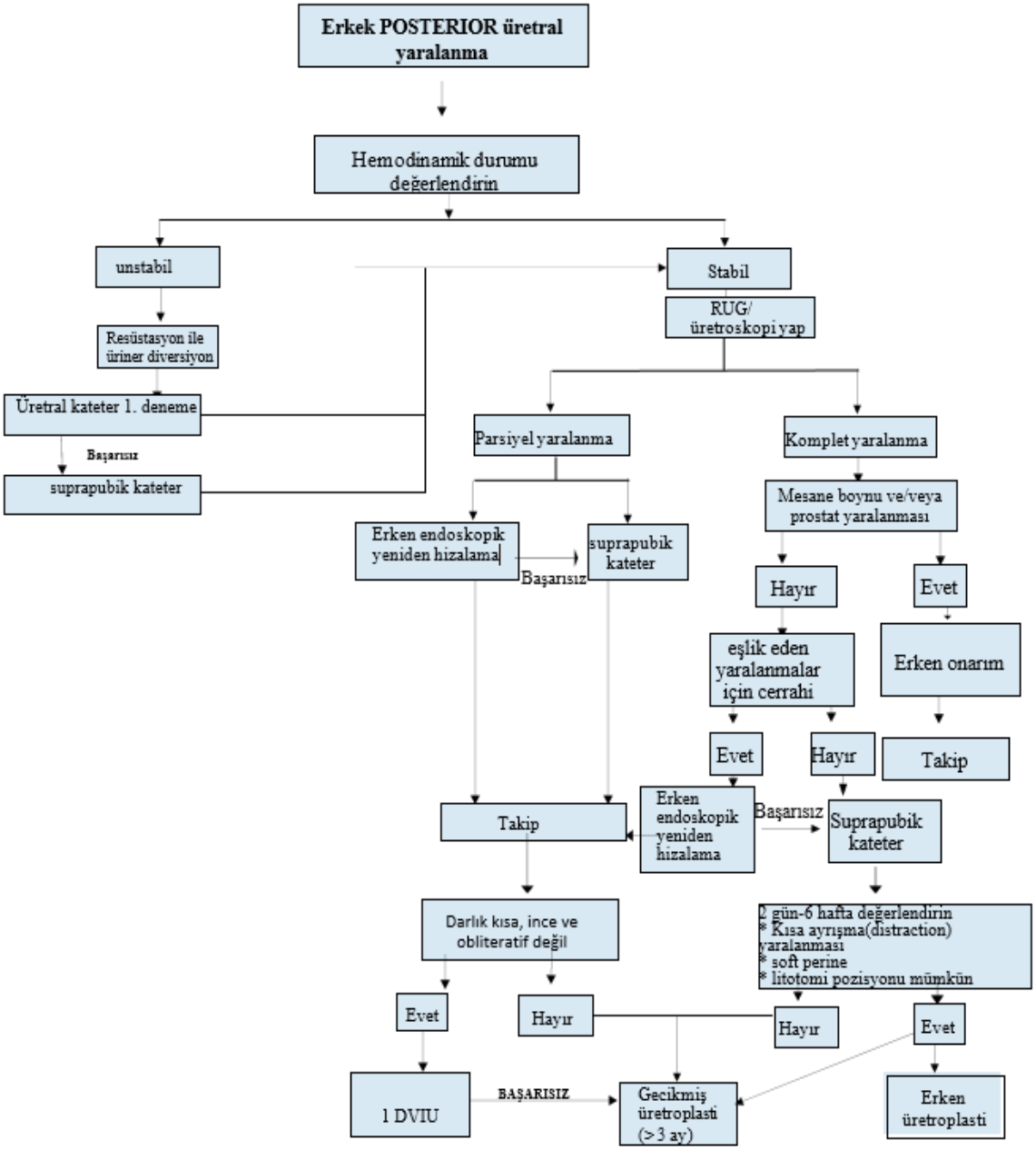
4.4.5 ***Tedavi algoritmaları***

Erkeklerde ön ve arka üretra yaralanmalarının tedavisi

Şekil 4.4.1: Erkeklerde anterior üretral yaralanmaların yönetimi



Şekil 4.4.2: Erkeklerde posterior üretra yaralanmalarının tedavisi



RUG = retrograd üretrografi; DVIU = direkt görsel internal üretrotomi.

4.5 Genital travma

4.5.1 Epidemiyoloji, etiyoloji ve patofizyoloji

Tüm ürolojik yaralanmaların %33-66'sı dış genital organları içermektedir [283]. Genital travma erkeklerde, özellikle 15 ila 40 yaşları arasında kadınlara göre çok daha yaygındır. Bunun nedeni anatomik farklılıklar, artan trafik kazaları sıklığı ve fiziksel sporlar, savaş ve suç olaylarında daha fazla yer almalarıdır. [284]. Künt travma sonrası komşu organlarda (mesane, üretra, vajina, rektum ve bağırsak) eş zamanlı yaralanma riski kadınlarda erkeklere göre daha yüksektir.

Genital travma genellikle künt yaralanmalardan kaynaklanır (%80). Erkeklerde, künt genital travma sıklıkla tek taraflı olarak meydana gelir ve yaklaşık %1'i bilateral skrotal veya testis yaralanmaları olarak karşımıza çıkar [285]. Koruyucu ekipmanların kullanılmadığı her türlü temas sporu genital travma ile ilişkilendirilebilir. Arazi bisikleti, motorsiklet (özellikle belirgin benzin deposuna sahip motosikletlerde), ragbi, futbol ve hokey, künt testis travması ile ilişkili aktivitelerdir [286-289]. Penetran yaralanmalara en yaygın olarak ateşli silahlar neden olur (%75.8) ve çoğunluğu cerrahi müdahale gerektirir [290, 291].

Cinsel ilişki sırasında yaşanan kazalar da genital travmaya neden olabilir; en çok genç yaştaki erkekler etkilenir. Başlıca patolojiler penil fraktür, strangülasyon, nekroz ve çeşitli cinsel uygulamalardan kaynaklanan çeşitli yaralanmalardır [292, 293].

Künt penil travmanın en önemli prezentasyonu penil fraktürdür. En sık görülen nedenler sırasıyla %46, %21, %18 ve %8.2 oranlarıyla cinsel ilişki, zorlu fleksiyon (taqaandan), mastürbasyon ve yuvarlanmadır [294]. Ayrıca penil fraktürü olan hastaların önemli çoğunluğunda madde kullanımı olduğu bildirilmiştir [295]. Olağan yaralanma mekanizması, erekte penisin vajinadan çıkıp simfizis pubis veya perineye çarpmasıdır. Vakaların yüzde altmışı, rızaya dayalı ilişki sırasında meydana gelir [296], belirli pozisyonlarda penil fraktür olasılığı daha yüksektir [297]. Penil fraktüre, kavernozal tunika albuginea rüptürü neden olur ve %10-22'sinde cilt altı hematom ve korpus spongiozum veya üretra lezyonları görülebilir. [298-300]. Cinsel istismardan sonra genital yaralanma yaygındır (%42).

Hayvan ısırıkları yaygın olmasına rağmen, dış genital bölgeye zarar veren ısırıklar nadirdir. Yaralar genellikle küçüktür, ancak yara yeri enfeksiyonu riski vardır.

Dış genital bölgede ateşli silah yaralanmaları nispeten nadirdir ve genellikle hayati tehlike oluşturmaz; ancak, yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilirler. Tüm penetran genitoüriner lezyonların yaklaşık %40-60'ı dış genital organları içerir [302, 303], bunların %35'i ateşli silah yaralanmalarıdır [285]. Bir dizi savaş yaralanmasında, çoğunluğuna el yapımı patlayıcı cihazlar ve diğer patlayıcı savaş gereçleri neden olurken, daha az sayıda yaralanma ateşli silah yaralanmalarından kaynaklanmıştır [304]. Hem erkek hem de kadınlarda penetran yaralanmalar hastaların %70'inde birden fazla organı etkiler. Erkeklerde, penetran skrotal yaralanmalar vakaların %30'unda her iki testisi de etkilerken, künt yaralanmalarda bu oran %1'dir [285, 305]. Psikotik hastalarda ve transseksüellerde dış genital organların hasta tarafından yaralanması da bildirilmiştir [306]. Genital yanıklar tek başına nadiren görülür ve genellikle endüstriyel ateşlerden veya kimyasallardan kaynaklanır [307]. Hem erkek hem de kadın genital piercingler, beklenmedik genital travma riskini artırır [308].

Testisin travmatik disloksasyonu nadiren meydana gelir ve en sık trafik kazalarında görülür [309-312]. Vakaların %25 kadarında testislerin iki taraflı disloksasyonu bildirilmiştir [310]. Direkt künt skrotal travma vakalarının yaklaşık %50'sinde testis rüptürü saptanır. [313, 314]. Testisin alt pubik ramusa veya simfizise karşı yoğun bir şekilde sıkışması sonucu meydana gelebilir ve tunika albugineanın yırtılmasına neden olabilir. Testis rüptürünün oluşabilmesi için yaklaşık 50 kg'lık bir kuvvet gereklidir [315]. Penil avulsiyon yaralanmalarının çoğu hastanın kendisi tarafından gerçekleştirilir, ancak bazıları endüstriyel kazaların veya saldırılarnın bir sonucudur

Kadın genital sisteminin koital yaralanması, rızaya dayalı cinsel ilişki sırasında meydana gelebilir. Kadınlarda tüm genital yaralanmaların %35 kadarı ilk cinsel temas sırasında meydana gelmektedir. En sık rastlanan yaralanmalar laserasyonlardır [316]. Vulvada künt travma nadiren bildirilir ve genellikle büyük bir hematom olarak ortaya çıkar. Vajinal doğumlardan sonra travmatik vulvar hematomların insidansı 310 doğumda 1 olarak bildirilmiştir [317]. Bir vulvar hematomun varlığı, artmış eş zamanlı vajinal, pelvik veya abdominal yaralanma riskiyle yakından ilişkilidir [318, 319]. Vulva ve vajinadaki künt yaralanmaların %30'u pelvik travma, %25'i rıza ile ilişki, %20'si cinsel saldırı ve %15'i diğer künt travmalar ile ilişkilidir [320].

4.5.2 ***Tanısal değerlendirilme***

4.5.2.1 Hasta öyküsü ve fizik muayene

Penil fraktür, ani bir çatlama veya patlama sesi, ağrı ve ani detümesans ile ilişkilidir. Büyüyen hematom nedeniyle penis şaftı lokalize olarak hızlıca şişer [233]. Buck fasyası da yırtılmışsa, kanama penil şaftın fasiyal katmanları boyunca yayılabilir ve alt karın duvarına uzanabilir. Bazen tunika yırtılması palpasyonel muayenede hissedilebilir. Daha az şiddetli penil yaralanmalar, genellikle detümesans ile ilişkili olmadığı için penil fraktürden ayırt edilebilir [294].

Testis rüptürü, ani ağrı, bulantı, kusma ve bazen bayılma ile ilişkilidir. Hemiskrotum hassas, şiş ve ekimotiktir. Testisin kendisinin palpe edilmesi zor olabilir. Kadınlarda künt vulvar veya perineal travma kanama, ağrı ve işeme sorunları ile ilişkili olabilir, genellikle mesane kateterizasyonu gerekir.

Genital travmada idrar tahlili yapılmalıdır. Makroskopik hematüri varlığında erkeklerde retrograd üretrogram çekilmesi gereklidir. Kadınlarda üretra ve mesane yaralanmasını dışlamak için fleksible veya rijit sistoskopi önerilir [318, 320]. Genital yaralanması olan ve vajinal girişte kan bulunan kadınlarda daha fazla jinekolojik incelemeye ihtiyaç vardır [318].

4.5.3 ***Görüntüleme***

Şüpheli penil fraktür vakalarında kavernozografi, USG veya kontrastlı MRI [294, 321-323] net karar verilemeyen vakalarda tunika albuginea yırtıklarını belirleyebilir [324] veya tunikanın sağlam olduğuna dair güvenli bilgi sağlayabilir. Manyetik rezonans görüntüleme, penil fraktürün tanısında US'den daha üstündür [325]. Eşlik eden üretral yaralanmadan şüpheleniliyorsa, bölüm 4.4'te belirtildiği şekilde tedavi edin.

Ultrason, testis içi ve/veya dışı hematom, testis kontüzyonu veya rüptürünü belirlemek için yapılmalıdır [314, 326-334]. Bununla birlikte, literatür, tek başına klinik muayene ile karşılaştırıldığında USG'nin kullanışlılığı konusunda çelişkilidir. Bazı çalışmalar, %98,6'ya varan özgüllükle ikna edici bulgular bildirmiştir [335]. Kontur tanımının kaybı ile birlikte testis parankiminin heterojen eko paterni, testis rüptürü için oldukça hassas ve spesifik bir radyografik bulgudur [325]. Diğer çalışmalar testis rüptürü ile hematosel arasındaki ayrım için düşük özgüllük (%78) ve duyarlılık (%28) bildirirken, doğruluk oranı da %56 kadar düşüktür. [327]. Renkli Doppler-dupleks USG, testis perfüzyonunu değerlendirmek için kullanıldığında faydalı bilgiler sağlayabilir. Skrotal USG sonuç vermezse, testis BT veya MRI yardımcı olabilir [336]; bununla birlikte, bu teknikler testis rüptürünün tespit oranlarını spesifik olarak artırmamıştır.

4.5.4 ***Hastalık yönetimi***

4.5.4.1 Hayvan ısırıkları

Lokal yara yönetimi doku hasarının derecesine bağlıdır. Antibiyotikler lokal direnç paternlerine göre reçete edilmelidir [337-339]. Kuduz enfeksiyonu olasılığı, coğrafi konum, ilgili hayvan, yaranın spesifik yapısı ve saldırı tipi (provokasyonlu/provokasyonsuz) dikkate alınarak değerlendirilmelidir. Yaşlı ve bağışıklığı baskılanmış hastalar insan kuduz immünoglobulin ve insan diploid hücre aşısı ile aşılanmalıdır [340, 341].

4.5.4.2 Insan ısırıkları

İnsan ısırığı vakalarında, yara tedavisinin yanı sıra viral hastalıklar da bulaşabileceğinden enfeksiyon düşünülmeli,maruziyet sonrası Hepatit B aşısı/immünoglobulin ve/veya immünyetmezlik virüsü (HIV) profilaksisi önerilmelidir. Daha fazla ayrıntı için, İnsan Isırığı Yaralanmalarının Yönetimine Yönelik Kılavuz İlkelere bakın [342].

4.5.4.3 Künt penil travma

Sarkık penise künt travma genellikle tunika yırtılmasına neden olmaz. Kavernozal tunika albuginea rüptürü olmaksızın cinsel ilişkiden sonra subkutan hematom cerrahi müdahale gerektirmez. Bu durumlarda, non-steroid analjezikler ve buz uygulaması önerilir [343].

4.5.4.4 Penil frakür

Flask haldeki peniste tunika albuginea yaklaşık 2 mm iken ereksiyonda anında bu kalınlık 0.25-0,5 mm'e düşer. Ve bu nedenle travmatik yaralanmaya karşı daha savunmasızdır [335, 344]. Penil fraktür teşhisi konulduğunda, tunika albugineadaki defektin kapatılması için cerrahi müdahale önerilir; uzun vadeli sekel oranını en aza indirir ve hastanın psikolojik sağlığı üzerinde olumsuz bir etkisi yoktur [345]. Yaklaşım genellikle koronal sulkus proksimalinden ve penisin tamamen deglove edilmesini sağlayan sirküler bir kesi ile yapılır. Giderek artan bir şekilde, fraktür alanı merkezli lokal longitudinal insizyonlar veya ventral longitudinal yaklaşımlar şu anda kullanılmaktadır [257]. Penil fraktürlerin tedavisine ilişkin yeni bir sistematik derleme, acil onarımın başvurudan sonraki 24 saat içinde olması gerektiği sonucuna varmıştır [346]; ancak gecikmiş başvuru eksplorasyona engel olmamalıdır [297]. Üretral travmadan şüpheleniliyorsa ve kanıtlanmışsa, insizyondan önce yapılan fleksible sistoskopi ile lokalizasyon hakkında daha fazla bilgi elde edilebilir [233]. Tunikanın cerrahi olarak onarımı emilebilir dikişler kullanılarak yapılmalıdır.

4.5.4.5 Penetran penil travma

Penetran penil travmada, Buck fasyasının sağlam olduğu küçük yüzeysel yaralanmalar için ameliyatsız tedavi önerilir [302]. Daha önemli penetran penil yaralanmalarda, nekrotik dokunun cerrahi olarak eksplorasyonu ve debridmanı önerilir. Geniş penil yaralanmalarda bile, hasarlı dokuların primer olarak düzenlenmesi (anatomik yapının sağlanması), güçlü penil kan akımı sayesinde kabul edilebilir bir iyileşme sağlayabilir. [306]

Tedavi ilkeleri, cansız dokuların mümkün olduğu kadar canlı dokuyu koruyarak debridmanı, hemostaz, seçilmiş vakalarda üriner diversiyon ve yabancı cisimlerin çıkarılmasıdır. Canlılığı şüpheli dokular sonraki kesin cerrahi için bırakılabilir. Gecikmiş bir onarım gerekiyorsa, yaralanmanın tipine ve doku hasarının boyutuna bağlı olarak, genellikle travma meydana geldikten dört ila altı hafta sonra gerçekleştirilir.

Cerrahi yaklaşım, yaralanmanın yerine ve boyutuna bağlıdır, ancak subkoronal insizyon ile penisin deglove edilmesi genellikle iyi bir görüş sağlar. Başlangıçta, tunika albuginea'daki bir defekt, bol irrigasyondan sonra kapatılmalıdır. Çok fazla doku kaybı varsa, defekt ya hemen ya da ileri bir dönemde bir greft (otolog safen ven ya da ksenografttan) ile onarılabilir.

Penis cildindeki yüksek elastisite sayesinde penis şaftındaki cilt defektlerinin pek çoğu primer olarak kapatılabilmektedir; bununla birlikte, ciddi cilt kaybı olan geniş yaralanmalarda tedavi daha zordur. Travma sonrası rekonstrüksiyon için seçilen dokunun defekti iyi bir şekilde kapatması ve rekonstrüksiyon için uygun olması gerekir. Split-thickness cilt grefti, iyi bir kapatma, tekrarlanabilir ve dayanıklı güvenilir bir yaklaşım sağlar. Bununla birlikte split-thickness cilt greftler, full-thickness greftlerden daha fazla kontrakte olur ve bunların penil şaft üzerinde kullanımı minimumda tutulmalıdır. Kontraksiyon riskini azaltmak için en az 0,4 mm kalınlığında deri greftleri kullanılmalıdır [306]. Penis şaftı üzerine full-thickness deri grefti, daha az

kontrakte olmaları daha iyi kozmetik görünüm ve cinsel ilişki anındaki travmaya dirençli olmaları sebebiyle daha çok önerilmektedir [343]. Donör bölge karın, kalça, uyluk veya aksilladan alınabilir ve cerrahın tercihine ve yaralanma şekline göre seçilir. Daha derin dokuların yoğun tahribatı durumunda veya daha sonra protez yerleştirilmesi düşünülüyorsa, güvenli vasküler beslemesi olan cilt flepleri kullanılabilir.

4.5.4.6 Penil avulsiyon yaralanmaları ve ampütasyon

Akut tedavi, hastanın resüsitasyonunu ve çok fazla hasar görmemişse ve kurtarılabilirse penisin cerrahi olarak yeniden implantasyonuna hazırlanmayı içerir. Tüm hastalar için cerrahi yeniden implantasyon düşünülmeli ve ampütasyondan sonraki 24 saat içinde gerçekleştirilmelidir [347].

Kesilen penis steril serum fizyolojik ile yıkanmalı, serum fizyolojik ile ıslatılmış steril spanç ile sarılmalı, steril bir torbaya konulmalı ve buzlu suya batırılmalıdır. Penis buzla doğrudan temas etmemelidir. Aşırı kan kaybını önlemek için penis güdüğü çevresine basınçlı bir pansuman veya turnike yerleştirilmelidir. Reimplatasyon, mikrocerrahi olmayan bir yolla yapılabilir, ancak ameliyat sonrası daha yüksek üretral darlık oranlarına ve daha fazla duyu kaybı gibi sorunlara neden olur [348]. Mikroskobik cerrahide önce korpus kavernozum ve üretra hizalanır ve onarılır. Daha sonra dorsal penil arterler, dorsal ven ve dorsal sinirler anastomoz edilir. Kavernozal arterler genellikle anastomoz yapılamayacak kadar küçüktür. Fasya ve cilt katmanlar halinde kapatılır ve hem üretral hem de suprapubik kateter yerleştirilir [349].

Kesilen penis bulunamıyorsa veya re-implantasyon uygun değilse, parsiyel penektomide olduğu gibi güdük kapatılmalıdır. Daha sonra penisi uzatmak için rekonstrüksiyon uygulanabilir (örneğin, asıcı bağ kesilmesi ve V-Y plasti, bölünmüş kalınlıkta deri grefti ile psödo-glans oluşumu, vb.). Gecikmiş bir majör rekonstrüktif prosedür, yani falloplasti (radyal arter veya pubik), bazen çok küçük veya işlevsiz bir penil güdük kalan yaralanmalar için gereklidir [347].

4.5.4.7 Testiküler dislokasyon

Testisin epifasyal yer değiştirmesi ile cilt altı dislokasyonu veya internal dislokasyonu olabilir. İkincisinde, testis süperfasyal eksternal inguinal ring, inguinal kanal veya abdominal kaviteye yer değiştirir. Testisin travmatik dislokasyonu manuel olarak skrotuma indirilerek veya sekonder orşiopeksi ile düzeltilmelidir. Öncelikle manuel olarak skrotuma indirilemiyorsa , acil orşiopeksi endikedir.

4.5.4.8 Hematosel

Kontralateral testis boyutunun üç katından daha küçük hematosellerde konservatif tedavi önerilir [350]. Büyük hematosellerde, konservatif izlendiğinde çoğunlukla geç cerrahi(üç günden sonra) gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Büyük hematoselleri olan hastalarda, testis rüptürü olmasa bile erken cerrahi geçiren hastalara göre daha yüksek orşiektomi oranı vardır [285, 306, 313, 351, 352]. Erken cerrahi ile %90 dan fazla olguda testis korunmuş, gecikmiş cerrahi gerektiren olgular ise %45-55 oranından orşiektomi ile sonlanmıştır [313]. Ek olarak, konservatif yönetim, uzun süreli hastanede kalışla da ilişkilidir. Bu nedenle büyük hematoseller, testis kontüzyonu veya rüptürü olup olmadığına bakılmaksızın cerrahi olarak tedavi edilmelidir. En azından, hastanın rahatsızlığını gidermek ve iyileşmeyi hızlandırmak için hematom tunika vajinalis kesesinden boşaltılmalıdır.

4.5.4.9 Testiküler rüptür

Görüntüleme çalışmalarıyla testis rüptürünü kesin olarak dışlanamadığında şüpheli hastalarda cerrahi eksplorasyon önemlidir. Bu yaklaşım, kan pıhtılarının ve hematomun boşaltılmasıyla birlikte eksplorasyonu, nekrotik testis tübüllerinin eksizyonunu ve genellikle 3.0 emilebilir sütürlerle tunika albugineanın kapatılmasını içerir.

4.5.4.10 Penetran skrotal travma

Skrotumun penetran yaralanmaları, canlı olmayan dokunun debridmanı ile cerrahi eksplorasyon gerektirir. Yaralanmanın boyutuna bağlı olarak, genellikle testis ve skrotumun primer rekonstrüksiyonu yapılabilir. Spermatik kordun komplet hasarı söz konusuysa, cerrahi olarak mümkünse vazo-vazostomi yapılmadan Realignment (yeniden hizalama) düşünülebilir [353]. Aşamalı sekonder mikrocerrahi vazo-vazostomi, rehabilitasyondan sonra yapılabilir, ancak sadece birkaç vaka bildirilmiştir [353]. Tunika albugineada aşırı destrüksiyon varsa testisin kapatılması için serbest tunika vajinalis flebi mobilizasyonu yapılabilir. Hasta stabil değilse veya rekonstrüksiyon yapılamıyorsa orşiektomi endikedir. Bu yaklaşımı destekleyecek veriler eksik olsa da, skrotal penetran travmadan sonra profilaktik antibiyotikler önerilir.

Geniş skrotal cilt laserasyonu, cildin kapatılması için cerrahi müdahale gerektirir. Skrotumun elastikiyeti nedeniyle, lasere cilt skrotuma çok az bağlantılı olsa bile çoğu defekt primer olarak kapatılabilir [306]. Kapsamlı ilk yara debridmanı ve yıkama ile lokal yara yönetimi, skrotal iyileşme için önemlidir. Geniş genital doku kaybı durumunda, örn. el yapımı patlayıcı madde yaralanması, karmaşık ve aşamalı rekonstrüktif cerrahi prosedürler sıklıkla gereklidir [304].

Tablo 4.5.1: Penil fraktür ve testis travması için önemli noktaların özeti

Önemli noktaların özeti:
Penil fraktürü
Penil fraktür büyük çoğunlukta cinsel ilişki anında ya da mastürbasyon ve zorlu fleksiyon ile oluşmaktadır.
Penil frakür, ani bir çatlama veya patlama sesi, ağrı, ani detümesans ve lokal şişlik ile ilişkilidir.
Manyetik rezonans görüntüleme penil fraktürün tanısında diğer tüm görüntüleme tekniklerinden üstündür.
Penil fraktürün tedavisi, cerrahi müdahale ile tunika albuginea defektinin kapatılmasıdır.
Testiküler travma
Künt testis yaralanması çoğunlukla testisin inferior pubik ramus veya simfizis arasında şıkışması ile gerçekleşir.
Testis rüptürü anından, ani ağrı, bulantı, kusma ile beraber bayılma da görülebilir.
Skrotal ultrasongrafi, testis travmasının tanısında tercih edilen görüntüleme yöntemidir.
Testis rüptürü olguları ve şüpheli olgular cerrahi olarak eksplore edilirse canlı testis dokusu kurtarılabilir.

4.5.5 ***Komplikasyonlar***

Psikolojik etkiler, erektil disfonksiyon, üretral darlık ve infertilite dahil olmak üzere genital travmadan kaynaklanan komplikasyon olasılığı yüksektir. Penis fraktür öyküsü olan hastalarda ameliyat sonrası komplikasyonlar vakaların %20'sine kadar bildirilmiş, ameliyat sonrası plak veya nodül gelişimi, ameliyat sonrası eğrilik oluşumu ve erektil disfonksiyon sırasıyla hastaların %13.9, %2.8 ve %1.9'unda meydana gelmektedir. [294]. Ameliyat sonrası erektil disfonksiyon, > 50 yaş ve bilateral korporal tutulumu olan hastalarda daha sık görülür [354]. Cİlt nekrozu nadirdir [297]. Penil fraktürün konservatif tedavisi, penil apse, gözden kaçan üretral hasar, penil kurvatür ve gecikmiş cerrahi müdahale gerektiren kalıcı hematom gibi komplikasyonları artırır [355]. Konservatif tedaviden sonraki geç komplikasyonlar, %35'inde fibrozis ve açılanmalar, %62'ye varan oranlarda impotanstır. [296,356].

Penetran travma sonrası testis onarımı yapılan hastaların %8'inde ameliyat sonrası komplikasyonlar bildirilmiştir [302]. Dış genital ateşli silah yaralarının iyi yönetimine ve düzenli takibine rağmen, bu tür yaralarda erektil disfonksiyon, üretral darlık ve infertilite gibi komplikasyon olasılığı yüksektir. Gecikmiş komplikasyonlar arasında kronik ağrı ve testis atrofisi bulunur. Başlangıçta ameliyatsız olarak tedavi edilen hematosellerde, enfeksiyon veya aşırı ağrı gelişirse, sonunda cerrahi müdahaleye ihtiyaç duyulabilir. Genital yaralanmalar nadiren yaşamı tehdit eder, ancak infertilite ve testosteron üretimi, akut sorunlar çözüldüğünde genellikle erkek travma hastasının başlıca endişesi haline gelir [357].].

4.5.6 ***Takip***

Genital travmalı hastalarda izlem geç komplikasyonların tanı ve tedavisine odaklanmalıdır. Erektil disfonksiyon, üretra darlığı ve infertilitenin değerlendirilmesi temel sorunlardır. [300, 358].

4.5.3 Genital travmanın değerlendirilmesi ve yönetimi için kanıt ve önerilerin özeti.

Kanıt özeti	**KD**
Penil fraktürle birlikte üretra yaralanması özellikli onarım gerektirir.	3
Ultrasonografik görüntüleme ile intra ve/veya ekstra testiküler kanama,testiküler kontüzyon veya testiküler parçalanma (tunika albuginea bütünlüğünde bozulma ve parankim ekojenitesindeki heterojenite görülmesi yüksek sensitif ve spesifik bir bulgu) tanımlanabilir.	3
Penil fraktürün cerrahi onarımı ile uzun dönemde fonksiyonel ve psikolojik olarak en düşük komplikasyon oranları elde edilir.	3
Testis rüptüründe veya görüntüleme ile arada kalınan olgularda cerrahi eksplorasyon ile canlı testis dokusu kurtarılabilir.	3

Öneriler	**Öneri gücü**
Penil fraktür durumunda üretral yaralanma ekarte edilmelidir.	Güçlü
Testis travmasının teşhisi için ultrason (US) yapılmalıdır.	Güçlü
Penil fraktür cerrahi olarak tunika albuginea kapatılarak onarılmalıdır.	Güçlü
Testis rüptürü olgularının hepsi ve USG'de arada kalınan olgular ekspolere edilmelidir.	Güçlü

5. REFERANSLAR

1. Radmayr, C., *et al*. EAU Guidelines on Paediatric Urology 2022. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022. ISBN 978-94-92671-16-5.
2. Martinez-Pineiro, L., *et al*. EAU Guidelines on Urethral Trauma. Eur Urol, 2010. 57: 791. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20122789/
3. Summerton, D.J., *et al*. EAU guidelines on iatrogenic trauma. Eur Urol, 2012. 62: 628. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22717550/
4. Lumen, N., *et al*. Review of the current management of lower urinary tract injuries by the EAU Trauma Guidelines Panel. Eur Urol, 2015. 67: 925. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25576009/
5. Serafetinides, E., *et al*. Review of the current management of upper urinary tract injuries by the EAU Trauma Guidelines Panel. Eur Urol, 2015. 67: 930. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25578621/
6. Guyatt, G.H., *et al*. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ, 2008. 336: 924. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18436948/
7. Guyatt, G.H., *et al*. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? BMJ, 2008. 336: 995. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18456631/
8. Phillips B, *et al*. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick March 2009. 1998. https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/
9. Guyatt, G.H., *et al*. Going from evidence to recommendations. BMJ, 2008. 336: 1049. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18467413/
10. Soreide, K. Epidemiology of major trauma. Br J Surg, 2009. 96: 697. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19526611/
11. Middleton P., *et al*. The trauma epidemic, In: Major Trauma, G.I. Smith J, Porter K., Editor. 2010, Oxford University Press.: Oxford.
12. Thornley, S., *et al*. Alcohol intake, marijuana use, and sleep deprivation on the risk of falls occurring at home among young and middle-aged adults: a case-crossover study. N Z Med J, 2014. 127: 32. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25447247/
13. Kozar, R.A., *et al.* Organ injury scaling 2018 update: Spleen, liver, and kidney. J Trauma Acute Care Surg, 2018. 85: 1119. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30462622/
14. Monstrey, S.J., *et al*. Urological trauma and severe associated injuries. Br J Urol, 1987. 60: 393. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3427315/
15. MacKenzie, E.J., *et al*. A national evaluation of the effect of trauma-center care on mortality. N Engl J Med, 2006. 354: 366. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16436768/
16. Caterson, E.J., *et al*. Boston bombings: a surgical view of lessons learned from combat casualty care and the applicability to Boston’s terrorist attack. J Craniofac Surg, 2013. 24: 1061. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23851738/
17. Feliciano D.V., *et al*. Trauma damage control, In: Trauma, F.D. Mattox KL, Moore EE, Editor. 2000, McGraw-Hill: New York.
18. Hirshberg, A., *et al*. ‘Damage control’ in trauma surgery. Br J Surg, 1993. 80: 1501. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8298911/
19. Rignault, D.P. Recent progress in surgery for the victims of disaster, terrorism, and war--Introduction. World J Surg, 1992. 16: 885. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1462624/
20. Rotondo, M.F., *et al*. ‘Damage control’: an approach for improved survival in exsanguinating penetrating abdominal injury. J Trauma, 1993. 35: 375. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8371295/
21. Slater, M.S., *et al*. Terrorism in America. An evolving threat. Arch Surg, 1997. 132: 1059. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9336502/
22. Frykberg, E.R. Medical management of disasters and mass casualties from terrorist bombings: how can we cope? J Trauma, 2002. 53: 201. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12169923/

23. Jacobs, L.M., Jr., *et al*. An emergency medical system approach to disaster planning. J Trauma, 1979. 19: 157.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/458880/
24. Eberle, B.M., *et al*. Thromboembolic prophylaxis with low-molecular-weight heparin in patients with blunt solid abdominal organ injuries undergoing nonoperative management: current practice and outcomes. J Trauma, 2011. 70: 141.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21217492/
25. Barrera, L.M., *et al*. Thromboprophylaxis for trauma patients. Cochrane Database Syst Rev, 2013: CD008303.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23543562/
26. Meng, M.V., *et al*. Renal trauma: indications and techniques for surgical exploration. World J Urol, 1999. 17: 71.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10367364/
27. Wessells, H., *et al*. Renal injury and operative management in the United States: results of a population-based study. J Trauma, 2003. 54: 423.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12634519/
28. Santucci, R.A., *et al*. The literature increasingly supports expectant (conservative) management of renal trauma--a systematic review. J Trauma, 2005. 59: 493.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16294101/
29. Sujenthiran, A., *et al*. Is Nonoperative Management the Best First-line Option for High-grade Renal trauma? A Systematic Review. Eur Urol Focus, 2017. 5: 290.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28753890/
30. Mingoli, A., *et al*. Operative and nonoperative management for renal trauma: comparison of outcomes. A systematic review and meta-analysis. Ther Clin Risk Manag, 2017. 13: 1127.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28894376/
31. Bjurlin, M.A., *et al*. Comparison of nonoperative management with renorrhaphy and nephrectomy in penetrating renal injuries. J Trauma, 2011. 71: 554.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21610541/
32. Santucci, R.A., *et al*. Evaluation and management of renal injuries: consensus statement of the renal trauma subcommittee. BJU Int, 2004. 93: 937.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15142141/
33. Kansas, B.T., *et al*. Incidence and management of penetrating renal trauma in patients with multiorgan injury: extended experience at an inner city trauma center. J Urol, 2004. 172: 1355.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15371841/
34. Najibi, S., *et al*. Civilian gunshot wounds to the genitourinary tract: incidence, anatomic distribution, associated injuries, and outcomes. Urology, 2010. 76: 977.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20605196/
35. Shariat, S.F., *et al*. Evidence-based validation of the predictive value of the American Association for the Surgery of Trauma kidney injury scale. J Trauma, 2007. 62: 933.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17426551/
36. Santucci, R.A., *et al*. Validation of the American Association for the Surgery of Trauma organ injury severity scale for the kidney. J Trauma, 2001. 50: 195.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11242281/
37. Malaeb, B., *et al*. Should blunt segmental vascular renal injuries be considered an American Association for the Surgery of Trauma Grade 4 renal injury? J Trauma Acute Care Surg, 2014. 76: 484.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24458054/
38. Keihani, S., *et al*. The American Association for the Surgery of Trauma renal injury grading scale: Implications of the 2018 revisions for injury reclassification and predicting bleeding interventions. J Trauma Acute Care Surg, 2020. 88: 357.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31876692/
39. Sierink, J.C., *et al*. Systematic review and meta-analysis of immediate total-body computed tomography compared with selective radiological imaging of injured patients. Br J Surg, 2012. 99 Suppl 1: 52.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22441856/
40. Huber-Wagner, S., *et al*. Effect of whole-body CT during trauma resuscitation on survival: a retrospective, multicentre study. Lancet, 2009. 373: 1455.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19321199/
41. Cachecho, R., *et al*. Management of the trauma patient with pre-existing renal disease. Crit Care Clin, 1994. 10: 523.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7922736/

42. Cozar, J.M., *et al*. [Management of injury of the solitary kidney]. Arch Esp Urol, 1990. 43: 15.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2331159/
43. Sebastia, M.C., *et al*. Renal trauma in occult ureteropelvic junction obstruction: CT findings. Eur Radiol, 1999. 9: 611.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10354870/
44. Buchberger, W., *et al*. [Diagnosis and staging of blunt kidney trauma. A comparison of urinalysis, i.v. urography, sonography and computed tomography]. Rofo, 1993. 158: 507.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8507839/
45. Carroll, P.R., *et al*. Renovascular trauma: risk assessment, surgical management, and outcome. J Trauma, 1990. 30: 547.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2342137/
46. Eastham, J.A., *et al*. Radiographic evaluation of adult patients with blunt renal trauma. J Urol, 1992. 148: 266.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1635113/
47. Schmidlin, F.R., *et al*. The higher injury risk of abnormal kidneys in blunt renal trauma. Scand J Urol Nephrol, 1998. 32: 388.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9925001/
48. Chandhoke, P.S., *et al*. Detection and significance of microscopic hematuria in patients with blunt renal trauma. J Urol, 1988. 140: 16.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3379684/
49. Heyns, C.F. Renal trauma: indications for imaging and surgical exploration. BJU Int, 2004. 93: 1165.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15142132/
50. Sheth S, C.D., Remer EM *et al*. ACR Appropriateness Criteria® renal trauma. 2012.
http://www.guideline.gov/content.aspx?id=43881
51. Morey, A.F., *et al*. Urotrauma: AUA guideline. J Urol, 2014. 192: 327.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24857651/
52. McCombie, S.P., *et al*. The conservative management of renal trauma: a literature review and practical clinical guideline from Australia and New Zealand. BJU Int, 2014. 114 Suppl 1: 13.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25124459/
53. Heller, M.T., *et al*. MDCT of renal trauma: correlation to AAST organ injury scale. Clin Imaging, 2014. 38: 410.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24667041/
54. Fischer, W., *et al*. JOURNAL CLUB: Incidence of Urinary Leak and Diagnostic Yield of Excretory Phase CT in the Setting of Renal Trauma. AJR Am J Roentgenol, 2015. 204: 1168.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26001225/
55. Colling, K.P., *et al*. Computed tomography scans with intravenous contrast: low incidence of contrast-induced nephropathy in blunt trauma patients. J Trauma Acute Care Surg, 2014. 77: 226.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25058246/
56. Valentino, M., *et al*. Contrast-enhanced US evaluation in patients with blunt abdominal trauma(). J Ultrasound, 2010. 13: 22.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23396012/
57. Mihalik, J.E., *et al*. The use of contrast-enhanced ultrasound for the evaluation of solid abdominal organ injury in patients with blunt abdominal trauma. J Trauma Acute Care Surg, 2012. 73: 1100.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22832765/
58. Cagini, L., *et al*. Contrast enhanced ultrasound (CEUS) in blunt abdominal trauma. Crit Ultrasound J, 2013. 5 Suppl 1: S9.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23902930/
59. Morey, A.F., *et al*. Single shot intraoperative excretory urography for the immediate evaluation of renal trauma. J Urol, 1999. 161: 1088.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10081844/
60. Ku, J.H., *et al*. Is there a role for magnetic resonance imaging in renal trauma? Int J Urol, 2001. 8: 261.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11389740/
61. Leppaniemi, A., *et al*. MRI and CT in blunt renal trauma: an update. Semin Ultrasound CT MR, 1997. 18: 129.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9163832/
62. Wessells, H., *et al*. Preservation of renal function after reconstruction for trauma: quantitative assessment with radionuclide scintigraphy. J Urol, 1997. 157: 1583.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9112481/

63. Bjurlin, M.A., *et al*. Impact of Trauma Center Designation and Interfacility Transfer on Renal Trauma Outcomes: Evidence for Universal Management. Eur Urol Focus, 2019. 5: 1135.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29934273/
64. Schmidlin, F.R., *et al*. [The conservative treatment of major kidney injuries]. Ann Urol (Paris), 1997. 31: 246.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9480627/
65. Thall, E.H., *et al*. Conservative management of penetrating and blunt Type III renal injuries. Br J Urol, 1996. 77: 512.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8777609/
66. Alsikafi, N.F., *et al*. Nonoperative management outcomes of isolated urinary extravasation following renal lacerations due to external trauma. J Urol, 2006. 176: 2494.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17085140/
67. Buckley, J.C., *et al*. Selective management of isolated and nonisolated grade IV renal injuries. J Urol, 2006. 176: 2498.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17085141/
68. Haas, C.A., *et al*. Use of ureteral stents in the management of major renal trauma with urinary extravasation: is there a role? J Endourol, 1998. 12: 545.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9895260/
69. Moudouni, S.M., *et al*. Management of major blunt renal lacerations: is a nonoperative approach indicated? Eur Urol, 2001. 40: 409.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11713395/
70. Keihani, S., *et al*. Contemporary management of high-grade renal trauma: Results from the American Association for the Surgery of Trauma Genitourinary Trauma study. J Trauma Acute Care Surg, 2018. 84: 418.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29298242/
71. Elliott, S.P., *et al*. Renal arterial injuries: a single center analysis of management strategies and outcomes. J Urol, 2007. 178: 2451.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17937955/
72. Sartorelli, K.H., *et al*. Nonoperative management of hepatic, splenic, and renal injuries in adults with multiple injuries. J Trauma, 2000. 49: 56.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10912858/
73. Toutouzas, K.G., *et al*. Nonoperative management of blunt renal trauma: a prospective study. Am Surg, 2002. 68: 1097.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12516817/
74. Dugi, D.D., 3rd, *et al*. American Association for the Surgery of Trauma grade 4 renal injury substratification into grades 4a (low risk) and 4b (high risk). J Urol, 2010. 183: 592.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20018329/
75. Hammer, C.C., *et al*. Effect of an institutional policy of nonoperative treatment of grades I to IV renal injuries. J Urol, 2003. 169: 1751.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12686825/
76. Jawas, A., *et al*. Management algorithm for complete blunt renal artery occlusion in multiple trauma patients: case series. Int J Surg, 2008. 6: 317.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18590988/
77. Keihani, S., *et al*. A nomogram predicting the need for bleeding interventions after high-grade renal trauma: Results from the American Association for the Surgery of Trauma Multi-institutional Genito-Urinary Trauma Study (MiGUTS). J Trauma Acute Care Surg, 2019. 86: 774.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30741884/
78. Armenakas, N.A., *et al*. Indications for nonoperative management of renal stab wounds. J Urol, 1999. 161: 768.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10022681/
79. Jansen, J.O., *et al*. Selective non-operative management of abdominal gunshot wounds: survey of practise. Injury, 2013. 44: 639.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22341771/
80. El Hechi, M.W., *et al*. Contemporary management of penetrating renal trauma - A national analysis. Injury, 2020. 51: 32.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31540800/
81. Bernath, A.S., *et al*. Stab wounds of the kidney: conservative management in flank penetration. J Urol, 1983. 129: 468.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6834529/

82. Wessells, H., *et al*. Criteria for nonoperative treatment of significant penetrating renal lacerations. J Urol, 1997. 157: 24.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8976207/
83. DuBose, J., *et al*. Selective non-operative management of solid organ injury following abdominal gunshot wounds. Injury, 2007. 38: 1084.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17544428/
84. Shefler, A., *et al*. [The role of nonoperative management of penetrating renal trauma]. Harefuah, 2007. 146: 345.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17674549/
85. Hope, W.W., *et al*. Non-operative management in penetrating abdominal trauma: is it feasible at a Level II trauma center? J Emerg Med, 2012. 43: 190.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22051843/
86. Raza, S.J., *et al*. Outcomes of renal salvage for penetrating renal trauma: a single institution experience. Can J Urol, 2018. 25: 9323.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29900820/
87. Lanchon, C., *et al*. High Grade Blunt Renal Trauma: Predictors of Surgery and Long-Term Outcomes of Conservative Management. A Prospective Single Center Study. J Urol, 2016. 195: 106.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26254724/
88. Shoobridge, J.J., *et al*. A 9-year experience of renal injury at an Australian level 1 trauma centre. BJU Int, 2013. 112 Suppl 2: 53.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23418742/
89. van der Wilden, G.M., *et al*. Successful nonoperative management of the most severe blunt renal injuries: a multicenter study of the research consortium of New England Centers for Trauma. JAMA Surg, 2013. 148: 924.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23945834/
90. Charbit, J., *et al*. What are the specific computed tomography scan criteria that can predict or exclude the need for renal angioembolization after high-grade renal trauma in a conservative management strategy? J Trauma, 2011. 70: 1219.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21610436/
91. Lin, W.C., *et al*. Computed tomographic imaging in determining the need of embolization for high-grade blunt renal injury. J Trauma Acute Care Surg, 2013. 74: 230.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23271099/
92. Huber, J., *et al*. Selective transarterial embolization for posttraumatic renal hemorrhage: a second try is worthwhile. J Urol, 2011. 185: 1751.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21420122/
93. Baboudjian, M., *et al*. Factors Predictive of Selective Angioembolization Failure for Moderate- to High-grade Renal Trauma: A French Multi-institutional Study. Eur Urol Focus, 2021.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33509672/
94. Hotaling, J.M., *et al*. Analysis of diagnostic angiography and angioembolization in the acute management of renal trauma using a national data set. J Urol, 2011. 185: 1316.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21334643/
95. Saour, M., *et al*. Effect of renal angioembolization on post-traumatic acute kidney injury after high-grade renal trauma: a comparative study of 52 consecutive cases. Injury, 2014. 45: 894.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24456608/
96. Xu, H., *et al*. A Comparative Study of Conservation, Endovascular Embolization Therapy, and Surgery for Blunt Renal Trauma. Med Sci Monit, 2020. 26: e922802.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32372763/
97. Moolman, C., *et al*. Nonoperative management of penetrating kidney injuries: a prospective audit. J Urol, 2012. 188: 169.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22591960/
98. Davis, P., *et al*. Assessing the usefulness of delayed imaging in routine followup for renal trauma. J Urol, 2010. 184: 973.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20643462/
99. Hadjipavlou, M., *et al*. Managing penetrating renal trauma: experience from two major trauma centres in the UK. BJU Int, 2018. 121: 928.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29438587/
100. Husmann, D.A., *et al*. Major renal lacerations with a devitalized fragment following blunt abdominal trauma: a comparison between nonoperative (expectant) versus surgical management. J Urol, 1993. 150: 1774.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8230501/

101. McAninch, J.W., *et al*. Renal reconstruction after injury. J Urol, 1991. 145: 932.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2016804/
102. Robert, M., *et al*. Management of major blunt renal lacerations: surgical or nonoperative approach? Eur Urol, 1996. 30: 335.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8931966/
103. Nash, P.A., *et al*. Nephrectomy for traumatic renal injuries. J Urol, 1995. 153: 609.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7861494/
104. Gonzalez, R.P., *et al*. Surgical management of renal trauma: is vascular control necessary? J Trauma, 1999. 47: 1039.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10608530/
105. Rostas, J., *et al*. Intraoperative management of renal gunshot injuries: is mandatory exploration of Gerota's fascia necessary? Am J Surg, 2016. 211: 783.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26867480/
106. Davis, K.A., *et al*. Predictors of the need for nephrectomy after renal trauma. J Trauma, 2006. 60: 164.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16456451/
107. Wright, J.L., *et al*. Renal and extrarenal predictors of nephrectomy from the national trauma data bank. J Urol, 2006. 175: 970.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16469594/
108. DiGiacomo, J.C., *et al*. The role of nephrectomy in the acutely injured. Arch Surg, 2001. 136: 1045.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11529828/
109. Brandes, S.B., *et al*. Reconstructive surgery for trauma of the upper urinary tract. Urol Clin North Am, 1999. 26: 183.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10086060/
110. Anderson, R.E., *et al*. Nephrectomy is Associated with Increased Mortality after Renal Trauma: An Analysis of the National Trauma Data Bank from 2007-2016. J Urol, 2021. 205: 841.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33021435/
111. Shekarriz, B., *et al*. The use of fibrin sealant in urology. J Urol, 2002. 167: 1218.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11832701/
112. Knudson, M.M., *et al*. Outcome after major renovascular injuries: a Western trauma association multicenter report. J Trauma, 2000. 49: 1116.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11130498/
113. Tillou, A., *et al*. Renal vascular injuries. Surg Clin North Am, 2001. 81: 1417.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11766183/
114. Tasian, G.E., *et al*. Evaluation of renal function after major renal injury: correlation with the American Association for the Surgery of Trauma Injury Scale. J Urol, 2010. 183: 196.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19913819/
115. Fiard, G., *et al*. Long-term renal function assessment with dimercapto-succinic acid scintigraphy after conservative treatment of major renal trauma. J Urol, 2012. 187: 1306.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22341289/
116. Montgomery, R.C., *et al*. Posttraumatic renovascular hypertension after occult renal injury. J Trauma, 1998. 45: 106.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9680021/
117. Heyns, C.F., *et al*. Increasing role of angiography and segmental artery embolization in the management of renal stab wounds. J Urol, 1992. 147: 1231.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1569655/
118. Monstrey, S.J., *et al*. Renal trauma and hypertension. J Trauma, 1989. 29: 65.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2911106/
119. Lebech, A., *et al*. [Hypertension following blunt kidney injury]. Ugeskr Laeger, 1990. 152: 994.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2183457/
120. Wang, K.T., *et al*. Late development of renal arteriovenous fistula following gunshot trauma--a case report. Angiology, 1998. 49: 415.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9591535/
121. Elliott, S.P., *et al*. Ureteral injuries: external and iatrogenic. Urol Clin North Am, 2006. 33: 55.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16488280/
122. Blackwell, R.H., *et al*. Complications of Recognized and Unrecognized Iatrogenic Ureteral Injury at Time of Hysterectomy: A Population Based Analysis. J Urol, 2018. 199: 1540.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29408429/
123. Pereira, B.M., *et al*. A review of ureteral injuries after external trauma. Scand J Trauma Resusc Emerg Med, 2010. 18: 6.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20128905/

124. McGeady, J.B., *et al*. Current epidemiology of genitourinary trauma. Urol Clin North Am, 2013. 40: 323.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23905930/
125. Siram, S.M., *et al*. Ureteral trauma: patterns and mechanisms of injury of an uncommon condition. Am J Surg, 2010. 199: 566.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20359576/
126. Serkin, F.B., *et al*. Combat urologic trauma in US military overseas contingency operations. J Trauma, 2010. 69 Suppl 1: S175.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20622614/
127. Brandes, S., *et al*. Diagnosis and management of ureteric injury: an evidence-based analysis. BJU Int, 2004. 94: 277.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15291852/
128. Chou, M.T., *et al*. Prophylactic ureteral catheterization in gynecologic surgery: a 12-year randomized trial in a community hospital. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2009. 20: 689.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19165412/
129. Delacroix, S.E., Jr., *et al*. Urinary tract injures: recognition and management. Clin Colon Rectal Surg, 2010. 23: 104.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21629628/
130. Visco, A.G., *et al*. Cost-effectiveness of universal cystoscopy to identify ureteral injury at hysterectomy. Obstet Gynecol, 2001. 97: 685.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11339916/
131. Halabi, W.J., *et al*. Ureteral injuries in colorectal surgery: an analysis of trends, outcomes, and risk factors over a 10-year period in the United States. Dis Colon Rectum, 2014. 57: 179.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24401879/
132. Ding, G., *et al*. Etiology and Ureteral Reconstruction Strategy for Iatrogenic Ureteral Injuries: A Retrospective Single-Center Experience. Urol Int, 2021. 105: 470.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33744882/
133. Johnson, D.B., *et al*. Complications of ureteroscopy. Urol Clin North Am, 2004. 31: 157.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15040412/
134. Mayo, J.S., *et al*. Ureteral injuries in colorectal surgery and the impact of laparoscopic and robotic-assisted approaches. Surg Endosc, 2021. 35: 2805.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32591939/
135. Petersen, S.S., *et al*. Rate of Urologic Injury with Robotic Hysterectomy. J Minim Invasive Gynecol, 2018. 25: 867.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29337210/
136. Benson, C.R., *et al*. Bladder and ureteral injuries during benign hysterectomy: an observational cohort analysis in New York State. World J Urol, 2020. 38: 2049.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30406476/
137. Chang, E.J., *et al*. Vesicoureteral Injury during Benign Hysterectomy: Minimally Invasive Laparoscopic Surgery versus Laparotomy. J Minim Invasive Gynecol, 2020. 27: 1354.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31743796/
138. Loftus, C.J., *et al*. Ureteral Wall Injury with Ureteral Access Sheaths: A Randomized Prospective Trial. J Endourol, 2020. 34: 932.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30526031/
139. Schoenthaler, M., *et al*. Postureteroscopic lesion scale: a new management modified organ injury scale--evaluation in 435 ureteroscopic patients. J Endourol, 2012. 26: 1425.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22698147/
140. Fulla, J., *et al*. Ureteral Diameter as Predictor of Ureteral Injury during Ureteral Access Sheath Placement. J Urol, 2021. 205: 159.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32717166/
141. Kim, J.K., *et al*. Silodosin for Prevention of Ureteral Injuries Resulting from Insertion of a Ureteral Access Sheath: A Randomized Controlled Trial. Eur Urol Focus, 2021.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33741297/
142. Schimpf, M.O., *et al*. Universal ureteral stent placement at hysterectomy to identify ureteral injury: a decision analysis. BJOG, 2008. 115: 1151.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18518875/
143. Hesselman, S., *et al*. Effect of remote cesarean delivery on complications during hysterectomy: a cohort study. Am J Obstet Gynecol, 2017. 217: 564 e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28735704/

144. Gilmour, D.T., *et al*. Rates of urinary tract injury from gynecologic surgery and the role of intraoperative cystoscopy. Obstet Gynecol, 2006. 107: 1366.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16738165/
145. Wu, H.H., *et al*. The detection of ureteral injuries after hysterectomy. J Minim Invasive Gynecol, 2006. 13: 403.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16962522/
146. Safrai, M., *et al*. Urinary tract injuries during cesarean delivery: long-term outcome and management. J Matern Fetal Neonatal Med, 2020: 1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33016166/
147. Pokala, N., *et al*. A randomized controlled trial comparing simultaneous intra-operative vs sequential prophylactic ureteric catheter insertion in re-operative and complicated colorectal surgery. Int J Colorectal Dis, 2007. 22: 683.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17031654/
148. Hird, A.E., *et al*. Does prophylactic ureteric stenting at the time of colorectal surgery reduce the risk of ureteric injury? A systematic review and meta-analysis. Colorectal Dis, 2021. 23: 1060.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33340227/
149. Williams, A.C., *et al*. Ureteric complications and left retroperitoneal abdominal aortic surgery. ANZ J Surg, 2020. 90: 2502.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32902084/
150. Jhaveri, J.K., *et al*. Ureteral injuries sustained during robot-assisted radical prostatectomy. J Endourol, 2014. 28: 318.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24147874/
151. Kunkle, D.A., *et al*. Delayed diagnosis of traumatic ureteral injuries. J Urol, 2006. 176: 2503.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17085143/
152. Parpala-Sparman, T., *et al*. Increasing numbers of ureteric injuries after the introduction of laparoscopic surgery. Scand J Urol Nephrol, 2008. 42: 422.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18609278/
153. Medina, D., *et al*. Ureteral trauma: preoperative studies neither predict injury nor prevent missed injuries. J Am Coll Surg, 1998. 186: 641.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9632150/
154. Alabousi, A., *et al*. Multi-modality imaging of the leaking ureter: why does detection of traumatic and iatrogenic ureteral injuries remain a challenge? Emerg Radiol, 2017. 24: 417.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28451770/
155. Speicher, P.J., *et al*. Ureteral stenting in laparoscopic colorectal surgery. J Surg Res, 2014. 190: 98.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24656474/
156. Coakley, K.M., *et al*. Prophylactic Ureteral Catheters for Colectomy: A National Surgical Quality Improvement Program-Based Analysis. Dis Colon Rectum, 2018. 61: 84.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29215477/
157. Dumont, S., *et al*. Prophylactic ureteral catheterization in the intraoperative diagnosis of iatrogenic ureteral injury. Acta Chir Belg, 2021. 121: 261.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32253998/
158. White, L.A., *et al*. Intraureteral indocyanine green augments ureteral identification and avoidance during complex robotic-assisted colorectal surgery. Colorectal Dis, 2021. 23: 718.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33064915/
159. Kanabur, P., *et al*. Use of Indocyanine Green for Intraoperative Ureteral Identification in Nonurologic Surgery. JAMA Surg, 2020. 155: 520.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32186665/
160. Kominsky, H.D., *et al*. Does Timing of Diagnosis and Management of Iatrogenic Ureter Injuries Affect Outcomes? Experience From a Tertiary Center. Urology, 2021. 149: 240.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33309708/
161. Kim, T.N., *et al*. Three different laparoscopic techniques for the management of iatrogenic ureteral injury: A multi-institutional study with medium-term outcomes. Asian J Surg, 2021. 44: 964.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33608203/
162. Smith, T.G., 3rd, *et al*. Damage control maneuvers for urologic trauma. Urol Clin North Am, 2013. 40: 343.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23905932/
163. Mendonca, S.J., *et al*. Real-World Practice Patterns Favor Minimally Invasive Methods over Ureteral Reconstruction in the Initial Treatment of Severe Blunt Ureteral Trauma: A National Trauma Data Bank Analysis. J Urol, 2021. 205: 470.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32897815/

164. Koukouras, D., *et al*. Percutaneous minimally invasive management of iatrogenic ureteral injuries. J Endourol, 2010. 24: 1921.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20964484/
165. El Abd, A.S., *et al*. Immediate and late management of iatrogenic ureteric injuries: 28 years of experience. Arab J Urol, 2015. 13: 250.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26609443/
166. Png, J.C., *et al*. Principles of ureteric reconstruction. Curr Opin Urol, 2000. 10: 207.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10858898/
167. Tracey, A.T., *et al*. Robotic-assisted laparoscopic repair of ureteral injury: an evidence-based review of techniques and outcomes. Minerva Urol Nefrol, 2018. 70: 231.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29595044/
168. Khan, F., *et al*. Management of ureteropelvic junction obstruction in adults. Nat Rev Urol, 2014. 11: 629.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25287785/
169. Burks, F.N., *et al*. Management of iatrogenic ureteral injury. Ther Adv Urol, 2014. 6: 115.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24883109/
170. Wenske, S., *et al*. Outcomes of distal ureteral reconstruction through reimplantation with psoas hitch, Boari flap, or ureteroneocystostomy for benign or malignant ureteral obstruction or injury. Urology, 2013. 82: 231.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23642933/
171. Chung, B.I., *et al*. The use of bowel for ureteral replacement for complex ureteral reconstruction: long-term results. J Urol, 2006. 175: 179.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16406903/
172. Armatys, S.A., *et al*. Use of ileum as ureteral replacement in urological reconstruction. J Urol, 2009. 181: 177.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19013597/
173. Meng, M.V., *et al*. Expanded experience with laparoscopic nephrectomy and autotransplantation for severe ureteral injury. J Urol, 2003. 169: 1363.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12629362/
174. Decaestecker, K., *et al*. Robot-assisted Kidney Autotransplantation: A Minimally Invasive Way to Salvage Kidneys. Eur Urol Focus, 2018. 4: 198.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30093358/
175. Zhao, L.C., *et al*. Robotic Ureteral Reconstruction Using Buccal Mucosa Grafts: A Multi-institutional Experience. Eur Urol, 2017.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29239749/
176. Elawdy, M.M., *et al*. Iatrogenic ureteral injuries: a case series analysis with an emphasis on the predictors of late ureteral strictures and unfavorable outcome in different surgical specialties. Int Urogynecol J, 2020.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33175225/
177. Ficarra, V., *et al*. A Contemporary Case Series of Complex Surgical Repair of Surgical/Endoscopic Injuries to the Abdominal Ureter. Eur Urol Focus, 2020.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32814683/
178. Pereira, B.M., *et al*. Bladder injuries after external trauma: 20 years experience report in a population-based cross-sectional view. World J Urol, 2013. 31: 913.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22544337/
179. Figler, B.D., *et al*. Multi-disciplinary update on pelvic fracture associated bladder and urethral injuries. Injury, 2012. 43: 1242.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22592152/
180. Wirth, G.J., *et al*. Advances in the management of blunt traumatic bladder rupture: experience with 36 cases. BJU Int, 2010. 106: 1344.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20438556/
181. Deibert, C.M., *et al*. The association between operative repair of bladder injury and improved survival: results from the National Trauma Data Bank. J Urol, 2011. 186: 151.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21575961/
182. Matlock, K.A., *et al*. Blunt traumatic bladder rupture: a 10-year perspective. Am Surg, 2013. 79: 589.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23711268/
183. Johnsen, N.V., *et al*. Epidemiology of Blunt Lower Urinary Tract Trauma With and Without Pelvic Fracture. Urology, 2017. 102: 234.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28043650/

184. Cho, J., *et al*. Severe Bleeding in Pelvic Fractures: Considerations in Planning Damage Control. Am Surg, 2018. 84: 267.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29580357/
185. Johnsen, N.V., *et al*. Evaluating the Role of Operative Repair of Extraperitoneal Bladder Rupture Following Blunt Pelvic Trauma. J Urol, 2016. 195: 661.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26318983/
186. Urry, R.J., *et al*. The incidence, spectrum and outcomes of traumatic bladder injuries within the Pietermaritzburg Metropolitan Trauma Service. Injury, 2016. 47: 1057.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26854075/
187. Bhatt, N.R., *et al*. Incidence and immediate management of genitourinary injuries in pelvic and acetabular trauma: a 10-year retrospective study. BJU Int, 2018. 122: 126.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29417734/
188. Cinman, N.M., *et al*. Gunshot wounds to the lower urinary tract: a single-institution experience. J Trauma Acute Care Surg, 2013. 74: 725.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23425728/
189. Al-Azzawi, I.S., *et al*. Lower genitourinary trauma in modern warfare: the experience from civil violence in Iraq. Injury, 2014. 45: 885.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24485550/
190. Williams, M., *et al*. Management of combat-related urological trauma in the modern era. Nat Rev Urol, 2013. 10: 504.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23877722/
191. Cordon, B.H., *et al*. Iatrogenic nonendoscopic bladder injuries over 24 years: 127 cases at a single institution. Urology, 2014. 84: 222.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24857278/
192. Ford, A.A., *et al*. Mid-urethral sling operations for stress urinary incontinence in women. Cochrane Database Syst Rev, 2017. 7: CD006375.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28756647/
193. Golan, S., *et al*. Transurethral resection of bladder tumour complicated by perforation requiring open surgical repair - clinical characteristics and oncological outcomes. BJU Int, 2011. 107: 1065.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20860654/
194. El Hayek, O.R., *et al*. Evaluation of the incidence of bladder perforation after transurethral bladder tumor resection in a residency setting. J Endourol, 2009. 23: 1183.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19530900/
195. Sugihara, T., *et al*. Comparison of perioperative outcomes including severe bladder injury between monopolar and bipolar transurethral resection of bladder tumors: a population based comparison. J Urol, 2014. 192: 1355.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24893311/
196. Venkatramani, V., *et al*. Monopolar versus bipolar transurethral resection of bladder tumors: a single center, parallel arm, randomized, controlled trial. J Urol, 2014. 191: 1703.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24333244/
197. Collado, A., *et al*. Early complications of endoscopic treatment for superficial bladder tumors. J Urol, 2000. 164: 1529.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11025697/
198. Shazly, S.A., *et al*. Robotic radical hysterectomy in early stage cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. Gynecol Oncol, 2015. 138: 457.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26056752/
199. Billfeldt, N.K., *et al*. A Swedish population-based evaluation of benign hysterectomy, comparing minimally invasive and abdominal surgery. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2018. 222: 113.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29408741/
200. Tarney, C.M. Bladder Injury During Cesarean Delivery. Curr Womens Health Rev, 2013. 9: 70.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24876830/
201. Honore, C., *et al*. HIPEC for peritoneal carcinomatosis: does an associated urologic procedure increase morbidity? Ann Surg Oncol, 2012. 19: 104.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21638092/
202. Sawkar, H.P., *et al*. Frequency of lower urinary tract injury after gastrointestinal surgery in the nationwide inpatient sample database. Am Surg, 2014. 80: 1216.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25513920/
203. Kockerling, F., *et al*. TEP versus TAPP: comparison of the perioperative outcome in 17,587 patients with a primary unilateral inguinal hernia. Surg Endosc, 2015. 29: 3750.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25805239/

204. Balbay, M.D., *et al*. The actual incidence of bladder perforation following transurethral bladder surgery. J Urol, 2005. 174: 2260.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16280794/
205. Nieder, A.M., *et al*. Transurethral bladder tumor resection: intraoperative and postoperative complications in a residency setting. J Urol, 2005. 174: 2307.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16280830/
206. Welk, B.K., *et al*. Are male slings for post-prostatectomy incontinence a valid option? Curr Opin Urol, 2010. 20: 465.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20838219/
207. Novara, G., *et al*. Updated systematic review and meta-analysis of the comparative data on colposuspensions, pubovaginal slings, and midurethral tapes in the surgical treatment of female stress urinary incontinence. Eur Urol, 2010. 58: 218.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20434257/
208. Maher, C., *et al*. Transvaginal mesh or grafts compared with native tissue repair for vaginal prolapse. Cochrane Database Syst Rev, 2016. 2: CD012079.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26858090/
209. Maher, C.F., *et al*. Laparoscopic sacral colpopexy versus total vaginal mesh for vaginal vault prolapse: a randomized trial. Am J Obstet Gynecol, 2011. 204: 360 e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21306698/
210. Ogah, J., *et al*. Minimally invasive synthetic suburethral sling operations for stress urinary incontinence in women: a short version Cochrane review. Neurourol Urodyn, 2011. 30: 284.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21412819/
211. Eidelman, E., *et al*. Injury severity score associated with concurrent bladder injury in patients with blunt urethral injury. World J Urol, 2019. 37: 983.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30178288/
212. Pereira, B.M., *et al*. Penetrating bladder trauma: a high risk factor for associated rectal injury. Adv Urol, 2014. 2014: 386280.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24527030/
213. Clarke-Pearson, D.L., *et al*. Complications of hysterectomy. Obstet Gynecol, 2013. 121: 654.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23635631/
214. Manikandan, R., *et al*. Percutaneous peritoneal drainage for intraperitoneal bladder perforations during transurethral resection of bladder tumors. J Endourol, 2003. 17: 945.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14744369/
215. Patel, B.N., *et al*. Imaging of iatrogenic complications of the urinary tract: kidneys, ureters, and bladder. Radiol Clin North Am, 2014. 52: 1101.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25173661/
216. Lehnert, B.E., *et al*. Lower male genitourinary trauma: a pictorial review. Emerg Radiol, 2014. 21: 67.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24052083/
217. Quagliano, P.V., *et al*. Diagnosis of blunt bladder injury: A prospective comparative study of computed tomography cystography and conventional retrograde cystography. J Trauma, 2006. 61: 410.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16917459/
218. Ramchandani, P., *et al*. Imaging of genitourinary trauma. AJR Am J Roentgenol, 2009. 192: 1514.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19457813/
219. Alperin, M., *et al*. Conservative management of postoperatively diagnosed cystotomy. Urology, 2009. 73: 1163 e17.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18514295/
220. Teeluckdharry, B., *et al*. Urinary Tract Injury at Benign Gynecologic Surgery and the Role of Cystoscopy: A Systematic Review and Meta-analysis. Obstet Gynecol, 2015. 126: 1161.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26551173/
221. Stember, D.S., *et al*. Outcomes of abdominal wall reservoir placement in inflatable penile prosthesis implantation: a safe and efficacious alternative to the space of Retzius. J Sex Med, 2014. 11: 605.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24286533/
222. Oh, J.S., *et al*. Effectiveness of the combat pelvic protection system in the prevention of genital and urinary tract injuries: An observational study. J Trauma Acute Care Surg, 2015. 79: S193.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26406430/
223. Pansadoro, A., *et al*. Conservative treatment of intraperitoneal bladder perforation during transurethral resection of bladder tumor. Urology, 2002. 60: 682.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12385934/

224. Inaba, K., *et al*. Selective nonoperative management of torso gunshot wounds: when is it safe to discharge? J Trauma, 2010. 68: 1301.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20539173/
225. Anderson, R.E., *et al*. Current Management of Extraperitoneal Bladder Injuries: Results from the Multi-Institutional Genito-Urinary Trauma Study (MiGUTS). J Urol, 2020. 204: 538.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32259467/
226. Yao, H.H., *et al*. Lower risk of pelvic metalware infection with operative repair of concurrent bladder rupture. ANZ J Surg, 2018. 88: 560.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29124851/
227. Lee, J.S., *et al*. Urologic complications following obstetric and gynecologic surgery. Korean J Urol, 2012. 53: 795.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23185673/
228. Traxer, O., *et al*. Technique and complications of transurethral surgery for bladder tumours. BJU Int, 2004. 94: 492.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15329099/
229. MacDonald, S., *et al*. Complications of Transvaginal Mesh for Pelvic Organ Prolapse and Stress Urinary Incontinence: Tips for Prevention, Recognition, and Management. Eur Urol Focus, 2016. 2: 260.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28723371/
230. Inaba, K., *et al*. Prospective evaluation of the utility of routine postoperative cystogram after traumatic bladder injury. J Trauma Acute Care Surg, 2013. 75: 1019.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24256676/
231. Johnsen, N.V., *et al*. Clinical Utility of Routine Follow-up Cystography in the Management of Traumatic Bladder Ruptures. Urology, 2018. 113: 230.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29174624/
232. Latini, J.M., *et al*. SIU/ICUD Consultation On Urethral Strictures: Epidemiology, etiology, anatomy, and nomenclature of urethral stenoses, strictures, and pelvic fracture urethral disruption injuries. Urology, 2014. 83: S1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24210733/
233. Falcone, M., *et al*. Current Management of Penile Fracture: An Up-to-Date Systematic Review. Sex Med Rev, 2017.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28874325/
234. Barros, R., *et al*. Primary urethral reconstruction results in penile fracture. Ann R Coll Surg Engl, 2018. 100: 21.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29022780/
235. Bjurlin, M.A., *et al*. Clinical characteristics and surgical outcomes of penetrating external genital injuries. J Trauma Acute Care Surg, 2013. 74: 839.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23425745/
236. Ratkal, J.M., *et al*. Electric Wire as Foreign Body in the Bladder and Urethra-a Case Report and Review of Literature. Indian J Surg, 2015. 77: 1323.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27011559/
237. Palminteri, E., *et al*. Contemporary urethral stricture characteristics in the developed world. Urology, 2013. 81: 191.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23153951/
238. Davis, N.F., *et al*. Incidence, Cost, Complications and Clinical Outcomes of Iatrogenic Urethral Catheterization Injuries: A Prospective Multi-Institutional Study. J Urol, 2016. 196: 1473.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27317985/
239. Bhatt, N.R., *et al*. A prospective audit on the effect of training and educational workshops on the incidence of urethral catheterization injuries. Can Urol Assoc J, 2017. 11: E302.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28761592/
240. Kashefi, C., *et al*. Incidence and prevention of iatrogenic urethral injuries. J Urol, 2008. 179: 2254.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18423712/
241. Price, D., *et al*. Outcomes of a Nurse-Led Difficult Urinary Catheter Team in an Academic Medical Center. J Nurs Care Qual, 2020.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31972779/
242. Bugeja, S., *et al*. A new urethral catheterisation device (UCD) to manage difficult urethral catheterisation. World J Urol, 2019. 37: 595.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30251050/

243. Davis, N.F., *et al*. Clinical Evaluation of a Safety-device to Prevent Urinary Catheter Inflation Related Injuries. Urology, 2018. 115: 179.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29501711/
244. Sexton, S.J., *et al*. Survey on the Contemporary Management of Intraoperative Urethral Injuries During Penile Prosthesis Implantation. J Sex Med, 2018. 15: 576.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29523475/
245. Battaloglu, E., *et al*. Urethral injury in major trauma. Injury, 2019. 50: 1053.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30857738/
246. Barratt, R.C., *et al*. Pelvic fracture urethral injury in males-mechanisms of injury, management options and outcomes. Transl Androl Urol, 2018. 7: S29.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29644168/
247. Mundy, A.R., *et al*. Urethral trauma. Part I: introduction, history, anatomy, pathology, assessment and emergency management. BJU Int, 2011. 108: 310.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21771241/
248. Mundy, A.R., *et al*. Pelvic fracture-related injuries of the bladder neck and prostate: their nature, cause and management. BJU Int, 2010. 105: 1302.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19874306/
249. Mundy, A.R., *et al*. Urethral trauma. Part II: Types of injury and their management. BJU Int, 2011. 108: 630.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21854524/
250. Blaschko, S.D., *et al*. The incidence of erectile dysfunction after pelvic fracture urethral injury: A systematic review and meta-analysis. Arab J Urol, 2015. 13: 68.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26019983/
251. Sylla, P., *et al*. Urethral Injury and Other Urologic Injuries During Transanal Total Mesorectal Excision: An International Collaborative Study. Annals of surgery, 2019.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31567502/
252. Patel, D.N., *et al*. Female urethral injuries associated with pelvic fracture: a systematic review of the literature. BJU Int, 2017. 120: 766.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28805298/
253. Gomes, C.M., *et al*. Update on complications of synthetic suburethral slings. Int Braz J Urol, 2017. 43: 822.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28266818/
254. Brandes, S. Initial management of anterior and posterior urethral injuries. Urol Clin North Am, 2006. 33: 87.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16488283/
255. Gomez, R.G., *et al*. SIU/ICUD Consultation on Urethral Strictures: Pelvic fracture urethral injuries. Urology, 2014. 83: S48.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24210734/
256. Black, P.C., *et al*. Urethral and bladder neck injury associated with pelvic fracture in 25 female patients. J Urol, 2006. 175: 2140.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16697821/
257. Mazaris, E.M., *et al*. Penile fractures: immediate surgical approach with a midline ventral incision. BJU Int, 2009. 104: 520.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19239439/
258. Kamdar, C., *et al*. Penile fracture: preoperative evaluation and surgical technique for optimal patient outcome. BJU Int, 2008. 102: 1640.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18710448/
259. Horiguchi, A., *et al*. Pubourethral Stump Angle Measured on Preoperative Magnetic Resonance Imaging Predicts Urethroplasty Type for Pelvic Fracture Urethral Injury Repair. Urology, 2018. 112: 198.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29158171/
260. Barros, R., *et al*. Urethral injury in penile fracture: a narrative review. Int Braz J Urol, 2020. 46: 152.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31961620/
261. Kunkle, D.A., *et al*. Evaluation and management of gunshot wounds of the penis: 20-year experience at an urban trauma center. J Trauma, 2008. 64: 1038.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18404072/
262. Zhang, Y., *et al*. Emergency treatment of male blunt urethral trauma in China: Outcome of different methods in comparison with other countries. Asian J Urol, 2018. 5: 78.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29736369/

263. Peng, X., *et al*. Straddle injuries to the bulbar urethra: What is the best choice for immediate management? J Trauma Acute Care Surg, 2019. 87: 892.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31205218/
264. Scherzer, N.D., *et al*. Penile Prosthesis Complications: Planning, Prevention, and Decision Making. Sex Med Rev, 2019. 7: 349.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30033128/
265. Elgammal, M.A. Straddle injuries to the bulbar urethra: management and outcome in 53 patients. Int Braz J Urol, 2009. 35: 450.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19719861/
266. Maheshwari, P.N., *et al*. Immediate endoscopic management of complete iatrogenic anterior urethral injuries: a case series with long-term results. BMC Urol, 2005. 5: 13.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16281970/
267. Tausch, T.J., *et al*. Gunshot wound injuries of the prostate and posterior urethra: reconstructive armamentarium. J Urol, 2007. 178: 1346.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17706720/
268. Johnsen, N.V., *et al*. Risk of infectious complications in pelvic fracture urethral injury patients managed with internal fixation and suprapubic catheter placement. J Trauma Acute Care Surg, 2018. 85: 536.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29985241/
269. Lumen, N., *et al*. Perineal anastomotic urethroplasty for posttraumatic urethral stricture with or without previous urethral manipulations: a review of 61 cases with long-term followup. J Urol, 2009. 181: 1196.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19152939/
270. Scarberry, K., *et al*. Delayed Posterior Urethroplasty Following Pelvic Fracture Urethral Injury: Do We Have to Wait 3 Months? Urology, 2018.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29545047/
271. Aboutaieb, R., *et al*. [Surgical treatment of traumatic ruptures of the posterior urethra]. Prog Urol, 2000. 10: 58.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10785920/
272. Sfaxi, M., *et al*. [Surgical treatment of post-traumatic complete urethral rupture: deferred urgent urethral suture or delayed repair?]. Prog Urol, 2006. 16: 464.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17069041/
273. Leddy, L.S., *et al*. Outcomes of endoscopic realignment of pelvic fracture associated urethral injuries at a level 1 trauma center. J Urol, 2012. 188: 174.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22591965/
274. Elshout, P.J., *et al*. Outcomes of Early Endoscopic Realignment Versus Suprapubic Cystostomy and Delayed Urethroplasty for Pelvic Fracture-related Posterior Urethral Injuries: A Systematic Review. Eur Urol Focus, 2017.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28753868/
275. Warner, J.N., *et al*. The management of the acute setting of pelvic fracture urethral injury (realignment vs. suprapubic cystostomy alone). Arab J Urol, 2015. 13: 7.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26019971/
276. Barrett, K., *et al*. Primary realignment vs suprapubic cystostomy for the management of pelvic fracture-associated urethral injuries: a systematic review and meta-analysis. Urology, 2014. 83: 924.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24680459/
277. Tausch, T.J., *et al*. Unintended negative consequences of primary endoscopic realignment for men with pelvic fracture urethral injuries. J Urol, 2014. 192: 1720.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24972309/
278. Horiguchi, A., *et al*. Primary Realignment for Pelvic Fracture Urethral Injury Is Associated With Prolonged Time to Urethroplasty and Increased Stenosis Complexity. Urology, 2017. 108: 184.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28606774/
279. Koraitim, M.M. Effect of early realignment on length and delayed repair of postpelvic fracture urethral injury. Urology, 2012. 79: 912.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22342415/
280. Mundy, A.R. Anastomotic urethroplasty. BJU international, 2005. 96: 921.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16153236/
281. Hosseini, J., *et al*. Effects of Anastomotic Posterior Urethroplasty (Simple or Complex) on Erectile Function: a Prospective Study. Urol J, 2018. 15: 33.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29299889/

282. Koraitim, M.M. Predictors of erectile dysfunction post pelvic fracture urethral injuries: a multivariate analysis. Urology, 2013. 81: 1081.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23465164/
283. Brandes, S.B., *et al*. External genitalia gunshot wounds: a ten-year experience with fifty-six cases. J Trauma, 1995. 39: 266.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7674395/
284. McCormick, C.S., *et al*. Male genital trauma at a level 1 trauma center. World J Urol, 2020.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32077992/
285. Monga, M., *et al*. Testicular Trauma. Adolesc Med, 1996. 7: 141.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10359963/
286. Frauscher, F., *et al*. US findings in the scrotum of extreme mountain bikers. Radiology, 2001. 219: 427.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11323467/
287. de Peretti, F., *et al*. [Fuel tanks of motorcycles. Role in severe trauma of the pelvis]. Presse Med, 1993. 22: 61.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8493205/
288. Herrmann, B., *et al*. Genital injuries in prepubertal girls from inline skating accidents. Pediatrics, 2002. 110: e16.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12165615/
289. Lawson, J.S., *et al*. Catastrophic injuries to the eyes and testicles in footballers. Med J Aust, 1995. 163: 242.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7565208/
290. Grigorian, A., *et al*. National analysis of testicular and scrotal trauma in the USA. Res Rep Urol, 2018. 10: 51.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30128306/
291. Maxwell, B.G., *et al*. National patterns of injury and outcomes of gunshot wounds to the penis: A Trauma Quality Programs retrospective cohort analysis. Acute Med Surg, 2021. 8: e636.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33747534/
292. Gaspar, S.S., *et al*. Sexual Urological Emergencies. Sexual Medicine Reviews, 2015. 3: 93.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27784550/
293. Forrester, M.B. Penis Ring Injuries Treated at Emergency Departments. J Sex Marital Ther, 2021: 1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33734034/
294. Amer, T., *et al*. Penile Fracture: A Meta-Analysis. Urol Int, 2016. 96: 315.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26953932/
295. Christian-Miller, N., *et al*. Risk factors for penile fracture compared with a surgical control cohort in the United States: the role of substance abuse. Asian J Androl, 2021. 23: 236.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33243961/
296. Haas, C.A., *et al*. Penile fracture and testicular rupture. World J Urol, 1999. 17: 101.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10367369/
297. Barros, R., *et al*. Lessons learned after 20 years' experience with penile fracture. Int Braz J Urol, 2020. 46: 409.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32167705/
298. Nicolaisen, G.S., *et al*. Rupture of the corpus cavernosum: surgical management. J Urol, 1983. 130: 917.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6632099/
299. Tsang, T., *et al*. Penile fracture with urethral injury. J Urol, 1992. 147: 466.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1732623/
300. De Luca, F., *et al*. Functional outcomes following immediate repair of penile fracture: a tertiary referral centre experience with 76 consecutive patients. Scand J Urol, 2017. 51: 170.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28125311/
301. McGregor, M.J., *et al*. Sexual assault forensic medical examination: is evidence related to successful prosecution? Ann Emerg Med, 2002. 39: 639.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12023707/
302. Phonsombat, S., *et al*. Penetrating external genital trauma: a 30-year single institution experience. J Urol, 2008. 180: 192.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18499189/
303. Selikowitz, S.M. Penetrating high-velocity genitourinary injuries. Part I. Statistics mechanisms, and renal wounds. Urology, 1977. 9: 371.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/855062/

304. Hudak, S.J., *et al*. Operative management of wartime genitourinary injuries at Balad Air Force Theater Hospital, 2005 to 2008. J Urol, 2009. 182: 180.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19450817/
305. Cass, A.S., *et al*. Bilateral testicular injury from external trauma. J Urol, 1988. 140: 1435.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3193512/
306. McAninch, J.W., *et al*. Major traumatic and septic genital injuries. J Trauma, 1984. 24: 291.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6368854/
307. Michielsen, D., *et al*. Burns to the genitalia and the perineum. J Urol, 1998. 159: 418.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9649253/
308. Nelius, T., *et al*. Genital piercings: diagnostic and therapeutic implications for urologists. Urology, 2011. 78: 998.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22054364/
309. Lee, J.Y., *et al*. Traumatic dislocation of testes and bladder rupture. Urology, 1992. 40: 506.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1466102/
310. Nagarajan, V.P., *et al*. Traumatic dislocation of testis. Urology, 1983. 22: 521.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6649208/
311. Pollen, J.J., *et al*. Traumatic dislocation of the testes. J Trauma, 1982. 22: 247.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7069812/
312. Shefi, S., *et al*. Traumatic testicular dislocation: a case report and review of published reports. Urology, 1999. 54: 744.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10754145/
313. Cass, A.S., *et al*. Testicular injuries. Urology, 1991. 37: 528.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2038785/
314. Wang, Z., *et al*. Diagnosis and management of testicular rupture after blunt scrotal trauma: a literature review. Int Urol Nephrol, 2016. 48: 1967.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27567912/
315. Wasko, R., *et al*. Traumatic rupture of the testicle. J Urol, 1966. 95: 721.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5935538/
316. Tchounzou, R., *et al*. Retrospective Analysis of Clinical Features, Treatment and Outcome of Coital Injuries of the Female Genital Tract Consecutive to Consensual Sexual Intercourse in the Limbe Regional Hospital. Sex Med, 2015. 3: 256.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26797059/
317. Sotto, L.S., *et al*. Perigenital hematomas; analysis of forty-seven consecutive cases. Obstet Gynecol, 1958. 12: 259.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13578292/
318. DA., H. Editorial Comment. J Urol 1998. 159: 959.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31345289/
319. Okur, H., *et al*. Genitourinary tract injuries in girls. Br J Urol, 1996. 78: 446.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8881959/
320. Goldman, H.B., *et al*. Traumatic injuries of the female external genitalia and their association with urological injuries. J Urol, 1998. 159: 956.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9474191/
321. Karadeniz, T., *et al*. Penile fracture: differential diagnosis, management and outcome. Br J Urol, 1996. 77: 279.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8800899/
322. Fedel, M., *et al*. The value of magnetic resonance imaging in the diagnosis of suspected penile fracture with atypical clinical findings. J Urol, 1996. 155: 1924.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8618289/
323. Pretorius, E.S., *et al*. MR imaging of the penis. Radiographics, 2001. 21 Spec No: S283.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11598264/
324. Uder, M., *et al*. MRI of penile fracture: diagnosis and therapeutic follow-up. Eur Radiol, 2002. 12: 113.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11868085/
325. Buckley, J.C., *et al*. Diagnosis and management of testicular ruptures. Urol Clin North Am, 2006. 33: 111.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16488285/
326. Andipa, E., *et al*. Magnetic resonance imaging and ultrasound evaluation of penile and testicular masses. World J Urol, 2004. 22: 382.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15300391/

327. Corrales, J.G., *et al*. Accuracy of ultrasound diagnosis after blunt testicular trauma. J Urol, 1993. 150: 1834.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8080482/
328. Fournier, G.R., Jr., *et al*. Scrotal ultrasonography and the management of testicular trauma. Urol Clin North Am, 1989. 16: 377.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2652862/
329. Kratzik, C., *et al*. Has ultrasound influenced the therapy concept of blunt scrotal trauma? J Urol, 1989. 142: 1243.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2681835/
330. Martinez-Pineiro, L., Jr., *et al*. Value of testicular ultrasound in the evaluation of blunt scrotal trauma without haematocele. Br J Urol, 1992. 69: 286.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1568102/
331. Micallef, M., *et al*. Ultrasound features of blunt testicular injury. Injury, 2001. 32: 23.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11164397/
332. Mulhall, J.P., *et al*. Emergency management of blunt testicular trauma. Acad Emerg Med, 1995. 2: 639.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8521212/
333. Patil, M.G., *et al*. The value of ultrasound in the evaluation of patients with blunt scrotal trauma. Injury, 1994. 25: 177.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8168890/
334. Churukanti, G.R., *et al*. Role of Ultrasonography for Testicular Injuries in Penetrating Scrotal Trauma. Urology, 2016. 95: 208.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27132505/
335. Lee, S.H., *et al*. Trauma to male genital organs: a 10-year review of 156 patients, including 118 treated by surgery. BJU Int, 2008. 101: 211.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17922859/
336. Muglia, V., *et al*. Magnetic resonance imaging of scrotal diseases: when it makes the difference. Urology, 2002. 59: 419.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11880084/
337. Talan, D.A., *et al*. Bacteriologic analysis of infected dog and cat bites. Emergency Medicine Animal Bite Infection Study Group. N Engl J Med, 1999. 340: 85.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9887159/
338. Presutti, R.J. Bite wounds. Early treatment and prophylaxis against infectious complications. Postgrad Med, 1997. 101: 243.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9126216/
339. Lewis, K.T., *et al*. Management of cat and dog bites. Am Fam Physician, 1995. 52: 479.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7625323/
340. Dreesen, D.W., *et al*. Current recommendations for the prophylaxis and treatment of rabies. Drugs, 1998. 56: 801.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9829154/
341. Anderson, C.R. Animal bites. Guidelines to current management. Postgrad Med, 1992. 92: 134.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1614928/
342. Gee, S., *et al*. on behalf of the North West Policy Group. Guidance for the Management of Human Bite Injuries. 2010.
https://webarchive.nationalarchives.gov.uk/ukgwa/20140714084352/http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1194947350692
343. Summerton, D.J., *et al*. Reconstructive surgery in penile trauma and cancer. Nat Clin Pract Urol, 2005. 2: 391.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16474736/
344. Mydlo, J.H., *et al*. Urethrography and cavernosography imaging in a small series of penile fractures: a comparison with surgical findings. Urology, 1998. 51: 616.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9586616/
345. Penbegul, N., *et al*. No evidence of depression, anxiety, and sexual dysfunction following penile fracture. Int J Impot Res, 2012. 24: 26.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21918532/
346. Kominsky, H., *et al*. Surgical reconstruction for penile fracture: a systematic review. Int J Impot Res, 2020. 32: 75.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31685943/
347. Virasoro, R., *et al*. Penile Amputation: Cosmetic and Functional Results. Sexual Medicine Reviews, 2015. 3: 214.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27784611/

348. Babaei, A.R., *et al*. Penile replantation, science or myth? A systematic review. Urol J, 2007. 4: 62.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17701923/
349. Koller, C.R., *et al*. Self-Induced Trauma to the Genitalia: a Review of the Literature and Management Schemes. Curr Urol Rep, 2021. 22: 18.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33534050/
350. Tiguert, R., *et al*. Management of shotgun injuries to the pelvis and lower genitourinary system. Urology, 2000. 55: 193.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10688077/
351. Altarac, S. Management of 53 cases of testicular trauma. Eur Urol, 1994. 25: 119.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8137851/
352. Cass, A.S., *et al*. Value of early operation in blunt testicular contusion with hematocele. J Urol, 1988. 139: 746.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3352037/
353. Altarac, S. A case of testicle replantation. J Urol, 1993. 150: 1507.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8411440/
354. Sharma, G., *et al*. Sexual function outcomes and risk factors of erectile dysfunction after surgical repair of penile fracture. Turk J Urol, 2021. 47: 106.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33052833/
355. Bozzini, G., *et al*. Delaying Surgical Treatment of Penile Fracture Results in Poor Functional Outcomes: Results from a Large Retrospective Multicenter European Study. Eur Urol Focus, 2018. 4: 106.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28753754/
356. Orvis, B.R., *et al*. Penile rupture. Urol Clin North Am, 1989. 16: 369.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2652861/
357. Etabbal, A.M., *et al*. War-related penile injuries in Libya: Single-institution experience. Arab J Urol, 2018. 16: 250.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29892491/
358. Starmer, B.Z., *et al*. Considerations in fertility preservation in cases of testicular trauma. BJU International, 2018. 121: 466.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29164757/

6. ÇIKAR ÇATIŞMASI

All members of the Urological Trauma Guidelines working group have provided disclosure statements of all relationships that they have that might be perceived as a potential source of a conflict of interest. This information is publicly accessible through the European Association of Urology website: http://uroweb.org/guideline. This guidelines document was developed with the financial support of the European Association of Urology. No external sources of funding and support have been involved. The EAU is a non-profit organisation and funding is limited to administrative assistance and travel and meeting expenses. No honoraria or other reimbursements have been provided.

7. KAYNAK BİLGİLERİ

The format in which to cite the EAU Guidelines will vary depending on the style guide of the journal in which the citation appears. Accordingly, the number of authors or whether, for instance, to include the publisher, location, or an ISBN number may vary.

The compilation of the complete Guidelines should be referenced as:
EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam March 2022. ISBN 978-94-92671-16-5.

If a publisher and/or location is required, include:
EAU Guidelines Office, Arnhem, the Netherlands. http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/

References to individual guidelines should be structured in the following way:
Contributors' names. Title of resource. Publication type. ISBN. Publisher and publisher location, year.